

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

VELCADE 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 1 mg ta' bortezumib (bħala mannitol boronic ester).

Wara li jiġi rrikostitwit, 1 ml tas-soluzzjoni għall-injezzjoni ġol-vina jkun fih 1 mg ta' bortezumib.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Ċappa jew trab minn abjad sa offwajt.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

VELCADE huwa indikat biex jingħata bħala trattament wahdu jew f'kombinazzjoni ma' pegylated liposomal doxorubicin jew dexamethasone għal pazjenti adulti b'majeloma multipla progressiva li ngħataw mill-inqas terapija wahda qabel u li digà kellhom jew mhux eliġibbli għal trapjant ta' ċelluli steminali ematopojetici.

VELCADE flimkien ma' melphalan u prednisone huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li qatt ma kienet ittrattata qabel u li mhumiex elegibbli għal doża għolja ta' kimoterapija bi trapjant ta' ċelluli steminali ematopojetici.

VELCADE flimkien ma' dexamethasone, jew b'dexamethasone u thalidomide, huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li qatt ma kienet ittrattata qabel u li mhumiex elegibbli għal doża għolja ta' kimoterapija bi trapjant ta' ċelluli steminali ematopojetici.

VELCADE flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma taċ-ċellula mantle li qatt ma kienet ittrattata qabel li mhumiex addattati għal trapjant taċ-ċellula steminali ematopojetika.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'VELCADE għandu jinbeda taht is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fit-trattament ta' pazjenti bil-kanċer, madankollu VELCADE jista' jingħata minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fl-użu ta' sustanzi kimoterapewtiċi. VELCADE għandu jiġi rrikostitwit minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa (ara sezzjoni 6.6).

Pożoloġija għal trattament ta' majeloma multipla progressiva (għall-pazjenti li jkunu rċevew tal-anqas terapija wahda qabel)

Monoterapija

VELCADE 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jingħata permezz ta' injezzjoni ġol-vina fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem darbtejn fil-ġimgħa għal ġimagħtejn fil-jiem 1, 4, 8, u 11 f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum. Dan il-perjodu ta' 3 ġimgħat jiġi kkunsidrat bħala ċiklu ta' trattament.

Huwa rakkomandat li pazjenti jirċievu żewġ ċikli ta' VELCADE wara l-konferma ta' rispons komplut. Huwa rakkomandat ukoll li pazjenti li jkollhom rispons imma li ma jkollhomx fejqan shiħ mill-marda jirċievu 8 ċikli ohra ta' trattament b'VELCADE. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn doża u ohra ta' VELCADE.

Bidliet fid-doża waqt it-trattament u meta t-trattament jerga' jinbeda bħala monoterapija

It-trattament b'VELCADE jrid jieqaf mill-bidu jekk ikun hemm xi tossiċitajiet mhux ematoloġiċi ta' Grad 3 jew kwalunkwe tossiċitajiet ematoloġiċi ta' Grad 4, hliet għan-newropatija kif imfisser hawn taħt (ara wkoll sezzjoni 4.4). Meta s-sintomi tat-tossiċità jkunu marru, it-trattament b'VELCADE jista' jerga' jibda jingħata b'doża mnaqqsa b'25% (1.3 mg/m² imnaqqsa għal 1.0 mg/m²; 1.0 mg/m² imnaqqsa għal 0.7 mg/m²). Jekk it-tossiċità ma tmurx jew jekk terġa' tidher bl-iċken doża, għandu jiġi kkunsidrat li ma jtkompliex it-trattament b'VELCADE sakemm il-benefiċċji tat-trattament ma jkunux jegħlbu b'mod ċar ir-riskji.

Ugħigh newropatiku u/jew newropatija periferali

Pazjenti li jkollhom ugħigh newropatiku u/jew newropatija periferali relatati ma' bortezomib għandhom ikunu ttrattati skont Tabella 1 (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti li kellhom newropatija qawwija minn qabel jistgħu jiġu ttrattati b'VELCADE wara li jiġu evalwati sew ir-riskji u l-benefiċċji.

Tabella 1: Bidliet rakkomandati fil-pożoloġija għal newropatija marbuta ma' bortezomib*

Severità tan-newropatija	Bidla fil-pożoloġija
Grad 1 (dghufijaasintomatiku: telf fir-riflessi profondi tal-kordi muskolari jew parestesija) bla ugħigh jew telfien ta' funzjoni	L-ebda bidla
Grad 1 bl-ugħigh jew Grad 2 sintomi moderati: li jirringu l-Attivitajiet strumentali tal-Ħajja ta' Kuljum (ADL – Activities of Daily Living)**	Naqqas VELCADE għal 1.0 mg/m ² jew Ibdel l-iskeda ta' trattament ta' VELCADE għal 1.3 mg/m ² darba fil-gimgha
Grad 2 bl-ugħigh jew Grad 3 (sintomi severi: jillimitaw lill-persuna milli tieħu hsiieb lilha nnifisha fl-ADL***)	Waqaf it-trattament b'VELCADE sakemm is-sintomi tat-tossiċità jgħaddu. Meta t-tossiċità tgħaddi erga' ibda t-trattament b'VELCADE u naqqas id-doża għal 0.7 mg/m ² darba fil-gimgha.
Grad 4 (konsegwenzi li jistgħu jkunu ta' thedida għall-ħajja; intervent urġenti indikat) u/jew newropatija awtonomika	Waqaf VELCADE

* Ibbazati fuq bidliet fil-pożoloġija fi studji ta' Fażi II u III ta' majeloma multipla u fl-esperjenza wara t-tqeghid fis-suq. Il-gradazzjoni hi bazata fuq l-NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0.

** *ADL strumentali*: jirreferi għall-preparazzjoni ta' ikljet, ix-xiri ta' oġġetti tal-ikel jew ilbies, l-użu ta' telefown, il-ġestjoni ta' flus, eċċ.

*** *Il-persuna tieħu hsiieb lilha nnifisha fl-ADL*: jirreferi għal meta l-persuna stess kapaċi tinhasel, tilbes u tinza, titma lilha nnifisha, tuża t-tojlit, tieħu prodotti mediċinali u mhix toqgħod fis-sodda.

Terapija ta' kombinazzjoni b'pegylated liposomal doxorubicin

VELCADE 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jingħata bħala injezzjoni ġol-vina fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m² erja tas-superfiċje tal-ġisem darbtejn fil-gimgha għal ġimagħtejn fil-jiem 1, 4, 8 u 11 f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum. Dan il-perijodu ta' 3 gimghat huwa kkunsidrat bħala ċiklu ta' trattament. Tal-anqas 72 siegħa għandhom jgħaddu bejn doži konsekuttivi ta' VELCADE. Pegylated liposomal doxorubicin jiġi amministrat f'doża ta' 30 mg/m² fil-Jum 4 taċ-ċiklu ta' trattament ta' VELCADE bħala infużjoni ta' siegħa ġol-vina amministrata wara l-injezzjoni ta' VELCADE.

Sa 8 ċikli ta' din it-terapija ta' kombinazzjoni jistgħu jiġu amministrati kemm-il darba l-kundizzjoni fil-pazjent ma progressatx u trattament jiġi t-tollerat. Pazjenti li jiksbu rispons komplut jistgħu jkomplu bit-trattament għal tal-anqas 2 ċikli wara l-ewwel evidenza ta' rispons komplut, anke jekk dan jirrikjedi trattament għal aktar minn 8 ċikli. Pazjenti li l-livell tagħhom ta' paraproteina jibqa' jonqos wara 8 ċikli jistgħu jkomplu wkoll sakemm jittolleraw it- -trattament u jibqgħu jirrispondu.

Għal informazzjoni addizzjonali rigward pegylated liposomal doxorubicin, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott korrispondenti.

Kombinazzjoni ma' dexamethasone

VELCADE 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jiġi mogħti permezz ta' injezzjoni ġol-vina fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m² erja tas-superfiċje tal-ġisem darbtejn fil-ġimgħa għal ġimgħatejn fil-jiem 1, 4, 8 u 11 f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum. Dan il-perijodu ta' 3 ġimgħat huwa kkonsidrat bħala ċiklu ta' trattament. Tal-anqas 72 siegħa għandhom jgħaddu bejn doži konsekuttivi ta' VELCADE.

Dexamethasone għandu jiġi amministrat mill-ħalq f'doża ta' 20 mg fil-jiem 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, u 12 tat-trattament taċ-ċiklu ta' VELCADE.

Pazjenti li jiksbu rispons jew marda stabbli wara 4 ċikli ta' din it-terapija ta' kombinazzjoni jistgħu jibqgħu jirċievu l-istess kombinazzjoni għal massimu ta' 4 ċikli addizzjonali oħra.

Għal informazzjoni addizzjonali rigward dexamethasone, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott korrispondenti.

Aġġustamenti fid-doża għal terapija ta' kombinazzjoni għal pazjenti b'majeloma multipla progressiva

Għal aġġustamenti fid-doża ta' VELCADE għal terapija ta' kombinazzjoni segwi l-linji gwida għal modifikazzjoni tad-doża deskritta taħt il-monoterapija hawn fuq.

Požoloġija għal pazjenti b'majeloma multipla li ma' gietx trattata qabel u mhix eliġibbli għal trapjant b'celluli steminali ematopojetici

Terapija ta' kombinazzjoni b'melphalan u prednisolone

VELCADE 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jingħata permezz ta' injezzjoni fil-vina flimkien ma' melphalan mill-ħalq u prednisone mill-ħalq kif muri f'Tabella 2. Perjodu ta' 6 ġimgħat huwa kkonsidrat bħala ċiklu ta' trattament. Fiċ-Ċikli 1-4, VELCADE jingħata darbtejn fil-ġimgħa fil-jiem 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 u 32. Fiċ-Ċikli 5-9, VELCADE jingħata darba fil-ġimgħa fil-jiem 1, 8, 22 u 29. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn doži konsekuttivi ta' VELCADE.

Kemm melphalan kif ukoll prednisone għandhom jingħataw mill-ħalq fil-ġranet 1, 2, 3 u 4 tal-ewwel ġimgħa ta' kull ċiklu ta' trattament ta' VELCADE.

Disa' ċikli ta' trattament ta' VELCADE huma amministrati.

Tabella 2: Požoloġija rakkommandata għal VELCADE flimkien ma' melphalan u prednisone

VELCADE darbtejn fil-ġimgħa (ċikli 1-4)												
Ġimgħa	1				2		3	4		5		6
Vc (1.3 mg/m ²)	Jum 1	--	--	Jum 4	Jum 8	Jum 11	perjodu ta' mistrieh	Jum 22	Jum 25	Jum 29	Jum 32	perjodu ta' mistrieh
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Jum 1	Jum 2	Jum 3	Jum 4	--	--	perjodu ta' mistrieh	--	--	--	--	perjodu ta' mistrieh

VELCADE darba fil-ġimgħa (ċikli 5-9)												
Ġimgħa	1				2	3	4	5	6			
Vc (1.3 mg/m ²)	Jum 1	--	--	--	Jum 8	perjodu ta' mistrieh	Jum 22	Jum 29	perjodu ta' mistrieh			
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Jum 1	Jum 2	Jum 3	Jum 4	--	perjodu ta' mistrieh	--	--	perjodu ta' mistrieh			

Vc = VELCADE; M = melphalan, P = prednisone

Aġġustamenti fid-doża waqt it-trattament u trattament li jinbeda mill-ġdid għal terapija mhallta b'melphalan u prednisolone

Qabel ma jinbeda ċiklu ġdid ta' terapija:

- L-għadd tal-plejtlits għandu jkun ta' $\geq 70 \times 10^9/l$ u l-għadd assolut ta' newtrofili għandu jkun $\geq 1.0 \times 10^9/l$
- Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi għandhom jkunu naqsu għal Grad 1 jew għal-linja baži

Tabella 3: Modifikazzjonijiet fil-pożoloġija waqt ċikli sussegwenti ta' terapija b'VELCADE flimkien ma' melphalan u prednisolone

Tossiċità	Modifikazzjoni fil-pożoloġija jew dewmien
<i>Tossiċità ematoloġika waqt ċiklu</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Jekk tiġi osservata newtropenija jew tromboċitopenija ta' grad 4 li tiegħu fit-tul, jew tiġi osservata tromboċitopenija bil-fsada fiċ-ċiklu ta' qabel 	Ikkunsidra tnaqqis ta' 25% mid-doża ta' melphalan fiċ-ċiklu li jmiss.
<ul style="list-style-type: none"> Jekk l-għadd tal-plejtlits ikun $\leq 30 \times 10^9/l$ jew l-ANC ikun $\leq 0.75 \times 10^9/l$ fil-jum meta jkun jmiss doża ta' VELCADE (sakemm ma jkunx l-1 jum) 	It-trattament b'VELCADE m'għandux jingħata
<ul style="list-style-type: none"> Jekk hafna mid-doži ta' VELCADE f'ċiklu ma jingħatawx (≥ 3 doži waqt l-għoti ta' darbtejn fil-gimġha jew ≥ 2 doži waqt l-għoti ta' darba fil-gimġha) 	Id-doża ta' VELCADE għandha titnaqqas b'livell 1 ta' doża (minn 1.3 mg/m ² għal 1 mg/m ² , jew minn 1 mg/m ² għal 0.7 mg/m ²)
<i>Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi ta' grad ≥ 3</i>	Terapija b'VELCADE għandha titwaqqaf sakemm is-sintomi tat-tossiċità jkunu naqsu għal Grad 1 jew għal-linja bażi. Imbagħad VELCADE jista' jerga' jinbada bi tnaqqis ta' livell 1 tad-doża (minn 1.3 mg/m ² għal 1 mg/m ² , jew minn 1 mg/m ² għal 0.7 mg/m ²). Għal uġiġh newropatiku relatat ma' VELCADE u/jew newropatija periferali, waqqaf u/jew immodifika VELCADE kif deskritt f'Tabella 1.

Għal aktar informazzjoni dwar melphalan u prednisone, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tagħhom.

Pożoloġija għal pazjenti b'majeloma multipla li ma gietx trattata qabel u eliġibbli għal trapjant b'ċelluli steminali ematopojetici (terapija ta' induzzjoni)

Terapija ta' kombinazzjoni ma' dexamethasone

VELCADE 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jingħata permezz ta' injezzjoni fil-vina fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m² erja tas-superfiċje tal-gisem darbtejn fil-gimġha għal gimagħtejn fil-jiem 1, 4, 8 u 11 f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum. Dan il-perjodu ta' 3 gimġhat hu konsidrat ċiklu ta' trattament. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn doża u oħra ta' VELCADE
Dexamethasone jingħata mill-halq f'doża ta' 40 mg fil-jiem 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, u 11 taċ-ċiklu ta' trattament ta' VELCADE.

Erba' ċikli ta' trattament ta' din it-terapija ta' kombinazzjoni għandhom jiġu mogħtija.

Terapija ta' kombinazzjoni ma' dexamethasone u thalidomide

VELCADE 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jingħata permezz ta' injezzjoni fil-vina fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m² erja tas-superfiċje tal-gisem darbtejn fil-gimġha għal gimagħtejn fil-jiem 1, 4, 8 u 11 f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum. Dan il-perjodu ta' 4 gimġhat hu konsidrat ċiklu ta' trattament. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn doża u oħra ta' VELCADE.

Dexamethasone jingħata mill-halq f'doża ta' 40 mg fil-jiem 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, u 11, taċ-ċiklu ta' trattament ta' VELCADE.

Thalidomide jingħata mill-halq f'doża ta' 50 mg kuljum fil-jiem 1-14 u jekk jiġi tolerat id-doża għandha tiżdied għal 100 mg fil-jiem 15-28, u wara dan tista' tiżdied aktar għal 200 mg kuljum minn ċiklu 2 (ara Tabella 4).

Erba' ċikli ta' trattament ta' din il-kombinazzjoni għandhom jingħataw. Huwa rakkomandat li pazjenti b'tal-anqas rispons parzjali jirċievu 2 ċikli addizzjonali.

Tabella 4: Pożoloġija għal terapija kombinata b'Velcade għal pazjenti b'majeloma multipla li ma kienux ġew ittrattati qabel eliġibbli għal trapjant b'ċelluli steminali ematopojetici

Vc+Dx	Ċikli 1 sa 4
-------	--------------

	Ġimgħa	1	2	3	
	Vc (1.3 mg/m ²)	Jum 1, 4	Jum 8, 11	Perjodu ta' Serħan	
	Dx 40 mg	Jum1, 2, 3, 4	Jum 8, 9, 10, 11	-	
Vc+ Dx+T	Ċiklu 1				
	Ġimgħa	1	2	3	4
	Vc (1.3 mg/m ²)	Jum 1, 4	Jum 8, 11	Perjodu ta' serħan	Perjodu ta' serħan
	T 50 mg	Kuljum	Kuljum	-	-
	T 100 mg ^a	-	-	Kuljum	Kuljum
	Dx 40 mg	Jum1, 2, 3, 4	Jum 8, 9, 10, 11	-	-
	Ċikli 2 to 4^b				
	Vc (1.3 mg/m ²)	Jum 1, 4	Jum 8, 11	Perjodu ta' serħan	Perjodu ta' serħan
	T 200 mg ^a	Kuljum	Kuljum	Kuljum	Kuljum
	Dx 40 mg	Jum1, 2, 3, 4	Jum 8, 9, 10, 11	-	-

Vc=VELCADE; Dx=dexamethasone; T=thalidomide

^a Id-doża ta' thalidomide tiżdied għal 100 mg minn ġimgħa 3 ta' Ċiklu 1 biss kemm-il darba d-doża ta' 50 mg tkun ittolerata u għal 200 mg minn ċiklu 2 'il-quddiem jekk id-doża ta' 100 mg hija ttolerata.

^b Sa 6 ċikli jistgħu jingħataw lil pazjenti li jiksbu tal-anqas rispons parzjali wara 4 ċikli

Agġustamenti fid-dożaġġ ta' pazjenti eligibbli għal trapjant

Għal agġustamenti fid-dożaġġ ta' VELCADE, għandhom jiġu segwiti l-linji gwida għall-modifikazzjonijiet fid-doża deskritti għall-monoterapija.

Barra minn hekk, meta VELCADE jingħata flimkien ma' prodotti kimoterapewtiċi oħra, tnaqqis fid-doża xierqa ta' dawn il-prodotti għandha tiġi kkonsiderata f'każ ta' tossiċitajiet skont ir-rakkomandazzjonijiet fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott.

Požoloġija għal pazjenti b'limfoma taċ-ċellula mantle (MCL - mantle cell lymphoma) li qatt ma kienet ittrattata qabel

Terapija ta' kombinazzjoni ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone (VcR-CAP)
VELCADE 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jingħata permezz ta' injezzjoni fil-vini bid-doża rrakkomandata ta' 1.3 mg/m² ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem darbtejn fil-ġimgħa għal ġimgħatejn fil-jiem 1, 4, 8, u 11, segwit minn perjodu ta' mistireħ ta' 10 jiem fil-jiem 12-21. Dan il-perjodu ta' 3 ġimgħat huwa meqjus bħala ċiklu ta' trattament. Huma rrakkomandati sitt ċikli ta' VELCADE, għalkemm għall-pazjenti b'rispons iddokumentat għall-ewwel darba fiċ-ċiklu 6, jistgħu jingħataw żewġ ċikli addizzjonali ta' VELCADE. Għandhom jgħaddu mill-inqas 72 siegħa bejn żewġ dozi konsekuttivi ta' VELCADE.

Il-prodotti mediċinali li ġejjin jingħataw fil-jum 1 ta' kull waħda miċ-ċikli ta' trattament ta' 3 ġimgħat ta' VELCADE bħala infużjonijiet fil-vina: rituximab b'doża ta' 375 mg/m², cyclophosphamide b'doża ta' 750 mg/m² u doxorubicin b'doża ta' 50 mg/m².

Prednisone jingħata mill-ħalq b'doża ta' 100 mg/m² fil-jiem 1, 2, 3, 4 u 5 ta' kull waħda miċ-ċikli ta' trattament b'VELCADE.

Agġustamenti fid-doża waqt it-trattament għall-pazjenti b'limfoma taċ-ċellula mantle li qatt ma kienet ittrattata qabel

Qabel wieħed jibda ċiklu ġdid ta' terapija:

- L-għadd tal-plejtlits għandu jkun $\geq 100,000$ ċellula/ μ L u l-għadd assolut tan-newtrofili (ANC - absolute neutrophils count) għandu jkun $\geq 1,500$ ċellula/ μ L
- L-għadd tal-plejtlits għandu jkun $\geq 75,000$ ċellula/ μ L f'pazjenti li għandhom infiltrazzjoni fil-mudullun tal-għadam jew sekwestru tal-frixa
- L-emoglobina ≥ 8 g/dL
- It-tossiċitajiet mhux ematoloġiċi għandhom ikunu niżlu għal Grad 1 jew għal-linja bażi.

It-trattament b'VELCADE għandu jitwaqqaf mal-bidu ta' kwalunkwe tossiċitajiet mhux ematoloġiċi (minbarra newropatija) ta' \geq Grad 3 marbuta ma' VELCADE jew tossiċitajiet ematoloġiċi ta' \geq Grad 3 (ara wkoll sezzjoni 4.4). Għal agġustamenti fid-doża, ara Tabella 5 taħt.

Fatturi stimulant tal-kolonja ta' granulociti jistgħu jingħataw għal tossiċità ematoloġika skont il-prattika lokali standard. L-użu profilattiku ta' fatturi stimulant tal-kolonja ta' granulociti għandu jitqies f'każ ta' dewmien ripetut fl-għoti taċ-ċikli. Trasfużjoni tal-plejtlits għat-trattament ta' tromboċitopenija għandha titqies meta tkun adattata b'mod kliniku.

Tabella 5: *Aggustamenti fid-doża waqt it-trattament għall-pazjenti b'limfoma taċ-ċellula mantle li qatt ma kienet ittrattata qabel*

Tossiċità	Modifikazzjoni jew dewmien fil-pożoloġija
<i>Tossiċità ematoloġika</i>	
<ul style="list-style-type: none"> newtropenija bid-deni \geq Grad 3, newtropenija ta' Grad 4 li dduw aktar minn 7 ijiem, u għadd taċ-ċelluli ta' $< 10,000$ ċellula/μL 	Terapija b'VELCADE m'għandhiex tingħata sa ġimagħtejn sakemm il-pazjent ikollu ANC ta' ≥ 750 ċellula/ μ L u għadd tal-plejtlits ta' $\geq 25,000$ ċellula/ μ L. <ul style="list-style-type: none"> Jekk, wara li ma jkunx ingħata VELCADE, it-tossiċità ma tgħaddix, kif iddefinit fuq, allura VELCADE għandu jitwaqqaf. Jekk it-tossiċità tgħaddi i.e. il-pazjent ikollu ANC ta' ≥ 750 ċellula/μL u għadd tal-plejtlits ta' $\geq 25,000$ ċellula/μL, VELCADE jista' jerga' jinbada mill-ġdid bid-doża mnaqqsa b'livell wiehed ta' doża (minn 1.3 mg/m^2 għal 1 mg/m^2, jew minn 1 mg/m^2 għal 0.7 mg/m^2).
<ul style="list-style-type: none"> Jekk l-għadd tal-plejtlits ikun $< 25,000$ ċellula/μL. jew l-ANC ikun < 750 ċellula/μL f'gurnata ta' għoti ta' doża ta' VELCADE (hlief fil-Jum 1 ta' kull ċiklu) 	It-terapija b'VELCADE m'għandhiex tingħata
<i>Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi ta' Grad ≥ 3 meqjusa li huma marbuta ma' VELCADE</i>	Terapija b'VELCADE m'għandhiex tingħata sakemm is-sintomi ta' tossiċità jgħaddu għal Grad 2 jew aħjar. Imbagħad, VELCADE jista' jinbada mill-ġdid bid-doża mnaqqsa b'livell wiehed ta' doża (minn 1.3 mg/ m^2 għal 1 mg/ m^2 , jew minn 1 mg/ m^2 għal 0.7 mg/ m^2). Għal uġiġh newropatiku u/jew newropatija periferali marbuta ma' VELCADE, tagħtix u/jew immodifika d-doża ta' VELCADE kif spjegat f'Tabella 1.

Barra dan, meta VELCADE jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi ohra, f'każ ta' tossiċitajiet, għandu jitqies tnaqqis xieraq fid-doża għal dawn il-prodotti mediċinali, skont ir-rakkomadazzjonijiet fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott rispettiv.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

M'hemmx evidenza li tindika li hemm bżonn ta' bidliet fid-doża f'pazjenti b'majeloma multipla jew b'limfoma taċ-ċellula mantle li għandhom aktar minn 65 sena.

Ma sarux studji dwar l-użu ta' VELCADE f'pazjenti anzjani b'majeloma multipla li ma ġewx ittrattati qabel u li huma eliġibbli għal doża għolja ta' kimoterapija flimkien ma' trapjant ta' ċelluli ematopojetiči steminali. Għalhekk l-ebda rakkomadazzjoni dwar id-doża ma tista' ssir f'din il-popolazzjoni.

Fi studju f'pazjenti b'limfoma taċ-ċellula mantle li qatt ma kienet ittrattata qabel, 42.9% u 10.4% tal-pazjenti esposti għal VELCADE kienu fil-firxa ta' età bejn 65-74 sena u ≥ 75 sena, rispettivament. F'pazjenti li kellhom ≥ 75 sena, iż-żewġ skedi ta' trattament, VcR-CAP kif ukoll R-CHOP, kienu ttollerati inqas (ara sezzjoni 4.8).

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif ma jehtigux aġġustament fid-doża u għandhom jigu ttrattati skont id-doża rakkomandata. Pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied għandhom jinbdew fuq VELCADE bid-doża mnaqqsa ta' 0.7 mg/m² f'kull injezzjoni waqt l-ewwel ċiklu ta' trattament, u sussegwentement tista' tiġi kkunsidrata żieda sa doża ta' 1.0 mg/m² jew aktar tnaqqis sa doża ta' 0.5 mg/m² fuq bażi tat-tollerabilità tal-pazjent (ara Tabella 6 u sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Tabella 6: Tibdil rakomandat għad-doża tal-bidu ta' VELCADE f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Grad ta' indeboliment tal-fwied*	Livell tal-bilirubin	Livelli SGOT (AST)	Tibdil tad-doża tal-bidu
Ħafif	≤1.0x ULN	> ULN	L-ebda tibdil
	> 1.0x–1.5x ULN	Kwalunkwe	L-ebda tibdil
Moderat	> 1.5x–3x ULN	Kwalunkwe	Naqqas id-doża ta' VELCADE għal 0.7 mg/m ² fl-ewwel ċiklu ta' trattament. Ikkunsidra żieda sa doża ta' 1.0 mg/m ² jew aktar tnaqqis sa doża ta' 0.5 mg/m ² f'ċikli sussegwenti fuq bażi tat-tolleranza tal-pazjent.
Qawwi	> 3x ULN	Kwalunkwe	

Taqsiriet: SGOT = glutamic oxaloacetic transaminase fis-serum (serum glutamic oxaloacetic transaminase);

AST = aspartate aminotransferase; ULN = l-ogħla limitu tal-medda normali.

* Ibbażat fuq il-klassifikazzjoni ta' kategoriji ta' indeboliment tal-fwied (ħafif, moderat, qawwi) tal-Grupp ta' Hidma ta' Disfunzjoni tal-Organu NCI.

Indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetika ta' bortezomib mhijiex influwenzata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif sa moderat (Tneħħija tal-Kreatinina [CrCL] > 20 ml/min/1.73 m²); għalhekk, aġġustamenti tad-doża mhumiex meħtieġa għal dawn il-pazjenti. Mhuwiex magħruf jekk il-farmakokinetika ta' bortezomib hijiex influwenzata f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliewi li mhumiex qegħdin fuq id-dijalisi (CrCL < 20 ml/min/1.73 m²). Minħabba li d-dijalisi tista' tnaqqas il-koncentrazzjonijiet ta' bortezomib, VELCADE għandu jingħata wara l-proċedura tad-dijalisi (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' VELCADE fit-tfal li għadhom m'għalqux 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). *Data* disponibbli attwalment hija deskritta fis-sezzjoni 5.1 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

VELCADE 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa disponibbli għal għoti ġol-vina biss.

VELCADE 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa disponibbli wkoll għal għoti ġol-vini jew għal għoti taħt il-ġidla.

VELCADE m'għandux jingħata minn rotot oħra. L-għoti ġot-teka kkaġuna l-mewt.

Injezzjoni ġol-vina

VELCADE 1mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa għal użu ġol-vina biss. Is-soluzzjoni rikostitwita tingħata bħala injezzjoni f'daqqa ġol-vina fi 3-5 sekondi minn kateter periferali jew ċentrali ġol-vina segwita bi flaxx ta' soluzzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni ta' sodium chloride. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn doži konsekuttivi ta' VELCADE.

Meta VELCADE jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra, irreferi għas-Sommarju tal-Karattersistiċi tal-Prodott ta' dawn il-prodotti għal istruzzjonijiet dwar l-għoti.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għal boron jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Mard pulmonari u perikardjali akut diffuż u infiltrattiv.

Meta VELCADE jingħata f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra, irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal kontraindikazzjonijiet addizzjonali.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Meta VELCADE jingħata f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra, is-Sommarji tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' dawn il- prodotti mediċinali l-oħra għandhom jiġu kkonsultati qabel ma jibda jingħata t-trattament b'VELCADE. Meta jintuża thalidomide attenzjoni partikolari għal testijiet ta' tqala u rekwiżiti ta' prevenzjoni hija meħtieġa (ara sezzjoni 4.6).

Għoti ġot-teka

Kien hemm każijiet li rriżultaw f'mewt meta VELCADE ngħata ġot-teka mhux apposta. VELCADE 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa għal użu ġol-vina biss, waqt li VELCADE 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa għal użu ġol-vina u għal taħt il-ġilda. M'għandux jingħata VELCADE ġot-teka.

Tossiċità gastrointestinali

Tossiċità gastro-intestinali, li tinkludi nawsja, dijarea, rimettar u stitikezza huma komuni ħafna waqt trattament b'VELCADE. Ġew irrappurtati każijiet b'mod mhux komuni ta' imblukkar tal-musrana (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, pazjenti li jkollhom stitikezza għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa.

Tossiċità ematoloġika

It-trattament b'VELCADE b'mod komuni ħafna tiġi assoċjata ma' tossiċitajiet ematoloġiċi (tromboċitopenija, newtropenija u anemija). Fi studji f'pazjenti b'majeloma multipla li rkadiet li giet ittrattata b'VELCADE u f'pazjenti b'MCL li qatt ma kienet ittrattata qabel li giet ittrattata b'VELCADE flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (VcR-CAP), waħda mill-iktar tossiċitajiet ematoloġiċi komuni kienet tromboċitopenija temporanja. Il-plejtlits kienu l-aktar baxxi fil-Jum 11 ta' kull ċiklu ta' trattament b'VELCADE u b'mod tipiku irkupraw sal-linja bażi saċ-ċiklu li kien immiss. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' tromboċitopenija kumulattiva. Il-medja tal-għadd l-aktar baxx tal-plejtlits mkejla kienet bejn wieħed u ieħor 40 % tal-linja bażi fl-istudji ta' majeloma multipla b'sustanza waħda u 50% fl-istudju ta' MCL. F'pazjenti b'majeloma avvanzata s-severità tat-tromboċitopenija kienet marbuta mal-għadd tal-plejtlits qabel it-trattament: għal għadd mil-linja bażi tal-plejtlits < 75,000/ μ l, 90 % ta' 21 pazjent kellhom għadd \leq 25,000/ μ l waqt l-istudju, inkluż 14 % < 10,000/ μ l; b'kuntrast, b'għadd mil-linja bażi > 75,000/ μ l, 14 % biss minn 309 pazjenti kellhom għadd \leq 25,000/ μ l waqt l-istudju.

F'pazjenti b'MCL (studju LYM-3002), kien hemm inċidenza oġhla (56.7% versus 5.8%) ta' tromboċitopenija ta' Grad \geq 3 fil-grupp ta' trattament b'VELCADE (VcR-CAP) meta mqabbla mal-grupp li ma kienx ittrattat b'VELCADE (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, u prednisone [R-CHOP]). Iż-żewġ gruppi ta' trattament kienu jixxiebhu f'dik li hija inċidenza totali ta' każijiet ta' fsada tal-grad kollha (6.3% fil-grupp ta' VcR-CAP u 5.0% fil-grupp ta' R-CHOP) kif ukoll każijiet ta' fsada ta' Grad 3 jew aktar (VcR-CAP: 4 pazjenti [1.7%]; R-CHOP: 3 pazjenti [1.2%]). Fil-grupp ta' VcR-CAP, 22.5% tal-pazjenti rċivew trasfużjonijiet tal-plejtlits meta mqabbla ma' 2.9% tal-pazjenti fil-grupp ta' R-CHOP.

Emorraġija gastrointestinali u intracerebrali, giet irrappurtata b'rabta mat-trattament b'VELCADE. Għalhekk, l-għadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat qabel kull doża ta' VELCADE. Terapija b'VELCADE għandha titwaqqaf meta l-għadd ta' plejtlits ikun < 25,000/ μ l jew, fil-każ ta' għoti flimkien ma' melphalan u prednisone, meta l-għadd tal-plejtlits ikun ta' \leq 30,000/ μ l (ara sezzjoni 4.2). Il-benefiċċju potenzjali tat-trattament għandu jiġi kkunsidrat b'reqqa mar-riskju, speċjalment fil-każ ta' tromboċitopenija moderata jew severa u l-fatturi ta' riskju għal fsad.

L-għadd sħih tad-demm (CBC) b'divrenzjar u li jinkludi l-għadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat b'mod frekwenti matul it-trattament b'VELCADE. Għandha titqies trasfuzjoni tal-plejtlits meta tkun xierqa b'mod kliniku (ara sezzjoni 4.2).

F'pazjenti b'MCL, kient osservata newtropsenja temporanja li kienet riversibbli bejn iċ-ċikli, mingħajr xhieda ta' newtropsenja kumulattiva. In-newtrofili kienu l-aktar baxxi fil-Jum 11 ta' kull ċiklu ta' trattament b'VELCADE u b'mod tipiku rkupraw għal-linja bażi saċ-ċiklu li kien imiss. Fl-istudju LYM-3002, sostenn b'fattur stimulant tal-kolonja ngħata lil 78% tal-pazjenti fil-fergħa ta' VcR-CAP u lil 61% tal-pazjenti fil-fergħa R-CHOP. Minhabba li pazjenti b'newtropsenja jkunu f'riskju akbar ta' infezzjonijiet, huma għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni u għandhom jiġu ttrattati minnufih. Fatturi stimulant tal-kolonja ta' granulociti jistgħu jingħataw għal tossiċità ematoloġika skont il-prattika lokali standard. L-użu profilattiku ta' fatturi stimulant tal-kolonja ta' granulociti għandu jitqies f'każ ta' dewmien ripetut fl-għoti taċ-ċikli (ara sezzjoni 4.2).

Riattivazzjoni tal-virus ta' Herpes zoster

Profilassi antivirali hija rrakkomandata f'pazjenti li qed jiġu ttrattati b'VELCADE.

Fl-istudju ta' Fażi III f'pazjenti b'majeloma multipla li qatt ma kienet ittrattata qabel, l-inċidenza globali ta' riattivazzjoni ta' herpes zoster kien aktar komuni f'pazjenti ttrattati b'VELCADE+Melphalan+Prednisolone meta mqabbel ma' Melphalan+Prednisolone (14 % kontra 4 % rispettivament).

F'pazjenti b'MCL (studju LYM-3002), l-inċidenza ta' infezzjoni b'herpes zoster kienet 6.7% fil-fergħa ta' VcR-CAP u 1.2% fil-fergħa ta' R-CHOP (ara sezzjoni 4.8).

Riattivazzjoni u infezzjoni bil-Virus tal-Epatite B (HBV - Hepatitis B Virus)

Meta rituximab jintuża flimkien ma' VELCADE, għandu dejjem isir ittestjar għal HBV f'pazjenti b'riskju ta' infezzjoni b'HBV qabel il-bidu tat-trattament. Persuni li jgħorru l-epatite B u pazjenti bi storja ta' epatite B għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali kliniċi u tal-laboratorju ta' infezzjoni attiva b'HBV waqt u wara trattament b'rituximab flimkien ma' VELCADE. Għandha tiġi meqjusa profilassi antivirali. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' rituximab għal aktar informazzjoni.

Lewkoencefalopatija progressiva u multifokali (PML)

Każijiet rari hafna fejn mhux magħruf il-kawża għal infezzjoni bil-virus John Cunningham (JC), li irriżultaw f'PML u mewt, ġew irrappurtati f'pazjenti li ġew trattati b'VELCADE. Pazjenti dijanjostikati bil-PML kellhom terapija immunosoppressiva minn qabel jew simultanjament. Il-magħġoranza tal-każijiet ta' PML ġew dijanjostikati fi żmien 12-il xahar tal-ewwel doża tagħhom ta' VELCADE. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati f'intervalli regolari għal kwalunkwe sintomi newroloġiċi ġodda jew li jiggravaw jew sinjali li jistgħu jissuġġerixxu PML bħala parti mid-dijanjosji differenzjali tal-problemi tas-CNS. Jekk hemm suspett ta' dijanjosji ta' PML, il-pazjenti għandhom jiġu riferuti għand speċjalista ta' PML u miżuri dijanjostiċi għal PML xierqa għandhom jinbdew. Waqqaf VELCADE jekk PML jiġi dijanjostikat.

Newropatija periferali

It-trattament b'VELCADE hafna drabi jiġi assoċjat ma' newropatija periferali, l-iktar dik sensorjali. Madankollu, ġew irrappurtati każijiet ta' newropatija motoreja severa b'newropatija sensorjali periferali jew mingħajrha. L-inċidenza tan-newropatija periferali tikber fil-bidu tat-trattament u ġiet osservata li tilhaq il-massimu fil-5 ċiklu.

Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiġu mmonitorjati b'reqqa għal sintomi ta' newropatija bħal sensazzjoni ta' ħruq, iperestesija, ipoestesija, parestesija, skumdità u wġiġh newropatiku jew dgħufija.

Pazjenti li jkollhom newropatija periferali ġdida jew li teħżien għandha ssirilhom evalwazzjoni newroloġika u jista' jkollhom bżonn ta' bidla fid-doża jew fl-iskeda ta' VELCADE (ara sezzjoni 4.2). In-newropatija ġiet ikkontrollata b'kura ta' appoġġ u terapiji oħra.

Monitoraġġ bikri u regolari għal sintomi ta' newropatija relatata mat-trattament b'VELCADE kif ukoll evalwazzjoni newroloġika għandha tiġi kkonsiderata f'pazjenti li jkunu qed jirċievu VELCADE f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali magħrufa li huma marbuta ma' newropatija (eż. thalidomide) u tnaqqis xieraq tad-doża jew waqfien tat-trattament għandu jiġi kkonsidrat.

Apparti n-newropatija periferali, in-newropatija awtonomika tista' tikkontribwixxi wkoll għal xi reazzjonijiet avversi bħal mhi ipotensjoni tal-qagħda u stitikezza qawwija b'imblukkar tal-musrana. Informazzjoni dwar newropatija awtonomika u l-kontribut tagħha għal dawn l-effetti mhux mixtieqa hija limitata.

Attakki ta' puplesija

Attakki ta' puplesija ma tantx ġew irrappurtati f'pazjenti li ma kellhomx diġà storja ta' attacchi ta' puplesija jew epilessija. Għandha tingħata attenzjoni speċjali waqt trattament ta' pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju għal attacchi ta' puplesija.

Ipotensjoni

It-trattament b'VELCADE ħafna drabi huwa assoċjat ma' ipotensjoni ortostatika/tal-qagħda. Il-maġġoranza ta' reazzjonijiet avversi huma minn ħfief sa moderati u jseħħu matul it-trattament kollu. Pazjenti li żviluppaw ipotensjoni ortostatika b'VELCADE (injettat ġol-vina) ma kellhomx ipotensjoni ortostatika qabel ma kienu bdew it-trattament b'VELCADE. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kellhom bżonn trattament farmakoloġiku minhabba ipotensjoni ortostatika. Minoranza ta' pazjenti b'ipotensjoni ortostatika kellhom episodji fejn intilfu minn sensihom. L-ipotensjoni ortostatika/tal-qagħda ma kinitx relatata b'mod akut ma' infużjoni f'daqqa ta' VELCADE. Il-mekkaniżmu ta' dan l-episodju mhux magħruf għalkemm parti minnu tista' tkun in-newropatija awtonomika. In-newropatija awtonomika jista' jkollha x'taqsam ma' bortezomib, jew bortezomib jista' jharrax kundizzjonijiet oħra li jkun hemm bħal newropatija dijabetika jew amilojdotika. Pazjenti li fil-passat intilfu minn sensihom għandhom jiġu ttrattati b'kawtela meta jkunu qed jingħataw prodotti mediċinali li huma magħrufin li huma assoċjati mal-ipotensjoni; dan jgħodd ukoll għal pazjenti li huwa diżidratati minhabba dijarea jew rimettar rikorrenti. It-trattament tal-ipotensjoni ortostatika/tal-qagħda jista' jinkludi bdil fid-doża ta' prodotti mediċinali kontra l-ipertensjoni, reidratazzjoni jew il-ġhoti ta' mineralokortikosteroidi u/jew simpatomimetici. Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa li għandhom ifittxu parir mediku jekk ikollhom sturdament jew iħossu kollox idur bihom jew jintilfu minn sensihom.

Sindromu ta' Enċefalopatija Posterjuri Riversibbli (PRES - Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)

Kien hemm rapporti ta' PRES f'pazjenti li kienu qed jirċievu VELCADE. PRES hija kundizzjoni newroloġika rari, ta' spiss riversibbli li tiżviluppa malajr, li tista' tidher bħala aċċessjoni, pressjoni għolja, uġiġh ta' ras, letarġija, konfużjoni, telf ta' dawl, u disturbi newroloġici u viżivi oħra. Immaġini tal-moħħ preferibbilment b'Immaġini bir-Riżonanza Manjetika (MRI), tintuża biex tikkonferma d-dijanjozi. F'pazjenti li qed jiżviluppaw PRES, VELCADE għandu jitwaqqaf.

Insuffiċjenza tal-qalb

Ġie rrappurtat l-iżvilupp akut jew it-tħarrix ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb u/jew insuffiċjenza tat-tfiġh 'il barra ventrikulari tax-xellug waqt it-trattament b'bortezomib. Iż-żamma tal-fluwidu tista' jkun fattur li jippreddisponi għal sinjali u sintomi ta' attakk ta' qalb. Għandha tingħata attenzjoni partikolari lil pazjenti b'fatturi ta' riskju ta' mard tal-qalb jew li diġà għandhom din il-marda.

Stharriġ b'elettrokardjogramm

Fi studji kliniċi kien hemm każijiet iżolati ta' titwil tal-intervall QT, imma l-kawża ma ġietx stabbilita.

Disturbi fil-pulmun

Kien hemm rapporti rari ta' mard pulmonari akut infiltrat b'mod diffuż b'etjoloġija mhix magħrufa bħal pulmonite, pnemonja interstitjali, infiltrazzjoni tal-pulmun, sindromu ta' gheja respiratorja akuta (ARDS) f'pazjenti li kienu qed jieħdu VELCADE (ara sezzjoni 4.8). Xi wħud minn dawn l-episodji kienu fatali. Huwa rrakkomandat illi qabel it-trattament ssir radjografija tas-sider sabiex iservi bħala linja bażi għall-possibbiltà ta' tibdil pulmonari wara t-trattament.

Jekk ikun hemm sintomi pulmonari godda jew li qed jihraxu (eż., tqahqih, dispnea), għandha ssir mal-ewwel evalwazzjoni dijanjostika u l-pazjenti jingħataw it-trattament meħtieġ. Għandha tingħata kunsiderazzjoni tal-proporzjon tal-benefiċċju/riskju qabel ma titkompla t-terapija b'VELCADE.

Fi prova klinika, żewġ pazjenti (minn 2) li ngħataw doża qawwija ta' cytarabine (2 g/m² kuljum) b'infużjoni kontinwa matul 24 siegħa b'daunorubicin u VELCADE għal episodju ġdid ta' lewkimja akuta majloġenuża mietu minhabba ARDS fil-bidu tat-terapija, u l-istudju twaqqaf. Għalhekk, din it-trattament partikolari li jingħata flimkien ma' doża qawwija ta' cytarabine (2 g/m² kuljum) b'infużjoni kontinwa matul 24 siegħa mhix irrakkomandata.

Indeboliment tal-kliewi

Komplikazzjonijiet tal-kliewi huma frekwenti f'pazjenti b'majeloma multipla. Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Bortezomib huwa mmetabolizzat permezz ta' enzimi tal-fwied. Esponiment għal bortezomib jidied f'pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied; dawn il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati b'dożi mnaqqsa ta' VELCADE u mmonitorjati mill-qrib għal tossiċitajiet (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Reazzjonijiet epatiċi

Ġew irrappurtati każijiet rari ta' insuffiċjenza tal-fwied f'pazjenti li kienu qed jieħdu VELCADE u prodotti mediċinali fl-istess hin u b'kundizzjonijiet mediċi serji sottostanti. Reazzjonijiet epatiċi oħra li ġew irrappurtati jinkludu żidiet fl-enzimi tal-fwied, iperbilirubinemija, u epatite. Dawn il-bidliet jistgħu jkunu reversibbli meta jitwaqqaf bortezomib (ara sezzjoni 4.8).

