

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2,5 mg bortezomibot tartalmaz (mannit-boronsav-észter formájában) az oldatos injekció milliliterenként.

Az 1 ml oldatos injekciót tartalmazó injekciós üveg 2,5 mg bortezomibot tartalmaz.

Az 1,4 ml oldatos injekciót tartalmazó injekciós üveg 3,5 mg bortezomibot tartalmaz.

A hígítást követően 1 ml intravénás injekciós oldat 1 mg bortezomibot tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Tiszta, színtelen oldat, amelynek pH értéke 4,0–7,0.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Bortezomib Accord monoterápiában vagy pegilált liposzomális doxorubicinnal vagy dexametazonnal kombinálva javallott progresszív myeloma multiplex kezelésére, olyan felnőtt betegeknél, akik korábban legalább egy terápiás próbálkozáson estek át és már részesültek haemopoetikus őssejt-transzplantációban vagy arra alkalmatlanok.

A Bortezomib Accord melfalánnal és prednizonnal kombinációban javallott korábban nem kezelt myeloma multiplexben szenvedő és nagy dózisú kemoterápiával kombinált haemopoetikus őssejt-transzplantációra alkalmatlan felnőtt betegeknél.

A Bortezomib Accord, dexametazonnal vagy dexametazonnal és talidomiddal kombináltan, olyan myeloma multiplexben szenvedő, korábban nem kezelt felnőttek indukciós kezelésére javallott, akik alkalmasak nagy dózisú kemoterápiával kombinált haemopoetikus őssejt-transzplantációra.

A Bortezomib Accord rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnal és prednizonnal kombinációban olyan, korábban nem kezelt, köpenysejtes lymphomában szenvedő felnőtt betegeknél kezelésére javallott, akik nem alkalmasak a haemopoetikus őssejt-transzplantációra.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Bortezomib Accord-kezelés csak a daganatos betegek kezelésében tapasztalattal rendelkező orvos felügyelete mellett kezdhető meg, a Bortezomib Accord beadását pedig olyan egészségügyi szakember végezheti, aki járatos a kemoterápiás készítmények alkalmazásában. A Bortezomib Accord-ot kizárólag egészségügyi szakember készítheti el (lásd 6.6 pont).

Adagolás progresszív myeloma multiplex kezelése esetén (olyan betegek, akik legalább egy korábbi kezelést kaptak)

Monoterápia

A Bortezomib Accord beadása intravénás vagy subcutan injekcióban történik, az ajánlott adagja 1,3 mg/testfelület m² hetente két alkalommal két héten át egy 21 napos kezelési ciklus 1., 4., 8. és 11. napján. Ez a 3 hetes periódus egy kezelési ciklusnak felel meg. Ajánlott, hogy a betegek, a komplett válasz megerősítését követően még két ciklusban kapják a bortezomibot. Ajánlott továbbá, hogy azok a betegek, akik reagáltak a kezelésre, de nem érték el a komplett remissziót, összesen 8 cikluson át részesüljenek a bortezomib terápiában. A bortezomib egymást követő adagai között legalább 72 órának kell eltelnie.

Adagmódosítások a terápia során, illetve a kezelés újrakezdése monoterápiában

A bortezomib-kezelést félbe kell szakítani 3-as fokozatú nem-hematológiai toxicitás, illetve 4-es fokozatú hematológiai toxicitás jelentkezésekor, kivéve a neuropathia kialakulását, amely az alábbiakban külön ismertetésre kerül (lásd még 4.4 pont). Ha a toxikus tünetek megszűntek, a bortezomib-kezelést újra lehet kezdeni 25%-kal csökkentett adaggal (1,3 mg/testfelület m²-ről 1,0 mg/testfelület m²-re, 1,0 mg/testfelület m²-ről 0,7 mg/testfelület m²-re). Ha a toxikus tünetek nem szűnnek meg, illetve az alkalmazott legalacsonyabb dózis alkalmazásakor is visszatérnek, fontolóra kell venni a bortezomib-kezelés abbahagyását, kivéve, ha a várható terápiás haszon egyértelműen meghaladja a kezelés kockázatát.

Neuropathiás fájdalom és/vagy perifériás neuropathia

Azok a betegek, akiknél a bortezomib-kezeléssel összefüggésben neuropathiás fájdalom és/vagy perifériás neuropathia alakult ki, az 1. táblázat alapján kezelendők (lásd 4.4 pont). Azok a betegek, akik már a bortezomib-kezelés megkezdése előtt súlyos neuropathiában szenvedtek, csak a terápiás előny/kockázat gondos mérlegelése után részesülhetnek bortezomib-kezelésben.

1. táblázat: Ajánlott adagolás módosítások Bortezomib Accord-kezeléssel összefüggésben kialakult neuropathia esetén*

A neuropathia súlyossága	Adagolás módosítás
1. fokozat (tünetmentes; mély ín reflexek elvesztése vagy paraesthesia) fájdalom vagy funkcionális zavarok nélkül	Nem szükséges.
1. fokozat fájdalommal vagy 2. fokozat (közepes fokú tünetek; az eszközöket igénylő napi tevékenység (Activities of Daily Living, ADL)** korlátozva)	A Bortezomib Accord dózis 1,0 mg/m ² -re csökkentendő vagy A Bortezomib Accord adagolás rendjét változtassa hetente egyszeri 1,3 mg/m ² -re.
2. fokozat fájdalommal vagy 3. fokozat (súlyos tünetek; az önellátásra vonatkozó mindennapi tevékenység (ADL)*** korlátozva)	A Bortezomib Accord-kezelést meg kell szakítani a toxikus tünetek megszűntéig. A toxikus mellékhatások megszűnte után a Bortezomib Accord-kezelés újraindítható 0,7 mg/testfelület m ² -re csökkentett hetente egyszeri adaggal.
4. fokozat (életveszélyes következmények; azonnali beavatkozást igényel) és/vagy súlyos vegetatív neuropathia	A Bortezomib Accord-kezelést abba kell hagyni.

* Myeloma multiplexben szenvedő betegeken végzett II. és III. fázisú vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően tapasztalt adagolás módosítások alapján. A besorolást az NCI Common Toxicity Criteria CTCAE 4.0-es változata alapján állapították meg.

** Eszközöket igénylő napi tevékenység (Instrumental ADL): vonatkozik ételkészítésre, élelmiszer- vagy ruházat vásárlásra, telefonhasználatra, pénzhasználatra, stb.;

*** Önellátásra vonatkozó mindennapi tevékenység (Self care ADL): vonatkozik fürdésre, felöltözésre és levetkőzésre, önálló étkezésre, WC használatra, gyógyszerek bevitelére, és nem ágyhoz kötöttségre.

Kombinált kezelés pegilált liposzomális doxorubicinnal

A Bortezomib Accord beadása intravénás vagy subcutan injekcióban történik, ajánlott adagja 1,3 mg/testfelület m² hetente két alkalommal, két héten át, egy 21 napos terápiás ciklus 1., 4., 8. és 11. napján. Ez a 3 hetes periódus egy kezelési ciklusnak felel meg. A Bortezomib Accord egymást követő adagai között legalább 72 órának kell eltelnie.

A pegilált liposzomális doxorubicint 30 mg/ m²-es adagban, a Bortezomib Accord terápiás ciklus 4. napján, 1 órás intravénás infúzióban adják a Bortezomib Accord injekció után.

Ez a kombinált kezelés 8 ciklusig alkalmazható, olyan hosszan ameddig a betegnél progresszió nem lép fel, illetve ameddig a kezelést a beteg tolerálja. A komplett választ elérő betegek legalább két ciklussal folytathatják a kezelést a komplett válasz első megerősítését követően, akkor is, ha így a kezelés 8 ciklusnál többet tesz szükségessé. Olyan betegek, akiknél a paraprotein szintek 8 ciklust követően csökkennek, szintén folytathatják ezt a kezelést olyan hosszan, ameddig az tolerálható és ameddig a válaszkészség fennáll.

A pegilált liposzomális doxorubicinra vonatkozó további információkat lásd a megfelelő Alkalmazási előírásban.

Kombináció dexametazonnal

A Bortezomib Accord beadása intravénás vagy subcutan injekcióban történik, az ajánlott adagja 1,3 mg/testfelület m² hetente két alkalommal, két héten át, egy 21 napos terápiás ciklus 1., 4., 8. és 11. napján. Ez a 3 hetes periódus egy kezelési ciklusnak felel meg. A Bortezomib Accord egymást követő adagjai között legalább 72 órának kell eltelnie.

A dexametazont 20 mg-os adagban szájon át, a Bortezomib Accord terápiás ciklus 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. és 12. napján adják.