Sindromu tal-lisi tat-tumur

Billi bortezomib huwa sustanza ċitotossika u jista' joqtol malajr iċ-ċelluli malinni tal-plażma u ċ-ċelluli ta' MCL, jista' jkun hemm komplikazzjonijiet tas-sindromu tal-lisi tat-tumur. Il-pazjenti li għandhom riskju tas-sindrome tal-lisi tat-tumur huma dawk li l-iktar ikollhom tumor qabel it-trattament. Dawn il-pazjenti jridu jkunu mmonitorjati sew u jkunu jridu jittieħdu l-prekawzjonijiet neċessarji.

Prodotti mediċinali li jittieħdu miegħu

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni meta bortezomib jingħata flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4. Għandha jkun hemm kawtela meta bortezomib jintuża ma' substrati ta' CYP3A4 jew CYP2C19 (ara sezzjoni 4.5).

Għandu jiġi kkonfermat li l-fwied qed jaħdem tajjeb u kawtela għandha tiġi eżerċitata f'pazjenti li qed jingħataw ipoglicemiċi orali (ara sezzjoni 4.5).

Reazzjonijiet potenzjali medjati mill-immunokumpless

Ġew irrappurtati b'mod mhux komuni reazzjonijiet li potenzjalment huma medjati mill-immunokumpless, bħalma huma reazzjoni tat-tip tal-mard tas-serum, poliartrite b'raxx u glomerulonefrite proliferattiva. Jekk ikun hemm reazzjonijiet serji, it-trattament b'bortezomib għandu titwaqqaf.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji *in vitro* jindikaw li bortezomib huwa inibitur dgħajjef għall-isożimi 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 u 3A4 taċ-ċitokromju P450 (CYP). Skont il-kontribuzzjoni limitata (7 %) ta' CYP2D6 għall-metabolizmu ta' bortezomib, il-metabolizzatur batut b'fenotip CYP2D6 mhux mistenni li jaffettwa d-dispożizzjoni globali ta' bortezomib.

Studju dwar interazzjoni bejn mediċini, fejn ġie investigat l-effett ta' ketoconazole, inibitur potenti ta' CYP3A4, fuq il-farmakokinetika ta' bortezomib (injettat ġol-vina), wera żieda medja ta' 35 % fil-AUC (CI^{90%} [1.032 sa 1.772]) ibbażata fuq dejta minn 12-il pazjent. Għalhekk il-pazjenti għandhom

jigü mmonitorjati bir-reqqa meta jinghataw bortejomib flimkien ma' inibituri potenti CYP3A4 (eż., ketoconazole, ritonavir).

Fi studju dwar interazzjoni bejn mediċini, fejn gie studjat l-effett ta' omeprazole, inibitur potenti ta' CYP2C19, fuq il-farmakokinetiċi ta' bortejomib (injettat ġol-vina), ma kienx hemm effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' bortejomib abbażi ta' dejta minn 17-il pazjent.

Studju ta' interazzjoni bejn il-mediċini li jistima l-effett ta' rifampicin, induttur qawwi ta' CYP3A4, fuq il-farmakokinetiċi ta' bortejomib (injettat ġol-vina), wera tnaqqis medju ta' 45% fl-AUC ta' bortejomib ibbażat minn dejta minn 6 pazjenti. Għalhekk, l-użu ta' bortejomib fl-istess hin ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż., rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital u St. John's Wort) mhuwix rakkomandat, peress li l-effikaċja tista' tkun imnaqqa.

Fl-istess studju dwar interazzjoni bejn il-mediċini fuq stima tal-effett ta' dexamethasone, induttur aktar dgħajef ta' CYP3A4, fuq il-farmakokinetiċi ta' bortejomib (injettat ġol-vina), ma kienx hemm effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' bortejomib abbażi ta' dejta minn 7 pazjenti.

Studju dwar interazzjoni bejn mediċini li evalwa l-effett ta' melphalan-prednisone fuq il-farmakokinetiċi ta' bortejomib (injettat ġol-vina) wera zieda medja fl-AUC ta' 17 % abbażi ta' dejta minn 21 pazjent. Dan mhuwix ikkunsidrat klinikament rilevanti.

Waqt provi kliniċi, ġew irrappurtati ipoglicemija u iperglicemija b'mod komuni u mhux komuni f'pazjenti dijabetiċi li kienu qed jirċievu ipoglicemiċi orali. Pazjenti li qed jieħdu sustanzi orali għal kontra d-dijabete u li qed jinghataw it-trattament b'VELCADE għandhom bżonn monitoraġġ bir-reqqa tal-livell tal-glukosju fid-dem, u bdil fid-doża tal-mediċina għal kontra d-dijabete.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal u rġiel għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u sa 3 xhur wara t-trattament.

Tqala

Ma hemm l-ebda tagħrif kliniku disponibbli dwar bortejomib fir-rigward ta' esponiment waqt it-tqala. Il-potenzjal teratoġeniku ta' bortejomib għadu ma ġiex studjat għal kollox.

Fi studji mhux kliniċi, bortejomib ma kellux effetti fuq l-iżvilupp tal-embriju/fetu fil-firien u l-fniek bl-ogħla doži li setgħu jigü ttollerati mill-ommijiet. Ma sarux studji fl-animali dwar l-effetti ta' bortejomib fuq il-hlas u l-iżvilupp wara l-hlas (ara sezzjoni 5.3). VELCADE m'għandux jinghata waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b'VELCADE minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

Jekk VELCADE jintuża waqt it-tqala, jekk il-pazjenta toħroġ tqila meta tkun qed tinghata l-prodott mediċinali, il-pazjenta għandha tiġi infurmata dwar il-potenzjal ta' hsara għall-fetu.

Thalidomide huwa sustanza teratoġenika attiva umana magħrufa li jikkaguna difetti severi li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja. Thalidomide huwa kontraindikata waqt it-tqala u f'nisa li jista' jkollhom it-tfal għajr meta l-kundizzjonijiet tal-programm ta' prevenzjoni ta' tqala ta' thalidomide jkunu sodisfatti. Pazjenti li jieħdu VELCADE flimkien ma' thalidomide għandhom jaderixxi għall-programm ta' prevenzjoni ta' tqala ta' thalidomide. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' thalidomide għal aktar informazzjoni.

Treddigh

Mhux magħruf jekk bortejomib jigix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi serji fit-trabi li jitreddghu, it-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'VELCADE.

Fertilità

Ma sarux studji dwar il-fertilità b'VELCADE (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

VELCADE għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. VELCADE jista' jkun assoċjat b'mod komuni ħafna ma' għeja, b'mod komuni ma' sturdament, b'mod mhux komuni ma' telf mis-sensi, u b'mod komuni ma' ipotensjoni ortostatika/tal-qagħda jew vista mċajpra. Għalhekk, il-pazjenti għandhom joqogħdu attenti meta jsuqu jew ihaddmu l-magni u għandu jingħatalhom parir biex ma jsuqux u ma jhaddmux magni jekk ikollhom dawn is-sintomi (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Reazzjonijiet avversi serji rrapportati b'mod mhux komuni waqt trattament b'VELCADE jinkludu insuffiċjenza tal-qalb, sindromu ta' lisi tat-tumur, pressjoni għolja fil-pulmun, sindromu ta' enċefalopatija riversibbli fuq in-naħa ta' wara, disturbi pulmonari akuti diffużi u infiltrattivi diffużi, u b'mod rari newropatija awtonomika.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni waqt trattament b'VELCADE huma nawsja, dijarea, stitikezza, rimettar, għeja, deni, tromboċitopenija, anemija, newtopenija, newropatija periferali (inkluż tas-sensi), uġiġh ta' ras, parestesija, nuqqas t'aptit, qtugħ ta' nifs, raxx, herpes zoster u mijalġja.

Sommarju f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Majeloma Multipla

L-effetti mhux mixtieqa f'Tabella 7 tqiesu mill-investigaturi li kienu possibbilment jew probabbilment ikkawżati minn VELCADE. Dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu bażati fuq tagħrif integrat ta' 5,476 pazjent li minnhom 3,996 pazjent kienu trattati b'VELCADE b'1.3 mg/m² u inklużi f'Tabella 7. B'kollox, VELCADE ġie mgħoti lil 3,974 pazjent għal trattament ta' majeloma multipla.

Ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla hawn taht skont il-kategorija tas-sistema tal-organi u l-grupp ta' frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti b'dan il-mod: Komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza. L-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel. Tabella 7 kienet iġġenerata bl-użu tal-MedDRA Verżjoni 14.1. Reazzjonijiet avversi ta' wara t-tqegħid fis-suq li ma dehrux fi provi kliniċi ġew inklużi wkoll.

Tabella 7: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'Majeloma Multipla trattati b'VELCADE fi provi kliniċi, u r-reazzjonijiet avversi kollha ta' wara t-tqegħid fis-suq irrispettivament mill-indikazzjoni[#]

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Inċidenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni	Herpes zoster (anke mifruq u oftalmiku), Pnewmonja*, Herpes simplex*, Infezzjoni fungali*
	Mhux komuni	Infezzjoni*, Infezzjonijiet batteriċi*, Infezzjonijiet virali*, Sepsis (li jinkludi wkoll xokk settiku)*, Bronkopnewmonja, Infezzjoni tal-virus ta' Herpes*, Meningoenċefalite ħerpetika [#] , Bakteremja (anke ta' staphylococcus), Hordeolum, Influenza, Ċellulite, Infezzjoni marbut mal-apparat, Infezzjoni tal-ġilda*, Infezzjoni tal-widna*, Infezzjoni ta' Staphylococcus *, Infezzjoni tas-snien*
	Rari	Meningite (anke batterika), Infezzjoni tal-virus Epstein-Barr, Herpes ġenitali, Tonsillite, Mastojdite, Sindromu ta' għeja wara l-virus

Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Rari	Neoplażmi malinni, Lewkemja plażmaċitika, Karċinoma taċ-ċellula renali, Piż, Fungojdi mikosi, Neoplażma beninni*
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Komuni Ħafna	Tromboċitopenija*, Newtropenija*, Anemija*
	Komuni	Lewkopenija*, Limfopenija*
	Mhux Komuni	Panċitopenija*, Newtropenija bid-deni, Koagulopatija*, Lewkoċitosi*, Limfodenopatija, Anemija emolitika #
	Rari	Koagulazzjoni intravaskulari mifruxa, Tromboċitosi*, Sindromu ta' Iperviskosità, Disturb fil-plejtlits NOS, Mikroangiopatija trombotika (inkl purpura tromboċitopenika)#, Disturb tad-demm NOS, Dijatesi emorraġika, Infiltrazzjoni limfoċitika
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux Komuni	Angjoedema#, Sensittività eċċessiva*
	Rari	Xokk anafilattiku, Amilojdosi, Reazzjoni ta' Tip III permezz tal-kumpless immuni
Disturbi fis-sistema endokrinarja	Mhux Komuni	Sindromu ta' Cushing*, Ipertajroidiżmu*, Tnixxija mhux adattata tal-ormon antidiuretiku
	Rari	Ipotajroidiżmu
Disturbi fil-metabolizmu u nutritizzjoni	Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit
	Komuni	Disidrazzjoni, Ipokalemja*, Iponatremja*, Livell ta' zokkor fid-demm abnormali*, Ipokalcemija*, Abnormalità fl-enzimi*
	Mhux komuni	Sindromu ta' lisi tat-tumur, Falliment biex tkampa*, Ipomagnesemja*, Ipofofatemija*, Iperkalemja*, Iperkalcemija*, Ipernatremja*, Aċidu Uriku abnormali*, Dijabete mellitus*, Żamma ta' fluwidu
Rari	Ipermagnesemja*, Aċidosi, Żbilanċ fl-elettroliti*, Mifqugh bil-fluwidu, Ipokloremja*, Ipovolemja, Iperkloremja*, Iperfosfatemja*, Disturb metaboliku, Nuqqas fil-kompless ta' vitamina B, Nuqqas ta' vitamina B ¹² , Gotta, Żieda fl-aptit, Intolleranza għal alkoħol	
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Disturbi u disturbanzi fl-imġieba*, Disturb tal-ansjetà*, Disturbi u disturbanzi fl-irqad*
	Mhux komuni	Disturb mentali*, Alluċinazzjoni*, Disturb psikotiku*, Konfużjoni*, Irrikwitezza
	Rari	Ħsibijiet ta' suwiċidju*, Disturb t'aggustament, Delirju, Tnaqqis fil-libido
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Newropatiji*, Newropatija sensorjali periferika, Disestesija*, Newralġja*,
	Komuni	Newropatija motorili*, Telf ta' kuxjenza (li jinkludi sinkope), Sturdament*, Disgewsja*, Letarġija, Uġiġh ta' ras*,
	Mhux komuni	Roġhda, Newropatija sensomotorili periferali, Diskinesja*, Disturbi fil-bilanċ u fil-koordinazzjoni ċerebellari*, Telf ta' memorja (li jeskludi dimenzja)*, Enċefalopatija*, Sindromu enċefalopatiku riversibbli fuq wara #, Newrotossicità, Disturbi pupletiči*, Newralġja post herpetika, Disturb fid-diskors*, Sindromu ta' irrikwitezza fir-riglejn, Emigranja, Xjatika, Disturb fl-attenzjoni, Abnormalità fir-riflessi*, Parosmija

	Rari	Emorraġija ċerebrali, Emorraġija intrakranjali (li jinkludi s-sottoarachnojdi)*, Edema tal-moħħ, Attakk iskemiku għaddien, Koma, Żbilanċ fis-sistema awtonomika nervuża, Newropatija awtonomika, Puplesija kranjali*, Paralisi*, Paresi*, Presinkope, Sindromu tal-istemma tal-moħħ, Disturb ċerebrovaskulari, Ġerħa fl-għerq tan-nerv, Iperattività psikomotorili, Kompresjoni fil-korda dorsali, Disturb fl-għarfien NOS, Disfunzjoni motorili, Disturb fis-sistema nervuża NOS, Radikulite, Tleġhib, Ipotonja, Sindrom ta' Guillain-Barré#, Polinewropatija li tikkawża telfien tal- <i>myelin</i> #
Disturbi fl-għajnejn	Komuni	Nefha fl-għajnejn*, Vista mhix normali*, Kongunktivite*
	Mhux Komuni	Emorraġija fl-għajnejn*, Infezzjoni fil-kappell tal-għajn*, Keleżjon#, Blefarite#, Infjammazzjoni fl-għajnejn*, Diplopja, Għajnejn xotti*, Irritazzjoni fl-għajnejn*, Uġiġh fl-għajnejn, Dmugħ miżjud, Tnixxija mill-għajn
	Rari	Ġerħa korneali*, Eksoftalmos, Retinite, Skotoma, Disturb tal-għajn (li jinkludi l-kappell tal-għajn) NOS, Dakrijoadenite miksuba, Fotofobija, Fotopsja, Newropatija ottika#, Gradi differenti ta' indeboliment viżwali (sa anke jista' jagħma persuna)*
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Komuni	Vertiġini*
	Mhux Komuni	Disakusi (li jinkludi tinnite)*, Is-smiġh imxekkel (sa anke truxija), Dwejjaq fil-widnejn*
	Rari	Emorraġija fil-widnejn, Newronite vestibulari, Disturb fil-widnejn NOS
Disturbi fil-qalb	Mhux Komuni	Tamponad kardijaku #, Arrest kardjo-polmonari*, Fibrilazzjoni kardijaka (anke atriali), Insuffiċjenza kardijaku (li jinkludi l-ventrikulu tax-xellug u l-lemin)*, Arritmija*, Takikardja*, Palpitazzjonijiet, Anġina pektoris, Perikardite (li jinkludi effużjoni perikardjali)*, Kardjomijopatia*, Disfunzjoni ventrikulari*, Bradikardja
	Rari	Petpita atrijali, Infart mijokardjali*, Imblokk atrioventrikulari*, Disturb kardjovaskulari (li jinkludi xokk kardjoġeniku), Torsade de pointes, Anġina mhux stabbli, Disturbi tal-valv kardijaku*, Insuffiċjenza tal-arterja koronarja, Arrest tas-sinus
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni baxxa*, Pressjoni baxxa skont il-pożizzjoni, Pressjoni għolja*
	Mhux komuni	Aċċident ċerebrovaskulari #, Trombozi profonda tal-vini*, Emorraġija*, Tromboflebite (anke superficjali), Kollass ċirkolatorju (li jinkludi xokk ipovolemiku), Flebite, Fwawar, Ematoma (li jinkludi perirenal)*, Ċirkolazzjoni periferali batuta*, Vaskulite, Iperemja (li jinkludi okulari)*
	Rari	Embolizmu periferali, Limfoedema, Musfarija, Eritromelalgja, Twessigħ ta' važi tad-demem, Tibdil fil-kulur tal-vini, Insuffiċjenza fil-vini

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni	Dispnea*, Epistassi, Infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq/taħt*, Soghla*
	Mhux komuni	Embolizmu pulmonarju, Effużjoni plewrali, Edema pulmonari (li tista' tkun akuta), Bronkospazmu, Emorragija alveolari pulmonari [#] , Mard pulmonary kroniku u ostruttiv (COPD)*, Ipoksemija*, Kongestjoni fil-passaġġ respiratorju*, Ipoksja, Plewrisi*, Sulluzzu, Rinorea, Disfonja, Tharħir
	Rari	Falliment respiratorju, Sindromu ta' distress respiratorju akut, Apnea, Pnewmotoraks, Atelettasi, Pressjoni għolja fl-arterji pulmonari, Emoptisi, Iperventilazzjoni, Ortopnea, Pnewmonite, Alkalosi respiratorja, Takipnea, Fibrosi pulmonari, Disturb bronkjali*, Ipokapnija*, Mard tal-pulmun interstizzjali, Infiltrazzjoni tal-pulmun, Grizmejn issikkati, Grizmejn xotti, Aktar tnixxija fil-passaġġ tal-arja, Irritazzjoni tal-grizmejn, Sindromu tas-soghla tal-passaġġ ta' fuq
Disturbi gastrointestinali	Komuni ħafna	Sintomi ta' dardir u rimettar*, Dijarea*, Stitikezza
	Komuni	Emorragija gastrointestinali (anke tal-mukosa)*, Dispepsja, Stomatite*, Distensjoni addominali, Uġiġħ orofaringeali*, Uġiġħ ta' zaqq (li jinkludi uġiġħ gastrointestinali u tal-milsa)*, Disturb orali*, Gass
	Mhux komuni	Pankreatite (anke kronika)*, Ematemesi, Nefħa tax-xofftejn*, Imblukkar gastrointestinali (inkluż imblukkar tal-musrana ż-żgħira, ileus)*, Dwejjaq addominali, Postumetti*, Enterite*, Gastrite*, Emorragija ġenġivali, Mard ta' refluks gastroesofageali*, Kolite (li jinkludi clostridium difficile)*, Kolite iskemika [#] , Infjammazzjoni gastrointestinali*, Disfaġja, Sindromu ta' imsaren irritabbli, Disturb gastrointestinali NOS, Ilsien miksi, Disturb tal-motilità gastrointestinali*, Disturb tal-glandola tas-saliva*
Rari	Pankreatite akuta, Peritonite*, Edema tal-ilsien*, Axxite, Kajlite, Esofagite, Kejlite, Inkontinenza tal-ippurgar, Atonija fl-isfinkter anali, Fekaloma*, Ulċerazzjoni u perforazzjoni gastrointestinali*, Ipertrufija ġenġivali, Megakolon, Tnixxija rektali, Infafet Orofaringeali*, Uġiġħ fix-xofftejn, Perjodontite, Fissura anali, Bidla fid-drawwa ta' meta tipporga, Proktalġja, Ippurgar mhux normali	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Abnormalità fil-enzimi tal-fwied*
	Mhux Komuni	Tossicità fil-fwied (anke disturb fil-fwied), Epatite*, Kolestasi
	Rari	Falliment epatiku, Epatomegalija, Sindromu ta' Budd-Chiari, Epatite minħabba ċ-Ċitomeaglovirus, Emorragija epatika, Kolelitijasi

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	Raxx*, Ħakk*, Eritema, Ġilda xotta
	Mhux komuni	Eritema multiforme, Urtikarja, Dermatosi newtrofilika akuta bid-deni, Infafet tossiċi fuq il-ġilda, Nekrosi epidermali tossika [#] , Sindromu ta' Stevens-Johnson [#] , Dermatite*, Disturb fix-xagħar*, Petekije, Eċċimosi, Ġerħa fuq il-ġilda, Purpura, Għoqda fil-ġilda*, Psorijasi, Iperidrosi, Għorieq bil-lejl, Ulċera dekubitè [#] , Akne*, Infafet, Disturb fil-pigmentazzjoni*
	Rari	Reazzjoni tal-ġilda, Infiltrazzjoni limfoċitika ta' Jessner, Sindromu ta' eritrodisestesija ta' Palmar-Plantar, Emorraġija taħt il-ġilda, Livedo reticularis, Ebusija tal-ġilda, Papule, Reazzjoni ta' fotosensittività, Seborrea, Għaraq kiesaħ, Disturb tal-ġilda NOS, Eritrosi, Ulċera tal-ġilda, Disturbi tad-dwiefer
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Uġiġħ muskoloskelettriċi*
	Komuni	Spazmi muskolari*, Uġiġħ fl-estremitàjiet, Dgħufija muskolari
	Mhux komuni	Kontrazzjoni muskolari, Nefha fil-ġogi, Artrite*, Ebusija tal-ġogi, Mijopatija*, Sensazzjoni ta' toqol
	Rari	Rabdomijolisi, Sindromu tal-ġog temporomandibulari, Fistula, Effużjoni tal-ġog, Uġiġħ fix-xedaq, Disturb tal-għadam, Infezzjonijiet u infjammazzjonijiet muskoloskeletriċi u tat-tessut konnettiv*, Ċista sinovjali
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Indeboliment tal-kliewi*
	Mhux komuni	Falliment akut tal-kliewi, Falliment kroniku tal-kliewi*, Infezzjoni fil-passaġġ awrinarju*, Sinjali u sintomi tal-passaġġ awrinarju*, Ematurja*, Żamma awrinarja, Disturb ta' mikturizzjoni*, Proteinurja, Azotemija, Oligurja*, Pollakijurja
	Rari	Irritazzjoni fil-bużżieqa tal-awrina,
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni	Emorraġija vaginali, Uġiġħ fil-parti ġenitali*, Impotenza
	Rari	Disturb testikolari*, Prostatite, Disturb fis-sider tal-mara, Tenerezza epididimali, Epididimite, Uġiġħ fil-ġenb, Ulċerazzjoni vulvali
Disturbi kongenitali, familjali u ġenetiċi	Rari	Aplasja, Malformazzjoni gastrointestinali, Iktijosi,
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni Ħafna	Deni*, Għeja, Astenja
	Komuni	Edema (anke periferali), Sirdat, Uġiġħ*, Thossok ma tiflaħx*
	Mhux Komuni	Deterjorament ġenerali tas-saħħa fiżika*, Edema tal-wieċ*, Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni*, Disturb mukosali*, Uġiġħ fis-sider, Disturb fil-pass, Thoss il-ksieħ, Ekstravażazzjoni*, Komplikazzjoni marbuta mal-katiter*, Bidla fl-għatx*, Dwejjaq fis-sider, Thoss bidla fit-temperatura tal-ġisem*, Uġiġħ fis-sit tal-injezzjoni*
	Rari	Mewt (anke f'daqqa), Falliment ta' diversi organi, Emorraġija fis-sit tal-injezzjoni*, Ftuq*, Flebite fis-sit tal-injezzjoni*, Fejqan indebolit, Infjammazzjoni*, Flebite fis-sit ta' injezzjoni, Tenerezza, Ulċera, Irritabilità, Uġiġħ tas-sider mhux tal-qalb, Uġiġħ fis-sit tal-katiter, Sensazzjoni ta' korp barrani

Investigazzjonijiet	Komuni	Tnaqqis fil-piż
	Mhux komuni	Iperbilirubinemija*, Valuri abnormali tal-analiżi ta' proteini*, Żieda fil-piż, Valuri abnormali tat-testijiet tad-demmi*, Żieda fil-proteina li tirreagixxi ma' C
	Rari	Gassijiet fid-demmi abnormali*, Abnormalità fl-elettrokardjogramma (li jinkludi żieda fit-titwil ta' QT)*, Proporzjon Internazzjonali normalizzat abnormali*, Tnaqqis fil-pH tal-istonku, Aggregazzjoni ta' plejtlits oghla, Żieda f'Troponin I, Identifikazzjoni u serologija tal-vajrus*, Valuri tal-analiżi tal-awrina abnormali*
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Mhux Komuni	Waqgħa, Kontużjoni
	Rari	Reazzjoni ta' transfużjoni, Ksur*, Rogħda*, Ġrieħi fil-wiċċ, Ġrieħi fil-ġogi, Hruq, Laċerazzjoni, Uġiġħ proċedurali, Ġrieħi minhabba r-radjazzjoni*
Proċeduri kirurġiċi u mediċi	Rari	Attivazzjoni ta' makrofagi

NOS = mhux speċifikat mod ieħor (not otherwise specified)

* Aggruppament ta' aktar minn terminu wieħed ta' MedDRA huwa preferut

Reazzjoni avversa ta' wara t-tqegħid fis-suq irrispettivament mill-indikazzjoni

Limfoma taċ-Ċellula Mantle (MCL)

Il-profil ta' sigurtà ta' VELCADE f'240 pazjent b'MCL ittrattati b'VELCADE bid-doża ta' 1.3 mg/m² flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (VcR-CAP), versus 242 pazjent ittrattati b'rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, u prednisone [R-CHOP] kien relattivament konsistenti ma' dak osservat f'pazjenti b'majeloma multipla bid-differenzi prinċipali deskritti taħt. Reazzjonijiet avversi addizzjonali għall-mediċina li kienu identifikati u assoċjati mal-użu tat-terapija ta' kombinazzjoni (VcR-CAP) kienu infezzjoni bl-epatite B (< 1%) u iskemija mijokardijaka (1.3%). L-inċidenzi simili ta' dawn il-każijiet fiż-żewġ fergħat ta' trattament, indikaw li dawn ir-reazzjonijiet avversi għall-mediċina ma jistgħux ikunu attribwiti biss għal VELCADE. Differenzi li setgħu jiġu nnutati fil-popolazzjoni ta' pazjenti b'MCL meta mqabbla ma' pazjenti fl-istudji ta' majeloma multipla kienu inċidenza ta' ≥ 5% oghla fir-reazzjonijiet ematoloġiċi avversi (newtopenija, tromboċitopenija, lewkopenija, anemija, limfopenija), newropatija tas-sensazzjoni periferali, pressjoni għolja, deni, pulmonite, stomatite u disturbi fix-xagħar. Ir-reazzjonijiet avversi għall-mediċina identifikati bħala dawk b'inċidenza ta' ≥ 1%, b'inċidenza tixxiebah jew b'inċidenza oghla fil-fergħa ta' VcR-CAP u li tal-anqas kien hemm il-possibbiltà jew probabbiltà li dawn kienu kkawżati mill-komponenti tal-fergħa ta' VcR-CAP, huma elenkati fit-Tabella 8 taħt. Inkluzi wkoll huma reazzjonijiet avversi għall-mediċina identifikati fil-fergħa ta' VcR-CAP li kienu meqjusa mill-investigaturi li tal-anqas kien hemm il-possibbiltà jew probabbiltà li dawn kienu kkawżati minn VELCADE abbażi ta' dejta storika fl-istudji ta' majeloma multipla.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati taħt skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-grupp ta' frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: Komuni hafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000); rari hafna (< 1/10,000), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mnizzla l-ewwel. Tabella 8 giet iġġenerata bl-użu tal-Verżjoni 16 ta' MedDRA.

Tabella 8: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'Limfoma taċ-Ċellula Mantle ttrattati b'VcR-CAP fi prova klinika

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Inċidenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni hafna	Pulmonite*
	Komuni	Sepsi (inkluz xokk settiku)*, Herpes zoster (inkluz mifruq u tal-ghajn), Infezzjoni bil-virus tal-herpes*, Infezzjonijiet bil-batterji*, Infezzjoni fil-passaġġ tan-naħa ta' fuq/ta' taħt tan-nifs*, Infezzjoni bil-fungu*, Herpes simplex*
	Mhux komuni	Epatite B, Infezzjoni*, Bronkopnewmonja

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Tromboċitopenija*, Newtrogenija bid-deni, Newtrogenija*, Lewkopenija*, Anemija*, Limfopenija*
	Mhux komuni	Panċitopenija*
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni	Sensittività eċċessiva*
	Mhux komuni	Reazzjoni anafilattika
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit
	Komuni	Ipokalimja*, Livell mhux normali ta' glukows fid-demm*, Iponatrimja*, Dijabete mellitus*, Żamma ta' fluwidu
	Mhux komuni	Sindrome ta' diżintegrazzjoni tat-tumur
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Disturbi u disturbanzi fl-irqad*
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Newropatija tas-sensazzjoni periferali, Disastesija*, Nevralġija*
	Komuni	Newropatiji*, Newropatija motorja*, Telf ta' koxjenza (inkluż sinkope), Enċefalopatija*, Newropatija sensomotorja periferali, Sturdament*, Disgewżja*, Newropatija awtonomika
	Mhux komuni	Żbilanċ fis-sistema awtonomika nervuża
Disturbi fl-għajnejn	Komuni	Vista mhux normali*
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Komuni	Disakusi (inkluż tinnitus)*
	Mhux komuni	Vertiġini*, Indeboliment fis-smiġh (sa anke truxija)
Disturbi fil-qalb	Komuni	Fibrillazzjoni kardijaka (inkluż tal-atrju), Arritmija*, Insuffiċjenza kardijaka (inkluż ventrikulari tax-xellug u tal-lemin)*, Iskemija mijokardijaka, Funzjoni ħażina tal-ventrikulu*
	Mhux komuni	Disturb kardjovaskulari (inkluż xokk kardjoġeniku)
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni għolja*, Pressjoni baxxa*, Pressjoni baxxa ortostatika
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni	Dispnea*, Soghla*, Sulluzzu
	Mhux komuni	Sindrome ta' għeja respiratorja akuta, Emboliżmu fil-pulmun, Pnewmonite, Pressjoni għolja fil-pulmoni, Edima fil-pulmun (inkluż akuta)
Disturbi gastrointestinali	Komuni ħafna	Sintomi ta' nawsja u rimettar*, Dijarea*, Stomatite*, Stitikezza
	Komuni	Emorraġija gastrointestinali (inkluż mill-mukuża)*, Nefha fl-addome, Dispepsja, Uġiġh orofaringali*, Gastrite*, Ulċeri fil-ħalq*, Skumdità fl-addome, Disfaġja, Infjammazzjoni gastrointestinali*, Uġiġh fl-addome (inkluż uġiġh gastrointestinali u tal-milsa)*, Disturb orali*
	Mhux komuni	Kolite (inkluż clostridium difficile)*
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Tossicità fil-fwied (inkluż disturb fil-fwied)
	Mhux komuni	Insuffiċjenza tal-fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni ħafna	Disturb fix-xagħar*
	Komuni	Prurite*, Dermatite*, Raxx*
Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni	Spažmi fil-muskoli*, Uġiġh muskoluskeletriku*, Uġiġh fl-idejn jew is-saqajn
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina*
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Deni*, Għeja, Astenja
	Komuni	Edima (inkluż periferali), Tkexkix ta' bard, Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni*, Telqa tal-ġisem mingħajr sinjali ta' mard*
Investigazzjonijiet	Komuni	Iperbilirubinemija*, Analizi tal-proteini tagħti riżultat mhux normali*, Tnaqqis fil-piż, Żieda fil-piż

* Ġabra flimkien ta' iktar minn terminu wiehed ippreferut ta' MedDRA.

Deskrizzjoni ta' kazijiet avversi magħżula

Riattivazzjoni tal-virus tal-Herpes zoster

Majeloma Multipla

Profilassi antivirali ngħatat lil 26 % tal-pazjenti fil-parti tal-istudju dwar Vc+M+P. L-inċidenza ta' herpes zoster fost pazjenti fil-grupp tat-trattament b'Vc+M+P kienet ta' 17 % għal pazjenti li ma ngħatawx profilassi antivirali meta mqabbel ma' 3 % għal pazjenti li ngħataw profilassi antivirali.

Limfoma taċ-ċellula mantle

Profilassi antivirali ngħatat lill-137 minn 240 pazjent (57%) fil-fergħa ta' VcR-CAP. L-inċidenza ta' herpes zoster fost pazjenti fil-fergħa ta' VcR-CAP kienet 10.7% għall-pazjenti li ma ngħatawx profilassi antivirali meta mqabbel ma' 3.6% għall-pazjenti li ngħataw profilassi antivirali (ara sezzjoni 4.4).

Riattivazzjoni tal-Virus tal-Epatite B u infezzjoni bil-Virus tal-Epatite B (HBV - Hepatitis B Virus)

Limfoma taċ-ċellula mantle

Infezzjoni b'HBV b'riżultati fatali seħħet f'0.8% (n=2) tal-pazjenti fil-grupp li ma kienx ittrattat b'VELCADE (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, u prednisone; R-CHOP) u f'0.4% (n=1) tal-pazjenti li rievew VELCADE flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (VcR-CAP). L-inċidenza totali ta' infezzjonijiet bl-epatite B kienet tixxiebah f'pazjenti ttrattati b'VcR-CAP jew b'R-CHOP (0.8% vs 1.2% rispettivament).

Newropatija periferali fi programmi ta' trattament ta' kombinazzjoni

Majeloma Multipla

Fil-provi li fihom VELCADE ngħata bhala trattament ta' induzzjoni f'kombinazzjoni ma' dexamethasone (studju IFM-2005-01), u dexamethasone-thalidomide (studju MMY-3010), l-inċidenza ta' newropatija periferali fil-programmi ta' trattament ikkombinat qed jiġu pprezentati fit-tabella t'hawn isfel:

Tabella 9: L-inċidenza ta' newropatija periferali (PN- peripheral neuropathy) waqt it-trattament ta' induzzjoni skont it-tossiċità u l-waqfien tat-trattament minhabba newropatija periferali

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	VcDx (N=239)	TDx (N=126)	VcTDx (N=130)
Inċidenza ta' PN (%)				
PN Gradi kollha	3	15	12	45
≥ PN Grad 2	1	10	2	31
≥ PN Grad 3	< 1	5	0	5
Waqfien minhabba PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx=vincristine, doxorubicin, dexamethasone; VcDx=VELCADE, dexamethasone; TDx=thalidomide, dexamethasone; VcTDx=VELCADE, thalidomide, dexamethasone; PN=peripheral neuropathy

Nota: Newropatija periferali kien jinkludi t-termini ppreferuti: newropatija periferali, newropatija motorea periferali, newropatija sensorjali periferali, u polineuropatija.

Limfoma taċ-ċellula mantle

Fl-istudju LYM-3002 fejn VELCADE ingħata flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (R-CAP), l-inċidenza ta' newropatija periferali fl-iskedi ta' għoti ta' kombinazzjoni ta' medicini, hija pprezentata fit-tabella taht:

Tabella 10: Inċidenza ta' newropatija periferali fl-istudju LYM-3002 skont it-tossiċità u l-waqfien tat-trattament minhabba newropatija periferali

	VcR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Inċidenza ta' PN (%)		
Il-gradi kollha ta' PN	30	29
PN ≥ Grad 2	18	9
PN ≥ Grad 3	8	4
Waqfien tal-medicina minhabba PN (%)	2	< 1

VcR-CAP=VELCADE, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone; R-CHOP= rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, u prednisone; PN=newropatija periferali (*peripheral neuropathy*)
Newropatija periferali kienet tinkludi t-termini ppreferuti: newropatija tas-sensazzjoni periferali, newropatija periferali, newropatija motorja periferali, u newropatija sensimotorja periferali

Pazjenti anzjani b'MCL

42.9% u 10.4% tal-pazjenti fil-fergħa ta' VcR-CAP kienu fil-firxa ta' età bejn 65-74 sena u ≥ 75 sena, rispettivament. Ghalkemm f' pazjenti li kellhom ≥ 75 sena, kemm VcR-CAP kif ukoll R-CHOP kienu ttollerati anqas, ir-rata ta' każijiet avversi serji fil-gruppi ta' VcR-CAP kienet 68%, meta mqabbla ma' 42% fil-grupp ta' R-CHOP.

Trattament mill-ġdid ta' pazjenti b'majeloma multipla rkaduta

Fi studju li fih trattamenti konsekuttivi b'VELCADE ngħataw lil 130 pazjent b'majeloma multipla li rkadiet, li qabel kellhom tal-anqas rispons parzjali bi programm ta' trattament li kien fih VELCADE, l-aktar każijiet avversi ta' kull grad li seħhew f'tal-anqas 25% tal-poazjenti kienu tromboċitopenija (55 %), newropatija (40 %), anemija (37 %), dijarea (35 %) u stitikezza (28 %). Newropatija periferali ta' kull grad u newropatija periferali ta' grad ≥ 3 kienu osservati f'40 % u 8.5 % tal-pazjenti, rispettivament.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V**.

4.9 Doża eċċessiva

Fil-pazjenti, doża eċċessiva iktar minn darbtejn mid-doża rakkomandata giet marbuta ma' episodju akut ta' ipotensjoni sintomatika u tromboċitopenija b'riżultati fatali (Għal studji prekliniċi kardjovaskulari ta' sigurtà farmakoloġika, ara sezzjoni 5.3).

M'hemmx antidotu speċifiku għal doża eċċessiva ta' bortezomib. Jekk tittiehed doża eċċessiva, is-sinjali vitali tal-pazjent għandhom ikunu mmonitorati u għandu jingħata t-trattament xieraq biex tinzamm il-pressjoni tad-demem (bħal fluwidi, pressors u/jew sustanzi inotropiċi) u t-temperatura tal-ġisem (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, sustanzi antineoplastiċi oħra, Kodiċi ATC: L01XG01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Bortezomib huwa inibitur tal-proteasome. Huwa msawwar apposta biex jinibixxi l-attività li tixbah dik ta' chymotrypsin minn 26S proteasome f'ċelluli mammiferi. 26S proteasome hija proteina komposta kbira li tiddegrada proteini ubikwitinati. Il-passaġġ ta' proteasome ubikwitinat għandu sehem essenzjali biex jirregola l-ipproċessar ta' proteini speċifiċi, u b'dan il-mod tinzamm l-omeostażi fiċ-ċelluli. L-inibizzjoni tal-26S proteasome iżomm milli sseħħ din il-proteolizi u taffettwa l-kaskati ta' senjalazzjonijiet multipli fiċ-ċellula, li fl-aħħar mill-aħħar iwassal għall-mewt taċ-ċellula tal-kanċer.

Bortezomib huwa selettiv ħafna għall-proteasome. F'koncentrazzjonijiet ta' 10 μM , bortezomib ma jinibixxi l-ebda wiehed minn varjetà wiesgħa ta' riċetturi u proteasi ttestjati u huwa iktar minn 1,500 darba iktar selettiv għall-proteasome milli għall-enżima li jkun imiss. Il-kinetiċi tal-inibizzjoni tal-proteasome ġew evalwati *in vitro*, u bortezomib intwera li jiddissoċja mill-proteasome b' $t^{1/2}$ ta' 20 minuta, u b'hekk wera li l-inibizzjoni tal-proteasome minn bortezomib hija riversibbli.

L-inibizzjoni tal-proteasome permezz ta' bortezomib jaffettwa ċ-ċelluli tal-kanċer b'diversi modi, inkluż, imma mhux limitat, għall-bdil tal-proteini regolatorji, li jikkontrollaw iċ-ċiklu tal-progressjoni taċ-ċellula u l-attivazzjoni tal-fattur nukleari kappa B (NF-kB). L-inibizzjoni tal-proteasome jwassal għall-waqfien taċ-ċiklu taċ-ċellula u għall-apoptozi. NF-kB huwa fattur ta' traskrizzjoni li l-attivazzjoni tiegħu hemm bżonnha għal hafna aspetti tal-ġenesi tat-tumur, inkluż l-iżvilupp u l-għajxien taċ-ċellula, l-aŋġjoġenesi, interazzjonijiet bejn iċ-ċelluli u l-metastasi. Fil-majeloma, bortezomib jaffettwa l-hila taċ-ċelluli tal-majeloma li jinteraġixxu mal-mikroambjent tal-mudullun.

Esperimenti wrew li bortezomib huwa ċitotossiku għal varjetà ta' tipi ta' ċelluli tal-kanċer, u li ċ-ċelluli tal-kanċer huma iktar sensittivi għall-effetti pro-apoptiċi tal-inibizzjoni ta' proteasome milli ċelluli normali. Bortezomib inaqqas it-tkabbir tat-tumur *in vivo* f'hafna mudelli tumorali prekliniċi, inkluż il-majeloma multipla.

Dejta minn mudelli *in-vitro*, *ex-vivo* u mudelli ta' annimali b' bortezomib tissuggerixxi li huwa jżid id-divrenzar u l-attività tal-osteoblast u jimpedixxi l-funzjoni tal-osteoklast. Dawn l-effetti ġew osservati f'pazjenti b' majeloma multipla li għandhom marda osteolitika avvanzata u li huma ttrattati b' bortezomib.

Effikaċja klinika f' majeloma multipla li qatt ma kienet ittrattata qabel

Studju internazzjonali kliniku prospettiv tal-Fazi III li fih il-pazjenti ntgħażlu b' mod każwali (1:1), open-label, (MMY-3002-VISTA) ta' 682 pazjent kien magħmul biex jiġi dderminat jekk VELCADE (1.3 mg/m² injettat fil-vina) flimkien ma' melphalan (9 mg/m²) u prednisone (60 mg/m²) jirriżultawx f' titjib fiż-żmien ta' progressjoni (TTP) meta mqabbel ma' melphalan (9 mg/m²) u prednisone (60 mg/m²) f' pazjenti b' majeloma multipla li qatt ma kienet ittrattata qabel. It-trattament kien mogħti għal massimu ta' 9 ċikli (bejn wieħed u ieħor 54 ġimgħa) u twaqqaf qabel fejn kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. L-età medjana tal-pazjenti fl-istudju kien ta' 71 sena, 50% kienu rġiel, 88 % kienu Kawkasi u l-istat ta' punteġġ medjan ta' prestazzjoni ta' Karnofsky għall-pazjenti kien ta' 80. Il-pazjenti kellhom IgG/IgA/majeloma ta' katina hafifa f' instanzi ta' 63 %/25 %/ 8%, emoglobina medjana ta' 105 g/l, u għadd medjan ta' plejtli ta' 221.5 x 10⁹/L. Proporzjonijiet simili ta' pazjenti kellhom tnehhija ta' kreatinina ta' ≤ 30 ml/min (3 % f' kull grupp)

Fil-hin tal-analiżi interim speċifikata minn qabel, il-punt aħhari primarju, iż-żmien għall-progressjoni ntlahaq u l-pazjenti fil-parti tal-istudju M+P saritilhom offerta għat-trattament Vc+M+P. Żmien medjan ta' *follow-up* kien ta' 16.3 xhur. L-aġġornament ta' sopravivenza finali sar permezz ta' *follow-up* li dam sejjer medjan ta' 60.1 xhur. Kien osservat benefiċċju ta' sopravivenza sinifikanti b' mod statistiku favur il-grupp ta' trattament Vc+M+P (HR=0.695; p=0.00043) minkejja terapiji sussegwenti li kienu jinkludu programmi ta' trattament ibbażati fuq VELCADE. Is-sopravivenza medjana fil-grupp ta' trattament Vc+M+P kienet ta' 56.4 xhur ikkumparat ma' 43.1 fil-grupp ta' trattament M+P. Riżultati ta' effikaċja huma pprezentati f' Tabella 11:

Tabella 11: Riżultati dwar l-effikaċja wara l-aġġornament finali ta' sopravivenza fl-istudju VISTA

Il-punt aħhari tal-effikaċja	Vc+M+P n=344	M+P n=338
Żmien għall-progressjoni		
Każijiet n (%)	101 (29)	152 (45)
Medjan ^a (95% CI)	20.7 xahar (17.6, 24.7)	15.0 xahar (14.1, 17.9)
Proporzjon ta' periklu ^b (95% CI)	0.54 (0.42, 0.70)	
Valur-p ^c	0.000002	
Sopravivenza minghajr progressjoni		
Każijiet n (%)	135 (39)	190 (56)
Medjan ^a (95% CI)	18.3 xahar (16.6, 21.7)	14.0 xahar (11.1, 15.0)
Proporzjon ta' periklu ^b (95% CI)	0.61 (0.49, 0.76)	
Valur-p ^c	0.00001	

Sopravivenza totali*		
Każijiet (imwriet) n (%)	176 (51.2)	211 (62.4)
Medjan ^a (95% CI)	56.4 xahar (52.8, 60.9)	43.1 xahar (35.3,48.3)
Proporzjon ta' periklu ^b (95% CI)	0.695 (0.567, 0.8452)	
Valur-p ^c	0.00043	
Rata ta' rispons popolazzjoni^e n = 668	n=337	n=331
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
Valur-p ^d	<10 ⁻¹⁰	
Tnaqqis tal-proteina M fis-serum popolazzjoni^g n=667	n=336	n=331
≥90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Żmien għall-ewwel rispons f'CR + PR		
Medjan	1.4 xahar	4.2 xahar
Medjan^a ta' tul ta' żmien tar-rispons		
CR ^f	24.0 xahar	12.8 xahar
CR+PR ^f	19.9 xahar	13.1 xahar
Żmien għat-trattament li jmiss		
Każijiet n (%)	224 (65.1)	260 (76.9)
Medjan ^a (95% CI)	27.0 xahar (24.7, 31.1)	19.2 xahar (17.0, 21.0)
Proporzjon ta' periklu ^b (95% CI)	0.557 (0.462, 0.671)	
Valur-p ^c	0.000001	

^a Stima Kaplan-Meier.

^b L-istima tal-proporzjon tar-riskju hija bbażata fuq il-mudell Cox ta' riskju proporzjonali aġġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni: β₂-mikroglobulina, albumina, u reġjun. Proporzjon ta' riskju anqas minn 1 jindika vantaġġ għall-VMP

^c Valur-p nominali bbażat fuq it-test log-rank stratifikat aġġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni: β₂-mikroglobulina, albumina, u reġjun.

^d Valur-p għar-Rata ta' Rispons (CR+PR) mit-test chi-square Cochran Mantel-Haenszel aġġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni

^e Rispons tal-popolazzjoni jinkludi pazjenti li kellhom marda li titkejjel fil-linja bażi

^f CR = Rispons Kompletta; PR = Rispons Parzjali. Kriterji EBMT

^g Il-pazjenti magħżula b'mod każwali kollha b'mard ta' sekrezzjoni

* Aġġornament ta' sopravivenza bbażat fuq medjan ta' *follow-up* li dam sejjer 60.1 xhur
xahar: xhur

CI = Intervall ta' Kunfidenza

Pazjenti eligibbli għal trapjanti ta' ċelluli steminali

Żewġ provi każwali multiċentrali ta' Fażi III, bit-tikketta tingħaraf (IFM-2005-01, MMY-3010) saru biex juru s-sigurtà u l-effikaċja ta' VELCADE f'kombinazzjonijiet doppji u tripliċi ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra, bħala terapija ta' induzzjoni qabel it-trapjant ta' ċelluli steminali f'pazjenti b'majeloma multipla li ma gietx trattata qabel.

Fl-istudju IFM-2005-01 VELCADE flimkien ma' dexamethasone [VcDx, n=240] gie mqabbel ma' vincristine-doxorubicin-dexamethasone [VDDx, n=242]. Pazjenti fil-grupp VcDx kellhom 4 ċikli ta' 21 jum, kull wiehed minnhom jikkonsisti minn VELCADE (1.3 mg/m² mogħti ġol-vina darbtejn kuljum fil-jiem 1, 4, 8 u 11) u dexamethasone orali (40 mg/jum fil-jiem 1 sa 4 u fil-jiem 9 sa 12, fiċ-Ċikli 1 u 2, u fil-jiem 1 sa 4 fiċ-Ċikli3 u 4).

Trapjanti ta' ċelluli steminali awtologi ġew mogħtija f' 198 (83%) u 208 (87%) tal-pazjenti fil-gruppi VDDx u VcDx rispettivament; Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom proċedura waħda għal trapjant

singolu. Id-demografici tal-pazjenti u l-karatteristici tal-mard fil-linja baži kienu simili bejn il-gruppi ta' trattament. L-età medjana tal-pazjenti fl-istudju kienet ta' 57 sena, 55% kienu rġiel u 48% tal-pazjenti kellhom ċitogenetici ta' riskju għoli. It-tul medjan ta' trattament kien ta' 13-il ġimgħa għall-grupp VDDx u 11-il ġimgħa għall-grupp VcDx. L-għadd medjan ta' ċikli li hađu ż-żewġ gruppi kien ta' 4 ċikli.

Il-punt aħhari ta' effikaċja primarja tal-istudju kienet ir-rata ta' rispons (CR+nCR) ta' wara l-induzzjoni. Differenza statistikament sinifikanti fis-CR+nCR kienet osservata favur il-grupp ta' VELCADE kkombinat ma' dexamethasone. Punti aħharin ta' effikaċja sekondarji kienu jinkludu r-rati ta' rispons ta' wara t-trapjant (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), is-Sopravivenza Mingħajr Progressjoni u s-Sopravivenza Globali. Ir-riżultati ta' effikaċja ewlenien huma pprezentati f' Tabella 12.

Tabella 12: Riżultati ta' effikaċja minn studju IFM-2005-01

Punti aħharin	VcDx	VDDx	jew; 95% CI; valur P ^a
IFM-2005-01	N=240 (popolazzjoni ITT)	N=242 (popolazzjoni ITT)	
<i>RR (Wara l-induzzjoni)</i> *CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	14.6 (10.4, 19.7) 77.1 (71.2, 82.2)	6.2 (3.5, 10.0) 60.7 (54.3, 66.9)	2.58 (1.37, 4.85); 0.003 2.18 (1.46, 3.24); < 0.001
<i>RR (Wara t-trapjant)^b</i> CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	37.5 (31.4, 44.0) 79.6 (73.9, 84.5)	23.1 (18.0, 29.0) 74.4 (68.4, 79.8)	1.98 (1.33, 2.95); 0.001 1.34 (0.87, 2.05); 0.179

CI=confidence interval – intervall ta' kunfidenza; CR=complete response – rispons sħih; nCR=near complete response – rispons kważi sħih; ITT=intent to treat – maħsub għal trattament; RR=response rate - rata ta' rispons; Vc=VELCADE; VcDx=VELCADE, dexamethasone; VDDx=vincristine, doxorubicin, dexamethasone; VGPR=very good partial response-rispons parzjali tajjeb hafna; PR=partial response – rispons parzjali, NE=not estimable – ma jistax jiġi stmat; OR=odds ratio – proporzjon ta' odds;

* Primary endpoint – L-ewwel punt aħhari

^a OR għal rati ta' rispons bażati fuq stima ta' Mantel-Haenszel tal-odds ratio komuni għal tabelli stratifikati; valuri p skont it-test ta' Cochran Mantel-Haenszel test.

^b Jirreferi għar-rata ta' rispons wara t-tieni trapjant għal individwi li rċewew it-tieni trapjant (42/240 [18%] fil-grupp ta' VcDx u 53/242 [21%] fil-grupp ta' VDDx)

Nota: OR > 1 jindika vantaġġ għal terapija t'induzzjoni li jkun fiha Vc.

Fl-istudju MMY-3010 it-trattament ta' induzzjoni b'VELCADE flimkien ma' thalidomide u dexamethasone [VcTDx, n=130] kien imqabbel ma' dak ta' thalidomide-dexamethasone [TDx, n=127]. Pazjenti fil-grupp VcTDx kellhom sitt ċikli ta' 4 ġimgħat, li kull wieħed minnhom kien jikkonsisti minn VELCADE (1.3 mg/m² li ngħata darbtejn fil-ġimgħa fil-jiem 1, 4, 8 u 11, segwit b'perjodu ta' serħan ta' 17-il jum minn jum 12 sa jum 28), dexamethasone (40 mg li ngħata oralment fil-jiem 1 sa 4 u l-jiem 8 sa 11) u thalidomide (mogħti mill-ħalq f' doża ta' 50 mg kuljum fil-jiem 1-14, li tizdied għal 100 mg fil-jiem 15-28 u minn hemm sa 200 mg kuljum).

Trapjanti ta' ċelluli steminali awtologi ġew mogħtija lil 105 (81%) u 78 (61%) pazjent fil-gruppi VcTDx u TDx, rispettivament. Id-demografici tal-pazjenti u l-karatteristici tal-mard fil-linja baži kienu simili bejn il-gruppi ta' trattament. Pazjenti fil-gruppi ta' VcTDx u TDx rispettivament kellhom età medjana tal-pazjenti fl-istudju kienet ta' 57 sena kontra 56 sena, 99 % tal-pazjenti kienu Kawkasi, u 58 % kontra 54 % kienu rġiel. Fil-grupp ta' VcTDx 12 % tal-pazjenti kienu ċitogenetikament ikklassifikati bħala ta' riskju għoli meta mqabbel ma' 16 % tal-pazjenti fil-grupp ta' TDx. It-tul ta' żmien medjan ta' trattament kien ta' 24 ġimgħa u n-numru medjan ta' ċikli ta' trattament li ngħataw kien ta' 6.0, u dan kien konsistenti fil-gruppi kollha ta' trattament.

Il-punti aħharin ta' effikaċja primarja tal-istudju kienu ir-rati ta' rispons ta' wara l-induzzjoni u wara t-trapjant (CR+nCR). Differenza statistikament sinifikanti f' CR+nCR kienet osservata favur il-grupp ta' VELCADE kkombinat ma' dexamethasone u thalidomide. Punti aħharin sekondarji ta' effikaċja kienu jinkludus-Sopravivenza Mingħajr Progressjoni u s-Sopravivenza Globali. Riżultati ewlenien ta' effikaċja huma pprezentati f' Tabella 13.

Tabella 13: Riżultati ta' effikaċja minn studju MMY-3010

Punti ahharin	VcTDx	TDx	jew; 95% CI; VALUR P ^b
MMY-3010	N=130 (popolazzjoni ITT)	N=127 (popolazzjoni ITT)	
<i>*RR (Wara l-induzzjoni)</i>			
CR+nCR	49.2 (40.4, 58.1)	17.3 (11.2, 25.0)	4.63 (2.61, 8.22); < 0.001 ^a
CR+nCR +PR % (95% CI)	84.6 (77.2, 90.3)	61.4 (52.4, 69.9)	3.46 (1.90, 6.27); < 0.001 ^a
<i>*RR (Wara t-trapjant)</i>			
CR+nCR	55.4 (46.4, 64.1)	34.6 (26.4, 43.6)	2.34 (1.42, 3.87); 0.001 ^a
CR+nCR +PR % (95% CI)	77.7 (69.6, 84.5)	56.7 (47.6, 65.5)	2.66 (1.55, 4.57); < 0.001 ^a

CI=confidence interval – intervall ta' kunfidenza; CR=complete response – rispons shih; nCR=near complete response – rispons kważi shih; ITT=intent to treat - maħsub għal trattament; RR=response rate – rata ta' rispons;Vc=VELCADE; VcTDx=VELCADE, thalidomide, dexamethasone; TDx=thalidomide, dexamethasone; PR=partial response – rispons parzjali, OR=odds ratio – proporzjon ta' odds; TTP=Time to Progression – Żmien ta' progressjoni

* Primary endpoint – L-ewwel punt ahhari

^a OR għal rati ta' rispons bażati fuq stima ta' Mantel-Haenszel tal-odds ratio komuni għal tabelli stratifikati; valuri p skont it-test ta' Cochran Mantel-Haenszel test.

Nota: OR > 1 jindika vantaġġ għal terapija t'induzzjoni li jkun fiha Vc.

Effikaċja klinika f' majeloma multipla li rkadiet jew refrattorja

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' VELCADE (injettat ġol-vina) kienu evalwati f'2 studji bid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m²: studju komparattiv ta' Fażi III fejn il-pazjenti ġew magħżula b' mod każwali, (APEX) kontra dexamethasone (Dex), ta' 669 pazjent b' majeloma multipla refrattorja jew b' episodju ġdid tagħha li hađu bejn 1 u 3 linji ta' terapija fil-passat, u studju ta' Fażi II b' taqsima waħda b' 202 pazjenti b' majeloma multipla refrattorja jew b' episodju ġdid tagħha, li kienu hađu mill-inqas 2 linji ta' terapija fil-passat u li kienu għaddejnin fuq l-iktar terapija riċenti.

Fl-istudju ta' Fażi III, it-trattament b' VELCADE wassal għal titwil sinifikanti tal-progressjoni, titwil sinifikanti ta' sopravivenza, u rata oġhla ta' rispons b' mod sinifikanti, meta mqabbel mat-trattament b' dexamethasone (ara Tabella 14), fil-pazjenti kollha kif ukoll f' pazjenti li kienu hađu linja minn qabel ta' terapija. Minhabba analiżi ad interim maħsuba minn qabel, il-parti tal-istudju b' dexamethasone twaqqfet wara rakkomandazzjoni tal-kumitat li kien qed jimmonitorja t-tagħrif, u l-pazjenti kollha li kienu qed jiehdu dexamethasone b' mod fejn il-pazjenti ġew magħżula b' mod każwali ġew offruti VELCADE, irrispettivament mill-istat tal-marda. Minhabba din il-bidla bikrija fit-trattament, it-tul medju tal-follow-up għall-pazjenti li kienu għadhom haġġin kien ta' 8.3 xhur. Kemm fil-pazjenti li fl-aħħar terapija ta' qabel tagħhom kienu refrattarji u kemm dawk li ma kinux, is-sopravivenza kienet itwal b' mod sinifikanti għal min kien qed jieħu VELCADE.

Mis-669 pazjent li dahlu għal dan l-istudju, 245 (37%) kellhom 65 sena jew iktar. Il-parametri ta' rispons kif ukoll it-TTP baqa' oġhla b' mod sinifikanti irrispettivament mill-età. Irrispettivament mill-livelli ta' mikroglobulina β2 fil-linja bażi, il-parametri kollha ta' effikaċja (żmien ta' progressjoni, sopravivenza ġenerali, kif ukoll rata ta' rispons) tjebeu b' mod sinifikanti fil-parti ta' VELCADE tal-istudju.

Fil-popolazzjoni refrattorja tal-istudju ta' Fażi II, ir-rispons kien determinat minn kumitat indipendenti ta' verifika u l-kriterji ta' rispons kienu mal-Grupp Ewropew tat-Trapjant tal-Mudullun. Il-medja ta' sopravivenza tal-pazjenti kollha kienet ta' 17-il xahar (medda <1 sa 36+ xahar). Din is-sopravivenza kienet ikbar mill-medja ta' sopravivenza ta' bejn 6 u 9 xhur antiċipata mill-investigaturi kliniċi konsulenti għal popolazzjoni simili ta' pazjenti. B' analiżi 'multivariate', ir-rata ta' rispons kienet indipendenti mit-tip ta' majeloma, l-effett tat-trattament, stat tat-tħassir tal-kromożomi, jew numru jew it-tip ta' terapiji ta' qabel. Pazjenti li kienu hađu minn 2 sa 3 terapiji qabel kellhom rata ta' rispons ta' 32 % (10/32) u pazjenti li kellhom iktar minn 7 terapiji minn qabel kellhom rata ta' rispons ta' 31 % (21/67).

Tabella 14: Sommarju tar-riżultati tal-effetti tal-marda mill-istudji ta' Fażi II u Fażi III (APEX)

	Fażi III		Fażi III		Fażi III		Fażi II
	Il-pazjenti kollha		linja waħda ta' terapija fil-passat		>linja waħda ta' terapija fil-passat		≥2 linji fil-passat
Każijiet relatati maż-żmien	Vc n=333 ^a	Dex n=336 ^a	Vc n=132 ^a	Dex n=119 ^a	Vc n=200 ^a	Dex n=217 ^a	Vc n=202 ^a
TTP, jiem [95% CI]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
Sopravivenza ta' sena waħda, % [95% CI]	80 ^d [74,85]	66 ^d [59,72]	89 ^d [82,95]	72 ^d [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
L-aħjar rispons (%)	Vc n=315 ^c	Dex n=312 ^c	Vc n=128	Dex n=110	Vc n=187	Dex n=202	Vc n=193
CR	20 (6) ^b	2 (<1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Tul medjan Jiem (xhur)	242 (8.0)	169 (5.6)	246 (8.1)	189 (6.2)	238 (7.8)	126 (4.1)	385*
Żmien għal rispons CR+PR (jiem)	43	43	44	46	41	27	38*

^a Popolazzjoni bl-Intenzjoni biex tittratta (ITT – Intent to Treat)

^b valur-p mit-test log-rank stratifikat, analiżi skont il-linja ta' terapija teskludi l-istratifikazzjoni għall-istorja terapewtika; p<0.0001

^c Il-popolazzjoni tar-rispons tinkludi pazjenti li kellhom mard li seta' jitkejjel mil-linja bażi u rċievew mill-inqas doża waħda tal-prodott mediċinali fl-istudju.

^d valur-p mit-test chi-square Cochran Mantel-Haenszel aġġustat għal fatturi stratifikati; analiżi skont il-linja tat-terapija teskludi stratifikazzjoni għall-istorja terapewtika

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

NA = Mhux Applikabbli (not applicable), MS = Ma sarixx stima

TTP-Hin għal Progressjoni (Time to Progression)

CI = Intervall ta' Kunfidenza (Confidence Interval)

Vc = VELCADE; Dex = dexamethasone

CR = Rispons Kompletta (Complete Response); nCR= viċin ir-Rispons Kompletta (near Complete Response)

PR = Rispons Parzjali (Partial Response); MR=.Rispons Minimali (Minimal Response)

Fl-istudju ta' Fażi II, il-pazjenti li ma kellhomx l-aħjar rispons għat-terapija b'VELCADE biss setgħu jiehdu doża għolja ta' dexamethasone flimkien ma' VELCADE. Il-protokoll halla lill-pazjenti jiehdu dexamethasone jekk kellhom rispons b'VELCADE waħdu li kienet inqas minn ottimali. Total ta' 74 pazjent li setgħu jkunu evalwati ħadu dexamethasone flimkien ma' VELCADE. 18% tal-pazjenti laħqu jew kellhom rispons imtejjeb [MR (11%) jew PR (7%)] b'terapija kombinata.

Trattament ta' kombinazzjoni ta' VELCADE ma' pegylated liposomal doxorubicin (studju DOXIL-MMY-3001)

Studju każwali ta' Fażi III, fi gruppi paralleli, bit-tikketta tingħaraf, u multiċentriku sar fuq 646 pazjent li qabbel is-sigurtà u l-effikaċja ta' VELCADE ma' pegylated liposomal doxorubicin kontra monoterapija b'VELCADE f'pazjenti b'majeloma multipla li kienu rċievew tal-anqas terapija waħda qabel u li ma' progressawx waqt li kienu qed jiehdu terapija abbażi ta' anthracycline. Il-punt aħħari ta' effikaċja prinċipali kien TTP waqt li punti aħħarin ta' effikaċja sekondarji kienu OS u ORR (CR+PR), permezz tal-kriterji tal-Grupp Ewropew dwar Trapjanti ta' Demm u Mudullun (EBMT-European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation).

Analiżi interim imfisser bi protokoll (abbażi ta' 249 każ ta' TTP) wassal għal tmiem bikri għal effikaċja. Dan l-analiżi interim wera tnaqqis fir-riskju ta' TTP ta' 45 % (95 % CI; 29-57 %, p < 0.0001) għal pazjenti trattati b'terapija ta' kombinazzjoni ta' VELCADE u pegylated liposomal doxorubicin. It-TTP medjan kien ta' 6.5 xhur għall-monoterapija ta' VELCADE meta mqabbel ma' 9.3 xhur għall-pazjenti fuq terapija kkombinata ta' VELCADE flimkien ma' pegylated liposomal

doxorubicin. Dawn ir-riżultati, għalkemm mhux maturi, kienu jikkostitwixxu l-analizi finali mfissra bi protokoll.

L-analizi finali għal sopravivenza globali (overall survival, OS) li saret wara sussegwirsi medjan ta' 8.6 snin ma wera l-ebda differenza sinifikanti fl-OS ta' bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. L-OS medjan kien ta' 30.8 xhur (95% CI; 25.2-36.5 xhur) għall-pazjenti b' monoterapija ta' VELCADE u 33.0 xhur (95% CI; 28.9-37.1 xhur) għall-pazjenti li qed jieħdu terapija kombinata ta' VELCADE flimkien ma' doxorubicin liposomal pegilat.

Trattament ta' kombinazzjoni ta' VELCADE ma' dexamethasone

Fin-nuqqas ta' tqabbil dirett bejn VELCADE u VELCADE f' kombinazzjoni ma' dexamethasone f' pazjenti b' majeloma multipla progressiva, saret analizi statistika ta' tqabbil bejn pari sabieħ jitqabblu riżultati mill-grupp mhux magħżul b' mod każwali ta' VELCADE flimkien ma' dexamethasone (l-istudju b' tikketta tingħaraf ta' Fażi II MMY-2045), ma' riżultati miksuba fil-gruppi ta' monoterapija ta' VELCADE minn studji differenti b' għażla każwali ta' Fażi III (M34101-039 [APEX] u DOXIL MMY-3001) fl-istess indikazzjoni.

L-analizi ta' tqabbil bejn pari huwa metodu statistiku fejn pazjenti fil-grupp ta' trattament (eż. VELCADE f' kombinazzjoni ma' dexamethasone) u pazjenti fil-grupp ta' tqabbil (eż. VELCADE) isiru komparabbli fir-rigward ta' fatturi ta' taħbil billi individwi jiġu studjati f' parijiet individwali. Dan jimminimizza l-effetti osservati ta' taħlit osservat meta ssir l-istima ta' effetti ta' trattament permezz ta' taġħrif mhux każwali.

Mija u seba' u għoxrin par ta' pazjenti kienu identifikati. L-analizi wriet titjib fl-ORR (CR+PR) (proporzjon farradi 3.769; 95% CI 2.045-6.947; $p < 0.001$), PFS (proporzjon ta' periklu 0.511; 95% CI 0.309-0.845; $p=0.008$), TTP (proporzjon ta' periklu 0.385; 95% CI 0.212-0.698; $p=0.001$) għal VELCADE f' kombinazzjoni ma' dexamethasone fuq il-monoterapija b' VELCADE.

Informazzjoni limitata disponibbli dwar it-trattament mill-ġdid b' VELCADE f' majeloma multipla li rkadiet

L-istudju ta' Fażi II MMY-2036 (RETRIEVE) kien ta' grupp wieħed, bit-tikketta tingħaraf sar biex jistabbilixxi l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattament mill-ġdid b' VELCADE. Mija u tletin pazjent (≥ 18 sena) b' majeloma multipla, li qabel kellhom tal-anqas rispons parzjali fi programm ta' trattament li kien fih VELCADE ġew trattati mill-ġdid mal-progressjoni. Tal-anqas 6 xhur wara t-terapija ta' qabel, VELCADE inbeda fl-aħħar doża ttolerata ta' 1.3 mg/m² (n=93) jew 1.0 mg/m² u mogħti filjiem 1, 4, 8 u 11 kull 3 ġingħat għal massimu ta' 1.3 ċikli jew bħala agent waħdu jew f' kombinazzjoni b' dexamethasone b' mod konformi mal-istandard tat-trattament. Dexamethasone kien mogħti f' kombinazzjoni ma' VELCADE lil 83 pazjent f' Ċiklu 1 bi 11-il pazjenti addizzjonali jirċievu dexamethasone waqt il-kors ta' ċikli ta' trattament b' VELCADE.

Il-punt aħħari primarju kien l-aħjar rispons konfermat kif stmat skont il-kriterji EBMT. Ir-rata tal-aħjar rispons globali (CR + PR), għal trattament mill-ġdid lil 130 pazjent kien 38.5% (95% CI: 30.1, 47.4).

Effikaċja klinika f' limfoma taċ-ċellula mantle (MCL-mantle cell lymphoma) li qatt ma kienet ittrattata qabel

L-istudju LYM-3002 kien studju ta' Fażi III, open-label fejn il-pazjenti ntgħażlu b' mod każwali, li qabbel l-effikaċja u s-sigurtà tal-kombinazzjoni ta' VELCADE, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (VcR-CAP; n=243) ma' dik ta' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, u prednisone (R-CHOP; n=244) f' pazjenti adulti b' MCL (Stadju II, III jew IV) li qatt ma kienet ittrattata qabel. Il-pazjenti fil-fergħa ta' trattament b' VcR-CAP irċievu VELCADE (1.3 mg/m²; fil-jiem 1, 4, 8, 11, perjodu ta' waqfien jiem 12-21), rituximab 375 mg/m² IV fil-jum 1; cyclophosphamide 750 mg/m² IV fil-jum 1; doxorubicin 50 mg/m² IV fil-jum 1; u prednisone 100 mg/m² mill-ħalq minn jum 1 sa jum 5 taċ-ċiklu ta' trattament ta' 21 jum b' VELCADE. Għall-pazjenti li l-ewwel rispons ġie ddokumentat f' ċiklu 6, ingħataw żewġ ċikli addizzjonali ta' trattament. Il-punt finali ta' effikaċja primarja kien sopravivenza hielsa mill-progressjoni abbażi ta' stima tal-Kumitat ta' Reviżjoni Indipendenti (IRC - *Independent Review Committee*). Punti finali sekondarji kienu jinkludu, iż-żmien għall-progressjoni (TTP- *time to progression*), iż-żmien għat-trattament li jmiss kontra l-limfoma (TNT - *time to next anti-lymphoma treatment*), it-tul ta' żmien tal-perjodu mingħajr trattament (TFI - *duration of treatment free interval*), ir-rata totali ta' rispons (ORR - *overall response rate*) u r-rata ta' rispons shiħ (CR/CRu - *complete response*), is-sopravivenza globali (OS - *overall survival*) u t-tul ta' żmien ta' rispons.

Il-karatteristiċi demografici u fil-linja bażi tal-marda kienu b' mod generali bbilancjati tajjeb bejn iż-żewġ fergħat ta' trattament: il-medjan tal-età tal-pazjenti kienet 66 sena, 74% kienu rġiel, 66% kienu Kawkasiċi u 32% Ażjatiċi, 69% tal-pazjenti kellhom materjal miġbud mill-mudullun tal-ghadam pożittiv u/jew bijopsija tal-mudullun tal-ghadam pożittiva għal MCL, 54% tal-pazjenti kellhom puntegg ta' Indici Internazzjonali ta' Pronjożi (IPI - *International Prognostic Index*) ta' ≥ 3 , u 76% kellhom marda tal-Istadju IV. It-tul ta' żmien tat-trattament (medjan =17-il ġimgħa) u t-tul ta' żmien ta' segwiment (medjan=40 xahar) kienu kumparabbli fiż-żewġ fergħat ta' trattament. Il-pazjenti rċievew medjan ta' 6 ċikli fiż-żewġ fergħat ta' trattament b' 14% tal-individwi fil-grupp ta' VcR-CAP u 17% tal-pazjenti fil-grupp ta' R-CHOP jirċievu 2 ċikli addizzjonali. Il-maġġoranza tal-pazjenti fiż-żewġ gruppi temmew it-trattament, 80% fil-grupp ta' VcR-CAP u 82% fil-grupp ta' R-CHOP. Riżultati ta' effikaċja huma pprezentati f' Tabella 15:

Tabella 15: Riżultati ta' effikaċja mill-istudju LYM-3002

Punt finali ta' effikaċja	VcR-CAP	R-CHOP	
n: pazjenti ITT	243	244	
Sopravivenza hielsa mill-progressjoni (IRC)^a			
Każijiet n (%)	133 (54.7%)	165 (67.6%)	HR ^b (95% CI)=0.63 (0.50; 0.79)
Medjan ^c (95% CI) (xhur)	24.7 (19.8; 31.8)	14.4 (12; 16.9)	valur p ^d < 0.001
Rata ta' rispons			
n: pazjenti b'rispons li seta' jiġi evalwat	229	228	
Total ta' rispons sħiħ (CR+CRu) ^f n(%)	122 (53.3%)	95 (41.7%)	OR ^e (95% CI)=1.688 (1.148; 2.481) valur p ^g =0.007
Rispons totali (CR+CRu+PR) ^h n(%)	211 (92.1%)	204 (89.5%)	OR ^e (95% CI)=1.428 (0.749; 2.722) valur p ^g =0.275

^a Abbażi ta' Valutazzjoni mill-Kumitat ta' Revizjoni Indipendenti (IRC - *Independent Review Committee*) (dejta radjoloġika biss).

^b L-istima tal-proporzjon ta' periklu hija bbażata fuq mudell ta' Cox stratifikat skont ir-riskju IPI u l-istadju tal-marda. Proporzjon ta' periklu ta' < 1 jindika vantaġġ għal VcR-CAP.

^c Abbażi tal-Istimi Kaplan-Meier tal-limitu tal-prodott.

^d Abbażi tat-test *Log rank* stratifikat bir-riskju IPI u l-istadju tal-marda.

^e Qed tintuża l-istima Mantel-Haenszel tal-proporzjon ta' probabbiltà komuni għal tabelli stratifikati, bir-riskju IPI u l-istadju tal-marda bhala fatturi ta' stratifikazzjoni. Proporzjon ta' probabbiltà (OR - *odds ratio*) > 1 jindika vantaġġ għal VcR-CAP.

^f Jinkludi is-CR + CRu kollha, mill-IRC, mill-mudullun tal-ghadam u LDH.

^g Valur p mit-test *chi-squared* ta' Cochran Mantel-Haenszel, bir-riskju IPI u l-istadju tal-marda bhala fatturi ta' stratifikazzjoni.

^h Jinkludi is-CR+CRu+PR radjoloġiku kollu mill-IRC kienet x'kienet il-verifikazzjoni mill-mudullun tal-ghadam u LDH.

CR=Rispons Sħiħ (*Complete Response*); CRu=Rispons sħiħ mhux ikkonfermat (*Complete Response unconfirmed*); PR=Rispons Parzjali (*Partial Response*); CI=Intervall ta' Kunfidenza (*Confidence Interval*), HR=Proporzjon ta' Periklu (*Hazard Ratio*); OR= Proporzjon ta' Probabbiltà (*Odds Ratio*); ITT= Intenzjoni li Titratta (*Intent to Treat*)

Il-medjan ta' PFS skont il-valutazzjoni mill-investigatur kienet 30.7 xhur fil-grupp ta' VcR-CAP u 16.1 xhur fil-grupp ta' R-CHOP (Proporzjon ta' periklu [HR]=0.51; p < 0.001). Benefiċċju statistikament sinifikanti (p < 0.001) favur il-grupp ta' trattament ta' VcR-CAP fuq il-grupp ta' R-CHOP ġie osservat għal TTP (medjan 30.5 versus 16.1 xhur), TNT (medjan 44.5 versus 24.8 xhur) u TFI (medjan 40.6 versus 20.5 xhur). Il-medjan tat-tul ta' żmien ta' rispons sħiħ kien ta' 42.1 xhur fil-grupp ta' VcR-CAP meta mqabbel ma' 18-il xahar fil-grupp ta' R-CHOP. It-tul ta' żmien ta' rispons totali kien ta' 21.4 xhur itwal fil-grupp ta' VcR-CAP (medjan 36.5 xhur versus 15.1 xhur fil-grupp ta' R-CHOP). L-analiżi finali għal OS saret wara segwitu medjan ta' 82 xahar. Il-medjan ta' OS kien 90.7 xhur għall-grupp ta' VcR-CAP meta mqabbel ma' 55.7 xhur għall-grupp ta' R-CHOP (HR=0.66; p=0.001). Il-medjan tad-differenza finali osservat fl-OS bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament kien ta' 35 xahar.

Pazjenti li qabel kienu ttrattati għal Amilojdoži (AL) tal-katina hafifa

Sar studju *open label* u mhux każwali ta' Fażi I/II sabiex jiġu stabbiliti s-sigurtà u l-effikaċja ta' VELCADE f'pazjenti li qabel kienu ttrattati għal Amilojdoži (AL) tal-katina hafifa. Ma dehrux affarijiet godda li setgħu iqanqlu xi tħassib dwar is-sigurtà waqt l-istudju, u b'mod partikolari VELCADE ma aggravax il-ħsara fl-organi immirati (qalb, kliewi u fwied). F'49 pazjent li setgħu jiġu evalwati li kienu ttrattati b'1.6 mg/m² fil-ġimgħa u 1.3 mg/m² darbtejn fil-ġimgħa, rata ta' rispons ta' 67.3% (inkluża rata ta' 28.6 % għal CR) hekk kif imkejla mir-rispons ematologiku (proteina-M) kienet irrappurtata. Għall-istatistiċi b'dawn id-dożi, ir-rata ta' sopravivenza kkombinata f'sena kienet 88.1 %.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini (EMA) irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'VELCADE f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f'majeloma multipla u f'limfoma taċ-ċellula mantle (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Prova klinika ta' fażi II, b'fergħa waħda ta' attività, sigurtà u farmakokinetika li saret mill-Grupp ta' Onkologija tat-Tfal (*Children's Oncology Group*) ivvalutat l-attività taż-żieda ta' bortezomib ma' kimoterapija ta' induzzjoni mill-ġdid b'ħafna sustanzi f'pazjenti pedjatriċi u pazjenti adulti żgħar b'tumuri malinni tal-limfojd (lewkimja limfoblastika akuta ta' qabel iċ-ċelluli B [ALL] ALL taċ-ċelluli T, u b'limfoma limfoblastika taċ-ċelluli T [LL]). Skeda effettiva ta' kimoterapija ta' induzzjoni mill-ġdid b'ħafna sustanzi nġhatat fi 3 blokk. VELCADE ingħata biss fi Blokk 1 u 2 biex jiġu evitati tossiċitajiet li possibbli jikkonċidu parzjalment ma' ta' mediċini mogħtija flimkien miegħu fi Blokk 3.

Rispons shiħ (CR) ġie vvalutat fl-aħħar ta' Blokk 1. F'pazjenti b'ALL taċ-ċelluli B li rkadew fi żmien 18-il xahar mid-dijanjosi (n = 27) ir-rata ta' CR kienet 67% (95% CI: 46, 84); ir-rata ta' sopravivenza ta' 4 xhur mingħajr avvenimenti kienet 44% (95% CI: 26, 62). F'pazjenti b'ALL taċ-ċelluli B il-pazjenti li rkadew fi żmien 18-il xahar sa 36 xahar mid-dijanjosi (n = 33) ir-rata ta' CR kienet 79% (95% CI: 61, 91) u r-rata ta' sopravivenza ta' 4 xhur mingħajr avvenimenti kienet 73% (95% CI: 54, 85). Ir-rata ta' CR f'pazjenti b'ALL taċ-ċelluli T li rkadew għall-ewwel darba (n = 22) kienet 68% (95% CI: 45, 86) u r-rata ta' sopravivenza ta' 4 xhur mingħajr avvenimenti kienet 67% (95% CI: 42, 83). Id-dejta dwar effikaċja rrappurtata hija meqjusa inkonklużiva (ara sezzjoni 4.2).

Kien hemm 140 pazjent b'ALL jew LL imdahħla fl-istudju u ivvalutati għal sigurtà; il-medjan tal-età kien 10 snin (firxa 1 sa 26). Ma kien osservat l-ebda tħassib ġdid dwar sigurtà meta VELCADE żdied mal-iskeda ewlenija ta' kimoterapija pedjatrika standard għal ALL ta' qabel iċ-ċelluli B. Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin (Grad ≥ 3) kienu osservati b'incidenza oġġla bl-iskeda ta' trattamenti li kien fiha VELCADE meta mqabbla ma' studju storiku ta' kontroll fejn l-iskeda ewlenija ingħatat waħedha: fi Blokk 1 newropatija tas-sensi periferali (3% versus 0%); ilju (2.1% versus 0%); ipoksja (8% versus 2%). Ma kienet disponibbli l-ebda informazzjoni dwar konsegwenzi possibbli jew rati ta' fejqan ta' newropatija periferali f'dan l-istudju. Incidenzi oġġla ġew ukoll innutati għal infezzjonijiet b'newtopenija bi Grad ≥ 3 (24% versus 19% fi Blokk 1 u 22% versus 11% fi Blokk 2), żieda fl-ALT (17% versus 8% fi Blokk 2), ipokalimja (18% versus 6% fi Blokk 1 u 21% versus 12% fi Blokk 2) u iponatrimja (12% versus 5% fi Blokk 1 u 4% versus 0 fi Blokk 2).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara li nġhataw doži f'daqqa fil-vina ta' 1.0 mg/m² u 1.3 mg/m² lil 11-il pazjent b'majeloma multipla u b'valuri ta' tneħħija tal-kreatinina ikbar minn 50 ml/min, il-medja ta' konċentrazzjonijiet massimi ta' bortezomib fil-plażma wara l-ewwel doża kienu ta' 57 u 112 ng/ml, rispettivament. Fid-doži ta' wara, il-medja ta' konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma kienu fuq medda minn 67 sa 106 ng/ml għal doża ta' 1.0 mg/m² u minn 89 sa 120 ng/ml għal doża ta' 1.3 mg/m².

Distribuzzjoni

Il-volum medju ta' distribuzzjoni (V^d) ta' bortezomib kien mifruż minn 1,659 l sa 3,294 l wara li nġhatat doża waħda jew doża ripetuta ġol-vina ta' 1.0 mg/m² jew 1.3 mg/m² lil pazjenti b'majeloma multipla. Dan jissuġġerixxi li bortezomib jiġi ddistribwit b'mod wiesa' fit-tessuti periferali. Fuq

medda ta' konċentrazzjoni ta' bortezumib ta' bejn 0.01 u 1.0 µg/ml, ir-rabta mal-proteina *in vitro* kien medja ta' 82.9% fil-plażma tal-bniedem. Il-porzjon ta' bortezumib li ntrabat mal-proteini tal-plażma ma kienx jiddependi mill-konċentrazzjoni.

Bijottransformazzjoni

Studji *in vitro* b'mikromożomi ta' fwied uman u isożimi P450 ċitokromiċi espressi minn cDNA uman jindikaw li bortezumib huwa primarjament metabolizzat bl-ossigenu permezz ta' isożimi P450 ċitokromiċi, 3A4, 2C19, u 1A2. Il-mogħdija metabolika maġġuri hija d-deboronazzjoni biex jiġu fformati żewġ metaboliti deboronizzati li wara jgħaddu minn proċess ta' idrossilazzjoni għal għadd ta' metaboliti. Metaboliti deboronati permezz ta' bortezumib mhumiex attivi bhala inibituri proteasome 26S.

Eliminazzjoni

Il-*half-life* medja ta' eliminazzjoni ($t^{1/2}$) ta' bortezumib wara li ngħataw hafna doži kienet fuq medda minn 40-193 siegħa. Bortezumib huwa eliminat b'mod aktar mgħaġġel wara l-ewwel doża meta mqabbel mad-doži sussegwenti. Tneħħijiet totali medji mill-ġisem kienu 102 u 112 l/siegħa wara l-ewwel doża għad-doži ta' 1.0 mg/m² u 1.3 mg/m², rispettivament, u fuq medda minn 15 sa 32 l/siegħa u 18 sa 32 l/siegħa għad-doži sussegwenti ta' 1.0 mg/m² u 1.3 mg/m², rispettivament.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

L-effett ta' indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' bortezumib kien stmat fi studju tal-fażi I waqt l-ewwel ċiklu ta' trattament, li kien jinkludi 61 pazjent il-biċċa l-kbira b'tumuri solidi u gradi varji ta' indeboliment tal-fwied b'doži ta' bortezumib fuq medda minn 0.5 sa 1.3 mg/m².

Meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied, indeboliment hafif tal-fwied ma biddilx l-AUC ta' bortezumib normalizzata għad-doża. Madankollu, il-valuri medji tal-AUC normalizzati għad-doża żdiedu b'madwar 60% f'pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied. Doża tal-bidu aktar baxxa hija rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied, u dawk il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib (ara sezzjoni 4.2, Tabella 6).

Indeboliment tal-kliewi

Studju farmakokinetiku sar f'pazjenti bi gradi varji ta' indeboliment tal-kliewi li kienu kklassifikati skont il-valuri tat-tneħħija tal-kreatinina (CrCL) tagħhom fil-gruppi li ġejjin: Normali (CrCL ≥60 ml/min/1.73 m², n=12), Hafif (CrCL=40-59 ml/min/1.73 m², n=10), Moderat (CrCL=20-39 ml/min/1.73 m², n=9), u Qawwi (CrCL < 20 ml/min/1.73 m², n=3). Grupp ta' pazjenti fuq id-dijalisi li ngħataw id-doża wara d-dijalisi kienu wkoll inkluzi fl-istudju (n=8). Il-pazjenti ngħataw doži minn 0.7 sa 1.3 mg/m² ta' VELCADE ġol-vina darbtejn fil-ġimgħa. Esponiment għall-VELCADE (AUC u C^{max} normalizzati għad-doża) kien komparabbli fost il-gruppi kollha (ara sezzjoni 4.2).

Età

Il-farmakokinetika ta' bortezumib giet ikkaratterizzata wara għoti ta' injezzjoni f'daqqa ta' doži ta' 1.3 mg/m² darbtejn fil-ġimgħa fil-vina lil 104 pazjenti pedjatriċi (2-16-il sena) b'lewkimja limfoblastika akuta (ALL - *acute lymphoblastic leukemia*) jew lewkimja mijelojde akuta (AML - *acute myeloid leukemia*). Abbaži ta' analiżi ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni, it-tneħħija ta' bortezumib żdiedet ma' zieda fl-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA - *body surface area*). It-tneħħija ġeometrika medja (%CV) kienet 7.79 (25%) L/siegħa/m², il-volum ta' distribuzzjoni fl-istat fiss kien 834 (39%) L/m², u l-*half-life* ta' eliminazzjoni kienet 100 (44%) siegħa. Wara li wiehed jikkoreġi għall-effett tal-BSA, demografici oħra bhall-età, il-piż tal-ġisem u s-sess ma kellhomx effetti sinifikanti b'mod kliniku fuq it-tneħħija ta' bortezumib. It-tneħħija ta' bortezumib bil-BSA normalizzata f'pazjenti pedjatriċi kienet tixbah lil dik osservata fl-adulti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Bortezumib kien pożittiv għall-attività klastogenika (aberrazzjonijiet fl-istruttura tal-kromożomi) fl-analiżi *in vitro* għal aberrazzjonijiet kromosomali b'ċelluli tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż (CHO) anke

b'koncentrazzjonijiet ta' 3.125 µg/ml, li kienet l-iċken koncentrazzjoni li kienet evalwata. Bortezomib ma kienx ġenotossiku meta kien ittestjat *in vitro* għal bidliet ġenetiċi (assaġġ ta' Ames) u *in vivo* f'eżami mikronukleju fil-ġrieden.

Studji dwar it-tossiċità għall-iżvilupp fil-firien u l-fniek urew li d-dożi li kienu tossiċi għall-omm kienu letali għall-embriju u l-fetu, imma ma kienx hemm tossiċità diretta għall-embriju u l-fetu meta d-dożi kienu taħt il-livell tossiku għall-omm. Ma sarux studji dwar il-fertilità imma fl-istudju ġenerali dwar it-tossiċità saret evalwazzjoni tat-tessuti riproduttivi. Fl-istudju ta' 6 xhur tal-firien, kienu osservati effetti degenerattivi kemm fit-testikoli kif ukoll fl-ovarji. Għalhekk, aktarx li bortezomib għandu effett potenzjali fuq il-fertilità tar-raġel jew tal-mara. Ma sarux studji tal-iżvilupp madwar u wara l-ħlas.

Fi studji ta' tossiċità ġenerali ta' iktar minn ċiklu wieħed, li saru fuq il-firien u x-xadini, l-organi li ntlaqtu prinċipalment kienu l-passaġġ gastrointestinali, li wassal għal rimettar u/jew dijarea: tessuti ematopojetici u limfatiċi, li wassal għal ċitopeniji fid-demem periferali, atrofiya tat-tessuti limfojdi u ipoċellularità ematopojetika tal-mudullun; newropatija periferali (osservata f'xadini, ġrieden u klieb) li tinkludi l-axons tan-nervituri sensorjali; u bidliet ħfief fil-kliewi. Dawn l-organi milquta kollha rpiljaw parzjalment jew għal kollox wara li twaqqaf it-trattament.

Fuq il-baži tal-istudju fuq l-animali, jidher li bortezomib jippenetra l-barriera bejn id-demem u l-moħħ b'mod limitat jew xejn, u mhux magħruf x'rilevanza għandu dan għall-bniedem.

Studji dwar is-sigurtà farmakoloġika kardjovaskulari f'xadini u klieb juru li dożi għal ġol-vini li huma bejn wieħed u ieħor minn 2 sa 3 darbiet id-doża klinika rrakkomandata fuq baži ta' mg/m² huma marbuta ma' zidiet fit-taħbit tal-qalb, tnaqqis fil-kapaċità ta' kontrazzjoni, ipotensjoni u mewt. Fi klieb it-tnaqqis fil-kapaċità kardijaka ta' kontrazzjoni u ipotensjoni rrispondew għall-intervent akut b'sustanzi inotropiċi pożittivi jew pressor. Barra minn hekk, fi studji bil-klieb ġiet osservata żieda żgħira fl-intervall QT ikkorreġut.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E 421)

Nitrogen

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawm imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

3 snin

Soluzzjoni rikostitwita

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża malli tiġi ppreparata. Jekk ma tintużax minnufih, iż-żmien u l-kundizzjonijiet tal-ħażna qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min jaġġmel użu minnha.

Madankollu, intwera li l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rikostitwita hija ta' 8 sigħat f'temperatura ta' 25°C maħzuna fil-kunjett oriġinali u/jew ġo siringa. Iż-żmien totali ta' żamma għall-prodott mediċinali rikostitwit m'għandux jaqbez it-8 sigħat qabel ma jingħata.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett ta' 5 ml ta' hġieg ta' tip 1, b'tapp griż tal-bromobutyl u sigill tal-aluminju b'għatu aħdar li fih 1 mg bortezomib

Il-kunjett qiegħed ġo pakkett trasparenti li jikkonsisti fi trej b'għatu. Kull pakkett fih kunjett għal użu wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Prekawzjonijiet ġenerali

Bortezomib hija sustanza ċitotossika. Għalhekk, għandu jkun hemm kawtela waqt l-immaniġġjar u l-preparazzjoni ta' VELCADE. Huwa rrakkomandat l-użu tal-ingwanti u hwejjeġ oħra protettivi biex ma jkunx hemm kuntatt mal-ġilda.

It-teknika asettika għandha tiġi osservata b'mod strett waqt l-immaniġġjar ta' VELCADE billi ma fihx preservanti.

Kien hemm każijiet fatali ta' għoti bi żvista ta' VELCADE ġot-teka. VELCADE 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa għal użu ġol vina biss, mentri VELCADE 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa għal użu ġol-vina jew taħt il-ġilda. VELCADE m'għandux jingħata ġot-teka.

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni

VELCADE għandu jiġi rikostitwit minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa.

Kull kunjett ta' 5 ml ta' VELCADE irid ikun rikostitwit b'attenzjoni b'1 ml ta' 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni ta' sodium chloride għall-injezzjoni, billi tintuża siringa ta' 1 ml, mingħajr ma jitneħħa t-tapp tal-kunjett. It-trab lajofilizzat idub f'inqas minn 2 minuti.

Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' soluzzjoni jkun fih 1 mg ta' bortezomib. Is-soluzzjoni hija trasparenti u bla kulur, b'pH finali ta' bejn 4 u 7.

Is-soluzzjoni rikostitwita trid tiġi eżaminata viżwalment għal xi frak jew għal bidla fil-kulur qabel ma tingħata. Jekk ikun hemm bdil fil-kulur jew xi frak, is-soluzzjoni rrikostitwita għandha tintrema.

Rimi

VELCADE għandu jintuża darba biss.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Il-Belġju

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/04/274/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 t'April 2004

Data tal-aħħar tiġdid: 26 t'April 2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

VELCADE 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 3.5 mg ta' bortezomib (bħala mannitol boronic ester).

Wara li jiġi rrikostitwit, 1 ml tas-soluzzjoni għall-injezzjoni taħt il-ġilda jkun fih 2.5 mg bortezomib.

Wara li jiġi rrikostitwit, 1 ml tas-soluzzjoni għall-injezzjoni ġol-vina jkun fih 1 mg bortezomib

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Ċappa jew trab minn abjad sa offwajt.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

VELCADE huwa indikat biex jingħata bħala trattament waħdu jew f'kombinazzjoni ma' pegylated liposomal doxorubicin jew dexamethasone għal pazjenti adulti b'majeloma multipla progressiva li ngħataw mill-inqas terapija waħda qabel u li diġà kellhom jew mhux eliġibbli għal trapjant ta' ċelluli steminali ematopojetici.

VELCADE flimkien ma' melphalan u prednisone huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li qatt ma kienet ittrattata qabel li mhumiex eliġibbli għal doża għolja ta' kimoterapija bi trapjant ta' ċelluli steminali ematopojetici.

VELCADE flimkien ma' dexamethasone, jew b'dexamethasone u thalidomide, huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li qatt ma kienet ittrattata qabel u li mhumiex eliġibbli għal doża għolja ta' kimoterapija bi trapjant ta' ċelluli steminali ematopojetici.

VELCADE flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma taċ-ċellula mantle li qatt ma kienet ittrattata qabel li mhumiex addattati għal trapjant taċ-ċellula steminali ematopojetika.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'VELCADE għandu jinbeda taħt is-supervizjoni ta' tabib b'esperjenza fit-trattament ta' pazjenti bil-kancer, madankollu VELCADE jista' jingħata minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fl-użu ta' sustanzi kimoterapewtiċi. VELCADE għandu jiġi rrikostitwit minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa (ara sezzjoni 6.6).

Pożoloġija għal trattament ta' majeloma multipla progressiva (għall-pazjenti li jkunu rċevew tal-anqas terapija waħda qabel)

Monoterapija

VELCADE 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jingħata permezz ta' injezzjoni ġol-vina jew taħt il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem darbtejn fil-ġimgħa

għal ġimagħtejn fil-jiem 1, 4, 8, u 11 f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum. Dan il-perjodu ta' 3 ġimghat jiġi kkunsidrat bħala ċiklu ta' trattament.

Huwa rakkomandat li pazjenti jirċievu żewġ ċikli ta' VELCADE wara l-konferma ta' rispons komplut. Huwa rakkomandat ukoll li pazjenti li jkollhom rispons imma li ma jkollhomx fejqan sħiħ mill-marda jirċievu 8 ċikli ohra ta' trattament b'VELCADE. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn doża u ohra ta' VELCADE.

Bidliet fid-doża waqt it-trattament u meta t-trattament jerga' jinbeda bħala monoterapija

It-trattament b'VELCADE trid tieqaf mill-bidu jekk ikun hemm xi tossicitajiet mhux ematoloġiċi ta' Grad 3 jew kwalunkwe tossicitajiet ematoloġiċi ta' Grad 4, hliet għan-newropatija kif imfisser hawn taħt (ara wkoll sezzjoni 4.4). Meta s-sintomi tat-tossicità jkunu marru, it-trattament b'VELCADE jista' jerga' jibda jingħata b'doża mnaqqsa b'25% (1.3 mg/m² imnaqqsa għal 1.0 mg/m²; 1.0 mg/m² imnaqqsa għal 0.7 mg/m²). Jekk it-tossicità ma tmurx jew jekk terġa' tidher bl-iċken doża, għandu jiġi kkunsidrat li ma jitkompliex it-trattament b'VELCADE sakemm il-benefiċċji tat-trattament ma jkunux jegħlbu b'mod ċar ir-riskji.

Ugħigh newropatiku u/jew newropatija periferali

Pazjenti li jkollhom ugħigh newropatiku u/jew newropatija periferali relatati ma' bortezomib għandhom ikunu ttrattati skont Tabella 1 (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti li kellhom newropatija qawwija minn qabel jistgħu jiġu ttrattati b'VELCADE wara li jiġu evalwati sew ir-riskji u l-benefiċċji.

Tabella 1: Bidliet rakkomandati fil-pożoloġija għal newropatija marbuta ma' bortezomib*

Severità tan-newropatija	Bidla fil-pożoloġija
Grad 1 (dghufijaasintomatku: telf fir-riflessi profondi tal-kordi muskolari jew paraestesija) bla ugħigh jew telfien ta' funzjoni	L-ebda bidla
Grad 1 bl-ugħigh jew Grad 2 (sintomi moderati: li jirristringu l-Attivitajiet strumentali tal-Ħajja ta' Kuljum (ADL – Activities of Daily Living))	Naqqas VELCADE għal 1.0 mg/m ² jew Ibdel l-iskeda ta' trattament ta' VELCADE għal 1.3 mg/m ² darba fil-ġimgha
Grad 2 bl-ugħigh jew Grad 3 (sintomi severi: jillimitaw lill-persuna milli tiegħu hsiieb lilha nnifisha fl-ADL***)	Waqqaf it-trattament b'VELCADE sakemm is-sintomi tat-tossicità jgħaddu. Meta t-tossicità tgħaddi erga' ibda t-trattament b'VELCADE u naqqas id-doża għal 0.7 mg/m ² darba fil-ġimgha.
Grad 4 (konsegwenzi li jistgħu jkunu ta' li thedida għal l-ħajja; intervent urġenti indikat) u/jew newropatija awtonomika	Waqqaf VELCADE

* Ibbażati fuq bidliet fil-pożoloġija fi studji ta' Fażi II u III ta' majeloma multipla u fl-esperjenza wara t-tqeghid fis-suq. Il-gradazzjoni hi bażata fuq l-NCI Komuni Toxicity Criteria CTCAE v 4.0.

** *ADL strumentali*: jirreferi għall-preparazzjoni ta' ikljet, ix-xiri ta' oġġetti tal-ikel jew ilbies, l-użu ta' telefown, il-ġestjoni ta' flus, eċċ.

*** *Il-persuna tiegħu hsiieb lilha nnifisha fl-ADL*: jirreferi għal meta l-persuna stess kapaċi tinhasel, tilbes u tinza, titma lilha nnifisha, tuża t-tojlit, tiegħu prodotti mediċinali u mhix toqghod fis-sodda

Terapija ta' kombinazzjoni b'pegylated liposomal doxorubicin

VELCADE 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jingħata bħala injezzjoni ġol-vina jew taħt il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m² erja tas-superfiċje tal-ġisem darbtejn fil-ġimgha għal ġimagħtejn fil-jiem 1, 4, 8 u 11 f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum. Dan il-perijodu ta' 3 ġimghat huwa kkunsidrat bħala ċiklu ta' trattament. Tal-anqas 72 siegħa għandhom jgħaddu bejn doži konsekuttivi ta' VELCADE.

Pegylated liposomal doxorubicin jiġi amministrat f'30 mg/m² fil-Jum 4 ta' ċiklu ta' trattament ta' VELCADE bħala infużjoni ta' siegħa ġol-vina amministrata wara l-injezzjoni ta' VELCADE. Sa 8 ċikli ta' din it-terapija ta' kombinazzjoni jistgħu jiġu amministrati kemm-il darba l-kundizzjoni fil-pazjent ma progressatx u trattament jiġi t-tollerat. Pazjenti li jiksbu rispons komplut jistgħu jkomplu bit-trattament għal tal-anqas 2 ċikli wara l-ewwel evidenza ta' rispons komplut, anke jekk dan jirrikjedi trattament għal aktar minn 8 ċikli. Pazjenti li l-livell tagħhom ta' paraproteina jibqa' jonqos wara 8 ċikli jistgħu jkomplu wkoll sakemm jittolleraw it-trattament u jibqgħu jirrispondu.

Għal informazzjoni addizzjonali rigward pegylated liposomal doxorubicin, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott korrispondenti.

Kombinazzjoni ma' dexamethasone

VELCADE 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jiġi mogħti permezz ta' injezzjoni ġol-vina jew taħt il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m² erja tas-superfiċje tal-ġisem darbtejn fil-ġimgha għal ġimagħtejn fil-jiem 1, 4, 8 u 11 f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum. Dan il-perijodu ta' 3 ġimghat huwa kkonsidrat bħala ċiklu ta' trattament. Tal-anqas 72 siegħa għandhom jgħaddu bejn dozi konsekuttivi ta' VELCADE.

Dexamethasone għandu jiġi amministrat mill-ħalq f'doża ta' 20 mg fil-jiem 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, u 12 tat-trattament taċ-ċiklu ta' VELCADE.

Pazjenti li jiksbu rispons jew marda stabbli wara 4 ċikli ta' din it-terapija ta' kombinazzjoni jistgħu jibqgħu jirċievu l-istess kombinazzjoni għal massimu ta' 4 ċikli addizzjonali oħra.

Għal informazzjoni addizzjonali rigward dexamethasone, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott korrispondenti.

Aġġustamenti fid-doża għal terapija ta' kombinazzjoni għal pazjenti b'majeloma multipla progressiva

Għal aġġustamenti fid-doża ta' VELCADE għal terapija ta' kombinazzjoni segwi l-linji gwida għal modifikazzjoni tad-doża deskritta taħt il-monoterapija hawn fuq.

Požoloġija għal pazjenti b'majeloma multipla li ma gietx trattata qabel u mhix eliġibbli għal trapjant b'ċelluli steminali ematopojetici

Terapja ta' kombinazzjoni b'melphalan u prednisolone

VELCADE 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jingħata bħala injezzjoni ġol-vina jew taħt il-ġilda flimkien ma' melphalan mill-ħalq u prednisone mill-ħalq kif muri f'Tabella 2. Perjodu ta' 6 ġimghat huwa kkonsidrat bħala ċiklu ta' trattament. Fiċ-Ċikli 1-4, VELCADE jingħata darbtejn fil-ġimgha fil-jiem 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 u 32. Fiċ-Ċikli 5-9, VELCADE jingħata darba fil-ġimgha fil-jiem 1, 8, 22 u 29. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn dozi konsekuttivi ta' VELCADE.

Kemm melphalan kif ukoll prednisone għandhom jingħataw mill-ħalq fil-ġranet 1, 2, 3 u 4 tal-ewwel ġimgha ta' kull ċiklu ta' trattament ta' VELCADE.

Disa' ċikli ta' trattament ta' VELCADE huma amministrati.

Tabella 2: Požologija rrakkommandata għal VELCADE flimkien ma' melphalan u prednisone

VELCADE darbtejn fil-ġimgha (ċikli 1-4)												
Ġimgha	1				2		3	4		5		6
Vc (1.3 mg/m ²)	Jum 1	--	--	Jum 4	Jum 8	Jum 11	perjodu ta' mistrieh	Jum 22	Jum 25	Jum 29	Jum 32	perjodu ta' mistrieh
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Jum 1	Jum 2	Jum 3	Jum 4	--	--	perjodu ta' mistrieh	--	--	--	--	perjodu ta' mistrieh

VELCADE darba fil-ġimgha (ċikli 5-9)												
Ġimgha	1				2	3	4	5	6			
Vc (1.3 mg/m ²)	Jum 1	--	--	--	Jum 8	perjodu ta' mistrieh	Jum 22	Jum 29	perjodu ta' mistrieh			
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Jum 1	Jum 2	Jum 3	Jum 4	--	perjodu ta' mistrieh	--	--	perjodu ta' mistrieh			

Vc = VELCADE; M = melphalan, P = prednisone

Aġġustamenti fid-doża waqt it-trattament u trattament li jinbeda mill-ġdid għal terapija mhallta b'melphalan u prednisolone

Qabel ma jinbeda ċiklu ġdid ta' terapija:

- L-għadd tal-plejtlits għandu jkun ta' $\geq 70 \times 10^9/l$ u l-għadd assolut ta' newtrofili għandu jkun $\geq 1.0 \times 10^9/l$
- Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi għandhom jkunu naqsu għal Grad 1 jew għal-linja bażi

Tabella 3: Modifikazzjonijiet fil-pożoloġija waqt ċikli sussegwenti ta' terapija b'VELCADE flimkien ma' melphalan u prednisolone

Tossiċità	Modifikazzjoni fil-pożoloġija jew dewmien
<i>Tossiċità ematoloġika waqt ċiklu</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Jekk tiġi osservata newtrogenija jew tromboċitopenija ta' grad 4 li tiegħu fit-tul, jew tiġi osservata tromboċitopenija bil-fsada fiċ-ċiklu ta' qabel 	Ikkunsidra tnaqqis ta' 25% mid-doża ta' melphalan fiċ-ċiklu li jmiss.
<ul style="list-style-type: none"> Jekk l-għadd tal-plejtlits ikun $\leq 30 \times 10^9/l$ jew l-ANC ikun $\leq 0.75 \times 10^9/l$ fil-jum meta jkun jmiss doża ta' VELCADE (sakemm ma jkunx l-1 jum) 	It-trattament b'VELCADE m'għandux jingħata
<ul style="list-style-type: none"> Jekk hafna mid-doži ta' VELCADE f'ċiklu ma jingħatawx (≥ 3 doži waqt l-għoti ta' darbtejn fil-gimġha jew ≥ 2 doži waqt l-għoti ta' darba fil-gimġha) 	Id-doża ta' VELCADE għandha titnaqqas b'livell 1 ta' doża (minn 1.3 mg/m ² għal 1 mg/m ² , jew minn 1 mg/m ² għal 0.7 mg/m ²)
<i>Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi ta' grad ≥ 3</i>	Terapija b'VELCADE għandha titwaqqaf sakemm is-sintomi tat-tossiċità jkunu naqsu għal Grad 1 jew għal-linja bażi. Imbagħad VELCADE jista' jerga' jinbada bi tnaqqis ta' livell 1 tad-doża (minn 1.3 mg/m ² għal 1 mg/m ² , jew minn 1 mg/m ² għal 0.7 mg/m ²). Għal uġiġh newropatiku relatat ma' VELCADE u/jew newropatija periferali, waqqaf u/jew immodifika VELCADE kif deskritt f'Tabella 1.

Għal aktar informazzjoni dwar melphalan u prednisone, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tagħhom.

Pożoloġija għal pazjenti b'majeloma multipla li ma gietx trattata qabel u eliġibbli għal trapjant b'ċelluli steminali ematopojetici (terapija ta' induzzjoni)

Terapija ta' kombinazzjoni ma' dexamethasone

VELCADE 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jingħata permezz ta' injezzjoni ġol-vina jew taħt il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m² erja tas-superfiċje tal-ġisem darbtejn fil-gimġha għal gimagħtejn fil-jiem 1, 4, 8 u 11 f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum. Dan il-perjodu ta' 3 gimġhat hu konsidrat ċiklu ta' trattament. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn doża u oħra ta' VELCADE Dexamethasone jingħata mill-ħalq f'doża ta' 40 mg fil-jiem 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, u 11 taċ-ċiklu ta' trattament ta' VELCADE.

Erba' ċikli ta' trattament ta' din it-terapija ta' kombinazzjoni għandhom jiġu mogħtija.

Terapija ta' kombinazzjoni ma' dexamethasone u thalidomide

VELCADE 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jingħata permezz ta' injezzjoni ġol-vina jew taħt il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m² erja tas-superfiċje tal-ġisem darbtejn fil-gimġha għal gimagħtejn fil-jiem 1, 4, 8 u 11 f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum. Dan il-perjodu ta' 4 gimġhat hu konsidrat ċiklu ta' trattament. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn doża u oħra ta' VELCADE.

Dexamethasone jingħata mill-ħalq f'doża ta' 40 mg fil-jiem 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, u 11 taċ-ċiklu ta' trattament ta' VELCADE.

Thalidomide jingħata mill-ħalq f'doża ta' 50 mg kuljum fil-jiem 1-14 u jek jiġi tolerat id-doża għandha tiżdied għal 100 mg wara dan fil-jiem 15-28, u wara dan tista' tiżdied aktar għal 200 mg kuljum minn ċiklu 2 (ara Tabella 4).

Erba' ċikli ta' trattament ta' din il-kombinazzjoni għandhom jingħataw. Huwa rakkomandat li pazjenti b'tal-anqas rispons parzjali jirċievu 2 ċikli addizzjonali.

Tabella 4: Pożologija għal terapija kombinata b'Velcade għal pazjenti b'majeloma multipla li ma kienux ġew ittrattati qabel eliġibbli għal trapjant b'ċelluli steminali ematopojetici

Vc+Dx	Ċikli 1 sa 4				
	Ġimgha	1	2	3	
	Vc (1.3 mg/m ²)	Jum 1, 4	Jum 8, 11	Perjodu ta' Serħan	
	Dx 40 mg	Jum1, 2, 3, 4	Jum 8, 9, 10, 11	-	
Vc+ Dx+T	Ċiklu 1				
	Ġimgha	1	2	3	4
	Vc (1.3 mg/m ²)	Jum 1, 4	Jum 8, 11	Perjodu ta' serħan	Perjodu ta' serħan
	T 50 mg	Kuljum	Kuljum	-	-
	T 100 mg ^a	-	-	Kuljum	Kuljum
	Dx 40 mg	Jum1, 2, 3, 4	Jum 8, 9, 10, 11	-	-
	Ċikli 2 sa 4 ^b				
	Vc (1.3 mg/m ²)	Jum 1, 4	Jum 8, 11	Perjodu ta' serħan	Perjodu ta' serħan
	T 200 mg ^a	Kuljum	Kuljum	Kuljum	Kuljum
	Dx 40 mg	Jum1, 2, 3, 4	Jum 8, 9, 10, 11	-	-

Vc=VELCADE; Dx=dexamethasone; T=thalidomide

^a Id-doża ta' thalidomide tiżdied għal 100 mg minn ġimgha 3 ta' Ċiklu 1 biss kemm-il darba d-doża ta' 50 mg tkun ittolerata u għal 200 mg minn ċiklu 2 'il-quddiem jekk id-doża ta' 100 mg hija ttolerata.

^b Sa 6 ċikli jistgħu jingħataw lil pazjenti li jiksbu tal-anqas rispons parzjali wara 4 ċikli

Agġustamenti fid-dożaġġ ta' pazjenti eliġibbli għal trapjant

Għal agġustamenti fid-dożaġġ ta' VELCADE, għandhom jiġu segwiti l-linji gwida għall-modifikazzjonijiet fid-doża deskritti għall-monoterapija.

Barra minn hekk, meta VELCADE jingħata flimkien ma' prodotti kimoterapewtiċi oħra, tnaqqis fid-doża xierqa ta' dawn il-prodotti għandha tiġi kkonsiderata f'każ ta' tossiċitajiet skont ir-rakkomandazzjonijiet fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott.

Požologija għal pazjenti b'limfoma taċ-ċellula mantle (MCL - mantle cell lymphoma) li qatt ma kienet ittrattata qabel

Terapija ta' kombinazzjoni ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone (VcR-CAP) VELCADE 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jingħata permezz ta' injezzjoni fil-vini bid-doża rrakkomandata ta' 1.3 mg/m² ta' erja tas-superfċje tal-ġisem darbtejn fil-ġimgha għal ġimghatejn fil-jiem 1, 4, 8, u 11, segwit minn perjodu ta' mistireħ ta' 10 jiem fil-jiem 12-21. Dan il-perjodu ta' 3 ġimghat huwa meqjus bhala ċiklu ta' trattament. Huma rrakkomandati sitt ċikli ta' VELCADE, għalkemm għall-pazjenti b'rispons iddokumentat għall-ewwel darba fiċ-ċiklu 6, jistgħu jingħataw żewġ ċikli addizzjonali ta' VELCADE. Għandhom jgħaddu mill-inqas 72 siegħa bejn żewġ doži konsekuttivi ta' VELCADE.

Il-prodotti mediċinali li ġejjin jingħataw fil-jum 1 ta' kull waħda miċ-ċikli ta' trattament ta' 3 ġimghat ta' VELCADE bhala infużjonijiet fil-vina: rituximab b'doża ta' 375 mg/m², cyclophosphamide b'doża ta' 750 mg/m² u doxorubicin b'doża ta' 50 mg/m².

Prednisone jingħata mill-ħalq b'doża ta' 100 mg/m² fil-jiem 1, 2, 3, 4 u 5 ta' kull waħda miċ-ċikli ta' trattament b'VELCADE.

Agġustamenti fid-doża waqt it-trattament għall-pazjenti b'limfoma taċ-ċellula mantle li qatt ma kienet ittrattata qabel

Qabel wieħed jibda ċiklu ġdid ta' terapija:

- L-għadd tal-plejtlits għandu jkun $\geq 100,000$ ċellula/ μ L u l-għadd assolut tan-newtrofili (ANC - absolute neutrophils count) għandu jkun $\geq 1,500$ ċellula/ μ L
- L-għadd tal-plejtlits għandu jkun $\geq 75,000$ ċellula/ μ L f'pazjenti li għandhom infiltrazzjoni fil-mudullun tal-għadam jew sekwestru tal-frixa
- L-emoglobina ≥ 8 g/dL
- It-tossiċitajiet mhux ematoloġiċi għandhom ikunu niżlu għal Grad 1 jew għal-linja baži.

It-trattament b'VELCADE għandu jitwaqqaf mal-bidu ta' kwalunkwe tossicitajiet mhux ematoloġiċi (minbarra newropatija) ta' \geq Grad 3 marbuta ma' VELCADE jew tossicitajiet ematoloġiċi ta' \geq Grad 3 (ara wkoll sezzjoni 4.4). Għal aġġustamenti fid-doża, ara Tabella 5 taht.

Fatturi stimulanti tal-kolonja ta' granulociti jistgħu jingħataw għal tossicità ematoloġika skont il-prattika lokali standard. L-użu profilattiku ta' fatturi stimulanti tal-kolonja ta' granulociti għandu jitqies f'każ ta' dewmien ripetut fl-għoti taç-çikli. Trasfużjoni tal-plejtlits għat-trattament ta' tromboçitopenija għandha titqies meta tkun adattata b'mod kliniku.

Tabella 5: Aġġustamenti fid-doża waqt it-trattament għall-pazjenti b'limfoma taç-çellula mantle li qatt ma kienet ittrattata qabel

Tossicità	Modifikazzjoni jew dewmien fil-pożoloġija
<i>Tossicità ematoloġika</i>	
<ul style="list-style-type: none"> newtropenija bid-deni \geq Grad 3, newtropenija ta' Grad 4 li ddum aktar minn 7 ijiem, u għadd taç-çelluli ta' $< 10,000$ çellula/μL 	<p>Terapija b'VELCADE m'għandhiex tingħata sa ġimagħtejn sakemm il-pazjent ikollu ANC ta' ≥ 750 çellula/μL u għadd tal-plejtlits ta' $\geq 25,000$ çellula/μL.</p> <ul style="list-style-type: none"> Jekk, wara li ma jkunx ingħata VELCADE, it-tossicità ma tghaddix, kif iddefinit fuq, allura VELCADE għandu jitwaqqaf. Jekk it-tossicità tghaddi i.e. il-pazjent ikollu ANC ta' ≥ 750 çellula/μL u għadd tal-plejtlits ta' $\geq 25,000$ çellula/μL, VELCADE jista' jerga' jinbada mill-ġdid bid-doża mnaqqsa b'livell wieħed ta' doża (minn 1.3 mg/m^2 għal 1 mg/m^2, jew minn 1 mg/m^2 għal 0.7 mg/m^2).
<ul style="list-style-type: none"> Jekk l-għadd tal-plejtlits ikun $< 25,000$ çellula/μL. jew l-ANC ikun < 750 çellula/μL f'għurnata ta' għoti ta' doża ta' VELCADE (hlief fil-Jum 1 ta' kull çiklu) 	It-terapija b'VELCADE m'għandhiex tingħata
<i>Tossicitajiet mhux ematoloġiċi ta' Grad ≥ 3 meqjusa li huma marbuta ma' VELCADE</i>	Terapija b'VELCADE m'għandhiex tingħata sakemm is-sintomi ta' tossicità jgħaddu għal Grad 2 jew aħjar. Imbagħad, VELCADE jista' jinbada mill-ġdid bid-doża mnaqqsa b'livell wieħed ta' doża (minn 1.3 mg/m^2 għal 1 mg/m^2 , jew minn 1 mg/m^2 għal 0.7 mg/m^2). Għal uġiġh newropatiku u/jew newropatija periferali marbuta ma' VELCADE, tagħtix u/jew immodifika d-doża ta' VELCADE kif spjegat f'Tabella 1.

Barra dan, meta VELCADE jingħata flimkien ma' prodotti mediçinali kimoterapewtiçi ohra, f'każ ta' tossicitajiet, għandu jitqies tnaqqis xieraq fid-doża għal dawn il-prodotti mediçinali, skont ir-rakkomadazzjonijiet fis-Sommarju tal-Karatteristiçi tal-Prodott rispettiv.

Popolazzjonijiet speçjali

Pazjenti anzjani

M'hemmx evidenza li tindika li hemm bżonn ta' bidliet fid-doża f'pazjenti b'majeloma multipla jew b'limfoma taç-çellula mantle li għandhom aktar minn 65 sena.

Ma sarux studji dwar l-użu ta' VELCADE f'pazjenti anzjani b'majeloma multipla li ma ġewx ittrattati qabel u li huma eliġibbli għal doża għolja ta' kimoterapija flimkien ma' trapjant ta' çelluli ematopojetiči steminali. Għalhekk l-ebda rakkomadazzjoni dwar id-doża ma tista' ssir f'din il-popolazzjoni.

Fi studju f'pazjenti b'limfoma taç-çellula mantle li qatt ma kienet ittrattata qabel, 42.9% u 10.4% tal-pazjenti esposti għal VELCADE kienu fil-firxa ta' età bejn 65-74 sena u ≥ 75 sena, rispettivament.

F'pazjenti li kellhom ≥ 75 sena, iż-żewġ skedi ta' trattament, VcR-CAP kif ukoll R-CHOP, kienu ttollerati inqas (ara sezzjoni 4.8).

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif ma jehtigux aġġustament fid-doża u għandhom jiġu ttrattati skont id-doża rrakkomandata. Pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied għandhom jinbdeu fuq VELCADE bid-doża mnaqqsa ta' 0.7 mg/m² f'kull injezzjoni waqt l-ewwel ċiklu ta' trattament, u sussegwentement tista' tiġi kkunsidrata żieda sa doża ta' 1.0 mg/m² jew aktar tnaqqis sa doża ta' 0.5 mg/m² fuq bażi tat-tollerabilità tal-pazjent (ara Tabella 6 u sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Tabella 6: Tibdil rakomandat għad-doża tal-bidu ta' VELCADE f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Grad ta' indeboliment tal-fwied*	Livell tal-bilirubin	Livelli SGOT (AST)	Tibdil tad-doża tal-bidu
Hafif	$\leq 1.0x$ ULN	$> ULN$	L-ebda tibdil
	$> 1.0x-1.5x$ ULN	Kwalunkwe	L-ebda tibdil
Moderat	$> 1.5x-3x$ ULN	Kwalunkwe	Naqqas id-doża ta' VELCADE għal 0.7 mg/m ² fl-ewwel ċiklu ta' trattament. Ikkunsidra żieda sa doża ta' 1.0 mg/m ² jew aktar tnaqqis sa doża ta' 0.5 mg/m ² f'ċikli sussegwenti fuq bażi tat-tolleranza tal-pazjent.
Qawwi	$> 3x$ ULN	Kwalunkwe	

Taqsiriet: SGOT = glutamic oxaloacetic transaminase fis-serum (serum glutamic oxaloacetic transaminase);

AST = aspartate aminotransferase; ULN = l-ogħla limitu tal-medda normali.

* Ibbażat fuq il-klassifikazzjoni ta' kategoriji ta' indeboliment tal-fwied (hafif, moderat, qawwi) tal-Grupp ta' Hidma ta' Disfunzjoni tal-Organu NCI.

Indeboliment tal-kliwi

Il-farmakokinetika ta' bortezumib mhijiex influwenzata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif sa moderat (Tneħħija tal-Kreatinina [CrCL] > 20 ml/min/1.73 m²); għalhekk, aġġustamenti tad-doża mhumiex meħtieġa għal dawn il-pazjenti. Mhuwiex magħruf jekk il-farmakokinetika ta' bortezumib hijiex influwenzata f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliwi li mhumiex qegħdin fuq id-dijalisi (CrCL < 20 ml/min/1.73 m²). Minhabba li d-dijalisi tista' tnaqqas il-koncentrazzjonijiet ta' bortezumib, VELCADE għandu jingħata wara l-proċedura tad-dijalisi (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' VELCADE fit-tfal li għadhom m'għalqux 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). *Data* disponibbli attwalment hija deskritta fis-sezzjoni 5.1 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

VELCADE 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa disponibbli wkoll għal għoti ġol-vini jew għal għoti taħt il-ġidla.

VELCADE 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa disponibbli għal għoti ġol-vina biss.

VELCADE m'għandux jingħata minn rotot oħra. L-għoti got-teka kkaġuna l-mewt.

Injezzjoni ġol-vina

Is-soluzzjoni rikostitwita ta' VELCADE 3.5 mg tingħata bhala injezzjoni f'daqqa ġol-vina fi 3-5 sekondi minn kateter periferali jew ċentrali ġol-vina segwita bi flaxx ta' 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni ta' sodium chloride. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn dożi konsekuttivi ta' VELCADE.

Injezzjoni taht il-gilda

Is-soluzzjoni rikostitwita ta' VELCADE 3.5 mg tiġi mogħtija taht il-gilda minn ġol-koxox (lemin jew xellug) jew iż-żaqq (lemin jew xellug). Is-soluzzjoni għandha tiġi injettata taht il-gilda, b'angolu ta' 45-90°. Is-siti tal-injezzjoni għandhom jiddawwru għal injezzjonijiet suċċessivi.

Jekk reazzjonijiet fis-sit lokali tal-injezzjoni jsehħu wara injezzjoni taht il-gilda b'VELCADE, huwa rakkomandat li jew tingħata soluzzjoni għal taht il-gilda inqas konċentrata ta' VELCADE (1 mg/ml minflok ta' 2.5 mg/ml) jew inkella li taqleb għall-injezzjoni ġol-vina.

Meta VELCADE jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra, irreferi għas-Sommarju tal-Karattersistiċi tal-Prodott ta' dawn il-prodotti għal istruzzjonijiet dwar l-għoti.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għal boron jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Mard pulmonari u perikardjali akut diffuż u infiltrattiv.

Meta VELCADE jingħata f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra, irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal kontraindikazzjonijiet addizzjonali.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Meta VELCADE jingħata f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra, s-Sommarji tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' dawn il-prodotti mediċinali l-oħra għandhom jiġu kkonsultati qabel il-bidu tat-trattament b'VELCADE. Meta jintuża thalidomide atenzjoni partikolari għal testijiet ta' tqala u rekwiżiti ta' prevenzjoni hija meħtieġa (ara sezzjoni 4.6).

Għoti ġot-teka

Kien hemm każijiet li rriżultaw f'mewt meta VELCADE ngħata ġot-teka mhux apposta. VELCADE 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa għal użu ġol-vina biss, waqt li VELCADE 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa għal użu ġol-vina u għal taht il-gilda. M'għandux jingħata VELCADE ġot-teka.

Tossiċità gastrointestinali

Tossiċità gastro-intestinali, li tinkludi nawsja, dijarea, rimettar u stitikezza huma komuni ħafna waqt trattament b'VELCADE. Ġew irrappurtati każijiet b'mod mhux komuni ta' imblukkar tal-musrana (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, pazjenti li jkollhom stitikezza għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa.

Tossiċità ematoloġika

It-trattament b'VELCADE b'mod komuni ħafna tiġi assoċjata ma' tossiċitajiet ematoloġiċi (tromboċitopenija, newtropenija u anemija). Fi studji f'pazjenti b'majeloma multipla li rkadiet li ġiet ittrattata b'VELCADE u f'pazjenti b'MCL li qatt ma kienet ittrattata qabel li ġiet ittrattata b'VELCADE flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (VcR-CAP), waħda mill-iktar tossiċitajiet ematoloġiċi komuni kienet tromboċitopenija temporanja. Il-plejtlits kienu l-aktar baxxi fil-Jum 11 ta' kull ċiklu ta' trattament b'VELCADE u b'mod tipiku irkupraw sal-linja bażi saċ-ċiklu li kien imiss. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' tromboċitopenija kumulattiva. Il-medja tal-għadd l-iktar baxx tal-plejtlits mkejla kienet bejn wieħed u ieħor 40 % tal-linja bażi fl-istudji ta' majeloma multipla b'sustanza waħda u 50% fl-istudju ta' MCL. F'pazjenti b'majeloma avvanzata s-severità tat-tromboċitopenija kienet marbuta mal-għadd tal-plejtlits qabel it-trattament: għal għadd mil-linja bażi tal-plejtlits < 75,000/ μ l, 90 % ta' 21 pazjent kellhom għadd \leq 25,000/ μ l waqt l-istudju, inkluż 14 % < 10,000/ μ l; b'kuntrast, b'għadd mil-linja bażi > 75,000/ μ l, 14 % biss minn 309 pazjenti kellhom għadd \leq 25,000/ μ l waqt l-istudju.

F'pazjenti b'MCL (studju LYM-3002), kien hemm inċidenza oġhla (56.7% versus 5.8%) ta' tromboċitopenija ta' Grad \geq 3 fil-grupp ta' trattament b'VELCADE (VcR-CAP) meta mqabbla mal-grupp li ma kienx ittrattat b'VELCADE (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, u

prednisone [R-CHOP]). Iż-żewġ gruppi ta' trattament kienu jixxiebhu f' dik li hija inċidenza totali ta' każijiet ta' fsada tal-grad kollha (6.3% fil-grupp ta' VcR-CAP u 5.0% fil-grupp ta' R-CHOP) kif ukoll każijiet ta' fsada ta' Grad 3 jew aktar (VcR-CAP: 4 pazjenti [1.7%]; R-CHOP: 3 pazjenti [1.2%]). Fil-grupp ta' VcR-CAP, 22.5% tal-pazjenti rċivew trasfuzjonijiet tal-plejtlits meta mqabbla ma' 2.9% tal-pazjenti fil-grupp ta' R-CHOP.

Emorraġija gastrointestinali u intracerebrali, giet irrappurtata b'rabta mat-trattament b'VELCADE. Għalhekk, l-għadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat qabel kull doża ta' VELCADE. Terapija b'VELCADE għandha titwaqqaf meta l-għadd ta' plejtlits ikun $< 25,000/\mu\text{l}$ jew, fil-każ ta' għoti flimkien ma' melphalan u prednisone, meta l-għadd tal-plejtlits ikun ta' $\leq 30,000/\mu\text{l}$ (ara sezzjoni 4.2). Il-benefiċċju potenzjali tat-trattament għandu jiġi kkunsidrat b'reqqa mar-riskju, speċjalment fil-każ ta' tromboċitopenija moderata jew severa u l-fatturi ta' riskju għal fsad.

L-għadd sħiħ tad-demem (CBC) b'divrenzjar u li jinkludi l-għadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat b'mod frekwenti matul it-trattament b'VELCADE. Għandha titqies trasfuzjoni tal-plejtlits meta tkun xierqa b'mod kliniku (ara sezzjoni 4.2).

F'pazjenti b'MCL, kient osservata newtrogenija temporanja li kienet riversibbli bejn iċ-ċikli, mingħajr xhieda ta' newtrogenija kumulattiva. In-newtrofili kienu l-aktar baxxi fil-Jum 11 ta' kull ċiklu ta' trattament b'VELCADE u b'mod tipiku rkupraw għal-linja bażi saċ-ċiklu li kien imiss. Fl-istudju LYM-3002, sostenn b'fattur stimulant tal-kolonja ngħata lil 78% tal-pazjenti fil-fergħa ta' VcR-CAP u lil 61% tal-pazjenti fil-fergħa R-CHOP. Minhabba li pazjenti b'newtrogenija jkunu f'riskju akbar ta' infezzjonijiet, huma għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni u għandhom jiġu ttrattati minnufih. Fattur stimulant tal-kolonja ta' granulociti jistgħu jingħataw għal tossiċità ematoloġika skont il-prattika lokali standard. L-użu profilattiku ta' fattur stimulant tal-kolonja ta' granulociti għandu jitqies f'każ ta' dewmien ripetut fl-għoti taċ-ċikli (ara sezzjoni 4.2).

Riattivazzjoni tal-virus ta' Herpes zoster

Profilassi antivirali hija rrakkomandata f'pazjenti li qed jiġu ttrattati b'VELCADE.

Fl-istudju ta' Fażi III f'pazjenti b'majeloma multipla li qatt ma kienet ittrattata qabel, l-inċidenza globali ta' riattivazzjoni ta' herpes zoster kien aktar komuni f'pazjenti ttrattati b'VELCADE+Melphalan+Prednisolone meta mqabbel ma' Melphalan+Prednisolone (14 % kontra 4 % rispettivament).

F'pazjenti b'MCL (studju LYM-3002), l-inċidenza ta' infezzjoni b'herpes zoster kienet 6.7% fil-fergħa ta' VcR-CAP u 1.2% fil-fergħa ta' R-CHOP (ara sezzjoni 4.8).

Riattivazzjoni u infezzjoni bil-Virus tal-Epatite B (HBV - *Hepatitis B Virus*)

Meta rituximab jintuża flimkien ma' VELCADE, għandu dejjem isir ittestjar għal HBV f'pazjenti b'riskju ta' infezzjoni b'HBV qabel il-bidu tat-trattament. Persuni li jgħorru l-epatite B u pazjenti bi storja ta' epatite B għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali kliniċi u tal-laboratorju ta' infezzjoni attiva b'HBV waqt u wara trattament b'rituximab flimkien ma' VELCADE. Għandha tiġi meqjusa profilassi antivirali. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' rituximab għal aktar informazzjoni.

Lewkoencefalopatija progressiva u multifokali (PML)

Każijiet rari ħafna fejn mhux magħruf il-kawża għal infezzjoni bil-virus John Cunningham (JC), li irriżultaw f'PML u mewt, ġew irrappurtati f'pazjenti li ġew trattati b'VELCADE. Pazjenti dijanjostikati bil-PML kellhom terapija immunosoppressiva minn qabel jew simultanament. Il-maġġoranza tal-każijiet ta' PML ġew dijanjostikati fi żmien 12-il xahar tal-ewwel doża tagħhom ta' VELCADE. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati f'intervalli regolari għal kwalunkwe sintomi newroloġiċi godda jew li jiggravaw jew sinjali li jistgħu jissuggerixxu PML bħala parti mid-dijanjosi differenzjali tal-problemi tas-CNS. Jekk hemm suspett ta' dijanjosi ta' PML, il-pazjenti għandhom jiġu riferuti għand speċjalista ta' PML u miżuri dijanjostiċi għal PML xierqa għandhom jinbdew. Waqqaf VELCADE jekk PML jiġi dijanjostikat.

Newropatija periferali

It-trattament b'VELCADE ħafna drabi jiġi assoċjat ma' newropatija periferali, l-iktar dik sensorjali. Madankollu, ġew irrappurtati każijiet ta' newropatija motoreja severa b'newropatija sensorjali periferali jew mingħajrha. L-inċidenza tan-newropatija periferali tikber fil-bidu tat-trattament u ġiet osservata li tilhaq il-massimu fil-5 ċiklu.

Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiġu mmonitorjati b'reqqa għal sintomi ta' newropatija bħal sensazzjoni ta' ħruq, iperestesija, ipoestesija, parestesija, skumdità u wġiġħ newropatiku jew dgħufija.

Fl-istudju ta' Fazi III li qabbel VELCADE mogħti ġol-vina kontra dak li ngħata taht il-ġilda, l-inċidenza ta' każijiet ta' newropatija periferali ta' Grad ≥ 2 kien ta' 24 % għall-grupp li ngħata l-injezzjoni taht il-ġilda u 41 % għall-grupp li ngħata l-injezzjoni ġol-vina ($p=0.0124$). Newropatija periferali ta' Grad ≥ 3 seħħ f'6 % tal-pazjenti fil-grupp li ngħata t-trattament taht il-ġilda meta mqabbel ma' 16 % fil-grupp li ngħata t-trattament ġol-vina ($p=0.0264$). L-inċidenza ta' newropatija periferali ta' kull grad b'VELCADE li ngħata ġol-vina kien inqas fl-istudji storici b'VELCADE mogħti ġol-vina milli fl-istudju MMY-3021.

Pazjenti li jkollhom newropatija periferali ġdida jew li teħzien għandha ssirilhom evalwazzjoni newroloġika u jista' jkollhom bżonn ta' bidla fid-doża, jew fl-iskeda, jew bidla fil-mod ta' kif jingħata għal taht il-ġilda (ara sezzjoni 4.2). In-newropatija ġiet ikkontrollata b'kura ta' appoġġ u terapiji oħra.

Monitoraġġ bikri u regolari għal sintomi ta' newropatija relatata mat-trattament b'VELCADE kif ukoll evalwazzjoni newroloġika għandha tiġi kkonsiderata f'pazjenti li jkunu qed jirċievu VELCADE f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali magħrufa li huma marbuta ma' newropatija (eż. thalidomide) u tnaqqis xieraq tad-doża jew waqfien tat-trattament għandu jiġi kkonsidrat.

Apparti n-newropatija periferali, in-newropatija awtonomika tista' tikkontribwixxi wkoll għal xi reazzjonijiet avversi bħal mhi ipotensjoni tal-qagħda u stitikezza qawwija b'imblukkar tal-musrana. Informazzjoni dwar newropatija awtonomika u l-kontribut tagħha għal dawn l-effetti mhux mixtieqa hija limitata.

Attakki ta' puplesija

Attakki ta' puplesija ma tantx ġew irrappurtati f'pazjenti li ma kellhomx digà storja ta' attacchi ta' puplesija jew epilessija. Għandha tingħata attenzjoni speċjali waqt trattament ta' pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju għal attacchi ta' puplesija.

Ipotensjoni

It-trattament b'VELCADE ħafna drabi huwa assoċjat ma' ipotensjoni ortostatika/tal-qagħda. Il-maġġoranza ta' reazzjonijiet avversi huma minn ħfief sa moderati u jseħħu matul it-trattament kollu. Pazjenti li żviluppaw ipotensjoni ortostatika b'VELCADE (injettat ġol-vina) ma kellhomx ipotensjoni ortostatika qabel ma kienu bdew it-trattament b'VELCADE. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kellhom bżonn trattament farmakoloġiku minhabba ipotensjoni ortostatika. Minoranza ta' pazjenti b'ipotensjoni ortostatika kellhom episodji fejn intilfu minn sensihom. L-ipotensjoni ortostatika/tal-qagħda ma kinitx relatata b'mod akut ma' infużjoni f'daqqa ta' VELCADE. Il-mekkaniżmu ta' dan l-episodju mhux magħruf għalkemm parti minnu tista' tkun in-newropatija awtonomika. In-newropatija awtonomika jista' jkollha x'taqsam ma' bortezomib, jew bortezomib jista' jħarrax kundizzjonijiet oħra li jkun hemm bħal newropatija dijabetika jew amilojdotika. Pazjenti li fil-passat intilfu minn sensihom għandhom jiġu ttrattati b'kawtela meta jkunu qed jingħataw prodotti mediċinali li huma magħrufin li huma assoċjati mal-ipotensjoni; dan jgħodd ukoll għal pazjenti li huwa diżidratati minhabba dijarea jew rimettar rikorrenti. It-trattament tal-ipotensjoni ortostatika/tal-qagħda jista' jinkludi bdil fid-doża ta' prodotti mediċinali kontra l-ipertensjoni, reidratazzjoni jew il-ġhoti ta' mineralokortikosteroidi u/jew simpatomimetici. Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa li għandhom ifittxu parir mediku jekk ikollhom sturdament jew iħossu kollox idur bihom jew jintilfu minn sensihom.

Sindromu ta' Enċefalopatija Posterjuri Riversibbli (PRES - Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)

Kien hemm rapporti ta' PRES f'pazjenti li kienu qed jirċievu VELCADE. PRES hija kundizzjoni newroloġika rari, ta' spiss riversibbli li tiżviluppa malajr, li tista' tidher bħala aċċessjoni, pressjoni għolja, uġiġh ta' ras, letarġija, konfużjoni, telf ta' dawl, u disturbi newroloġiċi u viżivi oħra. Immaġini tal-moħħ preferibbilment Immaġini bir-Riżonanża Manjetika (MRI), tintuża biex tikkonferma d-dijanjozi. F'pazjenti li qed jiżviluppaw PRES, VELCADE għandu jitwaqqaf.

Insuffiċjenza tal-qalb

Ġie rrapportat l-iżvilupp akut jew it-tharrix ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb u/jew insuffiċjenza tat-tfiġh 'il barra ventrikulari tax-xellug waqt it-trattament b'bortezomib. Iż-żamma tal-fluwidu tista' jkun fattur li jippreddisponi għal sinjali u sintomi ta' attakk ta' qalb. Għandha tinghata attenzjoni partikolari lil pazjenti b'fatturi ta' riskju ta' mard tal-qalb jew li diġà għandhom din il-marda

Stharriġ b'elettrokardjogramm

Fi studji kliniċi kien hemm każijiet iżolati ta' titwil tal-intervall QT, imma l-kawża ma ġietx stabbilita.