Ennek a kombinált kezelésnek 4 kezelési ciklusát követően terápiás választ vagy a betegség stabil állapotát elérő betegek kezelése tovább folytatható ennek a kombinációnak legfeljebb 4 további kezelési ciklusával.

A dexametazonra vonatkozó további információkat lásd a megfelelő Alkalmazási előírásban.

A dózis módosítása kombinált kezelés esetén, a progresszív myeloma multiplexben szenvedő betegeknél

Kombinált kezelés esetén a Bortezomib Accord dózisának módosítása a monoterápia esetén fent leírt dózismódosítási ajánlásokat kell kövesse.

Adagolás a myeloma multiplexben szenvedő, korábban nem kezelt, haemopoetikus őssejt-transzplantációra nem alkalmas betegeknél

Melfalánnal és prednizonnal kombinált kezelés

A Bortezomib Accord-ot intravénás vagy subcutan injekció formájában orális melfalánnal és orális prednizonnal kombinációban alkalmazzák, amint azt a 2. táblázat mutatja. Kezelési ciklusként 6 hetes időszakot határoztak meg. Az 1-4. ciklusban a Bortezomib Accord-ot hetente kétszer alkalmazzák az 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. és 32. napon. Az 5-9. ciklusban a Bortezomib Accord-ot hetente egyszer alkalmazzák az 1., 8., 22. és 29. napon. A Bortezomib Accord egymást követő adagjai között legalább 72 órának kell eltelnie.

A melfalánt és a prednizont is szájon át kell adni minden Bortezomib Accord kezelési ciklus első hetének 1., 2., 3. és 4. napján.

Ezzel a kombinált kezeléssel kilenc kezelési ciklust alkalmaznak.

2. táblázat: A Bortezomib Accord ajánlott adagolása melfalánnal és prednizonnal kombinációban

Bortezomib Accord hetente kétszer (1-4. ciklus)												
Hét	1.				2.		3.	4.		5.		6.
Bz (1,3 mg/m ²)	1. nap	--	--	4. nap	8. nap	11. nap	kezelés i szünet	22. nap	25. nap	29. nap	32. nap	kezelés i szünet
m (9 mg/m ²) p (60 mg/m ²)	1. nap	2. nap	3. nap	4. nap	--	--	kezelés i szünet	--	--	--	--	kezelés i szünet
Bortezomib Accord hetente egyszer (5-9. ciklus)												
Hét	1.				2.		3.	4.		5.		6.
Bz (1,3 mg/m ²)	1. nap	--	--	--	8. nap		kezelési szünet	22. nap		29. nap		kezelés i szünet
m (9 mg/m ²) p (60 mg/m ²)	1. nap	2. nap	3. nap	4. nap	--		kezelési szünet	--		--		kezelés i szünet

Adagmódosítások a kezelés alatt és a kezelés újrakezdése melfalánnal és prednizzonnal kombinált terápia esetén

Egy új terápiás ciklus megkezdése előtt:

- a vérlemezkeszám legyen $\geq 70 \times 10^9/l$ és az abszolút neutrofilszám (absolute neutrophil count – ANC) legyen $\geq 1,0 \times 10^9/l$,
- a nem-hematológiai toxicitások mérséklődjenek 1-es fokozatúra vagy a kiindulási értékre.

3. táblázat: *Adagolás módosítások a későbbi ciklusokban melfalánnal és prednizzonnal kombinált Bortezomib Accord terápia esetén*

Toxicitás	Adagolás módosítás vagy -késleltetés
<i>Hematológiai toxicitás egy ciklus során</i>	
• Ha tartós, 4-es fokozatú neutropeniát, thrombocytopeniát, vagy vérzéses thrombocytopeniát tapasztalnak az előző ciklusban	A melfalán adagjának 25%-os csökkentése megfontolandó a következő ciklusban.
• Ha a vérlemezkeszám $\leq 30 \times 10^9/l$ vagy az ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ a Bortezomib Accord adásának napján (kivéve az 1. napon)	A Bortezomib Accord-ot nem szabad adagolni.
• Ha egy ciklusban több Bortezomib Accord adagot nem adnak be (a hetente kétszeri alkalmazás során ≥ 3 adagot vagy a hetente egyszeri alkalmazás során ≥ 2 adagot)	A Bortezomib Accord adagot egy dózisszinttel csökkenteni kell ($1,3 \text{ mg/m}^2$ -ről 1 mg/m^2 -re vagy 1 mg/m^2 -ről $0,7 \text{ mg/m}^2$ -re).
<i>3-as vagy magasabb fokozatú, nem-hematológiai toxicitások</i>	A Bortezomib Accord-terápiát addig fel kell függeszteni, amíg a toxicitás tünetei 1-es fokozatúra vagy a kiindulási értékre mérséklődnek. Majd a Bortezomib Accord újra kezdhető eggyel csökkentett ($1,3 \text{ mg/m}^2$ -ről 1 mg/m^2 -re vagy 1 mg/m^2 -ről $0,7 \text{ mg/m}^2$ -re) dózisszinten. A bortezomibbal összefüggő neuropathiás fájdalom és/vagy perifériás neuropathia esetén fel kell függeszteni és/vagy módosítani kell a Bortezomib Accord adagolását az 1. táblázatban leírtak szerint.

A melfalánnal és prednizzonnal kapcsolatos további információért olvassa el a megfelelő alkalmazási előírást.

Adagolás a myeloma multiplexben szenvedő, korábban nem kezelt, haemopoetikus őssejt-transzplantációra alkalmas betegeknél (indukciós kezelés)

Kombinált terápia dexametazonnal

A Bortezomib Accord beadása intravénás vagy subcutan injekcióban történik $1,3 \text{ mg/testfelület m}^2$ ajánlott dózisban, hetente kétszer két héten át, egy 21 napos kezelési ciklus 1., 4., 8. és a 11. napján. Ez a háromhetes időszak egy kezelési ciklus. A Bortezomib Accord egymást követő adagjai között legalább 72 órának kell eltelnie.

A dexametazont a Bortezomib Accord kezelési ciklus 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. és 11. napján alkalmazzák szájon át, 40 mg -os dózisban.

Ezzel a kombinált kezeléssel négy kezelési ciklust alkalmaznak.

Kombinált terápia talidomiddal és dexametazonnal

A Bortezomib Accord beadása intravénás vagy subcutan injekcióban történik 1,3 mg/testfelület m² ajánlott dózisban, hetente kétszer két héten át, egy 28 napos kezelési ciklus 1., 4., 8. és a 11. napján. Ez a négyhetes időszak egy kezelési ciklus. A Bortezomib Accord egymást követő adagjai között legalább 72 órának kell eltelnie.

A dexametazont szájon át, 40 mg-os dózisban a Bortezomib Accord kezelési ciklus 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. és 11. napján alkalmazzák.

A talidomidot szájon át, napi 50 mg-os dózisban alkalmazzák az 1–14. napon, és ha a beteg jól tolerálja, a dózist a 15–28. napon 100 mg-ra emelik, majd a második kezelési ciklustól tovább növelhetik napi 200 mg-ra (lásd 4. táblázat).

Ezzel a kombinált kezeléssel négy kezelési ciklust alkalmaznak. Javasolt, hogy a legalább részleges remissziót mutató betegek további 2 kezelési ciklust kapjanak.

4. táblázat: *Adagolás a myeloma multiplexben szenvedő, korábban nem kezelt, haemopoetikus őssejt-transzplantációra alkalmas betegeknek*

Bz+ Dx	1-4. ciklus			
	Hét	1	2	3
	Bz (1,3 mg/m ²)	1., 4. nap	8., 11. nap	kezelési szünet
	Dx 40 mg	1., 2., 3., 4. nap	8., 9., 10., 11. nap	-
Bz+T+Dx	1. ciklus			
	Hét	1	2	3
	Bz (1,3 mg/m ²)	1., 4. nap	8., 11. nap	kezelési szünet
	T 50 mg	naponta	naponta	-
	T 100 mg ^a	-	-	naponta
	Dx 40 mg	1., 2., 3., 4. nap	8., 9., 10., 11. nap	-
	2-4. ciklus ^b			
	Bz (1,3 mg/m ²)	1., 4. nap	8., 11. nap	kezelési szünet
	T 200 mg ^a	naponta	naponta	naponta
	Dx 40 mg	1., 2., 3., 4. nap	8., 9., 10., 11. nap	-

Bz= Bortezomib Accord; Dx=dexametazon; T=talidomid

^a Amennyiben a talidomid 50 mg-os dózist tolerálták, a dózist az első ciklus harmadik hetétől 100 mg-ra, illetve, ha a 100 mg-os dózist tolerálták, ezt a második ciklustól 200 mg-ra emelték.

^b 6 ciklusig adható olyan betegeknek, akik legalább részleges remissziót értek el a 4. ciklust követően.