Disturbi fil-pulmun

Kien hemm rapporti rari ta' mard pulmonari akut infiltrat b'mod diffuż b'etjoloġija mhix magħrufa bħal pulmonite, pnemonja interstitjali, infiltrazzjoni tal-pulmun, sindromu ta' gheja respiratorja akuta (ARDS) f'pazjenti li kienu qed jieħdu VELCADE (ara sezzjoni 4.8). Xi wħud minn dawn l-episodji kienu fatali. Huwa rrakkomandat illi qabel it-trattament issir radjografija tas-sider sabiex iservi bħala linja bażi għall-possibbiltà ta' tibdil pulmonari wara t-trattament.

Jekk ikun hemm sintomi pulmonari godda jew li qed jihraxu (eż., tqahqih, dispneja), għandha ssir mal-ewwel evalwazzjoni dijanjostika u l-pazjenti jinghataw it-trattament meħtieġ. Għandha tinghata kunsiderazzjoni tal-proporzjon tal-benefiċċju/riskju qabel ma titkompla t-terapija b'VELCADE.

Fi prova klinika, żewġ pazjenti (minn 2) li ngħataw doża qawwija ta' cytarabine (2 g/m² kuljum) b'infużjoni kontinwa matul 24 siegħa b'daunorubicin u VELCADE għal episodju ġdid ta' lewkimja akuta majloġenuża mietu minhabba ARDS fil-bidu tat-terapija, u l-istudju twaqqaf. Għalhekk, din it-trattament partikolari li jinghata flimkien ma' doża qawwija ta' cytarabine (2 g/m² kuljum) b'infużjoni kontinwa matul 24 siegħa mhix irrakkomandata.

Indeboliment tal-kliewi

Komplikazzjonijiet tal-kliewi huma frekwenti f'pazjenti b'majeloma multipla. Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Bortezomib huwa mmetabolizzat permezz ta' enzimi tal-fwied. Esponiment għal bortezomib jiżdied f'pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied; dawn il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati b'dożi mnaqqa ta' VELCADE u mmonitorjati mill-qrib għal tossiċitajiet (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Reazzjonijiet epatiċi

Ġew irrappurtati każijiet rari ta' insuffiċjenza tal-fwied f'pazjenti li kienu qed jieħdu VELCADE u prodotti mediċinali fl-istess ħin u b'kundizzjonijiet mediċi serji sottostanti. Reazzjonijiet epatiċi oħra li ġew irrappurtati jinkludu żidiet fl-enzimi tal-fwied, iperbilirubinemija, u epatite. Dawn il-bidliet jistgħu jkunu riversibbli meta jitwaqqaf bortezomib (ara sezzjoni 4.8).

Sindromu tal-lisi tat-tumur

Billi bortezomib huwa sustanza ċitotossika u jista' joqtol malajr iċ-ċelluli malinni tal-plażma u ċ-ċelluli ta' MCL, jista' jkun hemm komplikazzjonijiet tas-sindromu tal-lisi tat-tumur. Il-pazjenti li għandhom riskju tas-sindrome tal-lisi tat-tumur huma daww li l-iktar ikollhom tumur qabel it-trattament. Dawn il-pazjenti jridu jkunu mmonitorjati sew u jkunu jridu jittieħdu l-prekawzjonijiet neċessarji.

Prodotti medicinali li jittieħdu miegħu

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni meta bortezumib jingħata flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4. Għandha jkun hemm kawtela meta bortezumib jintuża ma' substrati ta' CYP3A4 jew CYP2C19 (ara sezzjoni 4.5).

Għandu jiġi kkonfermat li l-fwied qed jaħdem tajjeb u kawtela għandha tiġi eżerċitata f'pazjenti li qed jingħataw ipoglicemiċi orali (ara sezzjoni 4.5).

Reazzjonijiet potenziċjali medjati mill-immunokomplex

Ġew irrappurtati b'mod mhux komuni reazzjonijiet li potenziċjalment huma medjati mill-immunokomplex, bħalma huma reazzjoni tat-tip tal-mard tas-serum, poliartrite b'raxx u glomerulonefrite proliferattiva. Jekk ikun hemm reazzjonijiet serji, it-trattament b'ortezumib għandu titwaqqaf.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji *in vitro* jindikaw li bortezumib huwa inibitur dgħajjef għall-isożimi 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 u 3A4 taċ-ċitokromju P450 (CYP). Skont il-kontribuzzjoni limitata (7 %) ta' CYP2D6 għall-metabolizmu ta' bortezumib, il-metabolizzatur batut b'fenotip CYP2D6 mhux mistenni li jaffettwa d-dispożizzjoni ġenerali ta' bortezumib.

Studju dwar interazzjoni bejn mediċini, fejn ġie investigat l-effett ta' ketoconazole, inibitur potenti ta' CYP3A4, fuq il-farmakokinetiċi ta' bortezumib (injettat ġol-vina), wera żieda medja ta' 35 % fl-AUC (CI^{90%} [1.032 sa 1.772]) ibbażata fuq dejta minn 12- il-pazjent. Għalhekk il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa meta jingħataw bortezumib flimkien ma' inibituri potenti CYP3A4 (e.ż., ketoconazole, ritonavir).

Fi studju dwar interazzjoni bejn mediċini, fejn ġie studjat l-effett ta' omeprazole, inibitur potenti ta' CYP2C19, fuq il-farmakokinetiċi ta' bortezumib (injettat ġol-vina), ma kienx hemm effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' bortezumib abbażi ta' dejta minn 17-il-pazjent.

Studju ta' interazzjoni bejn il-mediċini li jistima l-effett ta' rifampicin, induttur qawwi ta' CYP3A4, fuq il-farmakokinetiċi ta' bortezumib (injettat ġol-vina), wera tnaqqis medju ta' 45% fl-AUC ta' bortezumib ibbażat minn dejta minn 6 pazjenti. Għalhekk, l-użu ta' bortezumib fl-istess hin ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (e.ż., rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital u St. John's Wort) mhuwiex rakkomandat, peress li l-effikaċja tista' tkun imnaqqsa.

Fl-istess studju dwar interazzjoni bejn il-mediċini fuq stima tal-effett ta' dexamethasone, induttur aktar dgħajjef ta' CYP3A4, fuq il-farmakokinetiċi ta' bortezumib (injettat ġol-vina), ma kienx hemm effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' bortezumib abbażi ta' dejta minn 7 pazjenti.

Studju dwar interazzjoni bejn mediċini li evalwa l-effett ta' melphalan-prednisone fuq il-farmakokinetiċi ta' bortezumib (injettat ġol-vina) wera żieda medja fl-AUC ta' 17 % abbażi ta' dejta minn 21 pazjent. Dan mhuwiex ikkunsidrat klinikament rilevanti.

Waqt provi kliniċi, ġew irrappurtati ipoglicemija u iperglicemija b'mod komuni u mhux komuni f'pazjenti dijabetiċi li kienu qed jirċievu ipoglicemiċi orali. Pazjenti li qed jieħdu sustanzi orali għal kontra d-dijabete u li qed jingħataw it-trattament b'VELCADE għandhom bżonn monitoraġġ bir-reqqa tal-livell tal-glukosju fid-demm, u bdil fid-doża tal-mediċina għal kontra d-dijabete.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal u rġiel għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u sa 3 xhur wara t-trattament.

Tqala

Ma hemm l-ebda tagħrif kliniku disponibbli dwar bortożomib fir-rigward ta' esponimentwaqt it-tqala. Il-potenzjal teratoġeniku ta' bortożomib għadu ma ġiex studjat għal kollox.

Fi studji mhux kliniċi, bortożomib ma kellux effetti fuq l-iżvilupp tal-embriju/fetu fil-firien u l-fniek bl-ogħla dożi li setgħu jiġu ttollerati mill-ommijiet. Ma sarux studji fl-animali dwar l-effetti ta' bortożomib fuq il-ħlas u l-iżvilupp wara l-ħlas (ara sezzjoni 5.3). VELCADE m'għandux jingħata waqt it-tqala ħlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-treatment b'VELCADE minħabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

Jekk VELCADE jintuża waqt it-tqala, jekk il-pazjenta toħroġ tqila meta tkun qed tingħata l-prodott mediċinali, il-pazjenta għandha tiġi infurmata dwar il-potenzjal ta' ħsara għall-fetu.

Thalidomide huwa sustanza teratoġenika attiva umana magħrufa li jikkaġuna difetti severi li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja. Thalidomide huwa kontraindikata fit-tqala u f'nisa li jista' jkollhom it-tfal għajr meta l-kundizzjonijiet tal-programm ta' prevenzjoni ta' tqala ta' thalidomide jkunu sodisfatti. Pazjenti li jieħdu VELCADE flimkien ma' thalidomide għandhom jaderixxi għall-programm ta' prevenzjoni ta' tqala ta' thalidomide. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' thalidomide għal aktar informazzjoni.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk bortożomib jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minħabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi serji fit-trabi li jitreddgħu, it-treddiġh għandu jitwaqqaf waqt it-treatment b'VELCADE.

Fertilità

Ma sarux studji dwar il-fertilità b'VELCADE (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

VELCADE għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. VELCADE jista' jkun assoċjat b'mod komuni ħafna ma' għeja, b'mod komuni ma' sturdament, b'mod mhux komuni ma' telf mis-sensi, u b'mod komuni ma' ipotensjoni ortostatika/tal-qagħda jew vista m'ajpra. Għalhekk, il-pazjenti għandhom joqogħdu attenti meta jsuqu jew ihaddmu l-magni u għandu jingħatalhom parir biex ma jsuqux u ma jhaddmux magni jekk ikollhom dawn is-sintomi (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Reazzjonijiet avversi serji rrapportati b'mod mhux komuni waqt treatment b'VELCADE jinkludu insuffiċjenza tal-qalb, sindromu ta' lisi tat-tumur, pressjoni għolja fil-pulmun, sindromu ta' enċefalopatija riversibbli fuq in-naħa ta' wara, disturbi pulmonari akuti diffużi u infiltrattivi, u b'mod rari newropatija awtonomika.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni waqt treatment b'VELCADE huma nawwsja, dijarea, stitikezza, rimettar, għeja, deni, tromboċitopenija, anemija, newtopenija, newropatija periferali (inkluż tas-sensi), uġiġh ta' ras, parestesija, nuqqas t'aptit, qtugħ ta' nifs, raxx, herpes zoster u mijalġja.

Sommarju f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Majeloma Multipla

L-effetti mhux mixtieqa f'Tabella 7 tqiesu mill-investigaturi li kienu possibbilment jew probabbilment ikkawżati minn VELCADE. Dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu bażati fuq tagħrif integrat ta' 5,476 pazjent li minnhom 3,996 pazjent kienu trattati b'VELCADE b'1.3 mg/m² u inklużi f'Tabella 7. B'kollox, VELCADE ġie mgħoti lil 3,974 pazjent għal treatment ta' majeloma multipla.

Ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla hawn taħt skont il-kategorija tas-sistema tal-organi u l-grupp ta' frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti b'dan il-mod: Komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$),

mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza. L-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel. Tabella 7 kienet iġġenerata bl-użu tal-MedDRA Verżjoni 14.1. Reazzjonijiet avversi ta' wara t-tqeghid fis-suq li ma dehrux fi provi kliniċi ġew inklużi wkoll.

Tabella 7: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'Majeloma Multipla trattati b'VELCADE bhala sustanza waħedha jew f'kombinazzjoni fi provi kliniċi, u r-reazzjonijiet avversi kollha ta' wara t-tqeghid fis-suq irrispettivament mill-indikazzjoni[#]

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Inċidenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni	Herpes zoster (anke mifruq u oftalmiku), Pnewmonja*, Herpes simplex*, Infezzjoni fungali*
	Mhux komuni	Infezzjoni*, Infezzjonijiet batteriċi*, Infezzjonijiet virali*, Sepsis (li jinkludi wkoll xokk settiku)*, Bronkopnewmonja, Infezzjoni tal-virus ta' Herpes*, Meningoenċefalite herpesika [#] , Bakteremja (anke ta' staphylococcus), Hordeolum, Influenza, Ċellulite, Infezzjoni marbut mal-apparat, Infezzjoni tal-ġilda*, Infezzjoni tal-widna*, Infezzjoni ta' Staphylococcus*, Infezzjoni tas-sniem*
	Rari	Meningite (anke batterika), Infezzjoni tal-virus Epstein-Barr, Herpes ġenitali, Tonsillite, Mastojdite, Sindromu ta' għeja wara l-virus
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Rari	Neoplażmi malinni, Lewkemja plażmaċitika, Karċinoma taċ-ċellula renali, Piż, Fungojdi mikosi, Neoplażma beninni*
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni Ħafna	Tromboċitopenija*, Newtrogenija*, Anemija*
	Komuni	Lewkopenija*, Limfopenija*
	Mhux Komuni	Panċitopenija*, Newtrogenija bid-deni, Koagulopatija*, Lewkoċitosi*, Limfodenopatija, Anemija emolitika [#]
	Rari	Koagulazzjoni intravaskulari mifruxa, Tromboċitosi*, Sindromu ta' Iperviskosità, Disturb fil-plejtlits NOS, Mikroangiopatija trombotika (inkl purpura tromboċitopenika) [#] , Disturb tad-demem NOS, Dijatesi emorragika, Infiltrazzjoni limfoċitika
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux Komuni	Anġioedema [#] , Sensittività eċċessiva*
	Rari	Xokk anafilattiku, Amilojdosi, Reazzjoni ta' Tip III permezz tal-kumpless immuni
Disturbi fis-sistema endokrinarja	Mhux Komuni	Sindromu ta' Cushing*, Ipertajroidiżmu*, Tnixxija mhux adattata tal-ormon antidijuretiku
	Rari	Ipotajrojdiżmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjon	Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit
	Komuni	Disidrazzjoni, Ipokalemja*, Iponatremja*, Livell ta' zokkor fid-demem abnormali*, Ipokalcemija*, Abnormalità fl-enzimi*
	Mhux komuni	Sindromu ta' lisi tat-tumur, Falliment biex tkampa*, Ipomagnesemja*, Ipofofatemija*, Iperkalemja*, Iperkalcemija*, Ipernatremja*, Aċidu Uriku abnormali*, Dijabete mellitus*, Żamma ta' fluwidu
	Rari	Ipermagnesemja*, Aċidosi, Żbilanċ fl-elettroliti*, Mifqugh bil-fluwidu, Ipokloremja*, Ipovolemja, Iperkloremja*, Iperfosfatemja*, Disturb metaboliku, Nuqqas fil-kompless ta' vitamina B, Nuqqas ta' vitamina B ¹² , Gotta, Żieda fl-aptit, Intolleranza għal alkoħol

Disturbi psikjatriċi	Komuni	Disturbi u disturbanzi fl-imġieba*, Disturb tal-ansjetà*, Disturbi u disturbanzi fl-irqad*
	Mhux komuni	Disturb mentali*, Alluċinazzjoni*, Disturb psicotiku*, Konfużjoni*, Irrikwitezza
	Rari	Ħsibijiet ta' suwiċidju*, Disturb t'aggustament, Delirju, Tnaqqis fil-libido
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna	Newropatiji*, Newropatija sensorjali periferika, Disestesija*, Nevralġija*,
	Komuni	Newropatija motorili*, Telf ta' kuxjenza (li jinkludi sinkope), Sturdament*, Disgewsja*, Letarġija, Uġiġh ta' ras*,
	Mhux komuni	Roġha, Newropatija sensomotorili periferali, Diskinesja*, Disturbi fil-bilanċ u fil-koordinazzjoni ċerebellari*, Telf ta' memorja (li jeskludi dimenzja)*, Enċefalopatija*, Sindromu enċefalopatiku reversibbli fuq wara [#] , Newrotossicita, Disturbi pupletiči*, Newralġija post herpetika, Disturb fid-diskors*, Sindromu ta' irrikwitezza fir-riglejn, Emigranja, Xjatika, Disturb fl-attenzjoni, Abnormalita fir-riflessi*, Parosmija
	Rari	Emorraġija ċerebrali, Emorraġija intrakranjali (li jinkludi s-sottoarachnojdi)*, Edema tal-moħħ, Attakk iskemiku ġhaddien, Koma, Żbilanċ fis-sistema awtonomika nervuża, Newropatija awtonomika, Puplesija kranjali*, Paralisi*, Paresi*, Presinkope, Sindromu tal-istemma tal-moħħ, Disturb ċerebrovaskulari, Ġerħa fl-għerq tan-nerv, Iperattività psikomotorili, Kompresjoni fil-korda dorsali, Disturb fl-għarfien NOS, Disfunzjoni motorili, Disturb fis-sistema nervuża NOS, Radikulite, Tleġhib, Ipotonja, Sindrom ta' Guillain-Barré [#] , Polinewropatija li tikkawża telfien tal- <i>myelin</i> [#]
Disturbi fl-għajnejn	Komuni	Nefha fl-għajnejn*, Vista mhix normali*, Kongunktivite*
	Mhux Komuni	Emorraġija fl-għajnejn*, Infezzjoni fil-kappell tal-għajn*, Keleżjon [#] , Blefarite [#] , Infjammazzjoni fl-għajnejn*, Diplopja, Għajnejn xotti*, Irritazzjoni fl-għajnejn*, Uġiġh fl-għajnejn, Dmugħ miżjud, Tnixxija mill-għajn
	Rari	Ġerħa korneali*, Eksoftalmos, Retinite, Skotoma, Disturb tal-għajn (li jinkludi l-kappell tal-għajn) NOS, Dakrijoadenite miksuba, Fotofobija, Fotopsja, Newropatija ottika [#] , Gradi differenti ta' indeboliment viżwali (sa anke jista' jagħma persuna)*
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Komuni	Vertiġini*
	Mhux Komuni	Disakusi (li jinkludi tinnite)*, Is-smiġħ imxekkel (sa anke truxija), Dwejjaq fil-widnejn*
	Rari	Emorraġija fil-widnejn, Newronite vestibulari, Disturb fil-widnejn NOS
Disturbi fil-qalb	Mhux Komuni	Tamponad kardijaku [#] , Arrest kardjo-polmonari*, Fibrilazzjoni kardijaka (anke atriali), Insuffiċjenza kardijaku (li jinkludi l-ventrikulu tax-xellug u l-lemin)*, Arritmija*, Takikardja*, Palpitazzjonijiet, Angina pektoris, Perikardite (li jinkludi effużjoni perikardjali)*, Kardjomijopatija*, Disfunzjoni ventrikulari*, Bradikardja
	Rari	Petpita atrijali, Infart mijokardjali*, Imblokk atrioventrikulari*, Disturb kardjovaskulari (li jinkludi xokk kardjoġeniku), Torsade de pointes, Angina mhux stabbli, Disturbi tal-valv kardijaku*, Insuffiċjenza tal-arterja koronarja, Arrest tas-sinus

Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni baxxa*, Pressjoni baxxa skont il-pożizzjoni, Pressjoni għolja*
	Mhux komuni	Aċċident ċerebrovaskulari [#] , Trombożi profunda tal-vini*, Emorraġija*, Tromboflebite (anke superficjali), Kollass ċirkolatorju (li jinkludi xokk ipovolemiku), Flebite, Fwawar, Ematoma (li jinkludi perirenal)*, Ċirkolazzjoni periferali batuta*, Vaskulite, Iperemija (li tinkludi okulari)
	Rari	Emboliżmu periferali, Limfoedema, Musfarija, Eritromelalgja, Twessigh ta' važi tad-demem, Tibdil fil-kulur tal-vini, Insuffiċjenza fil-vini
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni	Dispnea*, Epistassi, Infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq/taħt*, Soghla*
	Mhux komuni	Emboliżmu pulmonarju, Effużjoni plewrali, Edema pulmonari (li tista' tkun akuta), Bronkospażmu, Emorraġija alveolari pulmonari [#] , Mard pulmonary kroniku u ostruttiv (COPD)*, Ipoksemija*, Kongestjoni fil-passaġġ respiratorju*, Ipoksja, Plewrisi*, Sulluzzu, Rinorea, Disfonja, Tharhir
	Rari	Falliment respiratorju, Sindromu ta' distress respiratorju akut, Apnea, Pnewmotoraks, Atelettasi, Pressjoni għolja fl-arterji pulmonari, Emoptisi, Iperventilazzjoni, Ortopnea, Pnewmonite, Alkalosi respiratorja, Takipnea, Fibrosi pulmonari, Disturb bronkjali*, Ipokapnija*, Mard tal-pulmun interstizzjali, Infiltrazzjoni tal-pulmun, Griżmejn issikkati, Griżmejn xotti, Aktar tnixxija fil-passaġġ tal-arja, Irritazzjoni tal-griżmejn, Sindromu tas-soghla tal-passaġġ ta' fuq
Disturbi gastrointestinali	Komuni ħafna	Sintomi ta' dardir u rimettar*, Dijarea*, Stitikezza
	Komuni	Emorraġija gastrointestinali (anke tal-mukosa)*, Dispepsja, Stomatite*, Distensjoni addominali, Uġigh orofaringeali*, Uġigh ta' zaqq (li jinkludi uġigh gastrointestinali u tal-milsa)*, Disturb orali*, Gass
	Mhux komuni	Pankreatite (anke kronika)*, Ematemesi, Nefha tax-xofftejn*, Imblukkar gastrointestinali (inkluż imblukkar tal-musrana ż-żgħira, ileus)*, Dwejjaq addominali, Postumetti*, Enterite*, Gastrite*, Emorraġija ġenġivali, Mard ta' refluks gastroesofageali*, Kolite (li jinkludi clostridium difficile)*, Kolite iskemika [#] , Infjammazzjoni gastrointestinali*, Disfaġja, Sindromu ta' imsaren irritabbli, Disturb gastrointestinali NOS, Ilsien miksi, Disturb tal-motilità gastrointestinali*, Disturb tal-glandola tas-saliva*
Rari	Pankreatite akuta, Peritonite*, Edema tal-ilsien*, Axxite, Kajlite, Esofagite, Kejlite, Inkontinenza tal-ippurgar, Atonija fl-isfinkter anali, Fekaloma*, Ulċerazzjoni u perforazzjoni gastrointestinali*, Ipertrifija ġenġivali, Megakolon, Tnixxija rektali, Infafet Orofaringeali*, Uġigh fix-xofftejn, Perjodontite, Fissura anali, Bidla fid-drawwa ta' meta tipporga, Proktalgja, Ippurgar mhux normali	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Abnormalità fil-enzimi tal-fwied*
	Mhux Komuni	Tossiċità fil-fwied (anke disturb fil-fwied), Epatite*, Kolestasi
	Rari	Falliment epatiku, Epatomegalija, Sindromu ta' Budd-Chiari, Epatite minhabba ċ-Ċitomeaglovirus, Emorraġija epatika, Kolelitijasi

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni Mhux komuni	Raxx*, Ħakk*, Eritema, Ġilda xotta Eritema multiforme, Urtikarja, Dermatosi newtrofilika akuta bid-deni, Infafet tossiċi fuq il-ġilda, Nekrosi epidermali tossika [#] , Sindromu ta' Stevens-Johnson [#] , Dermate* [#] , Disturb fix-xagħar*, Petekije, Eċċimosi, Ġerħa fuq il-ġilda, Purpura, Għoqda fil-ġilda*, Psorijasi, Iperidrosi, Għorieq bil-lejl, Ulċera dekubitè [#] , Akne*, Infafet, Disturb fil-pigmentazzjoni*
	Rari	Reazzjoni tal-ġilda, Infiltrazzjoni limfoċitika ta' Jessner, Sindromu ta' eritrodisestesija ta' Palmar-Plantar, Emorraġija taħt il-ġilda, Livedo reticularis, Ebusija tal-ġilda, Papule, Reazzjoni ta' fotosensittività, Seborrea, Għaraq kiesaħ, Disturb tal-ġilda NOS, Eritrosi, Ulċera tal-ġilda, Disturbi tad-dwiefer
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Uġiġħ muskoloskeletriku*
	Komuni	Spazmi muskolari*, Uġiġħ fl-estremajiet, Dgħufija muskolari
	Mhux komuni	Kontrazzjoni muskolari, Nefħa fil-ġogi, Artrite*, Ebusija tal-ġogi, Mijopatija*, Sensazzjoni ta' toqol
	Rari	Rabdomijolisi, Sindromu tal-ġog temporomandibulari, Fistula, Effużjoni tal-ġog, Uġiġħ fix-xedaq, Disturb tal-għadam, Infezzjonijiet u infjammazzjonijiet muskoloskeletriċi u tat-tessut konnettiv*, Ċista sinovjali
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Indeboliment tal-kliewi*
	Mhux komuni	Falliment akut tal-kliewi, Falliment kroniku tal-kliewi*, Infezzjoni fil-passaġġ awrinarju*, Sinjali u sintomi tal-passaġġ awrinarju*, Ematurja*, Żamma awrinarja, Disturb ta' mikturizzjoni*, Proteinurja, Azotemija, Oligurja*, Pollakijurja
	Rari	Irritazzjoni fil-bużżieqa tal-awrina,
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni	Emorraġija vaġinali, Uġiġħ fil-parti ġenitali*, Impotenza
	Rari	Disturb testikolari*, Prostatite, Disturb fis-sider tal-mara, Tenerezza epididimali, Epididimite, Uġiġħ fil-ġenb, Ulċerazzjoni vulvali
Disturbi kongenitali, familjali u ġenetiċi	Rari	Aplasja, Malformazzjoni gastrointestinali, Iktijosi,
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni Ħafna	Deni*, Għeja, Astenja
	Komuni	Edema (anke periferali), Sirdat, Uġiġħ*, Thossok ma tiflaħx*
	Mhux Komuni	Deterjorament ġenerali tas-saħħa fiżika*, Edema tal-wieċ*, Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni*, Disturb mukosali*, Uġiġħ fis-sider, Disturb fil-pass, Thoss il-ksieħ, Ekstravażazzjoni*, Komplikazzjoni marbuta mal-katiter*, Bidla fl-għatx*, Dwejjaq fis-sider, Thoss bidla fit-temperatura tal-ġisem*, Uġiġħ fis-sit tal-injezzjoni*
	Rari	Mewt (anke f'daqqa), Falliment ta' diversi organi, Emorraġija fis-sit tal-injezzjoni*, Ftuoq*, Flebite fis-sit tal-injezzjoni*, Fejqan indebolit, Infjammazzjoni*, Flebite fis-sit ta' injezzjoni, Tenerezza, Ulċera, Irritabilità, Uġiġħ tas-sider mhux tal-qalb, Uġiġħ fis-sit tal-katiter, Sensazzjoni ta' korp barrani

Investigazzjonijiet	Komuni	Tnaqqis fil-piż
	Mhux komuni	Iperbilirubinemija*, Valuri abnormali tal-analiżi ta' proteini*, Żieda fil-piż, Valuri abnormali tat-testijiet tad-demmi*, Żieda fil-proteina li tirreagixxi ma' C
	Rari	Gassijiet fid-demmi abnormali*, Abnormalità fl-elettrokardjogramma (li jinkludi żieda fit-titwil ta' QT)*, Proporzjon Internazzjonali normalizzat abnormali*, Tnaqqis fil-pH tal-istonku, Aggregazzjoni ta' plejtlits oghla, Żieda f'Troponin I, Identifikazzjoni u seroloġija tal-vajrus*, Valuri tal-analiżi tal-awrina abnormali*
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Mhux Komuni	Waqqgħa, Kontużjoni
	Rari	Reazzjoni ta' transfużjoni, Ksur*, Rogħda*, Ġrieħi fil-wieċ, Ġrieħi fil-gogi, Ħruq, Laċerazzjoni, Uġiġħ proċedurali, Ġrieħi minhabba r-radjazzjoni*
Proċeduri kirurġiċi u mediċi	Rari	Attivazzjoni ta' makrofagi

NOS = mhux speċifikat mod ieħor (not otherwise specified)

* Aggruppament ta' aktar minn terminu wieħed ta' MedDRA huwa preferut

Reazzjoni avversa ta' wara t-tqegħid fis-suq irrispettivament mill-indikazzjoni

Limfoma taċ-Ċellula Mantle (MCL)

Il-profil ta' sigurtà ta' VELCADE f'240 pazjent b'MCL ittrattati b'VELCADE bid-doża ta' 1.3 mg/m² flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (VcR-CAP), versus 242 pazjent ittrattati b'rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, u prednisone [R-CHOP] kien relattivament konsistenti ma' dak osservat f'pazjenti b'majeloma multipla bid-differenzi prinċipali deskritti taht. Reazzjonijiet avversi addizzjonali għall-mediċina li kienu identifikati u assoċjati mal-użu tat-terapija ta' kombinazzjoni (VcR-CAP) kienu infezzjoni bl-epatite B (< 1%) u iskemija mijokardijaka (1.3%). L-inċidenzi simili ta' dawn il-każijiet fiż-żewġ fergħat ta' trattament, indikaw li dawn ir-reazzjonijiet avversi għall-mediċina ma jistgħux ikunu attribwiti biss għal VELCADE. Differenzi li setgħu jiġu nnutati fil-popolazzjoni ta' pazjenti b'MCL meta mqabbla ma' pazjenti fl-istudji ta' majeloma multipla kienu inċidenza ta' ≥ 5% oghla fir-reazzjonijiet ematoloġiċi avversi (newtopenija, tromboċitopenija, lewkopenija, anemija, limfopenija), newropatija tas-sensazzjoni periferali, pressjoni għolja, deni, pulmonite, stomatite u disturbi fix-xagħar. Ir-reazzjonijiet avversi għall-mediċina identifikati bhala daww b'inċidenza ta' ≥ 1%, b'inċidenza tixxiebah jew b'inċidenza oghla fil-fergħa ta' VcR-CAP u li tal-anqas kien hemm il-possibbiltà jew probabbiltà li dawn kienu kkawżati mill-komponenti tal-fergħa ta' VcR-CAP, huma elenkati fit-Tabella 8 taht. Inkluzi wkoll huma reazzjonijiet avversi għall-mediċina identifikati fil-fergħa ta' VcR-CAP li kienu meqjusa mill-investigaturi li tal-anqas kien hemm il-possibbiltà jew probabbiltà li dawn kienu kkawżati minn VELCADE abbażi ta' dejta storika fl-istudji ta' majeloma multipla.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati taht skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-grupp ta' frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bhala: Komuni hafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000); rari hafna (< 1/10,000), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma pprezentati skont is-serjeta tagħhom b'daww l-aktar serji mnizżla l-ewwel. Tabella 8 giet iġġenerata bl-użu tal-Verżjoni 16 ta' MedDRA.

Tabella 8: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'Limfoma taċ-Ċellula Mantle ttrattati b'VcR-CAP fi prova klinika

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Inċidenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni hafna	Pulmonite*
	Komuni	Sepsi (inkluz xokk settiku)*, Herpes zoster (inkluz mifruq u tal-ghajn), Infezzjoni bil-virus tal-herpes*, Infezzjonijiet bil-batterji*, Infezzjoni fil-passaġġ tan-naħa ta' fuq/ta' taht tan-nifs*, Infezzjoni bil-fungu*, Herpes simplex*
	Mhux komuni	Epatite B, Infezzjoni*, Bronkopnewmonja

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Tromboċitopenija*, Newtrogenija bid-deni, Newtrogenija*, Lewkopenija*, Anemija*, Limfopenija*
	Mhux komuni	Panċitopenija*
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni	Sensittività eċċessiva*
	Mhux komuni	Reazzjoni anafilattika
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit
	Komuni	Ipokalimja*, Livell mhux normali ta' glukows fid-demm*, Iponatrimja*, Dijabete mellitus*, Żamma ta' fluwidu
	Mhux komuni	Sindrome ta' diżintegrazzjoni tat-tumur
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Disturbi u disturbanzi fl-irqad*
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Newropatija tas-sensazzjoni periferali, Disastesija*, Nevralġija*
	Komuni	Newropatiji*, Newropatija motorja*, Telf ta' koxjenza (inkluż sinkope), Enċefalopatija*, Newropatija sensomotorja periferali, Sturdament*, Disgewżja*, Newropatija awtonomika
	Mhux komuni	Żbilanċ fis-sistema awtonomika nervuża
Disturbi fl-għajnejn	Komuni	Vista mhux normali*
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Komuni	Disakusi (inkluż tinnitus)*
	Mhux komuni	Vertiġini*, Indeboliment fis-smiġh (sa anke truxija)
Disturbi fil-qalb	Komuni	Fibrillazzjoni kardijaka (inkluż tal-atrju), Arritmija*, Insuffiċjenza kardijaka (inkluż ventrikulari tax-xellug u tal-lemin)*, Iskemija mijokardijaka, Funzjoni ħażina tal-ventrikulu*
	Mhux komuni	Disturb kardjovaskulari (inkluż xokk kardjoġeniku)
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni għolja*, Pressjoni baxxa*, Pressjoni baxxa ortostatika
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni	Dispnea*, Soghla*, Sulluzzu
	Mhux komuni	Sindrome ta' għeja respiratorja akuta, Emboliżmu fil-pulmoni, Pnewmonite, Pressjoni għolja fil-pulmun, Edima fil-pulmun (inkluż akuta)
Disturbi gastrointestinali	Komuni ħafna	Sintomi ta' nawsja u rimettar*, Dijarea*, Stomatite*, Stitikezza
	Komuni	Emorraġija gastrointestinali (inkluż mill-mukuża)*, Nefha fl-addome, Dispepsja, Uġiġh orofaringali*, Gastrite*, Ulċeri fil-ħalq*, Skumdità fl-addome, Disfaġja, Infjammazzjoni gastrointestinali*, Uġiġh fl-addome (inkluż uġiġh gastrointestinali u tal-milsa)*, Disturb orali*
	Mhux komuni	Kolite (inkluż clostridium difficile)*
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Tossicità fil-fwied (inkluż disturb fil-fwied)
	Mhux komuni	Insuffiċjenza tal-fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni ħafna	Disturb fix-xagħar*
	Komuni	Prurite*, Dermatite*, Raxx*
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni	Spažmi fil-muskoli*, Uġiġh muskoluskelettriku*, Uġiġh fl-idejn jew is-saqajn
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina*
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Deni*, Għeja, Astenja
	Komuni	Edima (inkluż periferali), Tkexkix ta' bard, Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni*, Telqa tal-ġisem mingħajr sinjali ta' mard*
Investigazzjonijiet	Komuni	Iperbilirubinemija*, Analizi tal-proteini tagħti riżultat mhux normali*, Tnaqqis fil-piż, Żieda fil-piż

* Ġabra flimkien ta' iktar minn terminu wiehed ippreferut ta' MedDRA.

Deskrizzjoni ta' kazijiet avversi magħżula

Riattivazzjoni tal-virus tal-Herpes zoster

Majeloma Multipla

Profilassi antivirali ngħatat lil 26 % tal-pazjenti fil-parti tal-istudju dwar Vc+M+P. L-inċidenza ta' herpes zoster fost pazjenti fil-grupp tat-trattament b'Vc+M+P kienet ta' 17 % għal pazjenti li ma ngħatawx profilassi antivirali meta mqabbel ma' 3 % għal pazjenti li ngħataw profilassi antivirali.

Limfoma taċ-ċellula mantle

Profilassi antivirali ngħatat lill-137 minn 240 pazjent (57%) fil-fergħa ta' VcR-CAP. L-inċidenza ta' herpes zoster fost pazjenti fil-fergħa ta' VcR-CAP kienet 10.7% għall-pazjenti li ma ngħatawx profilassi antivirali meta mqabbel ma' 3.6% għall-pazjenti li ngħataw profilassi antivirali (ara sezzjoni 4.4).

Riattivazzjoni tal-Virus tal-Epatite B u infezzjoni bil-Virus tal-Epatite B (HBV - Hepatitis B Virus)

Limfoma taċ-ċellula mantle

Infezzjoni b'HBV b'riżultati fatali seħħet f'0.8% (n=2) tal-pazjenti fil-grupp li ma kienx ittrattat b'VELCADE (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, u prednisone; R-CHOP) u f'0.4% (n=1) tal-pazjenti li rievew VELCADE flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (VcR-CAP). L-inċidenza totali ta' infezzjonijiet bl-epatite B kienet tixxiebah f'pazjenti ttrattati b'VcR-CAP jew b'R-CHOP (0.8% vs 1.2% rispettivament).

Newropatija periferali fi programmi ta' trattament ta' kombinazzjoni

Majeloma Multipla

Fil-provi li fihom VELCADE ngħata bhala trattament ta' induzzjoni f'kombinazzjoni ma' dexamethasone (studju IFM-2005-01), u dexamethasone-thalidomide (studju MMY-3010), l-inċidenza ta' newropatija periferali fil-programmi ta' trattament ikkombinat qed jiġu pprezentati fit-tabella t'hawn isfel:

Tabella 9: L-inċidenza ta' newropatija periferali (PN- peripheral neuropathy) waqt it-trattament ta' induzzjoni skont it-tossiċità u l-waġfien tat-trattament minhabba newropatija periferali

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	VcDx (N=239)	TDx (N=126)	VcTDx (N=130)
Inċidenza ta' PN (%)				
PN Gradi kollha	3	15	12	45
≥ PN Grad 2	1	10	2	31
≥ PN Grad 3	< 1	5	0	5
Waġfien minhabba PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx=vincristine, doxorubicin, dexamethasone; VcDx=VELCADE, dexamethasone; TDx=thalidomide, dexamethasone; VcTDx=VELCADE, thalidomide, dexamethasone; PN=peripheral neuropathy

Nota: Newropatija periferali kien jinkludi t-termini ppreferuti: newropatija periferali, newropatija motorea periferali, newropatija sensorjali periferali, u polineuropatija.

Limfoma taċ-ċellula mantle

Fl-istudju LYM-3002 fejn VELCADE ingħata flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (R-CAP), l-inċidenza ta' newropatija periferali fl-iskedi ta' għoti ta' kombinazzjoni ta' medicini, hija pprezentata fit-tabella taħt:

Tabella 10: Inċidenza ta' newropatija periferali fl-istudju LYM-3002 skont it-tossiċità u l-waġfien tat-trattament minhabba newropatija periferali

	VcR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Inċidenza ta' PN (%)		
Il-gradi kollha ta' PN	30	29
PN ≥ Grad 2	18	9
PN ≥ Grad 3	8	4

Waqfien tal-medicina minhabba PN (%)	2	< 1
--------------------------------------	---	-----

VcR-CAP=VELCADE, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone; R-CHOP= rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, u prednisone; PN=newropatija periferali (*peripheral neuropathy*)
Newropatija periferali kienet tinkludi t-termini ppreferuti: newropatija tas-sensazzjoni periferali, newropatija periferali, newropatija motorja periferali, u newropatija sensimotorja periferali

Pazjenti anzjani b'MCL

42.9% u 10.4% tal-pazjenti fil-fergħa ta' VcR-CAP kienu fil-firxa ta' età bejn 65-74 sena u ≥ 75 sena, rispettivament. Ghalkemm f' pazjenti li kellhom ≥ 75 sena, kemm VcR-CAP kif ukoll R-CHOP kienu ttollerati anqas, ir-rata ta' każijiet avversi serji fil-gruppi ta' VcR-CAP kienet 68%, meta mqabbla ma' 42% fil-grupp ta' R-CHOP.

Differenzi notevoli dwar il-profil ta' sigurtà ta' VELCADE meta jingħata taħt il-ġilda kontra ta' meta ngħata ġol-vina bħala sustanza waħedha

Fl-istudju ta' Fażi III, pazjenti li ħadu VELCADE taħt il-ġilda meta paragonati ma' dawk li ħadu ġol-vina kellhom inċidenza globali ta' 13% inqas ta' reazzjonijiet avversi emergenti li kienu ta' grad 3 jew oghla fit-tossicità, u inċidenza inqas ta' 5% ta' waqfien b'VELCADE. L-inċidenza globali ta' dijarea, uġiġh gastrointestinali u ta' żaqq, kondizzjonijiet asteniċi, infezzjonijiet marbuta mal-passaġġ respiratorju u newropatiji periferali kienu 12%-15% inqas fil-grupp li ngħata taħt il-ġilda milli fil-grupp ta' ġol-vina. Barra minn hekk, l-inċidenza ta' newropatiji periferali ta' grad 3 jew oghla kien 10 % inqas, u r-rata ta' waqfien minhabba newropatiji periferali kien ta' 8 % inqas għall-grupp ta' taħt il-ġilda meta mqabbel mal-grupp ġol-vina.

Sitta fil-mija ta' pazjenti kienu rapportati li kellhom reazzjoni avversa lokali għall-ġoti taħt il-ġilda, prinċipalment ħmura. Il-każijiet irrisolvew f' medjan ta' 6 ijiem, b' modifikazzjoni meħtieġa f' xi pazjenti. Żewġ (1%) pazjenti biss kienu rapportati li kellhom reazzjonijiet severi. Dawn ir-reazzjonijiet lokali severi kienu każ wiehed ta' ħakk u ieħor ta' ħmura.

L-inċidenza ta' mewt mat-trattament seħħ f' 5 % tal-individwi fil-grupp li ngħata trattament taħt il-ġilda u 7 % tal-individwi li ngħata trattament ġol-vina. Mewt minn "Mard progressiv" kien ta' 18 % fil-grupp ta' taħt il-ġilda u 9 % fil-grupp ġol-vina.

Trattament mill-ġdid ta' pazjenti b'majeloma multipla rkaduta

Fi studju li fih trattamenti konsekuttivi b'VELCADE ngħataw lil 130 pazjent b'majeloma multipla li rkadiet, li qabel kellhom tal-anqas rispons parzjali bi programm ta' trattament li kien fih VELCADE, l-aktar każijiet avversi ta' kull grad li seħħew f' tal-anqas 25% tal-poazjenti kienu tromboċitopenija (55 %), newropatija (40 %), anemija (37 %), dijarea (35 %) u stitikezza (28 %). Newropatija periferali ta' kull grad u newropatija periferali ta' grad ≥ 3 kienu osservati f' 40 % u 8.5 % tal-pazjenti, rispettivament.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Fil-pazjenti, doża eċċessiva iktar minn darbtejn mid-doża rrakkomandata għet marbuta ma' episodju akut ta' ipotensjoni sintomatika u tromboċitopenija b'riżultati fatali. Għal studji prekliniċi kardjovaskulari ta' sigurtà farmakoloġika, ara sezzjoni 5.3.

M'hemmx antidotu speċifiku għal doża eċċessiva ta' bortezumib. Jekk tittiehed doża eċċessiva, is-sinjali vitali tal-pazjent għandhom ikunu mmonitorati u għandu jingħata t-trattament xieraq biex tinżamm il-pressjoni tad-dem (bħal fluwidi, pressors u/jew sustanzi inotropiċi) u t-temperatura tal-ġisem (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, sustanzi antineoplastiċi oħra, Kodiċi ATC: L01XG01.

Mekkanizmu ta' azzjoni

Bortezomib huwa inibitur tal-proteasome. Huwa msawwar apposta biex jinibixxi l-attività li tixbah dik ta' chymotrypsin minn 26S proteasome f'ċelluli mammiferi. 26S proteasome hija proteina komposta kbira li tiddegrada proteini ubikwitinati. Il-passaġġ ta' proteasome ubikwitinat għandu sehem essenzjali biex jirregola l-ipproċessar ta' proteini speċifiċi, u b'dan il-mod tinzamm l-omeostażi fiċ-ċelluli. L-inibizzjoni tal-26S proteasome iżomm milli sseħħ din il-proteolizi u taffettwa l-kaskati ta' senjalazzjonijiet multipli fiċ-ċellula, li fl-aħħar mill-aħħar iwassal għall-mewt taċ-ċellula tal-kanċer.

Bortezomib huwa selettiv ħafna għall-proteasome. F'koncentrazzjonijiet ta' 10 μM , bortezomib ma jinibixxi l-ebda wieħed minn varjetà wiesgħa ta' riċetturi u proteasi ttestjati u huwa iktar minn 1,500 darba iktar selettiv għall-proteasome milli għall-enżima li jkun imiss. Il-kinetiċi tal-inibizzjoni tal-proteasome ġew evalwati *in vitro*, u bortezomib intwera li jiddissoċja mill-proteasome b' $t^{1/2}$ ta' 20 minuta, u b'hekk wera li l-inibizzjoni tal-proteasome minn bortezomib hija riversibbli.

L-inibizzjoni tal-proteasome permezz ta' bortezomib jaffettwa ċ-ċelluli tal-kanċer b'diversi modi, inkluż, imma mhux limitat, għall-bdil tal-proteini regolatorji, li jikkontrollaw iċ-ċiklu tal-progressjoni taċ-ċellula u l-attivazzjoni tal-fattur nukleari kappa B (NF-kB). L-inibizzjoni tal-proteasome jwassal għall-waqfien taċ-ċiklu taċ-ċellula u għall-apoptożi. NF-kB huwa fattur ta' traskrizzjoni li l-attivazzjoni tiegħu hemm bżonnha għal ħafna aspetti tal-ġenesi tat-tumur, inkluż l-iżvilupp u l-għajxien taċ-ċellula, l-angjoġenesi, interazzjonijiet bejn iċ-ċelluli u l-metastasi. Fil-majeloma, bortezomib jaffettwa l-ħila taċ-ċelluli tal-majeloma li jinteraġixxu mal-mikroambjent tal-mudullun.

Esperimenti wrew li bortezomib huwa ċitotossiku għal varjetà ta' tipi ta' ċelluli tal-kanċer, u li ċ-ċelluli tal-kanċer huma iktar sensitivi għall-effetti pro-apoptiċi tal-inibizzjoni ta' proteasome milli ċelluli normali. Bortezomib inaqqas it-tkabbir tat-tumur *in vivo* f'ħafna mudelli tumoralni prekliniċi, inkluż il-majeloma multipla.

Dejta minn mudelli *in-vitro*, *ex-vivo* u mudelli ta' animali b'bortezomib tissuggerixxi li huwa jżid id-divrenzjar u l-attività tal-osteoblast u jimpedixxi l-funzjoni tal-osteoklast. Dawn l-effetti ġew osservati f'pazjenti b'majeloma multipla li għandhom marda osteolitika avanzata u li huma ttrattati b'bortezomib.

Effikaċja klinika f'majeloma multipla li qatt ma kienet ittrattata qabel

Studju internazzjonali kliniku prospettiv tal-Fażi III li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (1:1), open-label, (MMY-3002-VISTA) ta' 682 pazjent kien magħmul biex jiġi dderminat jekk VELCADE (1.3 mg/m² injettat fil-vina) flimkien ma' melphalan (9 mg/m²) u prednisone (60 mg/m²) jirriżultawx f'titjib fiż-żmien ta' progressjoni (TTP) meta mqabbel ma' melphalan (9 mg/m²) u prednisone (60 mg/m²) f'pazjenti b'majeloma multipla li qatt ma kienet ittrattata qabel. It-trattament kien mogħti għal massimu ta' 9 ċikli (bejn wieħed u ieħor 54 ġimgħa) u twaqqaf qabel fejn kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. L-età medjana tal-pazjenti fl-istudju kien ta' 71 sena, 50% kienu rġiel, 88 % kienu Kawkasi u l-istat ta' punteġġ medjan ta' prestazzjoni ta' Karnofsky għall-pazjenti kien ta' 80. Il-pazjenti kellhom IgG/IgA/majeloma ta' katina ħafifa f'instanzi ta' 63 %/25 %/ 8%, emoglobina medjana ta' 105 g/l, u għadd medjan ta' plejtlits ta' 221.5 x 10⁹/l. Proporzjonijiet simili ta' pazjenti kellhom tnehhija ta' kreatinina ta' ≤ 30 ml/min (3 % f'kull grupp)

Fil-ħin tal-analiżi interim speċifikata minn qabel, il-punt aħħari primarju, iż-żmien għall-progressjoni ntlahaq u l-pazjenti fil-parti tal-istudju M+P saritilhom offerta għat-trattament Vc+M+P. Żmien medjan ta' *follow-up* kien ta' 16.3 xhur. L-aġġornament ta' sopravivenza finali sar permezz ta' *follow-up* li dam sejjer medjan ta' 60.1 xhur. Kien osservat benefiċċju ta' sopravivenza sinifikanti b'mod statistiku favur il-grupp ta' trattament Vc+M+P (HR=0.695; p=0.00043) minkejja terapiji sussegwenti

li kienu jinkludu programmi ta' trattament ibbażati fuq VELCADE. Is-sopravivenza medjana fil-grupp ta' trattament Vc+M+P kienet 56.4 xhur ikkumparat ma' 43.1 fil-grupp ta' trattament M+P. Riżultati ta' effikaċja huma ppreżentati f' Tabella 11:

Tabella 11: Riżultati dwar l-effikaċja wara l-aġġornament finali ta' sopravivenza fl-istudju VISTA

Il-punt aħhari tal-effikaċja	Vc+M+P n=344	M+P n=338
Żmien għall-progressjoni		
Każijiet n (%)	101 (29)	152 (45)
Medjan ^a (95% CI)	20.7 xahar (17.6, 24.7)	15.0 xahar (14.1, 17.9)
Proporzjon ta' periklu ^b (95% CI)	0.54 (0.42, 0.70)	
Valur-p ^c	0.000002	
Sopravivenza mingħajr progressjoni		
Każijiet n (%)	135 (39)	190 (56)
Medjan ^a (95% CI)	18.3 xahar (16.6, 21.7)	14.0 xahar (11.1, 15.0)
Proporzjon ta' periklu ^b (95% CI)	0.61 (0.49, 0.76)	
Valur-p ^c	0.00001	
Sopravivenza totali*		
Każijiet (imwiet) n (%)	176 (51.2)	211 (62.4)
Medjan ^a (95% CI)	56.4 xahar (52.8, 60.9)	43.1 xahar (35.3, 48.3)
Proporzjon ta' periklu ^b (95% CI)	0.695 (0.567, 0.8452)	
Valur-p ^c	0.00043	
Rata ta' rispons popolazzjoni^c n = 668	n=337	n=331
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
Valur-p ^d	<10 ⁻¹⁰	
Tnaqqis tal-proteina M fis-serum popolazzjoni^e n=667	n=336	n=331
≥90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Żmien għall-ewwel rispons f' CR + PR		
Medjan	1.4 xahar	4.2 xahar
Medjan^a ta' tul ta' żmien tar-rispons		
CR ^f	24.0 xahar	12.8 xahar
CR+PR ^f	19.9 xahar	13.1 xahar
Żmien għat-trattament li jmiss		
Każijiet n (%)	224 (65.1)	260 (76.9)
Medjan ^a (95% CI)	27.0 xahar (24.7, 31.1)	19.2 xahar (17.0, 21.0)

Proporzjon ta' periklu ^b (95% CI)	0.557 (0.462, 0.671)
Valur-p ^c	0.000001

^a Stima Kaplan-Meier.

^b L-istima tal-proporzjon tar-riskju hija bbażata fuq il-mudell Cox ta' riskju proporzjonali aġġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni: β2-mikroglobulina, albumina, u reġjun. Proporzjon ta' riskju anqas minn 1 jindika vantaġġ għall-VMP

^c Valur-p nominali bbażat fuq it-test log-rank stratifikat aġġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni: β2-mikroglobulina, albumina, u reġjun.

^d Valur-p għar-Rata ta' Rispons (CR+PR) mit-test chi-square Cochran Mantel-Haenszel aġġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni

^e Rispons tal-popolazzjoni jinkludi pazjenti li kellhom marda li titkejjel fil-linja bażi

^f CR = Rispons Kompletta; PR = Rispons Parzjali. Kriterji EBMT

^g Il-pazjenti magħżula b'mod każwali kollha b'mard ta' sekrezzjoni

* Aġġornament ta' sopravivenza bbażat fuq medjan ta' *follow-up* li dam sejjer 60.1 xhur

xahar: xhur
CI = Intervall ta' Kunfidenza

Pazjenti eligibbli għal trapjanti ta' ċelluli steminali

Żewġ provi każwali multicentrali ta' Fażi III, bit-ticketta tingħaraf (IFM2005-01, MMY-3010) saru biex juru s-sigurtà u l-effikaċja ta' VELCADE f'kombinazzjonijiet doppji u tripli ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra, bħala terapija ta' induzzjoni qabel it-trapjant ta' ċelluli steminali f'pazjenti b'majeloma multipla li ma gietx trattata qabel.

Fl-istudju IFM-2005-01 VELCADE flimkien ma' dexamethasone [VcDx, n=240] gie mqabbel ma' vincristine-doxorubicin-dexamethasone [VDDx, n=242]. Pazjenti fil-grupp VcDx kellhom 4 ċikli ta' 21 jum, kull wiehed minnhom jikkonsisti minn VELCADE (1.3 mg/m² mogħti ġol-vina darbtejn kuljum fil-jiem 1, 4, 8 u 11) u dexamethasone orali (40 mg/jum fil-jiem 1 sa 4 u fil-jiem 9 sa 12, fiċ-Ċikli 1 u 2, u fil-jiem 1 sa 4 fiċ-Ċikli 3 u 4).

Trapjanti ta' ċelluli steminali awtologi ġew mogħtija f' 198 (83%) u 208 (87%) tal-pazjenti fil-gruppi VDDx u VcDx, rispettivament. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom proċedura waħda għal trapjant singolu. Id-demografiċi tal-pazjenti u l-karatteristiċi tal-mard fil-linja bażi kienu simili bejn il-gruppi ta' trattament. L-età medjana tal-pazjenti fl-istudju kienet ta' 57 sena, 55% kienu rġiel u 48% tal-pazjenti kellhom ċitogenetiċi ta' riskju għoli. It-tul medjan ta' trattament kien ta' 13-il ġimghagħall-grupp VDDx u 11-il ġimgha għall-grupp VcDx. L-għadd medjan ta' ċikli li ħadu ż-żewġ gruppi kien ta' 4 ċikli.

Il-punt aħhari ta' effikaċja primarja tal-istudju kienet ir-rata ta' rispons (CR+nCR) ta' wara l-induzzjoni. Differenza statistikament sinifikanti fis-CR+nCR kienet osservata favur il-grupp ta' VELCADE kkombinat ma' dexamethasone. Punti aħharin ta' effikaċja sekondarji kienu jinkludu r-rati ta' rispons ta' wara t-trapjant. (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), is-Sopravivenza Mingħajr Progressjoni u s-Sopravivenza Globali. Ir-riżultati ta' effikaċja ewlenien huma pprezentati f'Tabella 12.

Tabella 12: Riżultati ta' effikaċja minn studju IFM-2005-01

Punti aħharin	VcDx	VDDx	jew; 95% CI; valur P ^a
IFM-2005-01	N=240 (popolazzjoni ITT)	N=242 (popolazzjoni ITT)	
<i>RR (Wara l-induzzjoni)</i> *CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	14.6 (10.4, 19.7) 77.1 (71.2, 82.2)	6.2 (3.5, 10.0) 60.7 (54.3, 66.9)	2.58 (1.37, 4.85); 0.003 2.18 (1.46, 3.24); < 0.001
<i>RR (Wara t-trapjant)^b</i> CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	37.5 (31.4, 44.0) 79.6 (73.9, 84.5)	23.1 (18.0, 29.0) 74.4 (68.4, 79.8)	1.98 (1.33, 2.95); 0.001 ^b 1.34 (0.87, 2.05); 0.179 ^b

CI=confidence interval – intervall ta' kunfidenza; CR=complete response – rispons shih; nCR=near complete response – rispons kważi shih; ITT=intent to treat – maħsub għal trattament; RR=response rate - rata ta rispons; Vc=VELCADE; VcDx=VELCADE, dexamethasone; VDDx=vincristine, doxorubicin, dexamethasone; VGPR=very good partial response-rispons parzjali tajjeb hafna; PR=partial response – rispons parzjali, NE=not estimable – ma jistax jiġi stmat; OR=odds ratio – proporzjon ta' odds;

* Primary endpoint – L-ewwel punt aħhari

^a OR għal rati ta' rispons bażati fuq stima ta' Mantel-Haenszel tal-odds ratio komuni għal tabelli stratifikati; valuri p skont it-test ta' Cochran Mantel-Haenszel test.

^b Jirreferi għar-rata ta' rispons wara t-tieni trapjant għal individwi li rċevew it-tieni trapjant (42/240 [18%] fil-grupp ta' VcDx u 53/242 [21%] fil-grupp ta' VDDx)

Nota: OR > 1 jindika vantaġġ għal terapija t'induzzjoni li jkun fiha Vc.

Fl-istudju MMY-3010 it-trattament ta' induzzjoni b'VELCADE flimkien ma' thalidomide u dexamethasone [VcTDx, n=130] kien imqabbel ma' dak ta' thalidomide-dexamethasone [TDx, n=127]. Pazjenti fil-grupp VcTDx kellhom sitt ċikli ta' 4 ġimgħat, li kull wieħed minnhom kien jikkonsisti minn VELCADE (1.3 mg/m² li ngħata darbtejn fil-ġimgħa fil-jiem 1, 4, 8 u 11, segwit b'perjodu ta' serħan ta' 17-il jum minn jum 12 sa jum 28), dexamethasone (40 mg li ngħata oralment fil-jiem 1 sa 4 u l-jiem 8 sa 11) u thalidomide (mogħti mill-ħalq f'doża ta' 50 mg kuljum fil-jiem 1-14, li tiżdied għal 100 mg fil-jiem 15-28 u minn hemm sa 200 mg kuljum).

Trapjanti ta' ċelluli steminali awtologi ġew mogħtija lil 105 (81%) u 78 (61%) pazjent fil-gruppi VcTDx u TDx, rispettivament. Id-demografiċi tal-pazjenti u l-karatteristiċi tal-mard fil-linja bażi kienu simili bejn il-gruppi ta' trattament. Pazjenti fil-gruppi ta' trattament ta' VcTDx u TDx rispettivament kellhom età medjana tal-pazjenti fl-istudju kienet ta' 57 sena kontra 56 sena, 99 % tal-pazjenti kienu Kawkasi, u 58 % kontra 54 % kienu rġiel. Fil-grupp ta' VcTDx 12 % tal-pazjenti kienu ċitogenetikament ikklassifikati bħala ta' riskju għoli meta mqabbel ma' 16 % tal-pazjenti fil-grupp ta' TDx. It-tul ta' żmien medjan ta' trattament kien ta' 24 ġimgħa u n-numru medjan ta' ċikli ta' trattament li ngħataw kien ta' 6.0, u dan kien konsistenti fil-gruppi kollha ta' trattament.

Il-punti aħharin ta' effikaċja primarja tal-istudju kienu ir-rati ta' rispons ta' wara l-induzzjoni u wara t-trapjant (CR+nCR). Differenza statistikament sinifikanti f'CR+nCR kienet osservata favur il-grupp ta' VELCADE kkombinat ma' dexamethasone u thalidomide. Punti aħharin sekondarji ta' effikaċja kienu jinkludu Sopravivenza Mingħajr Progressjoni u Sopravivenza Globali. Riżultati ewlenien effikaċja huma pprezentati f'Tabella 13.

Tabella 13: Riżultati t'effikaċja minn studju MMY-3010

Punti aħharin	VcTDx	TDx	jew; 95% CI; VALUR P ^a
MMY-3010	N=130 (popolazzjoni ITT)	N=127 popolazzjoni ITT)	
*RR (Wara l-induzzjoni)			
CR+nCR	49.2 (40.4, 58.1)	17.3 (11.2, 25.0)	4.63 (2.61, 8.22); < 0.001 ^a
CR+nCR +PR % (95% CI)	84.6 (77.2, 90.3)	61.4 (52.4, 69.9)	3.46 (1.90, 6.27); < 0.001 ^a
*RR (Wara t-trapjant)			
CR+nCR	55.4 (46.4, 64.1)	34.6 (26.4, 43.6)	2.34 (1.42, 3.87); 0.001 ^a
CR+nCR +PR % (95% CI)	77.7 (69.6, 84.5)	56.7 (47.6, 65.5)	2.66 (1.55, 4.57); < 0.001 ^a

CI=confidence interval – intervall ta' kunfidenza; CR=complete response – rispons shih; nCR=near complete response – rispons kważi shih; ITT=intent to treat – maħsub għal trattament; RR=response rate - rata ta rispons; Vc=VELCADE; VcTDx=VELCADE, thalidomide, dexamethasone; TDx=thalidomide, dexamethasone; PR=partial response – rispons parzjali, OR=odds ratio – proporzjon ta' odds;

* Primary endpoint – L-ewwel punt aħhari

^a OR għal rati ta' rispons bażati fuq stima ta' Mantel-Haenszel tal-odds ratio komuni għal tabelli stratifikati; valuri p skont it-test ta' Cochran Mantel-Haenszel test.

Nota: OR > 1 jindika vantaġġ għal terapija t'induzzjoni li jkun fiha Vc.

Effikaċja klinika f'majeloma multipla li rkadiet jew refrattorja

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' VELCADE (injettat ġol-vina) kienu evalwati f'2 studji bid-doża rrakkomandata ta' 1.3 mg/m²: studju komparattiv ta' Fażi III fejn il-pazjenti ġew magħżula b'mod każwali, (APEX) kontra dexamethasone (Dex), ta' 669 pazjent b'majeloma multipla refrattorja jew b'episodju ġdid tagħha li hađu bejn 1 u 3 linji ta' terapija fil-passat, u studju ta' Fażi II b'taqsimha waħda b'202 pazjenti b'majeloma multipla refrattorja jew b'episodju ġdid tagħha, li kienu hađu mill-inqas 2 linji ta' terapija fil-passat u li kienu għaddejnin fuq l-iktar terapija riċenti

Fil-istudju ta' Fażi III, it-trattament b'VELCADE wassal għal titwil sinifikanti tal-progressjoni, titwil sinifikanti ta' sopravvivenza, u rata oġġla ta' rispons b'mod sinifikanti, meta mqabbel mat-trattament b'dexamethasone (ara Tabella 14), fil-pazjenti kollha kif ukoll f'pazjenti li kienu hađu linja minn qabel ta' terapija. Minhabba analiżi ad interim maħsuba minn qabel, il-parti tal-istudju b'Dexamethasone twaqqfet wara rakkomandazzjoni tal-kumitat li kien qed jimmonitorja t-tagħrif, u l-pazjenti kollha li kienu qed jieħdu dexamethasone b'mod fejn il-pazjenti ġew magħzula b'mod każwali ġew offruti VELCADE, irrispettivament mill-istat tal-marda. Minhabba din il-bidla bikrija fit-trattament, it-tul medju tal-follow-up għall-pazjenti li kienu għadhom haġġin kien ta' 8.3 xhur. Kemm fil-pazjenti li fl-aħħar terapija ta' qabel tagħhom kienu refrattarji u kemm dawk li ma kinux, is-sopravvivenza kienet itwal b'mod sinifikanti għal min kien qed jieħu VELCADE.

Mis-669 pazjent li dahlu għal dan l-istudju, 245 (37%) kellhom 65 sena jew iktar. Il-parametri ta' rispons kif ukoll it-TTP baqa' oġġla b'mod sinifikanti irrispettivament mill-età. Irrispettivament mill-livelli ta' mikroglobulina β2 fil-linja bażi, il-parametri kollha ta' effikaċja (żmien ta' progressjoni, sopravvivenza ġenerali, kif ukoll rata ta' rispons) tjiebu b'mod sinifikanti fil-parti ta' VELCADE tal-istudju.

Fil-popolazzjoni refrattorja tal-istudju ta' Fażi II, ir-rispons kien determinat minn kumitat indipendenti ta' verifika u l-kriterji ta' rispons kienu mal-Grupp Ewropew tat-Trapjant tal-Mudullun. Il-medja ta' sopravvivenza tal-pazjenti kollha kienet ta' 17-il xahar (medda <1 sa 36+ xahar). Din is-sopravvivenza kienet ikbar mill-medja ta' sopravvivenza ta' bejn 6 u 9 xhur antiċipata mill-investigaturi kliniċi konsulenti għal popolazzjoni simili ta' pazjenti. B'analizi 'multivariate', ir-rata ta' rispons kienet indipendenti mit-tip ta' majeloma, l-effett tat-trattament, stat tat-thassir tal-kromożomi, jew numru jew it-tip ta' terapiji ta' qabel. Pazjenti li kienu hađu minn 2 sa 3 terapiji qabel kellhom rata ta' rispons ta' 32 % (10/32) u pazjenti li kellhom iktar minn 7 terapiji minn qabel kellhom rata ta' rispons ta' 31 % (21/67).

Tabella 14: Sommarju tar-rizultati tal-effetti tal-marda mill-istudji ta' fażi II u fażi III (APEX)

	Fażi III		Fażi III		Fażi III		Fażi II
	Il-pazjenti kollha		linja wahda ta' terapija fil-passat		>linja wahda ta' terapija fil-passat		≥2 linji fil-passat
Każijiet relatati maż-żmien	Vc n=333 ^a	Dex n=336 ^a	Vc n=132 ^a	Dex n=119 ^a	Vc n=200 ^a	Dex n=217 ^a	Vc n=202 ^a
TTP, jiem [95% CI]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
Sopravvivenza ta' sena wahda, % [95% CI]	80 ^d [74,85]	66 ^d [59,72]	89 ^d [82,95]	72 ^d [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
L-ahjar rispons (%)	Vc n=315 ^c	Dex n=312 ^c	Vc n=128	Dex n=110	Vc n=187	Dex n=202	Vc n=193
CR	20 (6) ^b	2 (<1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Tul medjan Jiem (xhur)	242 (8.0)	169 (5.6)	246 (8.1)	189 (6.2)	238 (7.8)	126 (4.1)	385*
Żmien għal rispons CR+PR (jiem)	43	43	44	46	41	27	38*

- ^a Popolazzjoni bl-Intenzjoni biex tittratta (ITT – Intent to Treat)
- ^b valur-p mit-test log-rank stratifikat, analiżi skont il-linja ta' terapija teskludi l-istratifikazzjoni għall-istorja terapewtika; p<0.0001
- ^c Il-popolazzjoni tar-rispons tinkludi pazjenti li kellhom mard li seta' jitkejjel mil-linja bażi u rċivew mill-inqas doża wahda tal-prodott mediċinali fl-istudju.
- ^d valur-p mit-test chi-square Cochran Mantel-Haenszel aġġustat għal fatturi stratifikati; analiżi skont il-linja tat-terapija teskludi stratifikazzjoni għall-istorja terapewtika
- * CR+PR+MR**CR=CR, (IF-); nCR=CR (IF+)
- NA = Mhux Applikabbli (not applicable), MS = Ma saritx stima
- TTP-Hin għal Progressjoni (Time to Progression)
- CI = Intervall ta' Kunfidenza (Confidence Interval)
- Vc = VELCADE; Dex = dexamethasone
- CR = Rispons Kompletta (Complete Response); nCR= viċin ir-Rispons Kompletta (near Complete Response)
- PR = Rispons Parzjali (Partial Response); MR=.Rispons Minimali (Minimal Response)

Fl-istudju ta' Fażi II, il-pazjenti li ma kellhomx l-aħjar rispons għat-terapija b'VELCADE biss setgħu jiehdu doża għolja ta' dexamethasone flimkien ma' VELCADE. Il-protokoll halla lill-pazjenti jiehdu dexamethasone jekk kellhom rispons b'VELCADE wahdu biss li kienet inqas minn ottimali. Total ta' 74 pazjent li setgħu jkunu evalwati ħadu dexamethasone flimkien ma' VELCADE. 18% tal-pazjenti laħqu jew kellhom rispons imtejjeb [MR (11%) jew PR (7%)] b'terapija kombinata.

Effikaċja klinika bl-għoti taħt il-ġilda ta' VELCADE f'pazjenti b'majeloma multipla li reggħet tfaċċat/refrattorja

Studju ta' Fażi III b'mod każwali, mhux ta' inferjorità, b'tikketta tidher qabbel l-effikaċja u s-sigurtà tal-għoti taħt il-ġilda ta' VELCADE kontra l-għoti ġol-vina. Dan l-istudju kien jinkludi 222 pazjent b'majeloma multipla li reggħet tfaċċat/refrattorja, magħżula b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 sabiex jirċievu 1.3 mg/ m² ta' VELCADE fi 8 ċikli jew bil-għoti taħt il-ġilda jew ġol-vina. Pazjenti li ma kisbux rispons ottimali (inqas mir-Rispons Komplet [CR]) b'terapija ta' VELCADE wahdu wara 4 ċikli kienu permessi li jirċievu dexamethasone 20 mg kuljum fil-jum ta' u wara l-għoti ta' VELCADE. Pazjenti bi grad ta' linja bażi ta' newropatija periferali ta' ≥ 2 jew b'għadd ta' plejtlits ta' <50,000/μl kienu esklużi. Total ta' 218-il pazjent setgħu jiġu valutati għal rispons.

Dan l-istudju ssodisfa l-għan ewlieni ta' nuqqas ta' inferjorità għar-rata ta' rispons (CR+PR) wara 4 ċikli ta' VELCADE wahdu kemm permezz tal-għoti taħt il-ġilda u ġol-vina, 42 % fiż-żewġ gruppi. Barra minn hekk, punti aħħarin ta' effikaċja ta' rispons sekondarju relatat mal-hin għal każ urew riżultati konsistenti għall-għoti ta' taħt il-ġilda u ġol-vina. (Tabella 15).

Tabella 15: Sommarju tal-analiżi ta' effikaċja li jgħabbel l-għoti taħt il-ġilda u ġol-vina ta' VELCADE

	Grupp li ngħata VELCADE ġol-vina		Grupp li ngħata VELCADE taħt il-ġilda
Popolazzjoni ta' Rispons li seta' jiġi Valutat	n=73		n=145
Rata ta' Rispons wara 4 ċikli n (%)			
ORR (CR+PR)	31 (42)		61 (42)
Valur p ^a		0.00201	
CR n (%)	6(8)		9(6)
PR n (%)	25(34)		52(36)
nCR n (%)	4(5)		9(6)
Rata ta' Rispons wara 8 ċikli n (%)			
ORR (CR+PR)	38(52)		76(52)
Valur p ^a		0.0001	
CR n (%)	9 (12)		15 (10)
PR n (%)	29(40)		61(42)
nCR n (%)	7(10)		14(10)
Popolazzjoni Maħsuba għal Trattament^b	n=74		n=148
TTP, xhur	9.4		10.4
(95% CI)	(7.6,10.6)		(8.5,11.7)

Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^c	0.839 (0.564,1.249)	
Valur p ^d	0.38657	
Sopravivenza Minghajr Progressjoni, xhur	8.0	10.2
(95% CI)	(6.7,9.8)	(8.1,10.8)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^c	0.824 (0.574,1.183)	
Valur p ^d	0.295	
Sopravivenza Globali ta' sena (%)^e	76.7	72.6
(95% CI)	(64.1,85.4)	(63.1,80.0)

^a Valur p huwa għall-ipotesi mhux ta' inferjorità li l-grupp ta' taht il-ġilda jżomm għal tal-anqas 60% tar-rata ta' rispons fil-grupp ta' ġol-vina.

^b 222 individwu ġew arwolati fl-istudju; 221 individwu kienu trattati b'VELCADE

^c L-istima tal-proporzjon ta' periklu hu bażat fuq il-mudell Cox aġġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni: stadji ISS u l-għadd ta' linji ta' qabel.

^d Test ta' Log rank aġġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni: stadji ISS u l-għadd ta' linji ta' qabel.

^e Żmien medjan ta' follow hu 11.8 xhur

Trattament ta' kombinazzjoni ta' VELCADE ma' pegylated liposomal doxorubicin (studju DOXIL-MMY-3001)

Studju każwali ta' Fażi III, fi gruppi paralleli, bit-tikketta tingħaraf, u multiċentriku sar fuq 646 pazjent li qabbel is-sigurtà u l-effikaċja ta' VELCADE ma' pegylated liposomal doxorubicin kontra monoterapija b'VELCADE f'pazjenti b'majeloma multipla li kienu rċevew tal-anqas terapija waħda qabel u li ma' progressawx waqt li kienu qed jieħdu terapija abbażi ta' anthracycline. Il-punt aħħari ta' effikaċja prinċipali kien TTP waqt li punti aħħarin ta' effikaċja sekondarji kienu OS u ORR (CR+PR), permezz tal-kriterji tal-Grupp Ewropew dwar Trapjanti ta' Demm u Mudullun (EBMT-European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation).

Analizi interim imfisser bi protokoll (abbażi ta' 249 każ ta' TTP) wassal għal tmiem bikri għal effikaċja. Dan l-analizi interim wera tnaqqis fir-riskju ta' TTP ta' 45 % (95 % CI; 29-57 %, $p < 0.0001$) għal pazjenti trattati b'terapija ta' kombinazzjoni ta' VELCADE u pegylated liposomal doxorubicin. It-TTP medjan kien ta' 6.5 xhur għall-monoterapija ta' VELCADE meta mqabbel ma' 9.3 xhur għall-pazjenti fuq terapija kkombinata ta' VELCADE flimkien ma' pegylated liposomal doxorubicin. Dawn ir-riżultati, għalkemm mhux maturi, kienu jikkostitwixxu l-analizi finali mfissra bi protokoll.

L-analizi finali għal sopravivenza globali (overall survival, OS) li saret wara sussegwirsi medjan ta' 8.6 snin ma wera l-ebda differenza sinifikanti fl-OS ta' bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. L-OS medjan kien ta' 30.8 xhur (95% CI; 25.2-36.5 xhur) għall-pazjenti b'monoterapija ta' VELCADE u 33.0 xhur (95% CI; 28.9-37.1 xhur) għall-pazjenti li qed jieħdu terapija kombinata ta' VELCADE flimkien ma' doxorubicin liposomal pegilat.

Trattament ta' kombinazzjoni ta' VELCADE ma' dexamethasone

Fin-nuqqas ta' tqabbil dirett bejn VELCADE u VELCADE f'kombinazzjoni ma' dexamethasone f'pazjenti b'majeloma multipla progressiva, saret analizi statistika ta' tqabbil bejn pari sabiex jitqabblu riżultati mill-grupp mhux magħżul b'mod każwali ta' VELCADE flimkien ma' dexamethasone (l-istudju b'tikketta tingħaraf ta' Fażi II MMY2045), ma' riżultati miksuba fil-gruppi ta' monoterapija ta' VELCADE minn studji differenti b'għażla każwali ta' Fażi III (M34101-039 [APEX] u DOXIL MMY-3001) fl-istess indikazzjoni.

L-analizi ta' tqabbil bejn pari huwa metodu statistiku fejn pazjenti fil-grupp ta' trattament (eż. VELCADE f'kombinazzjoni ma' dexamethasone) u pazjenti fil-grupp ta' tqabbil (eż. VELCADE) isiru komparabbli fir-rigward ta' fatturi ta' taħbil billi individwi jiġu studjati f'parijiet individwali. Dan jimminimizza l-effetti osservati ta' taħlit osservat meta ssir l-istima ta' effetti ta' trattament permezz ta' tagħrif mhux każwali.

Mija u seba' u għoxrin par ta' pazjenti kienu identifikati. L-analizi wriet titjib fl-ORR (CR+PR) (proporzjon farradi 3.769; 95% CI 2.045-6.947; $p < 0.001$), PFS (proporzjon ta' periklu 0.511; 95% CI 0.309-0.845; $p=0.008$), TTP (proporzjon ta' periklu 0.385; 95% CI 0.212-0.698; $p=0.001$) għal VELCADE f'kombinazzjoni ma' dexamethasone fuq il-monoterapija b'VELCADE.

Informazzjoni ristretta disponibbli dwar it-trattament mill-ġdid b'VELCADE f'majeloma multipla li rkadiet.

L-istudju ta' Fazi II MMY-2036 (RETRIEVE) kien ta' grupp wiehed, bit-tikketta tingharaf sar biex jistabbilixxi l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattament mill-ġdid b'VELCADE. Mija u tletin pazjent (≥ 18 sena) b'majeloma multipla, li qabel kellhom tal-anqas rispons parzjali fi programm ta' trattament li kien fih VELCADE ġew trattati mill-ġdid mal-progressjoni. Tal-anqas 6 xhur wara t-terapija ta' qabel, VELCADE inbeda fl-aħħar doża ttolerata ta' 1.3 mg/m² (n=93) jew 1.0 mg/m² u mogħti filjiem 1, 4, 8 u 11 kull 3 ġimgħat għal massimu ta' 1.3 ċikli jew bhala agent waħdu jew f'kombinazzjoni b'dexamethasone b'mod konformi mal-istandard tat-trattament. Dexamethasone kien mogħti f'kombinazzjoni ma' VELCADE lil 83 pazjent f'Ċiklu 1 bi 11-il pazjenti addizzjonali jirċievu dexamethasone waqt il-kors ta' ċiklu ta' trattament b'VELCADE.

Il-punt aħħari primarju kien l-aħjar rispons konfermat kif stmat skont il-kriterji EBMT. Ir-rata tal-aħjar rispons globali (CR + PR), għal trattament mill-ġdid lil 130 pazjent kien 38.5% (95% CI: 30.1, 47.4).

Effikaċja klinika f'limfoma taċ-ċellula mantle (MCL-mantle cell lymphoma) li qatt ma kienet ittrattata qabel

L-istudju LYM-3002 kien studju ta' Fazi III, open-label fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, li qabbel l-effikaċja u s-sigurtà tal-kombinazzjoni ta' VELCADE, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (VcR-CAP; n=243) ma' dik ta' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, u prednisone (R-CHOP; n=244) f'pazjenti adulti b'MCL (Stadju II, III jew IV) li qatt ma kienet ittrattata qabel. Il-pazjenti fil-fergħa ta' trattament b'VcR-CAP irċievew VELCADE (1.3 mg/m²; fil-jiem 1, 4, 8, 11, perjodu ta' waqfien jiem 12-21), rituximab 375 mg/m² IV fil-jum 1; cyclophosphamide 750 mg/m² IV fil-jum 1; doxorubicin 50 mg/m² IV fil-jum 1; u prednisone 100 mg/m² mill-ħalq minn jum 1sa jum 5 taċ-ċiklu ta' trattament ta' 21 jum b'VELCADE. Għall-pazjenti li l-ewwel rispons ġie ddokumentat f'ċiklu 6, ingħataw żewġ ċikli addizzjonali ta' trattament. Il-punt finali ta' effikaċja primarja kien sopravivenza hielsa mill-progressjoni abbażi ta' stima tal-Kumitat ta' Revizjoni Indipendenti (IRC - *Independent Review Committee*). Punti finali sekondarji kienu jinkludu, iż-żmien għall-progressjoni (TTP- *time to progression*), iż-żmien għat-trattament li jmiss kontra l-limfoma (TNT - *time to next anti-lymphoma treatment*), it-tul ta' żmien tal-perjodu mingħajr trattament (TFI - *duration of treatment free interval*), ir-rata totali ta' rispons (ORR - *overall response rate*) u r-rata ta' rispons sħiħ (CR/CRu - *complete response*), is-sopravivenza globali (OS - *overall survival*) u t-tul ta' żmien ta' rispons.

Il-karatteristiċi demografiċi u fil-linja bażi tal-marda kienu b'mod ġenerali bbilanċjati tajjeb bejn iż-żewġ fergħat ta' trattament: il-medjan tal-età tal-pazjenti kienet 66 sena, 74% kienu rġiel, 66% kienu Kawkasiċi u 32% Azjatiċi, 69% tal-pazjenti kellhom materjal miġbud mill-mudullun tal-għadam pożittiv u/jew bijopsija tal-mudullun tal-għadam pożittiva għal MCL, 54% tal-pazjenti kellhom punteġġ ta' Indici Internazzjonali ta' Pronjożi (IPI - *International Prognostic Index*) ta' ≥ 3 , u 76% kellhom marda tal-Istadju IV. It-tul ta' żmien tat-trattament (medjan =17-il ġimgħa) u t-tul ta' żmien ta' segwiment (medjan=40 xahar) kienu kumparabbli fiż-żewġ fergħat ta' trattament. Il-pazjenti rċievew medjan ta' 6 ċikli fiż-żewġ fergħat ta' trattament b'14% tal-individwi fil-grupp ta' VcR-CAP u 17% tal-pazjenti fil-grupp ta' R-CHOP jirċievu 2 ċikli addizzjonali. Il-maġġoranza tal-pazjenti fiż-żewġ gruppi temmew it-trattament, 80% fil-grupp ta' VcR-CAP u 82% fil-grupp ta' R-CHOP. Riżultati ta' effikaċja huma pprezentati f'Tabella 16:

Tabella 16: Riżultati ta' effikaċja mill-istudju LYM-3002

Punt finali ta' effikaċja	VcR-CAP	R-CHOP	
n: pazjenti ITT	243	244	
Sopravivenza hielsa mill-progressjoni (IRC)^a			
Każijiet n (%)	133 (54.7%)	165 (67.6%)	HR ^b (95% CI)=0.63 (0.50; 0.79)
Medjan ^c (95% CI) (xhur)	24.7 (19.8; 31.8)	14.4 (12; 16.9)	valur p ^d < 0.001
Rata ta' rispons			
n: pazjenti b'rispons li seta' jiġi evalwat	229	228	
Total ta' rispons sħiħ (CR+CRu) ^f n(%)	122 (53.3%)	95 (41.7%)	OR ^e (95% CI)=1.688 (1.148; 2.481) valur p ^g =0.007

<i>Rispons totali (CR+CRu+PR)^h n(%)</i>	211 (92.1%)	204 (89.5%)	OR ^e (95% CI)=1.428 (0.749; 2.722) valur p ^g =0.275
--	-------------	-------------	--

- ^a Abbaži ta' Valutazzjoni mill-Kumitat ta' Revizjoni Indipendenti (IRC - *Independent Review Committee*) (dejta radjologika biss).
- ^b L-istima tal-proporzjon ta' periklu hija bbażata fuq mudell ta' Cox stratifikat skont ir-riskju IPI u l-stadju tal-marda. Proporzjon ta' periklu ta' < 1 jindika vantaġġ għal VcR-CAP.
- ^c Abbaži tal-Istimi Kaplan-Meier tal-limitu tal-prodott.
- ^d Abbaži tat-test *Log rank* stratifikat bir-riskju IPI u l-istadju tal-marda.
- ^e Qed tintuża l-istima Mantel-Haenszel tal-proporzjon ta' probabbiltà komuni għal tabelli stratifikati, bir-riskju IPI u l-istadju tal-marda bhala fatturi ta' stratifikazzjoni. Proporzjon ta' probabbiltà (OR - *odds ratio*) > 1 jindika vantaġġ għal VcR-CAP.
- ^f Jinkludi is-CR + Cru kollha, mill-IRC, mill-mudullun tal-ghadam u LDH.
- ^g Valur p mit-test *chi-squared* ta' Cochran Mantel-Haenszel, bir-riskju IPI u l-istadju tal-marda bhala fatturi ta' stratifikazzjoni.
- ^h Jinkludi is-CR+CRu+PR radjologiku kollu mill-IRC kienet x'kienet il-verifikazzjoni mill-mudullun tal-ghadam u LDH.

CR=Rispons Shiħ (*Complete Response*); CRu=Rispons shiħ mhux ikkonfermat (*Complete Response unconfirmed*); PR=Rispons Parzjali (*Partial Response*); CI=Intervall ta' Kunfidenza (*Confidence Interval*), HR=Proporzjon ta' Periklu (*Hazard Ratio*); OR= Proporzjon ta' Probabbiltà (*Odds Ratio*); ITT= Intenzjoni li Titratta (*Intent to Treat*)

Il-medjan ta' PFS skont il-valutazzjoni mill-investigatur kienet 30.7 xhur fil-grupp ta' VcR-CAP u 16.1 xhur fil-grupp ta' R-CHOP (Proporzjon ta' periklu [HR]=0.51; p < 0.001). Benefiċċju statistikament sinifikanti (p < 0.001) favur il-grupp ta' trattament ta' VcR-CAP fuq il-grupp ta' R-CHOP ġie osservat għal TTP (medjan 30.5 versus 16.1 xhur), TNT (medjan 44.5 versus 24.8 xhur) u TFI (medjan 40.6 versus 20.5 xhur). Il-medjan tat-tul ta' żmien ta' rispons shiħ kien ta' 42.1 xhur fil-grupp ta' VcR-CAP meta mqabbel ma' 18-il xhur fil-grupp ta' R-CHOP. It-tul ta' żmien ta' rispons totali kien ta' 21.4 xhur itwal fil-grupp ta' VcR-CAP (medjan 36.5 xhur versus 15.1 xhur fil-grupp ta' R-CHOP). L-analiżi finali għal OS saret wara segwitu medjan ta' 82 xhur. Il-medjan ta' OS kien 90.7 xhur għall-grupp ta' VcR-CAP meta mqabbel ma' 55.7 xhur għall-grupp ta' R-CHOP (HR=0.66; p=0.001). Il-medjan tad-differenza finali osservat fl-OS bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament kien ta' 35 xhur.

Pazjenti li qabel kienu ttrattati għal Amilojdoži (AL) tal-katina hafifa

Sar studju *open label* u mhux każwali ta' Fażi I/II sabiex jiġu stabbiliti s-sigurtà u l-effikaċja ta' VELCADE f'pazjenti li qabel kienu ttrattati għal Amilojdoži (AL) tal-katina hafifa. Ma dehrux affarijiet godda li setgħu iqanqlu xi tħassib dwar is-sigurtà waqt l-istudju, u b'mod partikolari VELCADE ma aggravax il-ħsara fl-organi immirati (qalb, kliewi u fwied). F'49 pazjent li setgħu jiġu evalwati li kienu ttrattati b'1.6 mg/m² fil-ġimgħa u 1.3 mg/m² darbtejn fil-ġimgħa, rata ta' rispons ta' 67.3% (inkluża rata ta' 28.6 % għal CR) hekk kif imkejla mir-rispons ematologiku (proteina-M) kienet irrappurtata. Għall-istatistiċi b'dawn id-doži, ir-rata ta' sopravivenza kkombinata f'sena kienet 88.1 %.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini (EMA) irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-risultati tal-istudji b'VELCADE f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f'majeloma multipla u f'limfoma taċ-ċellula mantle (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Prova klinika ta' fażi II, b'fergħa waħda ta' attività, sigurtà u farmakokinetika li saret mill-Grupp ta' Onkologija tat-Tfal (*Children's Oncology Group*) ivvalutat l-attività taż-żieda ta' bortezomib ma' kimoterapija ta' induzzjoni mill-ġdid b'ħafna sustanzi f'pazjenti pedjatriċi u pazjenti adulti żgħar b'tumuri malinni tal-limfojd (lewkimja limfoblastika akuta ta' qabel iċ-ċelluli B [ALL] b'ALL taċ-ċelluli T, u b'limfoma limfoblastika taċ-ċelluli T [LL]). Skeda effettiva ta' kimoterapija ta' induzzjoni mill-ġdid b'ħafna sustanzi nġat fi 3 blokk. VELCADE ingħata biss fi Blokk 1 u 2 biex jiġu evitati tossiċitajiet li possibbli jikkonċidu parzjalment ma' ta' mediċini mogħtija flimkien miegħu fi Blokk 3.

Rispons shiħ (CR) ġie vvalutat fl-aħħar ta' Blokk 1. F'pazjenti b'ALL taċ-ċelluli B li rkadew fi żmien 18-il xhur mid-dijanjosi (n = 27) ir-rata ta' CR kienet 67% (95% CI: 46, 84); ir-rata ta' sopravivenza ta' 4 xhur mingħajr avvenimenti kienet 44% (95% CI: 26, 62). F'pazjenti b'ALL taċ-ċelluli B il-pazjenti li rkadew fi żmien 18-il xhur sa 36 xhur mid-dijanjosi (n = 33) ir-rata ta' CR kienet 79%

(95% CI: 61, 91) u r-rata ta' sopravivenza ta' 4 xhur mingħajr avvenimenti kienet 73% (95% CI: 54, 85). Ir-rata ta' CR f'pazjenti b'ALL tač-ċelluli T li rkadew għall-ewwel darba (n = 22) kienet 68% (95% CI: 45, 86) u r-rata ta' sopravivenza ta' 4 xhur mingħajr avvenimenti kienet 67% (95% CI: 42, 83). Id-dejta dwar effikaċja rrapportata hija meqjusa inkonklużiva (ara sezzjoni 4.2).

Kien hemm 140 pazjent b'ALL jew LL imdaħhla fl-istudju u i-valutati għal sigurtà; il-medjan tal-età kien 10 snin (firxa 1 sa 26). Ma kien osservat l-ebda tħassib ġdid dwar sigurtà meta VELCADE żdied mal-iskeda ewlenija ta' kimoterapija pedjatrika standard għal ALL ta' qabel ič-ċelluli B. Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin (Grad ≥ 3) kienu osservati b'incidenza oghla bl-iskeda ta' trattament li kien fiha VELCADE meta mqabbla ma' studju storiku ta' kontroll fejn l-iskeda ewlenija ingħatat waħedha: fi Blokk 1 newropatija tas-sensi periferali (3% versus 0%); ilju (2.1% versus 0%); ipoksja (8% versus 2%). Ma kienet disponibbli l-ebda informazzjoni dwar konsegwenzi possibbli jew rati ta' fejqan ta' newropatija periferali f'dan l-istudju. Incidenzi oghla ġew ukoll innutati għal infezzjonijiet b'newtopenija bi Grad ≥ 3 (24% versus 19% fi Blokk 1 u 22% versus 11% fi Blokk 2), żieda fl-ALT (17% versus 8% fi Blokk 2), ipokalimja (18% versus 6% fi Blokk 1 u 21% versus 12% fi Blokk 2) u iponatrimea (12% versus 5% fi Blokk 1 u 4% versus 0 fi Blokk 2).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara li nġhataw dozi f'daqqa fil-vina ta' 1.0 mg/m² u 1.3 mg/m² lil 11-il pazjent b'majeloma multipla u b'valuri ta' tneħħija tal-kreatinina ikbar minn 50 ml/min, il-medja ta' konċentrazzjonijiet massimi ta' bortezumib fil-plażma wara l-ewwel doża kienu ta' 57 u 112 ng/ml, rispettivament. Fid-doži ta' wara, il-medja ta' konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma kienu fuq medda minn 67 sa 106 ng/ml għal doża ta' 1.0 mg/m² u minn 89 sa 120 ng/ml għal doża ta' 1.3 mg/m².

Wara bolus intravenus jew injezzjoni ġol-vina b'doża ta' 1.3 mg/m² lill-pazjenti b'majeloma multipla (n=14 fil-grupp ta' ġol-vina, n=17 fil-grupp ta' taħt il-ġilda), l-esponiment sistemika totali wara l-ġhoti ta' doża ripetuta (AUC^{last}) kienet ekwivalenti għall-ġhotjiet ta' taħt il-ġilda u ta' ġol-vina. C^{max} wara l-ġhoti ta' taħt il-ġilda (20.4 ng/ml) kien aktar baxx minn ta' ġol-vina (223 ng/ml). Il-proporzjon ġeometriku medju AUC^{last} kien ta' 0.99 u l-intervalli ta' kunfidenza ta' 90% kienu 80.18% - 122.80%.