Adagmódosítások a transzplantációra alkalmas betegeknek

A Bortezomib Accord adagmódosításai esetén a monoterápiára vonatkozó dózismódosítási ajánlásokat kell követni.

Továbbá, amikor a Bortezomib Accord-ot együtt adják más kemoterápiás gyógyszerekkel, toxicitás esetén ezen gyógyszerek alkalmazási előírásai ajánlásainak megfelelően meg kell fontolni az adagjaik megfelelő csökkentését is.

Adagolás a korábban nem kezelt köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeknek

Rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel és prednizzonnal kombinált kezelés (BzR-CAP)

A Bortezomib Accord beadása intravénás vagy subcutan injekcióban történik, az ajánlott adagja 1,3 mg/testfelület m² hetente két alkalommal, két héten át, az 1., 4., 8. és 11. napján, amit a 12-21. napokon egy 10 napos pihenési időszak követ. Ez a 3 hetes periódus egy kezelési ciklusnak felel meg. Hat bortezomib ciklus javasolt, bár azoknak a betegeknek, akiknél az első dokumentált válaszreakció a 6. ciklusban jelentkezik, két további bortezomib ciklus adható. A Bortezomib Accord egymást követő dózisa között legalább 72 órának el kell telnie.

Minden egyes bortezomib 3 hetes terápiás ciklus 1. napján az alábbi gyógyszerek kerülnek beadásra, intravénás infúzióként: rituximab 375 mg/m², ciklofoszfamid 750 mg/m² és doxorubicin 50 mg/m². Minden egyes bortezomib 3 hetes terápiás ciklus 1., 2., 3., 4. és 5. napján 100 mg/m² prednizon kerül beadásra, szájon át.

Dózismódosítás a korábban nem kezelt köpenysejtes lymphomában szenvedő betegek kezelése alatt

Egy új kezelési ciklus elkezdése előtt:

- A thrombocytaszám $\geq 100\ 000$ sejt/ μ l és az abszolút neutrophilszám (ANC) ≥ 1500 sejt/ μ l kell legyen.
- A thrombocytaszám $\geq 75\ 000$ sejt/ μ l kell legyen csontvelő-infiltráció vagy lienalis sequestratio esetén
- Hemoglobinszám ≥ 8 g/dl
- A nem hematológiai toxicitásoknak 1. fokozatúra vagy a kezelés előtti szintűre kell enyhülniük.

A bortezomib-kezelést bármilyen legalább 3. fokozatú, a bortezomibbal összefüggő nem hematológiai toxicitás (kivéve neuropathia) vagy legalább 3. fokozatú hematológiai toxicitás esetén abba kell hagyni (lásd még 4.4 pont). A dózismódosítást lásd alább, az 5. táblázatban.

Hematológiai toxicitás esetén, a helyi, standard gyakorlat szerint granulocita kolónia stimuláló faktorok adhatók. A kezelési ciklus ismételt késedelmes alkalmazása esetén meg kell fontolni a granulocita kolónia stimuláló faktorok profilaktikus adását. A thrombocytopenia kezelésére thrombocita transfúzió adása mérlegelendő, amikor arra klinikailag szükség van.

5. táblázat: Dózismódosítás a korábban nem kezelt köpenysejtes lymphomában szenvedő betegek kezelése alatt

Toxicitás	Az adagolás módosítása vagy késleltetése
<i>Hematológiai toxicitás</i>	
• ≥ 3. fokozatú neutropenia lázzal, több mint 7 napig tartó, 4. fokozatú neutropenia, a thrombocytaszám $< 10\ 000$ sejt/μl.	A Bortezomib Accord-kezelést legfeljebb 2 hétig szüneteltetni kell, amíg a beteg abszolút neutrophilszáma ≥ 750 sejt/μl, és a thrombocytaszáma $\geq 25\ 000$ sejt/μl. • Ha a Bortezomib Accord kihagyása után a toxicitás a fent meghatározott módon nem szűnik meg, akkor a Bortezomib Accord adását abba kell hagyni. • Ha a toxicitás megszűnik, azaz a beteg abszolút neutrophilszáma ≥ 750 sejt/μl, és a thrombocytaszáma $\geq 25\ 000$ sejt/μl, akkor a Bortezomib Accord adása egy dózisszinttel csökkentett adagban ($1,3\text{ mg/m}^2$-ről 1 mg/m^2-re vagy 1 mg/m^2-ről $0,7\text{ mg/m}^2$-re) újra elkezdhető.
• Ha a Bortezomib Accord adagolásának napján (minden ciklus 1. napját kivéve) a thrombocytaszám $< 25\ 000$ sejt/μl vagy az abszolút neutrophilszám < 750 sejt/μl,	akkor a Bortezomib Accord-kezelést ki kell hagyni.
<i>A Bortezomib Accord-dal összefüggőnek ítélt, ≥ 3 fokozatú nem hematológiai toxicitások</i>	A Bortezomib Accord-kezelést ki kell hagyni, amíg a toxicitási tünetek 2. fokozatúra vagy még jobbra nem enyhülnek. Ezután a Bortezomib Accord adása egy dózisszinttel csökkentett adagban ($1,3\text{ mg/m}^2$-ről 1 mg/m^2-re vagy 1 mg/m^2-ről $0,7\text{ mg/m}^2$-re) újra elkezdhető. A bortezomibbal összefüggő neuropathiás fájdalom és/vagy perifériás neuropathia esetén a Bortezomib Accord-ot az 1. táblázatban ismertetett módon ki kell hagyni vagy a dózist módosítani kell.

Emellett, amikor a bortezomibot más kemoterápiás gyógyszerekkel kombinációban adják, toxicitási események esetén ezen gyógyszerek dózisainak a saját Alkalmazási előírásukban szereplő ajánlások szerinti, megfelelő csökkentése mérlegelendő.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nincs arra utaló adat, hogy 65 évesnél idősebb, myeloma multiplexben vagy köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeken történő alkalmazáskor szükség lenne a dózis módosítására. Nincsenek vizsgálatok idős, myeloma multiplexben szenvedő, korábban nem kezelt, nagy dózisú kemoterápia mellett haemopoetikus őssejt-transzplantációra alkalmas betegeknek adott bortezomibbal. Következésképpen erre a betegcsoportra vonatkozó adagolási ajánlás nem adható. Korábban nem kezelt köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeken végzett klinikai vizsgálatban bortezomib expozícióban a 65-74 éves korcsoport, illetve a ≥ 75 éves betegek 42,9%-a, illetve 10,4%-a részesült. A ≥ 75 éves betegek kevésbé tolerálták a BzR-CAP és a R-CHOP kezelési rendeket (lásd 4.8 pont).

Májkárosodás

Enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeket a javasolt adaggal kell kezelni, az adag módosítása nem szükséges. A közepesen súlyos vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél a Bortezomib Accord-ot az első kezelési ciklusban injekciónként $0,7 \text{ mg/m}^2$ -re csökkentett adagban kell alkalmazni, majd a beteg tolerabilitása függvényében megfontolható az adag $1,0 \text{ mg/m}^2$ -re emelése vagy a dózis további, $0,5 \text{ mg/m}^2$ -re történő csökkentése (lásd 6. táblázat, és 4.4 és 5.2 pont).

6. táblázat: A Bortezomib Accord kezdő adagjának ajánlott módosítása májkárosodásban szenvedő betegeknél

A májkárosodás mértéke*	Bilirubinszint	SGOT- (AST-) szintek	A kezdő adag módosítása
Egyhe fokú	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	Nem szükséges
	$> 1,0 \times - 1,5 \times \text{ULN}$	Bármilyen	Nem szükséges
Közepesen súlyos fokú	$> 1,5 \times - 3 \times \text{ULN}$	Bármilyen	Az első terápiás ciklusban csökkentse a Bortezomib Accord adagot $0,7 \text{ mg/m}^2$ -re. A további ciklusokban a beteg tolerabilitásának függvényében mérlegelje az adag $1,0 \text{ mg/m}^2$ -re történő emelését vagy a dózis $0,5 \text{ mg/m}^2$ -re történő további csökkentését.
Súlyos fokú	$> 3 \times \text{ULN}$	Bármilyen	

Rövidítések: SGOT=szérum glutamát-oxálacetát transzamináz;

AST= aszpartát aminotranszferáz; ULN=a normál érték felső határa.

* A májkárosodás mértékét (enyhe, közepesen súlyos, súlyos) a NCI Organ Dysfunction Working Group májkárosodásra vonatkozó ajánlása alapján állapították meg.

Vesekárosodás

A bortezomib farmakokinetikája nem módosul enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance $[\text{CrCl}] > 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ezért adagmódosítás ilyen betegeknél nem szükséges. Nem ismert, hogy a bortezomib farmakokinetikája módosul-e súlyos vesekárosodásban szenvedő, nem dializált betegeknél ($\text{CrCl} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Mivel a dialízis csökkentheti a bortezomib koncentrációját, a Bortezomib Accord-ot a dialízis kezelés után kell alkalmazni (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A bortezomib biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták (lásd 5.1 és 5.2 pont). A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

A Bortezomib Accord 2,5 mg/ml oldatos injekció subcutan alkalmazásra való és hígítás után intravénásan is alkalmazható.

A Bortezomib Accord-ot más módokon nem szabad beadni. Az intrathecalis alkalmazás halált okozott.

Intravénás injekció

A Bortezomib Accord 2,5 mg/ml oldatos injekciót először 1 mg/ml-re kell hígítani (lásd 6.6 pont) és hígítás után az oldatot 3-5 másodperc alatt, perifériás vagy centrális intravénás kanülön keresztül, intravénás bólusz injekció formájában kell beadni. Ezt egy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciós öblítésnek kell követnie. A Bortezomib Accord egymást követő adagjai között legalább 72 órának kell eltelnie.

Subcutan injekció

A Bortezomib Accord 2,5 mg/ml oldatos injekciót subcutan a comb (jobb vagy bal) vagy a has (jobb vagy bal oldali) területébe adják. Az oldatot subcutan 45°-90°-os szögben kell beadni. Az injekció beadási helyét változtatni kell az egymást követő injekcióknál.

Amennyiben a Bortezomib Accord subcutan injekció beadását követően helyi reakció alakul ki az injekció beadási helyén, akkor kevésbé koncentrált Bortezomib Accord oldat adható subcutan (1 mg/ml a 2,5 mg/ml helyett) vagy ajánlott az intravénás injekcióra váltás.

Amikor a Bortezomib Accord más gyógyszerekkel kombinációban kerül alkalmazásra, olvassa el ezeknek a készítményeknek az Alkalmazási előírásában az alkalmazásra vonatkozó utasításokat.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, a bórral vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A tüdő akut, diffúz, infiltratív betegsége, illetve pericardium-betegség.

Amikor a Bortezomib Accord-ot más gyógyszerekkel kombináltan adják, a további ellenjavallatokat lásd e gyógyszerek alkalmazási előírásában.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Amikor a Bortezomib Accordot más gyógyszerekkel kombináltan adják, ezen további gyógyszerek alkalmazási előírásában található különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések megfontolandók a Bortezomib Accord-kezelés megkezdése előtt. A talidomid alkalmazása során különös figyelmet kell fordítani a terhességi tesztre és fogamzásgátlási intézkedések szükségessége (lásd 4.6 pont).

Intrathecalis alkalmazás

A bortezomib véletlen intrathecalis alkalmazása halálos kimenetelű eseteket eredményezett. A Bortezomib Accord 2,5 mg/ml oldatos injekció intravénásan vagy subcutan alkalmazható. A bortezomibot tilos intrathecalisan adni.

Gastrointestinalis toxicitás

A gastrointestinalis toxicitás, beleértve a hányingert, hasmenést, hányást és székrekedést, nagyon gyakori a bortezomib-kezelés során. Ileusos eseteket nem gyakran jelentettek (lásd 4.8 pont). Azokat a betegeket, akiknek székrekedésük van, fokozott megfigyelés alatt kell tartani.

Hematológiai toxicitás

A bortezomib-kezelés igen gyakran jár hematológiai toxicitással (thrombocytopenia, neutropenia és anaemia). A bortezomibbal kezelt, relapszusban lévő myeloma multiplexes betegekkal és a rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel és prednizzonnal kombinációban bortezomibbal (BzR-CAP) kezelt, korábban nem kezelt köpenysejtes lymphomában szenvedő betegekkal végzett vizsgálatokban az egyik leggyakoribb hematológiai toxicitás az átmeneti thrombocytopenia volt. A

thrombocytaszám a legalacsonyabb minden egyes Bortezomib Accord-kezelési ciklus 11. napján volt, és a következő ciklusra típusosan visszatért a kiindulási szintre. Nem volt jele kumulálódó thrombocytopeniának. A mért, átlagos legalacsonyabb thrombocytaszám körülbelül a kiindulási érték 40%-a volt a monoterápiával végzett myeloma multiplex vizsgálatokban, és 50%-a volt a köpenysejtes lymphoma vizsgálatban. Előrehaladott myelomában szenvedő betegeknél a thrombocytopenia súlyossága összefüggésben állt a kezelés előtti thrombocytaszámmal: a kezelés előtti <75 000/μl thrombocytaszám esetén 21 beteg 90%-ánál a vizsgálat során ≤25 000/μl-es thrombocytaszámot mértek, beleértve a betegek 14%-át, ahol a thrombocytaszám <10 000/μl volt. Ezzel ellentétben, amikor a kezelés előtti thrombocytaszám >75 000/μl volt a 309 beteg mindössze 14%-nál mértek ≤25 000/μl-es értéket a vizsgálat során.

A köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeknél (LYM-3002-vizsgálat) magasabb volt a ≥ 3. fokozatú thrombocytopenia előfordulási gyakorisága (56,7% versus 5,8%) a bortezomib terápiás csoportban (BzR-CAP), mint a Bortezomib Accord-dal nem kezelt csoportban (rituximab, ciklofoszamid, doxorubicin, vinkrisztin és prednizon [R-CHOP]). A két terápiás csoport az összes fokozatú vérzéses esemény (6,3% a BzR-CAP-csoportban és 5,0% az R-CHOP-csoportban), valamint a 3. és magasabb fokozatú vérzéses esemény (BzR-CAP: 4 beteg [1,7%]; R-CHOP: 3 beteg [1,2%]) teljes előfordulási gyakorisága tekintetében hasonló volt. A BzR-CAP-csoportban a betegek 22,5%-a kapott thrombocyta transzfúziót, szemben az R-CHOP-csoport betegeinek 2,9%-ával.

A bortezomib-kezeléssel összefüggésben gastrointestinalis és intracerebrális vérzésről számoltak be. Ezért a thrombocytaszámot minden egyes bortezomib dózist megelőzően monitorozni kell. A bortezomibterápiát fel kell függeszteni, ha a thrombocytaszám <25 000/μl, vagy melfalánál és prednizonnal történő kombináció esetén a thrombocytaszám ≤30 000/μl (lásd 4.2 pont). A terápiás előny/kockázat alapos mérlegelése szükséges különösképpen közepes fokú és súlyos thrombocytopenia, valamint vérzési kockázat esetén.

A bortezomibterápia folyamán gyakran el kell végezni a teljes vérkép (complete blood counts: CBC) és minőségi vérkép ellenőrzését, beleértve a thrombocytaszámot is. Thrombocyta transzfúzió adása mérlegelendő, amikor arra klinikailag szükség van (lásd 4.2 pont).

A köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeknél a ciklusok között reverzibilis tranziens neutropeniát észleltek, a kumulatív neutropeniára utaló bizonyíték nélkül. A neutrofilszám a legalacsonyabb minden egyes bortezomib-kezelési ciklus 11. napján volt, és a következő ciklusra típusosan visszatért a kiindulási szintre. A LYM-3002-vizsgálatban kolónia stimuláló faktor szupportív kezelést adtak a BzR-CAP-karon lévő betegek 78%-ának, és a R-CHOP-karon lévő betegek 61%-ának. Mivel a neutropeniás betegeknél emelkedett a fertőzések kockázata, monitorozni kell náluk a fertőzés okozta panaszokat és tüneteket, és azonnal kezelni kell azt. Hematológiai toxicitás esetén, a helyi, standard gyakorlat szerint granulocyta kolónia stimuláló faktorok adhatók. A kezelési ciklus ismételt késedelmes alkalmazása esetén meg kell fontolni a granulocyta kolónia stimuláló faktorok profilaktikus adását (lásd 4.2 pont).

Herpes zoster vírus reaktiváció

A bortezomibbal kezelt betegek esetében javasolt az antivirális profilaxis. A III. fázisú vizsgálatban a korábban nem kezelt myeloma multiplexben szenvedő betegeknél a herpes zoster reaktiváció összes előfordulása gyakoribb volt a bortezomib+melfalán+prednizon kezelt betegek körében, mint a melfalán+prednizon kezelt betegek között (sorrendben 14% versus 4%).

A köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeknél (LYM-3002-vizsgálat) a herpes zoster fertőzés előfordulási gyakorisága 6,7% volt a BzR-CAP-karon, és 1,2% volt a R-CHOP-karon (lásd 4.8 pont).