Distribuzzjoni

Il-volum medju ta' distribuzzjoni (V^d) ta' bortezumib kien mifrux minn 1,659 l sa 3,294 l wara li nġhataw doża waħda jew doża ripetuta ġol-vina ta' 1.0 mg/m² jew 1.3 mg/m² lil pazjenti b'majeloma multipla. Dan jissuggerixxi li bortezumib jiġi ddistribwit b'mod wiesa' fit-tessuti periferali. Fuq medda ta' konċentrazzjoni ta' bortezumib ta' bejn 0.01 u 1.0 µg/ml, ir-rabta mal-proteina *in vitro* kien medja ta' 82.9% fi plazma tal-bniedem. Il-porzjon ta' bortezumib li ntrabat mal-proteini tal-plażma ma kienx jiddependi mill-konċentrazzjoni.

Bijotformazzjoni

Studji *in vitro* b'mikromożomi ta' fwied uman u isożimi P450 ċitokromiċi espressi minn cDNA uman jindikaw li bortezumib huwa primarjament metabolizzat bl-ossiġnu permezz ta' isożimi P450 ċitokromiċi, 3A4, 2C19, u 1A2. Il-moġħdija metabolika maġġuri hija d-deboronazzjoni biex jiġu fformati żewġ metaboliti deboronizzati li wara jgħaddu minn proċess ta' idrossilazzjoni għal għadd ta' metaboliti. Metaboliti deboronati permezz ta' bortezumib mhumiex attivi bħala inibituri proteasome 26S.

Eliminazzjoni

Il-*half-life* medja ta' eliminazzjoni (t^{1/2}) ta' bortezumib wara li nġhataw ħafna doži kienet fuq medda minn 40-193 siegħa. Bortezumib huwa eliminat b'mod aktar mġhaġġel wara l-ewwel doża meta mqabbel mad-doži sussegwenti. Tneħħijiet totali medji mill-ġisem kienu 102 u 112 l/siegħa wara l-ewwel doża għad-doži ta' 1.0 mg/m² u 1.3 mg/m², rispettivament, u fuq medda minn 15 sa 32 l/siegħa u 18 sa 32 l/siegħa għad-doži sussegwenti ta' 1.0 mg/m² u 1.3 mg/m², rispettivament.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

L-effett ta' indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' bortezomib kien stmat fi studju tal-fażi I waqt l-ewwel ċiklu ta' trattament, li kien jinkludi 61 pazjent il-biċċa l-kbira b'tumuri solidi u gradi varji ta' indeboliment tal-fwied b'doži ta' bortezomib fuq medda minn 0.5 sa 1.3 mg/m².

Meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied, indeboliment hafif tal-fwied ma biddilx l-AUC ta' bortezomib normalizzata għad-doża. Madankollu, il-valuri medji tal-AUC normalizzati għad-doża żdiedu b'madwar 60% f'pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied. Doża tal-bidu aktar baxxa hija rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied, u dawk il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib (ara sezzjoni 4.2, Tabella 6).

Indeboliment tal-kliewi

Studju farmakokinetiku sar f'pazjenti bi gradi varji ta' indeboliment tal-kliewi li kienu kklassifikati skont il-valuri tat-tneħħija tal-kreatinina (CrCL) tagħhom fil-gruppi li ġejjin: Normali (CrCL ≥60 ml/min/1.73 m², n=12), Hafif (CrCL=40-59 ml/min/1.73 m², n=10), Moderat (CrCL=20-39 ml/min/1.73 m², n=9), u Qawwi (CrCL < 20 ml/min/1.73 m², n=3). Grupp ta' pazjenti fuq id-dijalisi li ngħataw id-doża wara d-dijalisi kienu wkoll inkluzi fl-istudju (n=8). Il-pazjenti ngħataw doži minn 0.7 sa 1.3 mg/m² ta' VELCADE għol-vina darbtejn fil-ġimgħa. Esponiment għall-VELCADE (AUC u C^{max} normalizzati għad-doża) kien komparabbli fost il-gruppi kollha (ara sezzjoni 4.2).

Età

Il-farmakokinetika ta' bortezomib giet ikkaratterizzata wara għoti ta' injezzjoni f'daqqa ta' doži ta' 1.3 mg/m² darbtejn fil-ġimgħa fil-vina lil 104 pazjenti pedjatriċi (2-16-il sena) b'lewkimja limfoblastika akuta (ALL - *acute lymphoblastic leukemia*) jew lewkimja mijelojde akuta (AML - *acute myeloid leukemia*). Abbaži ta' analiżi ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni, it-tneħħija ta' bortezomib żdiedet ma' zieda fl-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA - *body surface area*). It-tneħħija geometrika medja (%CV) kienet 7.79 (25%) L/siegħa/m², il-volum ta' distribuzzjoni fl-istat fiss kien 834 (39%) L/m², u l-*half-life* ta' eliminazzjoni kienet 100 (44%) siegħa. Wara li wiehed jikkoreġi għall-effett tal-BSA, demografici oħra bħall-età, il-piż tal-ġisem u s-sess ma kellhomx effetti sinifikanti b'mod kliniku fuq it-tneħħija ta' bortezomib. It-tneħħija ta' bortezomib bil-BSA normalizzata f'pazjenti pedjatriċi kienet tixbah lil dik osservata fl-adulti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Bortezomib kien pożittiv għall-attività klastogenika (aberrazzjonijiet fl-istruttura tal-kromożomi) fl-analiżi *in vitro* għal aberrazzjonijiet kromosomali b'ċelluli tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż (CHO) anke b'koncentrazzjonijiet ta' 3.125 µg/ml, li kienet l-iċken koncentrazzjoni li kienet evalwata. Bortezomib ma kienx ġenotossiku meta kien ittestjat *in vitro* għal bidliet ġenetiċi (assaġġ ta' Ames) u *in vivo* f'eżami mikronukleju fil-ġrieden.

Studji dwar it-tossiċità għall-iżvilupp fil-firien u l-fniek urew li d-doži li kienu tossiċi għall-omm kienu letali għall-embriju u l-fetu, imma ma kienx hemm tossiċità diretta għall-embriju u l-fetu meta d-doži kienu taħt il-livell tossiku għall-omm. Ma sarux studji dwar il-fertilità imma fl-istudju ġenerali dwar it-tossiċità saret evalwazzjoni tat-tessuti riproduttivi. Fl-istudju ta' 6 xhur tal-firien, kienu osservati effetti degenerattivi kemm fit-testikoli kif ukoll fl-ovarji. Għalhekk, aktarx li bortezomib għandu effett potenzjali fuq il-fertilità tar-raġel jew tal-mara. Ma sarux studji tal-iżvilupp madwar u wara l-ħlas.

Fi studji ta' tossiċità ġenerali ta' iktar minn ċiklu wiehed, li saru fuq il-firien u x-xadini, l-organi li ntlaqtu prinċipalment kienu l-passaġġ gastrointestinali, li wassal għal rimettar u/jew dijarea: tessuti ematopojetici u limfatiċi, li wassal għal ċitopeniji fid-demem periferali, atrofiya tat-tessuti limfojdi u ipoċellularità ematopojetika tal-mudullun; newropatija periferali (osservata f'xadini, ġrieden u klieb) li tinkludi l-axons tan-nervituri sensorjali; u bidliet ħfief fil-kliewi. Dawn l-organi milquta kollha rpiljaw parzjalment jew għal kollox wara li twaqqaf it-trattament.

Fuq il-baži tal-istudju fuq l-animali, jidher li bortezomib jippenetra l-barriera bejn id-demm u l-mohħ b'mod limitat jew xejn, u mhux magħruf x'rilevanza għandu dan għall-bniedem.

Studji dwar is-sigurtà farmakoloġika kardjovaskulari f'xadini u klieb juru li doži għal ġol-vini li huma bejn wieħed u ieħor minn 2 sa 3 darbiet id-doża klinika rrakkomandata fuq baži ta' mg/m² huma marbuta ma' židiet fit-taħbit tal-qalb, tnaqqis fil-kapaçità ta' kontrazzjoni, ipotensjoni u mewt. Fi klieb it-tnaqqis fil-kapaçità kardijaka ta' kontrazzjoni u ipotensjoni rrispondew għall-intervent akut b'sustanzi inotropiçi pożittivi jew pressor. Barra minn hekk, fi studji bil-klieb ġiet osservata žieda žgħira fl-intervall QT ikkorreġut.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eççipjenti

Mannitol (E 421)
Nitrogen

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediçinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediçinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediçinali

Kunjett mhux miftuħ
3 snin

Soluzzjoni rikostitwita

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża malli tiġi ppreparata. Jekk ma tintużax minnufih, iż-żmien u l-kundizzjonijiet tal-ħażna qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min jaġġmel użu minnha. Madankollu, intwera li l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rikostitwita hija ta' 8 sigħat f'temperatura ta' 25°C maħżuna fil-kunjett oriġinali u/jew ġo siringa. Iż-żmien totali ta' żamma għall-prodott mediçinali rikostitwit m'għandux jaqbež it-8 sigħat qabel ma jingħata

6.4 Prekawzjonijiet speçjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediçinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett ta' 10 ml ta' ħġieg ta' tip 1, b'tapp griž tal-bromobutyl u sigill tal-aluminju b'għatu blu jgħajjat li fih 3.5 mg bortezomib

Il-kunjett qiegħed ġo pakkett trasparenti li jikkonsisti fi trej b'għatu. Kull pakkett fih kunjett għal użu wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speçjali li għandhom jittieħdu għar-rimi u għal immaniġġjar ieħor

Prekawzjonijiet ġenerali

Bortezomib hija sustanza çitotossika. Għalhekk, għandhu jkun hemm kawtela waqt l-immaniġġjar u l-preparazzjoni ta' VELCADE. Huwa rrakkomandat l-użu tal-ingwanti u hwejjeġ oħra protettivi biex ma jkunx hemm kuntatt mal-ġilda.

It-teknika asettika għandha tiġi osservata b' mod strett waqt l-immaniġġar ta' VELCADE billi ma fihx preservanti.

Kien hemm każijiet fatali ta' għoti bi żvista ta' VELCADE ġot-teka. VELCADE 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa għal użugol vina biss, mentri VELCADE 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa għal użu ġol-vina jew taħt il-ġilda. VELCADE m'għandux jingħata ġot-teka.

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni

VELCADE għandu jiġi rikostitwit minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa.

Injezzjoni fil-vina

Kull kunjett ta' 10 ml ta' VELCADE irid ikun rikostitwit b' attenzjoni bi 3.5 ml ta' soluzzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride għall-injezzjoni, billi tintuża siringa tad-daqs xieraq, mingħajr ma jitnehħa t-tapp tal-kunjett. It-trab lajofilizzat idub f' inqas minn 2 minuti.

Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' soluzzjoni jkun fih 1 mg ta' bortezumib. Is-soluzzjoni hija trasparenti u bla kulur, b' pH finali ta' bejn 4 u 7.

Is-soluzzjoni rikostitwita trid tiġi eżaminata viżwalment għal xi frak jew għal bidla fil-kulur qabel ma tingħata. Jekk ikun hemm bdil fil-kulur jew xi frak, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintrema.

Injezzjoni taħt il-ġilda

Kull kunjett ta' 10 ml ta' VELCADE irid ikun rikostitwit b' attenzjoni bi 1.4 ml ta' soluzzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' sodium chloride għall-injezzjoni, billi tintuża siringa tad-daqs xieraq, mingħajr ma jitnehħa t-tapp tal-kunjett. It-trab lijofilizzat għandu jinhall kollu f' inqas minn 2 minuti.

Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' soluzzjoni jkun fih 2.5 mg bortezumib. Is-soluzzjoni hija trasparenti u bla kulur, b' pH finali ta' bejn 4 u 7. Is-soluzzjoni rikostitwita trid tiġi eżaminata viżwalment għal xi frak jew għal bidla fil-kulur qabel ma tingħata. Jekk ikun hemm bdil fil-kulur jew xi frak, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintrema.

Rimi

VELCADE għandu jintuża darba biss.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/04/274/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 t' April 2004
Data tal-aħħar tiġdid: 26 t' April 2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA, VELCADE 1 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

VELCADE 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
bortezomib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 1 mg ta' bortezomib (bħala mannitol boronic ester).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Mannitol (E 421), nitrogen

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett tal-prodott qabel l-użu.

Użu għal ġol-vini biss.

Għal użu ta' darba biss.

Tinjettax minn rotot oħra.

Użu għal ġol-vina: Żid 1 ml ta' 0.9% Sodium Chloride sabiex tagħmel konċentrazzjoni finali ta' 1 mg/ml.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA J JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

ĊITOTOSSIKU. Istruzzjonijiet speċjali dwar l-immaniġġar

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN.

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.
Żomm il-kunjett fil-kaxxa ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

Kull prodott mhux użat jew skart għandu jitrema skont il-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV
Turnhoutseweg, 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/04/274/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

KUNJETT VELCADE 1 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

VELCADE 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
bortezomib
Użu għal ġol-vini biss.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI.

1 mg

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA, VELCADE 3.5 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

VELCADE 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
bortezomib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 3.5 mg ta' bortezomib (bħala mannitol boronic ester).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Mannitol (E421), nitrogen

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal taħt il-ġilda jew ġol-vini biss

Għal użu ta' darba biss.

Tinjettax minn rotot ohra

Użu għal taħt il-ġilda: Żid 1.4 ml ta' 0.9% Sodium Chloride sabiex tagħmel konċentrazzjoni finali ta' 2.5 mg/ml.

Użu ġol-vina: Żid 3.5 ml ta' 0.9% Sodium Chloride sabiex tagħmel konċentrazzjoni finali ta' 1 mg/ml.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

ĊITOTOSSIKU. Istruzzjonijiet speċjali dwar l-immaniġġar

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.
Żomm il-kunjett fil-kaxxa ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

Kull prodott mhux użat jew skart għandu jitrema skont il-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/04/274/001

13. NUMRU TAL-LOTT TAL-MANIFATTUR

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT VELCADE 3.5 mg TIKKETTA BIL-BANDIERA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

VELCADE 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
bortezomib
Użu għal taħt il-ġilda jew ġol-vini biss.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI.

3.5 mg

6. OHRAJN

Għal użu ta' darba biss
Tinjetta minn rotot oħra.

Użu għal taħt il-ġilda: Żid 1.4 ml ta' 0.9% Sodium Chloride sabiex tagħmel konċentrazzjoni finali ta' 2.5 mg/ml.

Użu ġol-vina: Żid 3.5 ml ta' 0.9% Sodium Chloride sabiex tagħmel konċentrazzjoni finali ta' 1 mg/ml.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Żomm il-kunjett fil-kaxxa ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Qaxxar hawn

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għal min qed jagħmel użu minnu

VELCADE 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni bortezomib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum VELCADE u għal xiex jintuża
2. Xgħandek tkun taf qabel ma tuża VELCADE
3. Kif għandek tuża VELCADE
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen VELCADE
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum VELCADE u għal xiex jintuża

VELCADE fih is-sustanza attiva bortezomib, hekk imsejjaħ 'impeditur ta' proteasome'. Il-proteasomes għandhom rwol important fil-kontroll tal-funzjoni u t-tkabbir taċ-ċellula. Billi jinterferixxi mal-funzjoni tagħhom, bortezomib jista' joqtol iċ-ċelluli tal-kanċer.

VELCADE jintuża għat-trattament ta' majeloma multipla (kanċer tal-mudullun) f'pazjenti li diġà għalqu it-18-il sena:

- waħdu jew flimkien mal-medicini pegylated liposomal doxorubicin jew dexamethasone għal pazjenti li l-marda tagħhom qed tihrax (progressiva) wara li jkunu rċievew mill-anqas trattament ieħor qabel u li għalihom trapjant b'ċelluli steminali tad-demmm ma kienx irnexxa fihom jew mhuwiex tajjeb għalihom.
- flimkien mal-medicini melphalan u prednisone, għal pazjenti li l-marda tagħhom ma gietx ittrattata qabel u li m'humiex eliġibbli għal doża għolja ta' kimoterapija bi trapjant ta' ċelluli steminali tad-demmm.
- flimkien mal-medicini oħra dexamethasone jew dexamethasone flimkien ma' thalidomide għal pazjenti li l-marda tagħhom ma kinetx ittrattata qabel u qabel ma jirċievu doża għolja ta' kimoterapija ma' trapjant b'ċelluli steminali tad-demmm (trattament ta' induzzjoni).

VELCADE jintuża għat-trattament ta' limfoma taċ-ċellula ta' mantle (tip ta' kanċer li jaffettwa l-glandoli limfatiċi) f'pazjenti li għandhom 18-il sena u aktar b'kombinazzjoni mal-medicini rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone, għall-pazjenti li l-marda tagħhom qatt ma kienet ittrattata qabel u li trapjant taċ-ċelluli steminali tad-demmm ma jkunx tajjeb għalihom.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża VELCADE

Tużax VELCADE

- jekk int allergiku għal bortezomib, boron jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6)
- jekk inti għandek ċerti problemi pulmonari jew tal-qalb severi

Twissijiet u prekawzjonijiet

Inti għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi waħda minn dawn li ġejjin:

- numru baxx ta' ċelluli ħomor jew bojod fid-demmm,
- problemi bi fsada u/jew numru baxx ta' plejtlits fid-demmm tiegħek

- dijarea, stitikezza, nawsja jew rimettar
- jekk fil-passat kellek hass hażin, sturdamenti jew kont thoss rasek fl-arja
- problemi fil-kliewi
- problemi minn moderati sa qawwija tal-fwied
- kellek tmewwit, tneimm jew uġiġh f'idejk jew saqajk (newropatija) fil-passat
- problemi b'qalbek jew bil-pressjoni tad-demmm
- qtugħ ta' nifs jew sogħla
- puplesiji
- ħruq ta' Sant Antnin (lokalizzat li jinkludi madwar l-ġhajnejn jew mifruż madwar il-ġisem)
- sintomi tas-sindromu tal-lisi tat-tumur bħal biġhawwieġ muskolari, dghufija muskolari, konfużjoni, telf jew disturbu viżivi u qtugħ ta' nifs
- telf ta' memorja, problemi biex taħseb, diffikultà bil-mixi jew telf tal-vista. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni fil-moħħ serja u t-tabib tiegħek jista' jissuġġerixxi iktar testijiet u segwitu.

Inti se jkollok tieħu testijiet regolari tad-demmm qabel u waqt it-ttrattament tiegħek b'VELCADE, biex tiċċekkja b'mod regolari l-ġhadd ta' ċelluli fid-demmm tiegħek.

Jekk għandek limfoma taċ-ċellula mantle u tingħata l-mediċina rituximab ma' VELCADE inti għandek tgħid lit-tabib tiegħek:

- jekk inti taħseb li għandek infezzjoni bl-epatite bħalissa jew jekk kellek din l-infezzjoni fil-passat. Fi ftit każijiet, pazjenti li kellhom epatite B jista' jkollhom attakk ripetut ta' epatite, li jista' jkun fatali. Jekk inti għandek storja ta' infezzjoni b'epatite B inti se tiġi ċċekkjat bir-reqqa mit-tabib tiegħek għal sinjali ta' epatite B attiva.

Għandek taqra l-fuljetti ta' tagħrif tal-prodotti mediċinali kollha li jridu jittieħdu ma' VELCADE għal tagħrif relatat ma' dawn il-mediċini qabel tibda t-ttrattament b'VELCADE.

Meta jintuża thalidomide, attenzjoni partikolari għandha tingħata għal meta jsiru t-testijiet ta' tqala u htigijiet ta' prevenzjoni huma meħtieġa (ara Tqala u treddiġh f'din is-sezzjoni).

Tfal u adolexxenti

VELCADE m'għandux jintuża fit-tfal u fl-adolexxenti, peress li għadu mhux magħruf kif din il-mediċina tista' taffettwhom.

Mediċini oħra u VELCADE

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża mediċini li fihom xi wieħed minn dawn is-sustanzi attivi li ġejjin:

- ketoconazole, użat għat-ttrattament ta' infezzjonijiet
- ritonavir, li jintuża biex jitratta infezzjonijiet ta' HIV
- rifampicin, antibijotiku użat biex jitratta infezzjonijiet ikkawżati mill-batterji
- carbamazepine, phenytoin jew phenobarbital li jintużaw għat-ttrattament tal-epilessija
- St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), użat għad-dipressjoni jew għal kundizzjonijiet oħra
- mediċini kontra d-dijabete li jittieħdu mill-ħalq

Tqala u treddiġh

M'għandekx tuża VELCADE jekk inti tqila, jekk mhux meħtieġ b'mod ċar.

Kemm l-irġiel kif ukoll in-nisa li qed jirċievu VELCADE għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt u sa 3 xhur wara t-ttrattament. Jekk, minkejja dawn il-miżuri, xorta tinqabad tqila, għid lit-tabib tiegħek immedjament.

Inti m'għandekx tredda' waqt li tkun qed tuża VELCADE. Iddiskuti mat-tabib tiegħek, dwar meta ma jibqax ta' periklu li terġa' tibda tredda' wara li tispicċa t-ttrattament tiegħek.

Thalidomide jikkawża difetti tat-twelid u mewt tal-fetu. Meta VELCADE jingħata flimkien ma' thalidomide għandek issegwi l-programm ta' prevenzjoni ta' tqala għal thalidomide (ara l-fuljett ta' tagħrif ta' thalidomide).

Sewqan u thaddim ta' magni

VELCADE jista' jikkawża għeja, sturdament, ħass ħażin, jew vista mċajpra. Jekk thoss effetti sekondarji bħal dawn m'għandekx issuq jew tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni; anke jekk ma jkollokx dawn inti xorta trid toqgħod attent.

3. Kif għandek tuża VELCADE

It-tabib tiegħek se jikkalkula d-doża tiegħek ta' VELCADE skont kemm int twil/a u kemm tiżen (erja tas-superfiċje tal-ġisem). Id-doża tal-bidu tas-soltu ta' VELCADE hi ta' 1.3 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem darbtejn fil-ġimgħa.

It-tabib tiegħek jista' jibdel id-doża u n-numru totali ta' ċikli ta' trattament, skont ir-rispons tiegħek għat-trattament, skont kif isehhu ċerti effetti sekondarji u skont il-mard li inti għandek diġà (eż. problemi tal-fwied).

Majeloma multipla progressiva

Meta VELCADE jingħata waħdu, ċiklu wiehed ta' trattament ta' VELCADE jikkonsisti f'total ta' 4 doži. Id-doži jingħataw ġol-vina jew taht il-ġilda fil-jiem 1, 4, 8 u 11, segwiti minn 10 ijiem ta' 'perjodu ta' mistrieħ' mingħajr trattament. Għalhekk, iż-żmien kemm idum ċiklu ta' trattament huwa ta' 21 jum (3 ġimgħat). Inti tista' tirċievi sa 8 ċikli (24 ġimgħa)

Tista' tingħata VELCADE flimkien mal-mediċini pegylated liposomal doxorubicin jew dexamethasone.

Meta VELCADE jingħata flimkien ma' pegylated liposomal doxorubicin, inti ser tirċievi VELCADE ġol-vina f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum.

Pegylated liposomal doxorubicin 30 mg/m² jingħata f'jum 4 taċ-ċiklu ta' trattament ta' 21 jum ta' VELCADE bħala infużjoni ġol-vina wara l-injezzjoni b'VELCADE.

Tista' tirċievi sa 8 ċikli (24 ġimgħa).

Meta VELCADE jingħata flimkien ma' dexamethasone, inti ser tirċievi VELCADE ġol-vina f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum u dexamethasone 20 mg jingħata mill-ħalq fil-jiem 1, 2, 4, 5, 8, 9 11 u 12 taċ-ċiklu ta' trattament ta' 21 jum ta' VELCADE.

Tista' tirċievi sa 8 ċikli (24 ġimgħa).

Majeloma multipla mhux ittrattata minn qabel

Jekk inti qatt ma ġejt ittrattat/a għal majeloma multipla qabel, u m'intix eliġibbli biex tirċievi trapjant ta' ċelluli steminali tad-demmm ser tirċievi VELCADE flimkien ma' żewġ mediċini oħra, melphalan u prednisone.

F'dan il-każ, iż-żmien ta' ċiklu ta' trattament huwa ta' 42 jum (6 ġimgħat). Inti ser ikollok 9 ċikli (54 ġimgħa)

- Fiċ-ċikli minn 1 sa 4, VELCADE jingħata darbtejn fil-ġimgħa fil-jiem 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 u 32.

- Fiċ-ċikli minn 5 sa 9, VELCADE jingħata darba fil-ġimgħa fil-jiem 1, 8, 22 u 29.

Melphalan (9 mg/m²) u prednisone (60 mg/m²) jingħataw it-tnejn li huma mill-ħalq fil-jiem 1, 2, 3 u 4 tal-ewwel ġimgħa, ta' kull ċiklu.

Jekk inti ma ġejtx ittrattat qabel għal majeloma multipla, **u inti** adattat biex tirċievi trapjant ta' ċelluli steminali tad-demmm ser tirċievi VELCADE ġol-vina flimkien mal-mediċina dexamethasone, jew dexamethasone u thalidomide bħala trattament ta' induzzjoni.

Meta VELCADE jingħata flimkien ma' dexamethasone, inti ser tirċievi VELCADE ġol-vina bħala ċiklu tat-trattament ta' 21 jum u dexamethasone 40 mg jingħata mill-ħalq fil-jiem 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 u 11 taċ-ċiklu ta' trattament ta' 21 jum ta' VELCADE.
Inti ser tirċievi 4 ċikli (12-il ġimgha).

Meta VELCADE jingħata flimkien ma' thalidomide u dexamethasone it-tul taċ-ċiklu ta' trattament kien ta' 28 jum (4 ġimghat).
Dexamethasone 40 mg jingħata mill-ħalq fil-jiem 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 u 11 taċ-ċiklu ta' trattament ta' 28 jum ta' VELCADE u thalidomide jingħata mill-ħalq kuljum f' doża ta' 50 mg sa jum 14 tal-ewwel ċiklu, u jekk ittollerat id-doża ta' thalidomide tiżdied għal 100 mg fil-jiem 15-28 u tista' tiżdied aktar għal 200 mg kuljum wara dan mit-tieni ċiklu 'l quddiem.
Tista' tirċievi sa 6 ċikli (24 ġimgha).

Limfoma taċ-ċellula mantle li qatt ma kienet ittrattata qabel

Jekk inti qatt ma ġejt ittrattat/a qabel għal limfoma taċ-ċellula mantle inti se tirċievi VELCADE minn ġol-vina flimkien mal-mediċini rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone.

VELCADE jingħata minn ġol-vina fil-jiem 1, 4, 8 u 11, segwit minn 'perjodu ta' mistrieħ' mingħajr trattament. It-tul ta' żmien ta' ċiklu ta' trattament huwa ta' 21 jum (3 ġimghat). Inti tista' tirċievi sa 8 ċikli (24 ġimgha).

Il-prodotti mediċinali li ġejjin jingħataw fil-jum 1 ta' kull wiehed miċ-ċiklu ta' trattament ta' 21 jum ta' VELCADE bħala infużjonijiet fil-vina:

Rituximab bid-doża ta' 375 mg/m², cyclophosphamide bid-doża ta' 750 mg/m² u doxorubicin bid-doża ta' 50 mg/m².

Prednisone jingħata mill-ħalq bid-doża ta' 100 mg/m² fil-jiem 1, 2, 3, 4 u 5 taċ-ċiklu ta' trattament b'VELCADE.

Kif jingħata VELCADE

Din il-mediċina qegħda biex tingħata ġol-vina biss. VELCADE ser jingħata minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa li għandu esperjenza fl-użu ta' mediċini ċitotossici.

It-trab ta' VELCADE għandu jinħall qabel ma jingħata. Dan se jsir mill-professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa. Is-soluzzjoni li tinkiseb imbagħad tiġi injettata ġo vina malajr, fuq perjodu ta' 3-5 sekondi.

Jekk tingħata VELCADE aktar milli suppost

Peress li din il-mediċina tingħata mit-tabib jew l-infermier tiegħek, mhux probabbli li ser tingħata żżejjed. Fil-każ mhux probabbli ta' doża eċċessiva, it-tabib tiegħek ser jissorvelja l-effetti sekondarji.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Xi whud minn dawn l-effetti jistgħu jkunu serji.

Jekk inti qed tingħata VELCADE għal majeloma multipla jew limfoma taċ-ċellula mantle, għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinduna b'xi sintomi minn dawn li ġejjin:

- bugħawwieg muskolari, dgħufija muskolari
- konfużjoni, telf jew disturbu viżwali, għama, puplesiji, uġiġħ ta' ras
- nifsijiet qosra, nefha fis-saqajn jew bidliet bit-taħbit ta' qalb tiegħek, pressjoni tad-demmm għolja, għejja, sturdament
- sogħla u diffikultajiet biex tiehu n-nifs jew sider issikkat.

It-trattament b'VELCADE jista' b'mod komuni hafna jikkawża tnaqqis fin-numru ta' ċelluli homor u bojod tad-demmm u plejtlits fid-demmm tiegħek. Għalhekk, inti se jkollok tiehu testijiet tad-demmm regolari qabel u waqt it-trattament tiegħek b'VELCADE, biex tiċċekkja b'mod regolari l-għadd ta' ċelluli fid-demmm tiegħek. Inti jista' jkollok tnaqqis fl-għadd ta':

- plejtlits li jgiegħluk tkun aktar suxxettibbli għal tbengil, jew għal fsada mingħajr ma jkun ovvju li wegġajt (eż., fsada mill-imsaren, mill-istonku, mill-ħalq u mill-ħanek jew fsada fil-moħħ jew fsada mill-fwied)
- ċelluli ħomor li jistgħu jikkawżaw anemija, b'sintomi bħal għeja u ġilda pallida
- ċelluli bojod li jistgħu jagħmluk aktar suxxettibbli għal infezzjonijiet u sintomi bħal tal-influwenza.

Jekk inti tingħata VELCADE għat-trattament ta' majeloma multipla l-effetti sekondarji li jista' jkollok huma elenkati taħt:

Effetti sekondarji komuni hafna (li jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda f'10)

- Sensittività, xi parti minn ġismek titmewwet, tneħħim jew sensazzjoni ta' hruq fil-ġilda, jew uġiġħ fl-idejn jew fis-saqajn, minħabba ħsara fin-nervituri
- Tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli ħomor jew ċelluli bojod (ara hawn fuq)
- Deni
- Thossok imdardar (nawsja) jew tirremetti, nuqqas ta' aptit
- Stitikezza b'nefha jew mingħajrha (tista' tkun qawwija)
- Dijarea; jekk jiġri hekk, importanti li tixrob iktar ilma mis-soltu. It-tabib tiegħek jista' jagħtik medicina oħra biex tikkontrolla d-dijarea
- Għeja (thossok maħlub), dgħufija
- Uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ fl-għadam

Effetti sekondarji komuni (li jistgħu jaffettwaw minn persuna 1 f'10)

- Pressjoni baxxa tad-demmm, il-pressjoni tad-demmm taqtha' f'daqqa meta tkun bil-wieqfa, li jista' jwassal biex tintilef minn sensik
- Pressjoni tad-demmm għolja
- Tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi
- Uġiġħ ta' ras
- Sensazzjoni ġenerali ta' mard, uġiġħ, vertigo, thoss kollox idur bik jew thossok dgħajjed jew tintilef minn sensik
- Tertir
- Infezzjonijiet, li jinkludi pnemonja, infezzjonijiet fl-apparat tan-nifs, bronkite, infezzjonijiet fungali, soġħla bil-bili, mard qisu bħal influwenza
- Hruq ta' Sant' Antnin (lokalizzat li jinkludi madwar l'għajnejn jew mifruħ mal-ġisem)
- Uġiġħ fis-sider jew qtugħ ta' nifs mal-eżercizzju
- Tipi differenti ta' raxx
- Hakk fil-ġilda, hafas fuq il-ġilda jew ġilda xotta
- Fwawar fuq il-wiċċ jew kapillari żgħar mkissrin
- Hmura tal-ġilda
- Dizidratazzjoni
- Aċidu fl-istonku, tintefah bil-gass, tifwieq, gass, uġiġħ fl-istonku, emorraġija fl-imsaren jew fl-istonku
- Bidla fil-funzjoni tal-fwied
- Hlalq jew xufftejn misluhin, hlalq xott, ulċeri fil-ħalq jew uġiġħ fil-grizmejn.
- Telf tal-piż, nuqqas ta' aptit
- Bughawwieġ, spażmi fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, uġiġħ fid-dirgħajn jew ir-riglejn
- Vista mċajpra
- Infezzjoni fis-saff ta' barra tal-għajnejn u s-superfici ta' ġewwa tal-kappell tal-għajnejn (kongunktivite)
- L- imnieher jinfaraġ.
- Diffikultà jew problemi biex torqod, għaraq, ansjetà, bidliet fil-burdata, burdata depressa, irrikwitezza jew aġitazzjoni, bidliet fl-istat mentali tiegħek, diżorjentazzjoni
- Nefha tal-ġisem, li jinkludi madwar l-għajnejn u partijiet oħra tal-ġisem

Effetti sekundarji mhux komuni (li jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'100)

- Insuffiċjenza tal-qalb, attakk ta' qalb, uġiġħ fis-sider, skumdità fis-sider
- Insuffiċjenza tal-kliewi
- Infjammazzjoni ta' vina, emboli tad-demmm fil-vini u l-pulmun
- Problemi fit-tagħqid tad-demmm
- Ċirkulazzjoni insuffiċjenti
- Infjammazzjoni fir-riti ta' madwar qalbek jew fluwidu madwar il-qalb tiegħek
- Infezzjonijiet li jinkludu infezzjonijiet fl-apparat awrinarju, influwenza, infezzjonijiet bil-virus ta' herpes, infezzjonijiet fil-widnejn u ċellulite
- Ippurgar bid-demmm, jew emorraġija madwar ir-riti mukusi, eż il-ħalq, vaġina
- Disturbi ċerebrovaskulari
- Paralizi, aċċessjonijiet, waqgħat, disturbi marbuta mal-moviment, sensazzjoni abnormali, mibdula jew imnaqqa (thoss, tisma, ' ittiegħem u xxomm), disturbi fl-attenzjoni, tertir, kontrazzjonijiet
- Artrite, li tinkludi infjammazzjoni tal-ġogi fis-swaba' tal-idejn, tas-saqajn u x-xedaq
- Disturbi li jaffettwaw il-pulmun tiegħek, li jevitaw lill-ġisem milli jieħu ossiġenu biżżejjed. Xi whud minn dawn jinkludu diffikultà biex tieħu n-nifs, nifsijiet qosra, nifsijiet qosra mingħajr eżerċizzju, nifsijiet li ma jkunux fondi, isiru diffiċli jew bil-waqfiet, tharħir
- Sulluzzu, disturbi marbuta mad-diskors
- Żieda jew tnaqqis fl-ammont tal-awrina (minħabba ħsara fil-kliewi), twegġa' biex tagħmel l-awrina jew fsada/proteina fl-awrina, żamma ta' fluwidu
- Livelli mibdula ta' kuxjenza, konfużjoni, indeboliment tal-memorja jew telf ta' memorja
- Sensittività eċċessiva
- Telf tas-smiġħ, nuqqas tas-smiġħ jew żanzin fil-widnejn, skumdità fil-widnejn
- Anormalitajiet ormonali li jistgħu jaffettwaw l-assorbiment tal-melħ u l-ilma
- Glandola tat-tirojde attiva żżejjed
- Inkapaċità li jiġi prodott biżżejjed insulin jew reżistenza għal-livelli normali ta' insulina
- Għajnejn irritati jew infjammati, għajnejn imdemmgħin wisq, uġiġħ fl-għajnejn, għajnejn xotti, infezzjonijiet fl-għajnejn, boċċa fil-kappell tal-għajn (kelezjon), kpiepel tal-għajnejn ħomor u minfuħa, tnixxija mill-għajnejn, vista mhux normali, fsada fil-għajn
- Il-glandoli tal-limfi jintefħu
- Ebusija fil-ġogi jew il-muskoli, sensazzjoni ta' toqol, uġiġħ fiż-żona ingwinali tiegħek
- Telf ta' xagħar, u tessut tax-xagħar mhux normali
- Reazzjonijiet allergiċi
- Ħmura jew uġiġħ fis-sit tal-injezzjoni
- Uġiġħ fil-ħalq
- Infezzjonijiet jew infjammazzjoni fil-ħalq, ulċeri fil-ħalq, esofagu, stonku jew l-imsaren, xi kultant assoċjat ma' uġiġħ jew fsada, moviment dgħajjef tal-imsaren (li jinkludi imblukkar), skonfort addominali jew esofagali, diffikultà biex tibra', remettar ta' demmm
- Infezzjonijiet tal-ġilda
- Infezzjonijiet batteriċi u virali
- Infezzjoni tas-snien
- Infjammazzjon tal-frixa, imblukkar tal-passaġġ biljari
- Uġiġħ ġenitali, problemi biex ikollok erezzjoni
- Żieda fil-piz
- Għatx
- Epatite
- Disturbi marbuta mas-sit tal-injezzjoni jew mat-tagħmir tal-injezzjoni
- Reazzjonijiet u disturbi tal-ġilda (li jistgħu jkunu severi u ta' periklu għal ħajja), ulċeri tal-ġilda
- Tbenġil, waqgħat u ġerhat
- Infjammazzjoni jew emorraġija tal-važi tad-demmm li jistgħu jidhru bħal tikek zgħar ħomor jew vjola (ġeneralment fir-riglejn) sa dbabar kbar bħal ta' tbenġil taħt il-ġilda jew it-tessut.
- ċesti beninni

- Kondizzjoni tal-moħħ reversibbli u severa li tinkludi puplesija, pressjoni tad-demmm għolja, uġiġħ ta' ras, għejja, konfużjoni, għama jew problemi tal-vista oħra.

Effetti sekondarji rari (li jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'1,000)

- Problemi marbuta mal-qalb li jinkludu attack tal-qalb, angina,
- Infjammazzjoni serja fin-nervituri, li tista' tikkawża paralizi u diffikultà biex tiehu n-nifs (sindrom ta' Guillain-Barré)
- Fwawar
- Tibdil fil-kulur tal-vini
- Infjammazzjoni fin-nerv tal-ispina
- Problemi b'widnejk, emorraġija f'widnejk
- Attività mnaqqsa tal-glandola tat-tirojdi
- Sindromu ta' Budd-Chiari (is-sintomi kliniċi kkaġunati minn imblukkar tal-vini tal-fwied)
- Bidliet fi jew funzjoni tal-imsaren mhux normali
- Emorraġija tal-moħħ
- Sfurija tal-ġhajnejn u l-ġilda (suffejra)
- Reazzjoni allergika serja (xokk anafilattiku) li s-sinjali jistgħu jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs, uġiġħ fis-sider jew sider issikkat, u/jew thossok hażin/stordut, ħakk sever tal-ġilda jew infafet fuq il-ġilda, nefha tal-wiċċ, ix-xofftejn, l-ilsien u /jew il-grizmejn, li jistgħu jikkawżaw diffikultà biex tibra', kollass
- Disturbi marbuta mas-sider
- Tiċrit vaġinali
- Nefha ġenitali
- Ma thossokx kapaċi li tittolera konsum t'alkoħol
- Il-ġisem jintreħa jew telf tal-massa korporali
- Żieda fl-aptit
- Fistula
- Effużjoni tal-ġog
- Ċisti fir-rita tal-ġogi (ċisti sinovjali)
- Fratturi
- Il-fibri muskolari jikollassaw li jwassal għal kumplikazzjonijiet oħra
- Nefha fil-fwied, emorraġija mill-fwied
- Kanċer tal-kliewi
- Kondizzjoni tal-ġilda bħal psorijasi
- Kanċer tal-ġilda
- Sfurija tal-ġilda
- Żieda fl-ġħadd ta' plejtlits jew ċelluli tal-plażma (tip ta' ċellula tad-demmm bajda) fid-demmm
- Tagħqid ta' demm fil-kanali żgħar tad-demmm (mikroaŋġjopatja trombotika)
- Reazzjoni mhix normali għat-trasfużjoni tad-demmm
- Nuqqas parzjali jew totali fil-vista
- Tnaqqis fil-ħajra sesswali
- Tbeżlieq
- Ġhajnejn imbuzziati
- Sensittività għad-dawl
- Nifs mghaġġel
- Uġiġħ fir-rectum
- Ġebel fil-marrara
- Ftug
- Korrimenti
- Dwiefer fragli jew dgħajfa
- Depożiti abnormali ta' proteina fl-organi vitali tiegħek
- Koma
- Ulċeri fl-imsaren
- Falliment f'diversi organi

- Mewt

Jekk inti tinghata VELCADE flimkien ma' mediċini oħra għat-trattament ta' limfoma taċ-ċellula mantle l-effetti sekondarji li jista' jkollok huma elenkati taħt:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Pulmonite
- Telf ta' aptit
- Sensittività, titrix, tmemnim jew sensazzjoni ta' hruq fil-ġilda, jew uġiġh fl-idejn jew fis-saqajn, minhabba ħsara fin-nervituri
- Dardir u rimettar
- Dijarea
- Ulċeri fil-ħalq
- Stitikezza
- Uġiġh fil-muskoli, uġiġh fil-ġogi
- Telf ta' xagħar u x-xagħar ma jinħassx normali
- Gheja, thossok dghajjef
- Deni

Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- Ħruq ta' Sant'Antnin (lokalizzat inkluż hdejn l-ġhajnejn jew mifruq madwar il-ġisem)
- Infezzjonijiet bil-virus tal-herpes
- Infezzjonijiet bil-batterji u bil-vajrusis
- Infezzjonijiet respiratorji, bronkite, sogħla bil-bili, mard jixbah l-influwenza
- Infezzjonijiet bil-fungu
- Sensittività eċċessiva (reazzjoni allergika)
- Ma tkunx tista' tipproduċi biżżejjed insulina jew ikun hem rezistenza għal-livelli normali tal-insulina
- Żamma tal-fluwidu
- Diffikultà jew problemi bl-irqad
- Telf mis-sensi
- Livell mibdul ta' koxjenza, konfużjoni
- Thossok stordut
- Żieda fit-taħbit tal-qalb, pressjoni għolja, għaraq,
- Vista mhux normali, vista mċajpra
- Insuffiċjenza tal-qalb, attakk tal-qalb, uġiġh fis-sider, skumdità fis-sider, zieda jew tnaqqis fir-rata ta' taħbit tal-qalb
- Pressjoni għolja jew baxxa
- Pressjoni li tinzel f'daqqa waħda malli tqum bilwieqfa li tista' twassal għal ħass ħazin
- Qtuġh ta' nifs bl-eżerċizzju
- Sogħla
- Sulluzzu
- Żarżir fil-widnejn, skumdità fil-widnejn
- Ħruq ta' demm minn imsarnek jew mill-istonku tiegħek
- Ħruq ta' stonku
- Uġiġh fl-istonku, nefha fl-istonku
- Diffikultà biex tibra'
- Infezzjoni jew infjammazzjoni tal-istonku u l-imsaren
- Uġiġh fl-istonku
- Ħalq misluħ jew xoffa misluħa, uġiġh fil-gerżuma,
- Bidla fil-funzjoni tal-fwied
- Ħakk fil-ġilda
- Ħmura fil-ġilda
- Raxx

- Spażmi fil-muskoli
- Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- Uġiġħ fid-dirġħajn u r-riġlejn
- Nefha fil-ġisem, li tinkludi l-ġħajnejn u partijiet oħra tal-ġisem
- Tertir
- Ħmura u uġiġħ fil-post tal-injezzjoni
- Thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali
- Telf ta' piż
- Żieda fil-piż

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- Epatite
- Reazzjoni allergika qawwija (reazzjoni anafilattika) li s-sinjali tagħha jistgħu jinkludu tbatija bit-tehid tan-nifs, uġiġħ fis-sider jew tagħfis fis-sider, u/jew thossok stordut/se jtik hass ħazin, ħakk qawwi fil-ġilda jew hotob fil-ġilda, nefha tal-wiċċ, tax-xufftejn tal-ilsien u/jew tal-gerżuma, li tista' tikkawża diffikultà biex tibla', kollass
- Disturbi fiċ-ċaqlieg, paralizi, ġbid involontarju tal-muskoli
- Vertigo
- Telf ta' smiġħ, truxija
- Disturbi li jaffettwaw il-pulmuni tiegħek, li ma jhallux lill-ġismek jiehu ossiġnu bizzżejded. Xi whud minn dawn jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs, qtugh ta' nifs, qtugh ta' nifs mingħajr eżerċizzju, nifs li jiqsar, isir diffiċli jew jieqaf, tisfir
- Tagħqid ta' demm fil-pulmuni tiegħek
- Kulur safrani fl-ġħajnejn u fil-ġilda (suffejra)
- Boċċa fil-kappell tal-ġħajn (kelezjon), kpiepel tal-ġħajnejn homor u minfuħa

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

- Tagħqid tad-demm fil-kanali żġħar tad-demm (mikroanġjopatija trombotika)
- Infjammazzjoni serja fin-nervituri, li tista' tikkawża paralizi u diffikultà biex tiehu n-nifs (sindrom ta' Guillain-Barré)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen VELCADE

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kunjett u l-kartuna wara JIS.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Żomm il-kunjett fil-kaxxa ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Is-soluzzjoni rrikostitwita għandha tintuża malli tiġi ppreparata. Jekk is-soluzzjoni ma tintużax minnufih, iż-żmien u l-kundizzjonijiet waqt il-ħażna qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min jagħmel użu minnha. Madankollu, is-soluzzjoni rrikostitwita hija stabbli għal 8 sigħat f'temperatura ta' 25°C meta maħżuna fil-kunjett oriġinali u/jew ġo siringa, għal total ta' ħin ta' ħażna għall-medicina rrikostitwita li ma jaqbiżx it-8 sigħat qabel ma jingħata.