Hepatitis B vírus (HBV) reaktiválódás és fertőzés

Amikor rituximabot alkalmaznak a bortezomibbal kombinációban, akkor a kezelés elkezdése előtt a HBV fertőzés által veszélyeztetett betegeknél mindig HBV-szűrést kell végezni. A hepatitis B hordozóknál és azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében hepatitis B fertőzés szerepel, a rituximabbal kombinált bortezomib-kezelés ideje alatt és azt követően szorosan monitorozni kell az

aktív HBV-fertőzés klinikai és laboratóriumi tüneteit. Vírusellenes szerekkel végzett profilaxis mérlegelendő. További információkért olvassa el a rituximab Alkalmazási előírását.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)

Bortezomibbal kezelt betegnél a John Cunningham (JC) vírus fertőzéssel nem tisztázott ok-okozati összefüggésben álló, progresszív multifokális leukoencephalopathiához és halálhoz vezető, nagyon ritka eseteket jelentettek. A betegek, akiknél progresszív multifokális leukoencephalopathiát diagnosztizáltak, korábban vagy egyidejűleg immunszuppresszív kezelésben részesültek. A progresszív multifokális leukoencephalopathia eseteinek többségét az első bortezomib adagot követő 12 hónapon belül diagnosztizálták. A betegeknél a központi idegrendszeri eltérések differenciál diagnosztizálásának részeként rendszeres időközönként ellenőrizni kell a progresszív multifokális leukoencephalopathiára utaló minden új vagy súlyosbodó neurológiai panaszt vagy tünetet. A PML diagnosztizálásának gyanúja esetén a beteget progresszív multifokális leukoencephalopathiával foglalkozó szakorvoshoz kell irányítani, és a PML diagnózis megállapítására alkalmas vizsgálati eljárásokat kell kezdeményezni. A progresszív multifokális leukoencephalopathia diagnosztizálásának igazolása esetén a bortezomib-kezelést abba kell hagyni.

Perifériás neuropathia

A bortezomib-kezeléssel összefüggésben nagyon gyakori a perifériás neuropathia kialakulása, amely többnyire szenzoros típusú. Azonban jelentettek súlyos motoros neuropathiás eseteket szenzoros, perifériás neuropathiával vagy anélkül. A perifériás neuropathia előfordulási gyakorisága emelkedik a kezelés kezdetén, és az 5. ciklus során éri el maximumát.

A neuropathia olyan tüneteit, mint az égő érzés, hyperesthesia, hypaesthesia, paraesthesia, dyscomfort érzése, neuropathiás fájdalom vagy gyengeség, ajánlott különös figyelemmel kísérni.

A bortezomib intravénás és subcutan alkalmazását összehasonlító fázis III vizsgálatban a ≥ 2 -es súlyossági fokú perifériás neuropathia események előfordulási gyakorisága 24% volt a subcutan és 41% az intravénásan alkalmazott csoportban ($p = 0,0124$). A perifériás neuropathia ≥ 3 -as súlyossági foka fordult elő a subcutan csoport 6%-ánál míg az intravénás injekcióval kezelt csoport 16%-ánál ($p = 0,0264$). Az intravénásan alkalmazott bortezomibbal összefüggő perifériás neuropathia összes súlyossági fokának előfordulási gyakorisága az intravénás adagolás korábbi vizsgálataiban alacsonyabb volt mint az MMY-3021 vizsgálatban.

Azon betegeknél, akiken perifériás neuropathia alakult ki vagy meglévő neuropathiájuk rosszabbodott, neurológiai vizsgálatot kell végezni, és szükség lehet a bortezomib adag vagy az adagolási rend megváltoztatására vagy a subcutan alkalmazási módra váltásra (lásd 4.2 pont). A neuropathiát szupportív és egyéb terápiával kezelték.

Bortezomibbal kombinált, ismerten neuropathiával járó gyógyszerekkel (pl. talidomid) kezelt betegeknél a kezeléssel összefüggő neuropathia tüneteinek neurológia vizsgálatlal egybekötött korai és rendszeres monitorozása mérlegelendő, valamint szükség szerint meg kell fontolni az adag csökkentését vagy a kezelés megszakítását.

A perifériás neuropathián túlmenően az autonóm idegrendszerre kiterjedő, vegetatív neuropathia jelei is megmutatkozhatnak egyes mellékhatásokban, ilyen például a posturális hypotensio és a súlyos, ileusszal járó constipatio. A vegetatív neuropathiára és annak a nemkívánatos hatásokhoz való hozzájárulására vonatkozóan kevés a rendelkezésre álló adat.

Görcsrohamok

Nem gyakori esetekben jelentettek görcsrohamokat olyan betegeknél, akiknek kórelőzményében nem szerepelt görcsroham illetve epilepszia. A görcsroham bármilyen kockázatával rendelkező betegeknél fokozott odafigyelés szükséges.

Hypotensio

Bortezomib-kezelés kapcsán gyakran lép fel orthostaticus/posturalis hypotensio. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közép súlyos, és a kezelés során bármikor kialakulhat. Azoknál a betegeknél,

akiknél bortezomib (intravénásan alkalmazott) kezelés során orthostaticus hypotensio alakult ki, a bortezomib-kezelés előtt nem volt jele az orthostaticus hypotensiónak. A betegek többségénél az orthostaticus hypotensiót kezelni kellett. Az orthostaticus hypotensióban szenvedő betegek kis hányadánál ájulás is előfordult. Az orthostaticus/posturalis hypotensio nem közvetlenül a bortezomib bólusz infúzió beadásakor jelentkezik. Az esemény hatásmechanizmusa ismeretlen, bár legalábbis részben vegetatív neuropathiás hatásnak tulajdonítható. A vegetatív neuropathia összefüggésbe hozható a bortezomib-kezeléssel vagy a bortezomib súlyosbíthatja az olyan társbetegségeket, mint pl. neuropathia diabetica vagy amyloid neuropathia. Óvatosan kell eljárni olyan betegek kezelésekor, akiknél korábban ájulásos tünetek jelentkeztek, és ismertén hypotensiót okozó gyógyszeres kezelésben részesülnek, vagy akik dehidratálódtak az ismétlődő hányás vagy hasmenés miatt. Az orthostatikus/posturalis hypotensio kezelése kiterjedhet a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek adagjának megváltoztatására, rehidrációra, valamint mineralokortikoidok és/vagy szimpatomimetikumok alkalmazására. A beteg figyelmét fel kell hívni, hogy forduljon orvoshoz szédülés, ájulásérzés vagy ájulás esetén.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

Bortezomibot kapó betegek körében PRES eseteket jelentettek. A PRES egy ritka, gyakran reverzibilis, gyorsan kialakuló neurológiai állapot, ami jelentkezhethet görcsroham, hypertensio, fejfájás, letargia, zavartság, vakság valamint egyéb látási és neurológiai tünetek formájában. Agyi képalkotó eljárásokat, elsősorban mágneses rezonancia vizsgálatot (Magnetic Resonance Imaging, MRI) alkalmaznak a diagnózis megerősítésére. Azoknál a betegeknél, akiknél PRES jelentkezik, a bortezomib-kezelést abba kell hagyni.

Szívelégtelenség

Pangásos szívelégtelenség akut kialakulását vagy súlyosbodását és/vagy a balkamrai ejekciós frakció csökkenésének új megjelenését jelentették bortezomib-kezelés során. A folyadékretenció predisponáló tényező lehet a szívelégtelenség jeleinek és tüneteinek kialakulásában. Szívbetegség kockázata esetén vagy fennálló szívbetegségben a beteg fokozott ellenőrzése szükséges.

Electrocardiogram vizsgálatok

Klinikai vizsgálatok során, izolált esetekben a QT-intervallum megnyúlását észlelték, az okozati összefüggés nem tisztázott.

Tüdőbetegségek

Bortezomib-kezelésben részesülő betegeknél ritkán ismeretlen eredetű akut, diffúz, infiltratív tüdőbetegségről, mint pneumonitis, interstitiális pneumonia, tüdő-beszűrődés és akut respiratorikus distressz szindrómáról (ARDS) számoltak be (lásd 4.8 pont). Néhány eset fatális kimenetelű volt. A kezelést megelőzően mellkas-röntgen felvétel elkészítése ajánlott, ami a kezelés utáni esetleges tüdőelváltozások esetén a kiindulási állapot dokumentációjaként is szolgálhat.

Újonnan jelentkező vagy rosszabbodó pulmonális tünetek (pl. köhögés, dyspnoe) esetén a diagnosztikus értékelést azonnal el kell végezni, és a betegeket ennek megfelelően kezelni. A bortezomib-kezelés folytatása előtt az előny/kockázat arányt mérlegelni kell.

Egy klinikai vizsgálatban (2 közül) 2 beteg, akik nagy dózisú (2 g/m² naponta) citarabint kaptak folyamatos infúzióban 24 órán keresztül, daunorubicinnel és bortezomibbal együtt, akut myeloid leukemia relapszusa miatt, a kezelés elején ARDS-ben elhalálozott, és a vizsgálatot leállították. Ezért ez a specifikus kezelési séma, a folyamatos, 24 órán keresztül infúzióban, nagy dózisú (2 g/m² naponta) citarabinnal történő egyidejű alkalmazás nem ajánlott.

Vesekárosodás

Gyakoriak a vese szövődmények myeloma multiplexben szenvedő betegeken. Vesekárosodásban szenvedő betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Májkárosodás

A bortezomibot a máj enzimei metabolizálják. A közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek bortezomib-expozíciója emelkedett. Ezeket a betegeket a bortezomib csökkentett adagjaival kell kezelni és toxicitás szoros monitorozása mellett (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Hepatitisz reakciók

Ritkán májelégtelenségről számoltak be olyan betegek esetén, akiket egyidejűleg bortezomibbal és kísérő gyógyszerekkel kezeltek és súlyos társbetegségeik voltak. Egyes esetekben a májenzimek emelkedését, hyperbilirubinaemiát és hepatitist jelentettek. Ezek az elváltozások a bortezomib-kezelés abbahagyását követően reverzibilisek lehetnek (lásd 4.8 pont).

Tumor lysis szindróma

Mivel a bortezomib citotoxikus vegyület, és a malignus plazmasejtek és köpenysejtes lymphomasejtek gyors pusztulását okozhatja, a kezelés szövődeményeként tumor lysis szindróma alakulhat ki. A tumor lysis szindróma kockázata nagyobb azoknál a betegeknél, akiknek tumor tömege magas a kezelést megelőzően. Az ilyen betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani és különös gondossággal kezelni.

Gyógyszerek együttdadása

Fokozott megfigyelés alatt kell tartani a beteget, amennyiben a bortezomibot erős CYP3A4 gátlókkal együtt kapja. Óvatosan kell eljárni bortezomib és CYP3A4- vagy CYP2C19-szubsztrátok együttes adagolásakor (lásd 4.5 pont).

Orális antidiabetikumokat szedő betegeknél meg kell győződni arról, hogy a betegeknak normális a májfunkciójuk, és kezelésükkor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.5 pont).

Feltehetően immunkomplex-függő reakciók

Nem gyakran jelentettek potenciálisan immunkomplex-függő reakciókat, mint a szérumbetegség típusú reakciók, kiütéssel járó polyarthritis, proliferatív glomerulonephritis. Súlyos túlérzékenységi reakciók esetén a bortezomib-kezelést meg kell szakítani.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

In vitro vizsgálatok arra utalnak, hogy a bortezomib gyenge gátlója az alábbi citokróm P450 (CYP) izoenzimeknek: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 és 3A4. Mivel a CYP2D6 csak kismértékben (7%) vesz részt a bortezomib metabolizációjában, a CYP2D6 gyengén metabolizáló fenotípusa várhatóan nem befolyásolja lényegesen a bortezomib teljes diszpozícióját.

Egy gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálat adatai alapján értékelve a ketokonazol, egy erős CYP3A4-gátló hatását az (intravénásan alkalmazott) bortezomib farmakokinetikájára, tizenkét beteg adatai alapján azt találták, hogy az átlag bortezomib AUC 35%-kal emelkedett ($CI_{90\%}$ [1,032 – 1,772]). Így azokat a betegeket, akiket bortezomibbal és erős CYP3A4-gátlókkal (pl. ketokonazol, ritonavir) egyidejűleg kezelnek, gondosan kell ellenőrizni.

Egy gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálat adatai alapján, az omeprazol, egy erős CYP219-gátló hatását értékelve az (intravénásan alkalmazott) bortezomib farmakokinetikájára, tizenhét beteg adatai alapján nem mutattak ki a bortezomib farmakokinetikájára gyakorolt jelentős hatást.

Egy gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálat adatai alapján, értékelve a rifampicin, egy erős CYP3A4-induktor hatását az (intravénásan alkalmazott) bortezomib farmakokinetikájára, az átlag bortezomib AUC 45%-os csökkenését találták 6 beteg adatai alapján. Ezért a bortezomib egyidejű alkalmazása erős CYP3A4-induktorokkal (pl. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál és orbáncfű) nem ajánlott, mivel a hatásosság csökkenhet.

Ugyanazon gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálatban értékelve a dexametazon, egy gyengébb CYP3A4-induktor hatását a bortezomib farmakokinetikájára (intravénásan alkalmazott), 7 beteg adatai alapján nem mutattak ki a bortezomib farmakokinetikájára gyakorolt jelentős hatást.

A melfalán-prednizon kombináció bortezomib farmakokinetikájára (intravénásan alkalmazott) gyakorolt hatását értékelő gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálat a bortezomib átlag AUC 17%-os emelkedését mutatta 21 beteg adatai alapján. Ezt nem tekintik klinikailag jelentősnek.

A klinikai vizsgálatok során hypoglykaemiáról nem gyakran és hyperglykaemiáról gyakran számoltak be az orális antidiabetikumot szedő cukorbetegknél. Orális antidiabetikumot szedő betegeknek a bortezomib terápia során szükség lehet a vércukorszint gondos ellenőrzésére és az antidiabetikus gyógyszerelés módosítására.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A bortezomib genotoxikus potenciálja miatt (lásd 5.3 pont) a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk, és kerülniük kell a teherbeesést a Bortezomib Accord-kezelés alatt, és a kezelés befejezését követő 8 hónapban. A férfi betegeknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk, és azt kell nekik javasolni, hogy kerüljék a gyermeknemzést, amíg Bortezomib Accord-ot kapnak, valamint a kezelés befejezését követő 5 hónapban (lásd 5.3 pont).

Terhesség

A bortezomib terhesség alatti alkalmazása tekintetében nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. A bortezomib esetleges magzatkárosító hatása még nem kellően tisztázott.

Nem klinikai vizsgálatokban a bortezomib nem volt hatással patkányok és nyulak embrionális/foetalis fejlődésére az anyaállat által tolerált maximális dózisokban sem. Nem végeztek állatkísérleteket a bortezomibnak a parturitóra és a postnatalis fejlődésre kifejtett hatásainak megállapítására (lásd 5.3 pont). A bortezomib alkalmazása nem javallt terhesség alatt kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a bortezomib-kezelést. Amennyiben terhesség idején alkalmazzák a bortezomibot, vagy a gyógyszeres kezelés során a beteg teherbe esik, a beteget figyelmeztetni kell a potenciális magzatkárosító hatásra.

A talidomid az emberre nézve ismert teratogén hatású hatóanyag, amely súlyos és életveszélyes születési rendellenességeket okoz. A talidomid ellenjavallt terhesség alatt valamint fogamzóképes nők esetén, kivéve, ha a teljesülnek a talidomid terhesség megelőző program feltételei. A bortezomibbal kombinált talidomid-kezelést kapó betegeknek részt kell venniük a talidomid terhesség megelőző programjában. További információért olvassa el a talidomid alkalmazási előírását.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a bortezomib kiválasztódik-e az anyatejbe. Mivel az anyatejjel szoptatott csecsemők esetében nem zárható ki a bortezomibbal összefüggésbe hozható súlyos mellékhatások kialakulása, a bortezomib-kezelés ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Fertilitási vizsgálatokat nem végeztek a bortezomibbal (lásd 5.3 pont). A bortezomib genotoxikus potenciálja miatt (lásd 5.3 pont) a férfi betegek a hímivarsejtek konzerválásával kapcsolatban, a fogamzóképes nők pedig a petesejtek lefagyasztásával kapcsolatban kérjenek felvilágosítást a kezelés megkezdése előtt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A bortezomib közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A bortezomib nagyon gyakran fáradtságot, gyakran szédülést, nem gyakran syncopét és gyakran orthostaticus/posturalis hypotensiót vagy homályos látást okozhat. Ezért a betegeknek óvatosságnak kell lenniük gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésénél, és azt kell tanácsolni, hogy ne vezessenek gépjárművet vagy ne kezeljenek gépeket, ha ezeket a tüneteket tapasztalják (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A bortezomib-kezelés alatt nem gyakran jelentett súlyos mellékhatások a szívégtelenség, tumor-lysis szindróma, pulmonalis hypertonia, posterior reverzibilis encephalopathia szindróma, akut, diffúz, infiltratív tüdőbetegségek és ritkán vegetatív neuropathia. A bortezomib-kezelés alatt leggyakrabban jelentett mellékhatások a hányinger, hasmenés, székrekedés, hányás, fáradtság, láz, thrombocytopenia, anaemia, neutropenia, perifériás neuropathia (beleértve a szenzorost is), fejfájás, paraesthesia, étvágycsökkenés, dyspnoe, bőrkiütés, herpes zoster és myalgia.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Myeloma multiplex

A 7. táblázatban szereplő nemkívánatos hatások a vizsgálok véleménye szerint legalább lehetséges vagy valószínű összefüggésben voltak a bortezomibbal. Ezek a mellékhatások 5476 beteg egyesített adatán alapulnak, akik közül 3996-ot kezeltek 1,3 mg/m² bortezomibbal, és a 7. táblázat tartalmazza azokat.