VELCADE għandu jintuża darba biss. Kull prodott mhux użat jew skart għandu jintrema skont ir-regolamenti lokali

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih VELCADE

- Is-sustanza attiva hi bortezomib. Kull kunjett fih 1 mg ta' bortezomib (bħala mannitol boronic ester). Wara li jkun rikostitwit, 1 ml tas-soluzzjoni għall-injezzjoni jkun fih 1 mg ta' bortezomib.
- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol (E 421) u nitrogen.

Kif jidher VELCADE u l-kontenut tal-pakkett

VELCADE trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa ċappa jew trab minn abjad sa offwajt.

Kull kartuna ta' VELCADE 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni fih kunjett tal-ħgieg b'tapp aħdar, f'pakkett b'folja trasparenti.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Il-Belġju

Il-Manifattur

Janssen Pharmaceutica NV,

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Tel/Tél + 32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД

Тел.: +359 2 489 94 00

jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV

Tél/Tel: + 32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Tel.: +36 1 884 2858

janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S

Tlf: +45 4594 8282

jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD.

Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH

Tel: +49 2137 955 955

jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.

Tel: + 31 76 711 1111

janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / + 33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: + 47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel:+43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel. +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tel: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

1. RIKOSTITUZZJONI GHALL-INJEZZJONI ĠOL-VINA

Nota: VELCADE huwa sustanza ċitotossika. Għalhekk, irid jkun hemm kawtela waqt l-immanipular u l-preparazzjoni. Huwa rrakkomandat l-użu ta' ingwanti u hwejjeġ protettivi biex tipprevjeni kuntatt mal-ġilda.

IT-TEKNIKA ASETTIKA GĦANDHA TIĠI OSSERVATA B'MOD STRETT WAQT L-IMMANIĠĠJAR TA' VELCADE BILLI MA FIHX PRESERVANTI.

1.1 **Preparazzjoni tal-kunjett ta' 1 mg: b'attenzjoni žid 1.0 ml ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' soluzzjoni sterili ta' sodium chloride għall-injezzjoni fil-kunjett li fih it-trab VELCADE billi tuża siringa ta' 1 ml mingħajr ma tneħhi t-tapp tal-kunjett. It-trab lijoġfilizzat jinħall kollu f'inqas minn 2 minuti.**

Il-koncentrazzjoni tas-soluzzjoni li tinkiseb tkun ta' 1 mg/ml. Is-soluzzjoni tkun ċara u bla kulur, b'pH finali ta' bejn 4 u 7. M'għandekx għalfejn tiċċekkja l-pH tas-soluzzjoni.

1.2 Qabel l-ġhoti, eżamina viżwalment is-soluzzjoni għal xi frak jew bidla fil-kulur. Jekk tosserva bidla fil-kulur jew frak li għadhom ma nħallux, is-soluzzjoni għandha tintrema. Iċċekkja l-koncentrazzjoni tal-kunjett sabiex jiġi żgurati li d-doża korretta ser tinghata għar-rotta li tinghata ġol-vina (1 mg/ml).

1.3 Is-soluzzjoni rikostitwita ma fihix preservanti u għandha tintuża eżatt wara l-preparazzjoni. Madankollu, intwera li l-prodott jibqa' kimikament u fiżikament stabbli waqt l-użu għal 8 sigħat f'temperatura ta' 25°C sakemm ikun maħżun fil-kunjett originali u/jew siringa. Il-ħin ta' hażna totali għall-prodott mediċinali rikostitwit m'għandux jaqbeż 8 sigħat qabel ma jinghata. Jekk is-soluzzjoni rikostitwita ma tintużax mal-ewwel, iż-żmien tal-ħażna u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min jużaha.

M'hemmx għalfejn tippoteġi l-prodott mediċinali rikostitwit mid-dawl.

2. KIF JINGHATA

- Hekk kif jinħall, iġbed l-ammont ta' soluzzjoni rikostitwita li għandek bżonn skont id-doża kalkulata fuq tal-erja tas-superfċje tal-ġisem tal-pazjent.
- Ikkonferma d-doża u l-koncentrazzjoni fis-siringa qabel ma tuża (aċċerta ruhek illi s-siringa hija mmarkata bħala amministrazzjoni għal ġol-vina).
- Injetta s-soluzzjoni bħala injezzjoni bolus ta' bejn 3 u 5 sekondi minn ġo kateter periferali jew ċentrali fil-vina.
- Aħsel il-kateter periferali jew fil-vina b'soluzzjoni sterili 9 mg/ml (0.9%) ta' sodium chloride.

VELCADE 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni QIEGHED BIEX JITTIEHED ĠOL-VINI BISS. M'għandux jinghata minn rotot oħra. L-ġhoti ġot-teka rrizulta f'mewt.

3. KIF JINTREMA

Il-kunjett għandu jintuża darba biss u li s-soluzzjoni li jibqa' għandha tintrema. Kull prodott mhux użat jew skart għandu jintrema skont il-liġijiet lokali.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għal min qed jagħmel użu minnu

VELCADE 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni bortezomib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum VELCADE u għal xiex jintuża
2. Xgħandek tkun taf qabel ma tuża VELCADE
3. Kif għandek tuża VELCADE
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen VELCADE
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum VELCADE u għal xiex jintuża

VELCADE fih is-sustanza attiva bortezomib, hekk imsejjaħ 'impeditur ta' proteasome'. Il-proteasomes għandhom rwol important fil-kontroll tal-funzjoni u t-tkabbir taċ-ċellula. Billi jinterferixxi mal-funzjoni tagħhom, bortezomib jista' joqtol iċ-ċelluli tal-kanċer.

VELCADE jintuża għat-trattament ta' majeloma multipla (kanċer tal-mudullun) f'pazjenti li diġà għalqu it-18-il sena:

- waħdu jew flimkien mal-medicini pegylated liposomal doxorubicin jew dexamethasone għal pazjenti li l-marda tagħhom qed tihrax (progressiva) wara li jkunu rċievew mill-anqas trattament ieħor qabel u li għalihom trapjant b'ċelluli steminali tad-demmm ma kienx irnexxa fihom jew mhuwiex tajjeb għalihom.
- flimkien mal-medicini melphalan u prednisone, għal pazjenti li l-marda tagħhom qatt ma ġietx ittrattata qabel u li mhumix eligibbli għal doża għolja ta' kimoterapija ma' trapjant ta' ċelluli steminali tad-demmm.
- flimkien mal-medicini oħra dexamethasone jew dexamethasone flimkien ma'thalidomide għal pazjenti li l-marda tagħhom ma kinetx ittrattata qabel u qabel ma jirċievu doża għolja ta' kimoterapija ma' trapjant b'ċelluli steminali tad-demmm (trattament ta' induzzjoni).

VELCADE jintuża għat-trattament ta' limfoma taċ-ċellula ta' mantle (tip ta' kanċer li jaffettwa l-glandoli limfatiċi) f'pazjenti li għandhom 18-il sena u aktar b'kombinazzjoni mal-medicini rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone, għall-pazjenti li l-marda tagħhom qatt ma kienet ittrattata qabel u li trapjant taċ-ċelluli steminali tad-demmm ma jkunx tajjeb għalihom.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża VELCADE

Tużax VELCADE

- jekk int allergiku għal bortezomib, boron jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżzla fis-sezzjoni 6)
- jekk inti għandek ċerti problemi pulmonari jew tal-qalb severi.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Inti għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi waħda minn dawn li ġejjin:

- numru baxx ta' ċelluli ħomor jew bojod fid-demmm,
- problemi bi fsada u/jew numru baxx ta' plejtlits fid-demmm tiegħek

- dijarea, stitikezza, nawsja jew rimettar
- jekk fil-passat kellek hass hażin, sturdamenti jew kont thoss rasek fl-arja
- problemi fil-kliewi
- problemi minn moderati sa qawwija tal-fwied
- kellek tmewwit, tneimm jew uġiġh f'idejk jew saqajk (newropatija) fil-passat
- problemi b'qalbek jew bil-pressjoni tad-demmm
- qtugħ ta' nifs jew sogħla
- puplesiji
- ħruq ta' Sant Antnin (lokalizzat li jinkludi madwar l-ġhajnejn jew mifruż madwar il-ġisem)
- sintomi tas-Sindromu tal-lisi tat-tumur bħal bighawwieġ muskolari, dgħufija muskolari, konfużjoni, telf jew disturbu viżivi u qtugħ ta' nifs
- telf ta' memorja, problemi biex taħseb, diffikultà bil-mixi jew telf tal-vista. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni fil-moħħ serja u t-tabib tiegħek jista' jissuġġerixxi iktar testijiet u segwitu.

Inti se jkollok tiegħu testijiet regolari tad-demmm qabel u waqt it-trattament tiegħek b'VELCADE, biex tiċċekkja b'mod regolari l-ġhadd ta' ċelluli fid-demmm tiegħek.

Jekk għandek limfoma taċ-ċellula mantle u tingħata l-medicina rituximab ma' VELCADE inti għandek tgħid lit-tabib tiegħek:

- jekk inti taħseb li għandek infezzjoni bl-epatite bħalissa jew jekk kellek din l-infezzjoni fil-passat. Fi ftit każijiet, pazjenti li kellhom epatite B jista' jkollhom attakk ripetut ta' epatite, li jista' jkun fatali. Jekk inti għandek storja ta' infezzjoni b'epatite B inti se tiġi ċċekkjat bir-reqqa mit-tabib tiegħek għal sinjali ta' epatite B attiva.

Għandek taqra l-fuljetti ta' tagħrif tal-prodotti mediċinali kollha li jridu jittieħdu ma' VELCADE għal tagħrif relatat ma' dawn il-medicini qabel tibda t-trattament b'VELCADE.

Meta jintuża thalidomide, attenzjoni partikolari għandha tingħata għal meta jsiru t-testijiet ta' tqala u htigijiet ta' prevenzjoni huma meħtieġa (ara Tqala u treddiġh f'din is-sezzjoni).

Tfal u adolexxenti

VELCADE m'għandux jintuża fit-tfal u fl-adoloxxenti, peress li għadu mhux magħruf kif din il-medicina tista' taffettwhom.

Medicini oħra u VELCADE

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiegħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi medicini oħra. B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża medicini li fihom xi wieħed minn dawn is-sustanzi attivi li ġejjin:

- ketoconazole, użat għat-trattament ta' infezzjonijiet
- ritonavir, li jintuża biex jitratta infezzjonijiet ta' HIV
- rifampicin, antibijotiku użat biex jitratta infezzjonijiet ikkawżati mill-batterji
- carbamazepine, phenytoin jew phenobarbital li jintużaw għat-trattament tal-epilessija
- St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), użat għad-dipressjoni jew għal kundizzjonijiet oħra
- medicini kontra d-dijabete li jittieħdu mill-ħalq

Tqala u treddiġh

M'għandekx tuża VELCADE jekk inti tqila, jekk mhux meħtieġ b'mod ċar.

Kemm l-irġiel kif ukoll in-nisa li qed jirċievu VELCADE għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt u sa 3 xhur wara t-trattament. Jekk, minkejja dawn il-miżuri, xorta tinqabad tqila, għid lit-tabib tiegħek immedjament.

Inti m'għandekx tredda' waqt li tkun qed tuża VELCADE. Iddiskuti mat-tabib tiegħek, dwar meta ma jibqax ta' periklu li terġa' tibda tredda' wara li tispicċa t-trattament tiegħek.

Thalidomide jikkawża difetti tat-twelid u mewt tal-fetu. Għandek taqra l-fuljetti ta' tagħrif tal-prodotti mediċinali kollha li jridu jittieħdu ma' VELCADE għal tagħrif relatat ma' dawn il-medicini.

Sewqan u thaddim ta' magni

VELCADE jista' jikkawża gheja, sturdament, hass hazin, jew vista mc'ajpra. Jekk thoss effetti sekondarji bhal dawn m'ghandekx issuq jew taghmel uzu minn ghodda jew thaddem magni; anke jekk ma jkollokx dawn inti xorta trid toqghod attent.

3. Kif ghandek tuza VELCADE

It-tabib tieghek se jikkalkula d-doza tieghek ta' VELCADE skont kemm int twil/a u kemm tizen (erja tas-superficije tal-gisem). Id-doza tal-bidu tas-soltu ta' VELCADE hi ta' 1.3 mg/m² tal-erja tas-superficije tal-gisem darbtejn fil-gimgha.

It-tabib tieghek jista' jibdel id-doza u n-numru totali ta' cikli ta' trattament, skont ir-rispons tieghek ghat-trattament, skont kif isehhu certi effetti sekondarji u skont il-mard li inti ghandek digà (eż. problemi tal-fwied).

Majeloma multipla progressiva

Meta VELCADE jinghata wahdu, ser tircievi 4 dozi ta' VELCADE li jinghataw gol-vina jew taht il-gilda fil-jiem 1, 4, 8 u 11, segwiti minn 10 jjiem ta' 'perjodu ta' mistrieħ' minghajr trattament. Dan il-perijodu ta' 21 jum (3 gimghat) jikkorrispondi ghal ciklu ta' trattament wiehed. Inti tista' tircievi sa 8 cikli (24 gimgha).

Tista' tinghata VELCADE flimkien mal-medicini pegylated liposomal doxorubicin jew dexamethasone.

Meta VELCADE jinghata flimkien ma' pegylated liposomal doxorubicin, inti ser tircievi VELCADE gol-vina jew taht il-gilda bhala ciklu ta' trattament ta' 21 jum u pegylated liposomal doxorubicin 30 mg/m² ghandu jinghata f'jum 4 tač-ciklu ta' trattament ta' 21 jum ta' VELCADE bhala infuzjoni gol-vina wara l-injezzjoni ta' VELCADE.

Tista' tircievi sa 8 cikli (24 gimgha)

Meta VELCADE jinghata flimkien ma' dexamethasone, inti ser tircievi VELCADE gol-vina jew taht il-gilda f'ciklu ta' trattament ta' 21 jum u dexamethasone 20 mg jinghata mill-halq fil-jiem 1, 2, 4, 5, 8, 9 u 11 u 12 tač-ciklu ta' trattament ta' 21 jum ta' VELCADE.

Tista' tircievi sa 8 cikli (24 gimgha).

Majeloma multipla mhux ittrattata minn qabel

Jekk inti qatt ma gejt ittrattata/a ghal majeloma multipla qabel, u **m'intix** eligibbli biex tircievi trapjant b'celluli steminali tad-demmm ser tircievi VELCADE flimkien ma' zewg medicini ohra melphalan u prednisone.

F'dan il-każ iż-żmien ta' ciklu ta' trattament huwa ta' 42 jum (6 gimghat). Inti ser ikollok 9 cikli (54 gimgha).

- Fič-cikli minn 1 sa 4, VELCADE jinghata darbtejn fil-gimgha fil-jiem 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 u 32.
- Fič-cikli minn 5 sa 9, VELCADE jinghata darba fil-gimgha fil-jiem 1, 8, 22 u 29.

Melphalan (9 mg/m²) u prednisone (60 mg/m²) jinghataw it-tnejn li huma mill-halq fil-jiem 1, 2, 3 u 4 tal-ewwel gimgha, ta' kull ciklu.

Jekk inti ma gejtx ittrattat qabel ghal majeloma multipla, u **inti** adattat biex tircievi trapjant ta' celluli steminali tad-demmm ser tircievi VELCADE gol-vina jew taht il-gilda flimkien mal-medicini dexamethasone, jew dexamethasone u thalidomide bhala trattament ta' induzzjoni.

Meta VELCADE jinghata flimkien ma' dexamethasone, inti ser tircievi VELCADE gol-vina jew taht il-gilda bhala ciklu tat-trattament li jdum ghal 21 jum.

Dexamethasone 40 mg jinghata mill-halq fil-jiem 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 u 11 tač-ciklu ta' trattament ta' 21 jum ta' VELCADE.

Inti ser tircievi 4 cikli (12-il gimgha).

Meta VELCADE jingħata flimkien ma' thalidomide u dexamethasone it-tul taç-çiklu ta' trattament kien ta' 28 jum (4 ġimgħat).

Dexamethasone 40 mg jingħata mill-halq fil-jiem 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 u 11 taç-çiklu ta' trattament ta' 28 jum ta' VELCADE u thalidomide għandu jingħata mill-halq kuljum f'doża ta' 50 mg sa jum 14 tal-ewwel çiklu, u jekk ittollerat id-doża ta' thalidomide tiżdied għal 100 mg fil-jiem 15-28 u tista' tiżdied aktar għal 200 mg kuljum mit-tieni çiklu 'l quddiem.

Tista' tirçievi sa 6 çikli (24 ġimgħa).

Limfoma taç-çellula mantle li qatt ma kienet ittrattata qabel

Jekk inti qatt ma ġejt ittrattat/a qabel għal limfoma taç-çellula mantle inti se tirçievi VELCADE minn ġol-vina flimkien mal-mediçini rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone.

VELCADE jingħata minn ġol-vina fil-jiem 1, 4, 8 u 11, segwit minn 'perjodu ta' mistrieħ' mingħajr trattament. It-tul ta' żmien ta' çiklu ta' trattament huwa ta' 21 jum (3 ġimgħat). Inti tista' tirçievi sa 8 çikli (24 ġimgħa).

Il-prodotti mediçinali li ġejjin jingħataw fil-jum 1 ta' kull wieħed miç-çiklu ta' trattament ta' 21 jum ta' VELCADE bħala infużjonijiet fil-vina:

Rituximab bid-doża ta' 375 mg/m², cyclophosphamide bid-doża ta' 750 mg/m² u doxorubicin bid-doża ta' 50 mg/m².

Prednisone jingħata mill-halq bid-doża ta' 100 mg/m² fil-jiem 1, 2, 3, 4 u 5 taç-çiklu ta' trattament b'VELCADE.

Kif jingħata VELCADE

Din il-mediçina tista' tingħata ġol-vina jew taht il-ġilda. VELCADE ser jingħata taht is-superviżjoni ta' professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa li għandu esperjenza fl-użu ta' mediçini çitotossici.

It-trab ta' VELCADE għandu jinħall qabel ma jingħata. Dan se jsir mill-professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa. Is-soluzzjoni li tinkiseb imbagħad tiġi injettata ġo vina jew taht il-ġilda. L-injezzjoni ġo vina ssir malajr, u tieħu minn 3 sa 5 sekondi. L-injezzjoni taht il-ġilda ssir jew fil-koxox jew fiż-żaqq.

Jekk tingħata VELCADE aktar milli suppost

Peress li din il-mediçina tingħata mit-tabib jew l-infermier tiegħek, mhux probabbli li ser tingħata żżejjed. Fil-każ mhux probabbli ta' doża eçcessiva, it-tabib tiegħek ser jissorvelja l-effetti sekondarji.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediçina oħra, din il-mediçina tista' tikkawża effetti sekondarji għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Xi wħud minn dawn l-effetti jistgħu jkun serji.

Jekk inti qed tingħata VELCADE għal majeloma multipla jew limfoma taç-çellula mantle, għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinduna b'xi sintomi minn dawn li ġejjin:

- bughawwieġ muskolari, dgħufija muskolari
- konfużjoni, telf jew disturbu viżwali, għama, puplesiji, uġiġħ ta' ras
- nifsijiet qosra, nefha fis-saqajn jew bidliet bit-taħbit ta' qalb tiegħek, pressjoni tad-demmm għolja, għejja, sturdament
- sogħla u diffikultajiet biex tieħu n-nifs jew sider issikkat.

It-trattament b'VELCADE jista' b'mod komuni ħafna jikkawża tnaqqis fin-numru ta' çelluli ħomor u bojod tad-demmm u plejtlits fid-demmm tiegħek. Għalhekk, inti se jkollok tieħu testijiet tad-demmm regolari qabel u waqt it-trattament tiegħek b'VELCADE, biex tiççekkja b'mod regolari l-għadd ta' çelluli fid-demmm tiegħek. Inti jista' jkollok tnaqqis fl-għadd ta':

- plejtlits li jġiegħluk tkun aktar suxxettibbli għal tbengil, jew għal fsada mingħajr ma jkun ovvju li wegġajt (eż., fsada mill-imsaren, mill-istonku, mill-halq u mill-ħanek jew fsada fil-moħħ jew fsada mill-fwied)
- çelluli ħomor li jistgħu jikkawżaw anemija, b'sintomi bħal għejja u ġilda pallida

- ċelluli bojod li jistgħu jagħmluk aktar suxxettibbli għal infezzjonijiet u sintomi bħal tal-influenza.

Jekk inti tinghata VELCADE għat-trattament ta' majeloma multipla l-effetti sekondarji li jista' jkollok huma elenkati taħt:

Effetti sekondarji komuni hafna (li jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda f'10)

- Sensittività, xi parti minn gismek titmewwet, tneqsmi jew sensazzjoni ta' hruq fil-ġilda, jew uġiġh fl-idejn jew fis-saqajn, minhabba ħsara fin-nervituri
- Tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli ħomor jew ċelluli bojod (ara hawn fuq)
- Deni
- Thossok imdardar (nawsja) jew tirremetti, nuqqas ta' aptit
- Stitikezza b'nefha jew mingħajrha (tista' tkun qawwija)
- Dijarea; jekk jiġri hekk, importanti li tixrob iktar ilma mis-soltu. It-tabib tiegħek jista' jagħtik medicina oħra biex tikkontrolla d-dijarea
- Għeja (thossok maħlub), dgħufija
- Uġiġh fil-muskoli, uġiġh fl-għadam

Effetti sekondarji komuni (li jistgħu jaffettwaw minn persuna 1 f'10)

Pressjoni baxxa tad-demem, il-pressjoni tad-demem taqtha' f'daqqa meta tkun bil-wieqfa, li jista' jwassal biex tintilef minn sensik

- Pressjoni tad-demem għolja
- Tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi
- Uġiġh ta' ras
- Sensazzjoni ġenerali ta' mard, uġiġh, vertigo, thoss kollox idur bik jew thossok dgħajjed jew tintilef minn sensik
- Tertir
- Infezzjonijiet, li jinkludi pneumonja, infezzjonijiet fl-apparat tan-nifs, bronkite, infezzjonijiet fungali, soġħla bil-bili, mard qisu bħal influenza
- Ħruq ta' Sant' Antnin (lokalizzat li jinkludi madwar l'għajnejn jew mifruq mal-ġisem)
- Uġiġh fis-sider jew qtugħ ta' nifs mal-eżerċizzju
- Tipi differenti ta' raxx
- Ħakk fil-ġilda, ħafas fuq il-ġilda jew ġilda xotta
- Fwawar fuq il-wieċ jew kapillari żgħar mkissrin
- Ħmura tal-ġilda
- Diżidratazzjoni
- Aċidu fl-istonku, tintefaħ bil-gass, tifwieq, gass, uġiġh fl-istonku, emorragija fl-imsaren jew fl-istonku
- Bidla fil-funzjoni tal-fwied
- Ħalq jew xufftejn misluhin, ħalq xott, ulċeri fil-ħalq jew uġiġh fil-grizmejn.
- Telf tal-piż, nuqqas ta' aptit
- Bugħawwieġ, spażmi fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, uġiġh fid-dirgħajn jew ir-riglejn, jew id-dahar
- Vista mċajpra
- Infezzjoni fis-saff ta' barra tal-għajnejn u s-superfici ta' ġewwa tal-kappell tal-għajnejn (kongunktivite)
- L- imnieher jinfaġ.
- Diffikultà jew problemi biex torqod, għaraq, ansjetà, bidliet fil-burdata, burdata depressa, irrikwitezza jew aġitazzjoni, bidliet fl-istat mentali tiegħek, diżorjentazzjoni
- Nefha tal-ġisem, li jinkludi madwar l-għajnejn u partijiet oħra tal-ġisem

Effetti sekondarji mhux komuni (li jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'100)

- Insuffiċjenza tal-qalb, attakk ta' qalb, uġiġh fis-sider, skumdità fis-sider
- Insuffiċjenza tal-kliwi
- Infjammazzjoni ta' vina, emboli tad-demem fil-vini u l-pulmun

- Problemi fit-tagħqid tad-demmm
- Ċirkolazzjoni insuffiċjenti
- Infjammazzjoni fir-riti ta' madwar qalbek jew fluwidu madwar il-qalb tiegħek
- Infezzjonijiet li jinkludu infezzjonijiet fl-apparat awrinarju, influwenza, infezzjonijiet bil-virus ta' herpes, infezzjonijiet fil-widnejn u ċellulite
- Ippurgar bid-demmm, jew emorraġija madwar ir-riti mukusi, eż il-ħalq, vaġina
- Disturbi ċerebrovaskulari
- Paralizi, aċċessjonijiet, waqgħat, disturbi marbuta mal-moviment, sensazzjoni abnormali, mibdula jew imnaqqa (thoss, tisma, ' ittiegħem u xxomm), disturbi fl-attenzjoni, tertir, kontrazzjonijiet
- Artrite, li tinkludi infjammazzjoni tal-ġogi fis-swaba' tal-idejn, tas-saqajnu x-xedaq
- Disturbi li jaffettwaw il-pulmun tiegħek, li jevitaw lill-ġisem milli jieħu ossiġenu biżżejjed. Xi wħud minn dawn jinkludu diffikultà biex tieħu n-nifs, nifsijiet qosra, nifsijiet qosra mingħajr eżerċizzju, nifsijiet li ma jkunux fondi, isiru diffiċli jew bil-waqfiet, tħarħir
- Sulluzzu, disturbi marbuta mad-diskors
- Żieda jew tnaqqis fl-ammont tal-awrina (minħabba ħsara fil-kliwi), twegġa' biex tagħmel l-awrina jew fsada/proteina fl-awrina, żamma ta' fluwidu
- Livelli mibdula ta' kuxjenza, konfużjoni, indeboliment tal-memorja jew telf ta' memorja
- Sensittività eċċessiva
- Telf tas-smiġħ, nuqqas tas-smiġħ jew żanzin fil-widnejn, skumdità fil-widnejn
- Anormalitajiet ormonali li jistgħu jaffettwaw l-assorbiment tal-melħ u l-ilma
- Glandola tat-tirojde attiva żżejjed
- Inkapaċità li jiġi prodott biżżejjed insulin jew reżistenza għal-livelli normali ta' insulina
- Għajnejn irritati jew infjammati, għajnejn imdemmgħin wisq, uġiġħ fl-għajnejn, għajnejn xotti, infezzjonijiet fl-għajnejn, boċċa fil-kappell tal-għajn (kelezjon), kpiepel tal-għajnejn ħomor u minfuħa, tnixxija mill-għajnejn, vista mhux normali, fsada fil-għajn
- Il-glandoli tal-limfi jintefħu
- Ebusija fil-ġogi jew il-muskoli, sensazzjoni ta' toqol, uġiġħ fiż-żona ingwinali tiegħek
- Telf ta' xagħar, u tessut tax-xagħar mhux normali
- Reazzjonijiet allergiċi
- Ħmura jew uġiġħ fis-sit tal-injezzjoni
- Uġiġħ fil-ħalq
- Infezzjonijiet jew infjammazzjoni fil-ħalq, ulċeri fil-ħalq, esofagu, stonku jew l-imsaren, xi kultant assoċjat ma' uġiġħ jew fsada, moviment dgħajjef tal-imsaren (li jinkludi imblukkar), skonfort addominali jew esofagali, diffikultà biex tibra', remettar ta' demmm
- Infezzjonijiet tal-ġilda
- Infezzjonijiet batteriċi u virali
- Infezzjoni tas-snien
- Imblukkar tal-passaġġ biljari
- Uġiġħ ġenitali, problemi biex ikollok erezzjoni
- Żieda fil-piz
- Għatx
- Epatite
- Disturbi marbuta mas-sit tal-injezzjoni jew mat-tagħmir tal-injezzjoni
- Reazzjonijiet u disturbi tal-ġilda (li jistgħu jkunu severi u ta' periklu għal ħajja), ulċeri tal-ġilda
- Tbenġil waqgħat u ġerhat
- Infjammazzjoni jew emorraġija tal-važi tad-demmm li jistgħu jidhru bħal tikek żgħar ħomor jew vjola (generalment fir-riglejn) sa dbabar kbar bħal ta' tbenġil taħt il-ġilda jew it-tessut.
- Ċisti beninni
- Kondizzjoni tal-moħħ reversibbli u severa li tinkludi puplesija, pressjoni tad-demmm għolja, uġiġħ ta' ras, ghejja, konfużjoni, għama jew problemi tal-vista oħra.

Effetti sekondarji rari (li jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'1,000)

- Problemi marbuta mal-qalb li jinkludu attakk tal-qalb, anġina

- Infjammazzjoni serja fin-nervituri, li tista' tikkawża paralizi u diffikultà biex tiehu n-nifs (sindrom ta' Guillain-Barré)
- Fwawar
- Tibdil fil-kulur tal-vini
- Infjammazzjoni fin-nerv tal-ispina
- Problemi b'widnejk, emorraġija f'widnejk
- Attività mnaqqsa tal-glandola tat-tirojdi
- Sindromu ta' Budd-Chiari (is-sintomi kliniċi kkaġunati minn imblukkar tal-vini tal-fwied)
- Bidliet fi jew funzjoni tal-imsaren mhux normali
- Emorraġija tal-moħħ
- Sfurija tal-ghajnejn u l-ġilda (suffejra)
- Reazzjoni allergika serja (xokk anafilattiku) li s-sinjali jistgħu jinkludu diffikulta biex tiehu n-nifs, uġiġħ fis-sider jew sider issikkat, u/jew tħossok hażin/stordut, ħakk sever tal-ġilda jew infafet fuq il-ġilda, nefha tal-wiċċ, ix-xofftejn, l-ilsien u /jew il-grizmejn, li jistgħu jikkawżaw diffikultà biex tibra', kollass
- Disturbi marbuta mas-sider
- Tiċrit vaginali
- Nefha ġenitali
- Ma tħossokx kapaci li tittolera konsum t'alkoħol
- Il-ġisem jintreħa jew telf tal-massa korporali
- Żieda fl-aptit
- Fistula
- Effużjoni tal-ġog
- Ċisti fir-rita tal-ġogi (ċisti sinovjali)
- Fratturi
- Il-fibri muskolari jikollassaw li jwassal għal kumplikazzjonijiet oħra
- Nefha fil-fwied, emorraġija mill-fwied
- Kanċer tal-kliewi
- Kondizzjoni tal-ġilda bħal psorijasi
- Kanċer tal-ġilda
- Sfurija tal-ġilda
- Żieda fl-ghadd ta' plejtlits jew ċelluli tal-plażma (tip ta' ċellula tad-demmm bajda) fid-demmm
- Tagħqid ta' demm fil-kanali żgħar tad-demmm (mikroanġjopatja trombotika)
- Reazzjoni mhix normali għat-trasfużjoni tad-demmm
- Nuqqas parzjali jew totali fil-vista
- Tnaqqis fil-ħajra sesswali
- Tbeżlieq
- Ghajnejn imbuzziati
- Sensittività għad-dawl
- Nifs mghaġġel
- Uġiġħ fir-rectum
- Ġebel fil-marrara
- Ftug
- Korrimenti
- Dwiefer fragli jew dghajfa
- Depoziti abnormali ta' proteina fl-organi vitali tiegħek
- Koma
- Ulċeri fl-imsaren
- Falliment f'diversi organi
- Mewt

Jekk inti tinghata VELCADE flimkien ma' medicini ohra ghat-trattament ta' limfoma tač-čellula mantle l-effetti sekondarji li jista' jkollok huma elenkati taht:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Pulmonite
- Telf ta' aptit
- Sensittività, titrix, tmemnim jew sensazzjoni ta' hruq fil-gilda, jew ugiġh fl-idejn jew fis-saqajn, minhabba ħsara fin-nervituri
- Dardir u rimettar
- Dijarea
- Ulčeri fil-halq
- Stitikezza
- Ugiġh fil-muskoli, ugiġh fil-ġogi
- Telf ta' xagħar u x-xagħar ma jinħassx normali
- Gheja, thossok dgħajjef
- Deni

Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- Ħruq ta' Sant' Antnin (lokalizzat inkluż hdejn l-ghajnejn jew mifruq madwar il-ġisem)
- Infezzjonijiet bil-virus tal-herpes
- Infezzjonijiet bil-batterji u bil-vajrusis
- Infezzjonijiet respiratorji, bronkite, sogħla bil-bili, mard jixbah l-influenza
- Infezzjonijiet bil-fungu
- Sensittività ečcessiva (reazzjoni allergika)
- Ma tkunx tista' tipproduci bižzejjed insulina jew ikun hem rezistenza għal-livelli normali tal-insulina
- Żamma tal-fluwidu
- Diffikultà jew problemi bl-irqad
- Telf mis-sensi
- Livell mibdul ta' koxjenza, konfużjoni
- Thossok stordut
- Żieda fit-taħbit tal-qalb, pressjoni għolja, għaraq,
- Vista mhux normali, vista mčajpra
- Insufficjenza tal-qalb, attack tal-qalb, ugiġh fis-sider, skumdità fis-sider, zieda jew tnaqqis fir-rata ta' taħbit tal-qalb
- Pressjoni għolja jew baxxa
- Pressjoni li tinzel f'daqqa wahda malli tqum bilwieqfa li tista' twassal għal ħass ħazin
- Qtuġh ta' nifs bl-ežercizzju
- Sogħla
- Sulluzzu
- Żarżir fil-widnejn, skumdità fil-widnejn
- Ħruġ ta' demm minn imsarnek jew mill-istonku tiegħek
- Ħruq ta' stonku
- Ugiġh fl-istonku, nefha fl-istonku
- Diffikultà biex tibra'
- Infezzjoni jew infjammazzjoni tal-istonku u l-imsaren
- Ugiġh fl-istonku
- Ħalq misluħ jew xoffa misluħa, ugiġh fil-gerzuma,
- Bidla fil-funzjoni tal-fwied
- Ħakk fil-ġilda
- Ħmura fil-ġilda
- Raxx
- Spażmi fil-muskoli
- Infezzjoni fl-apparat tal-awrina

- Uġiġh fid-dirġhajn u r-riġlejn
- Nefha fil-ġisem, li tinkludi l-ġhajnejn u partijiet oħra tal-ġisem
- Tertir
- Ħmura u uġiġh fil-post tal-injezzjoni
- Thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali
- Telf ta' piż
- Żieda fil-piż

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- Epatite
- Reazzjoni allergika qawwija (reazzjoni anafilattika) li s-sinjali tagħha jistgħu jinkludu tbatija bit-tehid tan-nifs, uġiġh fis-sider jew tagħfis fis-sider, u/jew thossok stordut/se jtik hass hażin, ħakk qawwi fil-ġilda jew hotob fil-ġilda, nefha tal-wiċċ, tax-xufftejn tal-ilsien u/jew tal-gerżuma, li tista' tikkawża diffikultà biex tibra', kollass
- Disturbi fiċ-ċaqlieq, paralizi, ġbid involontarju tal-muskoli
- Vertigo
- Telf ta' smiġh, truxija
- Disturbi li jaffettwaw il-pulmuni tiegħek, li ma jhallux lill-ġismek jieħu ossiġnu biżżejjed. Xi whud minn dawn jinkludu diffikultà biex tieħu n-nifs, qtugħ ta' nifs, qtugħ ta' nifs mingħajr eżerċizzju, nifs li jiqsar, isir diffiċli jew jieqaf, tisfir
- Tagħqid ta' demm fil-pulmuni tiegħek
- Kulur safrani fl-ġhajnejn u fil-ġilda (suffejra)
- Boċċa fil-kappell tal-ġhajn (keleżjon), kpiepel tal-ġhajnejn ħomor u minfuħa

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

- Tagħqid tad-demm fil-kanali zġħar tad-demm (mikroangjopatija trombotika)
- Infjammazzjoni serja fin-nervituri, li tista' tikkawża paralizi u diffikultà biex tieħu n-nifs (sindrom ta' Guillain-Barré)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen VELCADE

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kunjett u l-kartuna wara JIS.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Żomm il-kunjett fil-kaxxa ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Is-soluzzjoni rrikostitwita għandha tintuża malli tiġi ppreparata. Jekk is-soluzzjoni ma tintużax minnufih, iż-żmien u l-kundizzjonijiet waqt il-ħażna qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min jagħmel użu minnha. Madankollu, is-soluzzjoni rrikostitwita hija stabbli għal 8 sigħat f'temperatura ta' 25°C meta maħżuna fil-kunjett originali u/jew ġo siringa għal total ta' ħin ta' ħażna għall-medicina rrikostitwita li ma jaqbiżx it-8 sigħat qabel ma jingħata.

VELCADE għandu jintuża darba biss. Kull prodott mhux użat jew skart għandu jintrema skont ir-regolamenti lokali

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih VELCADE

- Is-sustanza attiva hi bortezomib. Kull kunjett fih 3.5 mg ta' bortezomib (bħala mannitol boronic ester).
- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol (E 421) u nitrogen.

Rikostituzzjoni biex jingħata ġol-vina:

Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta' soluzzjoni għal injezzjoni ġol-vina fih 1 mg bortezomib

Rikostituzzjoni biex jingħata taħt il-ġilda:

Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta' soluzzjoni għal injezzjoni ġol-vina fih 2.5 mg bortezomib

Kif jidher VELCADE u l-kontenut tal-pakkett

VELCADE trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa ċappa jew trab minn abjad sa offwajt.

Kull kartuna ta' VELCADE 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni fih kunjett tal-ħġieġ ta' 10 ml b'tapp blu jgħajjat, f'pakkett b'folja trasparenti.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Il-Belġju

Il-Manifattur

Janssen Pharmaceutica NV,

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Tel/Tél + 32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД

Тел.: +359 2 489 94 00

jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV

Tél/Tel: + 32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Tel.: +36 1 884 2858

janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S

Tlf: +45 4594 8282

jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD.

Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / + 33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: + 31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: + 47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel. +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tel: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku::

1. RIKOSTITUZZJONI GĦALL-INJEZZJONI ĠOL-VINA

Nota: VELCADE huwa sustanza ċitotossika. Għalhekk, irid jkun hemm kawtela waqt l-immanipular u l-preparazzjoni. Huwa rrakkomandat l-użu ta' ingwanti u hwejjeġ protettivi biex tipprevjeni kuntatt mal-ġilda.

IT-TEKNIKA ASETTIKA GĦANDHA TIĠI OSSERVATA B'MOD STRETT WAQT L-IMMANIĠĠJAR TA' VELCADE BILLI MA FIHX PRESERVANTI.

1.1 **Preparazzjoni tal-kunjett ta' 3.5 mg: b'attenzjoni žid 3.5 ml** ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' soluzzjoni sterili ta' sodium chloride għall-injezzjoni fil-kunjett li fih it-trab VELCADE billi tuża siringa tad-daqs xieraq mingħajr ma tneħhi t-tapp tal-kunjett. It-trab lijoġfilizzat jinħall kollu f'inqas minn 2 minuti.

Il-koncentrazzjoni tas-soluzzjoni li tinkiseb tkun ta' 1 mg/ml. Is-soluzzjoni għandha tkun ċara u bla kulur, b'pH finali ta' bejn 4 u 7. M'għandekx għalfejn tiċċekkja l-pH tas-soluzzjoni.

1.2 Qabel l-ġhoti, eżamina viżwalment is-soluzzjoni għal xi fraq jew bidla fil-kulur. Jekk tosserva bidla fil-kulur jew fraq li għadhom ma nħallux, is-soluzzjoni għandha tintrema. Iċċekkja l-koncentrazzjoni tal-kunjett sabiex jiġi żgurati li d-doża korretta ser tinghata għar-rotta li **tinghata ġol-vina** (1 mg/ml).

1.3 Is-soluzzjoni rikostitwita ma fihix preservanti u għandha tintuża eżatt wara l-preparazzjoni. Madankollu, intwera li l-prodott jibqa' kimikament u fiżikament stabbli waqt l-użu għal 8 sigħat f'temperatura ta' 25°C sakemm ikun maħżun fil-kunjett oriġinali u/jew siringa. Il-ħin ta' hażna totali għall-prodott mediċinali rikostitwit m'għandux jaqbeż 8 sigħat qabel ma tinghata. Jekk is-soluzzjoni rikostitwita ma tintużax mal-ewwel, iż-żmien tal-hażna u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min jużaha.

M'hemmx għalfejn tipproteġi l-prodott mediċinali rikostitwit mid-dawl.

2. KIF JINGHATA

- Hekk kif jinħall, iġbed l-ammont ta' soluzzjoni rikostitwit li għandek bżonn skont id-doża kalkulata fuq tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem tal-pazjent.
- Ikkonferma d-doża u l-koncentrazzjoni fis-siringa qabel ma tuża (aċċerta ruhek illi s-siringa hija mmarkata bħala amministrazzjoni għal ġol-vina).
- Injetta s-soluzzjoni bħala injezzjoni bolus ta' bejn 3 u 5 sekondi minn ġo kateter periferali jew ċentrali fil-vina.
- Aħsel il-kateter periferali jew fil-vina b'soluzzjoni sterile, 9 mg/ml (0.9%) ta' sodium chloride.

VELCADE 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni QIEGHED BIEX JITTIEHED TAHT IL-ĠILDA JEW ĠOL-VINI BISS. M'għandux jinghata minn rotot ohra. L-ġhoti ġot-teka rriżulta f'mewt.

3. KIF JINTREMA

Il-kunjett għandu jintuża darba biss u li s-soluzzjoni li jibqa' għandha tintrema. Kull prodott mhux użat jew skart għandu jintrema skont il-liġijiet lokali.

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

Huwa il-kunjett ta' 3.5 mg biss li għandu jintuża għall-ghoti taħt il-ġilda, kif deskritt hawn taħt.

1. RIKOSTITUZZJONI GĦALL-INJEZZJONI TA' TAHT IL-ĠILDA

Nota: VELCADE huwa sustanza ċitotossika. Għalhekk, irid jkun hemm kawtela waqt l-immanipular u l-preparazzjoni. Huwa rakkomandat l-użu ta' ingwanti u hwejjeġ protettivi biex tipprevjeni kuntatt mal-ġilda.

IT-TEKNIKA ASETTIKA GĦANDHA TIĠI OSSERVATA B'MOD STRETT WAQT L-IMMANIĠĠJAR TA' VELCADE BILLI MA FIHX PRESERVANTI.

1.1 **Preparazzjoni tal-kunjett ta' 3.5 mg: b'attenzjoni žid 1.4 ml ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' soluzzjoni sterili ta' sodium chloride għall-injezzjoni fil-kunjett li fih it-trab VELCADE billi tuża siringa tad-daqs xieraq mingħajr ma tneħhi t-tapp tal-kunjett. It-trab kollu għandu jinħall f'inqas minn 2 minuti.**

Il-konċentrazzjoni tas-soluzzjoni li tinkiseb tkun ta' 2.5 mg/ml. Is-soluzzjoni għandha tkun ċara u bla kulur, b'pH finali ta' bejn 4 u 7. M'għandekx għalfejn tiċċekkja l-pH tas-soluzzjoni.

1.2 Qabel l-ghoti, eżamina viżwalment is-soluzzjoni għal xi fraq jew bidla fil-kulur. Jekk tosserva bidla fil-kulur jew fraq li għadhom ma nħallux, is-soluzzjoni għandha tintrema. Iċċekkja l-konċentrazzjoni tal-kunjett sabiex jiġi żgurati li d-doża korretta ser tinghata minn **taħt il-ġilda** (2.5 mg/ml).

1.3 Il-prodott rikostitwit ma fihx preservanti u għandu tintuża eżatt wara l-preparazzjoni. Madankollu, intwera li l-prodott jibqa' kimikament u fiżikament stabbli waqt l-użu għal 8 sigħat f'temperatura ta' 25°C sakemm ikun maħzun fil-kunjett originali u/jew siringa. Il-ħin ta' hażna totali għall-prodott mediċinali rikostitwit m'għandux jaqbeż 8 sigħat qabel ma tinghata. Jekk is-soluzzjoni rikostitwita ma tintużax mal-ewwel, iż-żmien tal-ħażna u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min jużaha.

M'hemmx għalfejn tiproteġi l-prodott mediċinali rikostitwit mid-dawl.

2. KIF JINGHATA

- Hekk kif jinħall, iġbed l-ammont ta' soluzzjoni rikostitwit li għandek bżonn skont id-doża kalkulata fuq tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem tal-pazjent.
- Ikkonferma d-doża u l-konċentrazzjoni fis-siringa qabel ma tuża (aċċerta ruhek illi s-siringa hija mmarkata bħala amministrazzjoni għal taħt il-ġilda).
- Injetta s-soluzzjoni taħt il-ġilda f'angolu ta' 45-90°.
- Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi mogħtija taħt il-ġilda minn ġol-koxox (lemin jew xellug) jew iż-żaqq (lemin jew xellug).
- Is-sit ta' injezzjoni għandhom jiddawwru għal injezzjonijiet suċċessivi.
- Jekk reazzjonijiet fis-sit lokali tal-injezzjoni jseħħu wara injezzjoni taħt il-ġilda b'VELCADE, huwa rakkomandat li jew tinghata soluzzjoni għal taħt il-ġilda inqas konċentrata ta' VELCADE (1 mg/ml minflok ta' 2.5 mg/ml) jew inkella li taqleb għall-injezzjoni ġol-vina.

VELCADE 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni QIEGHED BIEK JITTIEHED TAHT IL-ĠILDA JEW ĠOL-VINI BISS. M'għandux jinghata minn rotot oħra. L-ghoti ġot-teka rriżulta f'mewt.

3. KIF JINTREMA

Il-kunjett għandu jintuża darba biss u s-soluzzjoni li tibqa' għandha tintrema.
Kull prodott mhux użat jew skart għandu jintrema skont il-liġijiet lokali.