Összesítve, a bortezomibot myeloma multiplex kezelésre 3974 beteg esetében alkalmazták.

A mellékhatások az alábbiak voltak szervrendszerek és előfordulási gyakoriság szerinti felosztásban. Az előfordulási gyakoriság definíciója: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000$ - $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a nemkívánatos hatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A 7. táblázat a MedDRA 14.1 változata alapján készült.

Tartalmazza a forgalomba hozatalt követő, a klinikai vizsgálatokban nem megfigyelt mellékhatásokat is.

7. táblázat: *Mellékhatások a klinikai vizsgálatokban bortezomibbal kezelt, myeloma multiplexben szenvedő betegeknél és az összes, forgalmazás megkezdését követően megismert mellékhatás, indikációtól függetlenül[#]*

Szervezetben belüli osztály	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	gyakori	herpes zoster (beleértve: disszeminált és ophthalmicus formák), pneumonia*, herpes simplex*, gombás fertőzés*
	nem gyakori	fertőzés*, bakteriális fertőzés*, vírusfertőzés*, sepsis (beleértve: septicus shock)*, bronchopneumonia, herpes vírus okozta fertőzés*, meningoencephalitis herpetica [#] , bacteriaemia (beleértve: Staphylococcus), hordeolum, influenza, cellulitis, eszköz alkalmazásával összefüggésbe hozható fertőzés, bőrfertőzés*, fülfertőzés*, Staphylococcus fertőzés, fogfertőzés*
	ritka	meningitis (beleértve: bakteriális), Epstein-Barr vírus okozta fertőzés, herpes genitalis, tonsillitis, mastoiditis, vírusfertőzést követő fáradtság szindróma
Jó- és rosszindulatú daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	ritka	rosszindulatú daganat, plazmasejtes leukaemia, vesesejtes carcinoma, terime, mycosis fungoides, jóindulatú daganat*
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	thrombocytopenia*, neutropenia*, anaemia*
	gyakori	leukopenia*, lymphopenia*
	nem gyakori	pancytopenia*, lázas neutropenia, coagulopathia*, leukocytosis*, lymphadenopathia, haemolyticus anaemia [#]

	ritka	disseminált intravasculáris coagulatio, thrombocytosis*, hiperviszkozitás szindróma, thrombocyta betegségek kmn., thromboticus microangiopathia (beleértve a thrombocytopeniás purpurát is) #, vérképzőszervi betegségek kmn., haemorrhagias diathesis, lymphocytás infiltratio
Immunrendszeri betegségek és tünetek	nem gyakori	angioedema#, túlérzékenység*
	ritka	anaphylaxiás shock, amyloidosis, III-as típusú immunkomplex mediálta reakció
Endokrin betegségek és tünetek	nem gyakori	Cushing-szindróma*, hyperthyreoidismus*, elégtelen antidiuretikus hormon (ADH) elválasztás
	ritka	hypothyreoidismus
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	nagyon gyakori	étvágycsökkenés
	gyakori	dehydratio, hypokalaemia*, hyponatraemia*, kóros vércukorszint*, hypocalcaemia*, enzim eltérések*
	nem gyakori	tumor lysis szindróma, növekedési zavar*, hypomagnesaemia*, hypophosphataemia*, hyperkalaemia*, hypercalcaemia*, hypernatraemia*, kóros húgysavszint*, diabetes mellitus*, folyadék retenció
	ritka	hypermagnesaemia*, acidosis, elektrolit-háztartás egyensúlyzavara*, folyadék túlterhelés, hypochloraemia*, hypovolaemia, hyperchloraemia*, hyperphosphataemia*, metabolikus zavarok, B-vitamin komplex hiánya, B ₁₂ -vitaminhiány, köszvény, étvágy-növekedés, alkoholintolerancia
Pszichiátriai kórképek	gyakori	hangulatzavarok és betegségek*, szorongásos zavar*, alvászavarok és alvászavarok*
	nem gyakori	mentális betegségek*, hallucináció*, pszichotikus megbetegedések*, zavartság*, nyugtalanság
	ritka	öngyilkossági gondolatok*, alkalmazkodási zavar, delirium, csökkent libido
Idegrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	neuropathiák*, peripherias szenzoros neuropathia, dysaesthesia*, neuralgia*,
	gyakori	motoros neuropathia*, eszméletvesztés (beleértve: syncope), szédülés*, dysgeusia*, letargia, fejfájás*
	nem gyakori	tremor, perifériás szenzomotoros neuropathia, dyskinesia*, kisagyi koordináció és egyensúly betegségei*, memória elvesztése (kivéve: dementia)*, encephalopathia*, posterior reverzibilis encephalopathia syndroma#, neurotoxicitas, görcsroham betegségek*, herpes vírus okozta fertőzést követő neuralgia, beszédzavarok*, „nyugtalan-láb” szindróma, migrén, isiász, figyelemzavar, kóros reflexek*, parosmia
	ritka	agyvérzés*, intracranialis haemorrhagia (beleértve: subarachnoideális vérzés)*, agyödéma, tranziens ischaemias attack, kóma, vegetatív idegrendszer zavarai, vegetatív neuropathia, agyidegek bénulása*, paralysis*, paresis*, presyncope, agytörzsi szindrómák, cerebrovascularis betegség, ideggyök lézió, pszichomotoros hiperaktivitás, gerincvelő-kompresszió, kognitív zavar kmn., motoros dysfunctio, idegrendszeri betegségek kmn., radiculitis, nyáladzás, hypotonia, Guillain-Barré-szindróma#, demielinizációs polyneuropathia#
	gyakori	szemduzzanat*, abnormális látás*, conjunctivitis*

Szembetegségek és szemészeti tünetek	nem gyakori	szem bevérvése*, szemhéjfertőzés*, szemgyulladás*, jégárpa [#] , blepharitis [#] , diplopia, száraz szem*, szemirritáció*, szemfájdalom, fokozott könnyelválasztás, szem váladékképződés
	ritka	cornea sérülése*, exophthalmia, retinitis, scotoma, szembetegségek (beleértve: szemhéjak) kmn., szerzett könnymirigygyulladás, photophobia, photopsia, opticus neuropathia [#] , látáskárosodás különböző fokozatai (vakságig)*
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	gyakori	vertigo*
	nem gyakori	dysacusis (beleértve: tinnitus)*, halláskárosodás (süketségig és azt is beleértve), fül diszkomfort*
	ritka	fülvérzés, vestibularis neuronitis, fülbetegségek kmn.
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	nem gyakori	szív tamponad [#] , keringés- és légzésleállás*, cardialis fibrillatio (beleértve: atrialis), szívelégtelenség (beleértve bal és jobb kamrai)*, arrhythmia*, tachycardia*, palpitatio, angina pectoris, pericarditis (beleértve pericardialis folyadékgyülem)*, cardiomyopathia*, ventricularis dysfunctio*, bradycardia
	ritka	pitvarlebegés, myocardialis infarctus*, atrioventricularis block*, cardiovascularis betegségek (beleértve: cardiogen shock), Torsade de pointes, instabil angina, szívbillentyű betegség*, koszorúér-elégtelenség, sinus block
Érbetegségek és tünetek	gyakori	hypotensio*, orthostaticus hypotensio, hypertensio*
	nem gyakori	cerebrovascularis események [#] , mélyvénás thrombosis*, haemorrhagia*, thrombophlebitis (beleértve: felületes), keringés összeomlása (beleértve: hypovolaemiás shock), phlebitis, kipurulás*, haematoma (beleértve: perirenalis)*, gyenge perifériás keringés*, vasculitis, hyperaemia (beleértve: ocularis is)*
	ritka	perifériás embolia, lymphoedema, sápadtság, erythromelalgia, vasodilatatio, véna elszíneződés, vénás elégtelenség
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	gyakori	dyspnoe*, epistaxis, felső/alsó légúti fertőzés*, köhögés*
	nem gyakori	tüdőembólia, pleuralis folyadékgyülem, tüdőödéma (beleértve: akut), pulmonalis alveolaris vérzés [#] , bronchospasmus, krónikus obstruktív tüdőbetegség*, hypoxaemia*, légúti pangás*, hypoxia, pleuritis*, csuklás, rhinorrhoea, dysphonia, zihálás
	ritka	légzési elégtelenség, akut respiratoricus distress szindróma (ARDS), apnoe, pneumothorax, atelectasia, pulmonalis hypertensio, haemoptysis, hyperventilatio, orthopnoe, pneumonitis, respiratorikus alkalosis, tachypnoe, pulmonalis fibrosis, bronchialis betegségek*, hypocapnia*, intersticiális tüdőbetegség, infiltratív tüdőbetegség, szorítóérzés a torokban, torokszárazság, fokozott felső légúti szekréció, torokirritáció, felső légúti köhögés szindróma
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	hányinger és hányás tünetei*, diarrhoea*, constipatio,
	gyakori	gastrointestinalis vérzés (beleértve: mucosalis)*, dyspepsia, stomatitis*, abdominalis distensio, oropharyngealis fájdalom*, abdominalis fájdalom (beleértve: gastrointestinalis- és lép fájdalom)*, szájbetegségek*, flatulencia

	nem gyakori	pancreatitis (beleértve: krónikus)*, haematemesis, ajaködéma*, gastrointestinalis obstructio (beleértve: vékonybél obstructio, ileus)*, abdominalis discomfort érzés, szájnyálkahártya fekélyek*, enteritis*, gastritis*, fogínyvérzés, gastro-oesophagealis reflux betegség*, colitis (beleértve: <i>Clostridium difficile</i> fertőzés)*, ischaemiás colitis#, gastrointestinalis gyulladás*, dysphagia, irritábilis bélszindróma, gastrointestinalis betegség kmn, bevont nyelv, gastrointestinalis motilitás zavara*, nyálmirigyek betegsége*
	ritka	akut pancreatitis, peritonitis*, nyelvödéma*, ascites, oesophagitis, ascites, cheilitis, széklet inkontinencia, tónustalan anális záróizom, faecaloma*, gastrointestinalis fekély perforatio*, gingiva hypertrophia, megacolon, rectalis váladékozás, oropharyngealis hólyagok*, ajkak fájdalma, periodontitis, anális fissura, székelési szokások megváltozása, proctalgia, rendellenes széklet
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	gyakori	kóros májenzimértékek*
	nem gyakori	hepatotoxicitás (beleértve: májbetegségek), hepatitis*, cholestasis
	ritka	májelégtelenség, hepatomegalia, Budd-Chiari szindróma, citomegalovírus hepatitis, hepatikus haemorrhagia, cholelithiasis
A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei	gyakori	bőrkiütés* pruritus*, erythema, száraz bőr
	nem gyakori	erythema multiforme, urticaria, akut és lázzal járó neutrophiliás dermatosis, toxikus bőrkiütések, toxikus epidermalis necrolysis#, Stevens-Johnson-szindróma#, dermatitis*, hajelváltozások*, petechia, ecchymosis, bőrlézió, purpura, bőr terime*, psoriasis, hyperhidrosis, éjszakai izzadás, decubitus fekély#, acne*, hólyagok*, pigmentációs zavarok*
	ritka	bőrreakciók, Jessner-féle lymphocytás infiltratio, palmo-plantaris erythrodisaesthesia szindróma, subcutan haemorrhagia, livedo reticularis, a bőr induratiója, papulák, fényérzékenységi reakciók, seborrhoea, hideg veríték, bőrbetegségek kmn, erythrosis, bőr fekély, köröm rendellenesség
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	nagyon gyakori	vázizomrendszeri fájdalom*
	gyakori	izomgörcsök*, végtag fájdalom, izomgyengeség
	nem gyakori	izomrángás, ízületi duzzanat, arthritis*, ízületi merevség, myopathiák*, elnehezedés érzet
	ritka	rhabdomyolysis, temporomandibularis ízület szindróma, fistula, ízületi folyadékgyülem, állkapocs fájdalom, csontbetegségek, musculoskeletalis és kötőszövet fertőzések és gyulladások*, synovialis cysta
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	gyakori	vesekárosodás*
	nem gyakori	akut veseelégtelenség, krónikus veseelégtelenség*, húgyúti fertőzés*, húgyúti jelek és tünetek*, haematuria*, vizeletretenció, vizeletürítési zavarok*, proteinuria, azotaemia, oliguria*, pollakisuria
	ritka	húgyhólyag irritáció
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	nem gyakori	vaginalis haemorrhagia, genitális fájdalom*, erectilis dysfunctio
	ritka	testicularis zavarok*, prostatitis, nők emlőbetegsége, mellékhere nyomásérzékenysége, epididymitis, ágyékfájdalom, vulva ulceratio

Veleszületett, örökletes és genetikai rendellenességek	ritka	aplasia, gastrointestinalis malformatio, ichthyosis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	nagyon gyakori	pyrexia*, fáradtság érzet, asthenia
	gyakori	oedema (beleértve: perifériás), hidegrázás, fájdalom*, rossz közérzet*
	nem gyakori	általános egészségi állapot romlása*, arcödéma*, reakció az injekció beadási helyén*, nyálkahártya betegségek*, mellkasi fájdalom, járászavar, hidegérzet, extravasatio*, katéter alkalmazásával összefüggésbe hozható szövődmények*, szomjúság megváltozása*, mellkasi diszkomfort érzés, megváltozott testhőmérséklet érzése*, fájdalom az injekció beadási helyén*
	ritka	halál (beleértve: hirtelen), több szerv elégtelensége, vérzés az injekció beadási helyén*, hernia (beleértve: hiatus hernia)*, elhúzódó sebgyógyulás*, gyulladás, phlebitis az injekció beadási helyén*, nyomásérzékenység, fekély, irritabilitás, nem kardiális eredetű mellkasi fájdalom, fájdalom a katéter alkalmazási helyén, idegentest érzés
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	gyakori	testsúlycsökkenés
	nem gyakori	hyperbilirubinaemia*, kóros fehérje kiértékelések*, testsúlynövekedés, kóros vérvizsgálat*, emelkedett C-reaktív protein-szint
	ritka	kóros vérgázértékek*, electrokardiogram eltérések (beleértve megnyúlt QT)*, kóros Nemzetközi Normalizációs Ráta*, csökkent gyomor pH, fokozott thrombocytá aggregáció, emelkedett troponin I-érték, vírusmeghatározás és szerológia*, kóros vizeletvizsgálat*
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	nem gyakori	elesés, contusio
	ritka	transzfúzióval kapcsolatos reakció, törések*, fokozott izomtónus*, arc sérülése, ízületek sérülése*, égések, laceratio, beavatkozással kapcsolatos fájdalom, besugárzással összefüggő sérülések*
Sebészeti és egyéb orvosi beavatkozások és eljárások	ritka	macrophag activatio

kmn = közelebből meg nem határozott.

* egynél több preferált MedDRA kifejezés összevonva.

A forgalmazás megkezdését követően megismert mellékhatások, indikációtól függetlenül.

Köpenysejtes lymphoma (MCL)

A bortezomib biztonságossági profilja 240, rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel és prednizonnal kombinált, 1,3 mg/m²-es javasolt adagban adott bortezomibbal (BzR-CAP) kezelt betegnél, valamint 242, rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel, vinkrisztinnel és prednizonnal [R-CHOP] kezelt betegnél viszonylag konzisztens volt a myeloma multiplexes betegeknél megfigyelttel, a fő különbségek alább vannak leírva. A kombinált kezelés (BzR-CAP) alkalmazásával összefüggő, további azonosított, gyógyszer okozta mellékhatás volt a hepatitis B fertőzés (< 1%) és a myocardialis ischaemia (1,3%). Ezeknek az eseményeknek a két terápiás kar közötti hasonló előfordulási gyakorisága arra utal, hogy ezek a gyógyszer okozta mellékhatások nem tulajdoníthatók csak a bortezomibnak. A myeloma multiplex vizsgálatokban résztvevő betegekhez képest a köpenysejtes lymphomában szenvedő betegpopulációban észlelt, figyelemre méltó különbség volt a hematológiai mellékhatások (neutropenia, thrombocytopenia, leukopenia, anaemia, lymphopenia), a perifériás szenzoros neuropathia, a hypertonia, a láz, a pneumonia, a stomatitis és a haj betegségek $\geq 5\%$ -kal magasabb előfordulási gyakorisága.

Azok a gyógyszer okozta mellékhatások, melyeknek az előfordulási gyakorisága $\geq 1\%$, amelyeknek hasonló vagy magasabb az előfordulási gyakorisága a BzR-CAP-karon, és legalább lehetséges vagy valószínű oki összefüggésben vannak a BzR-CAP-kar összetevőivel, az alábbi, 8. táblázatban kerülnek felsorolásra. Azokat a BzR-CAP-karon azonosított gyógyszer okozta mellékhatásokat is tartalmazza, amelyeket a vizsgálatot végzők a myeloma multiplexben végzett vizsgálatokból származó korábbi adatok alapján legalább lehetségesen vagy valószínűleg oki összefüggésben lévőnek tartottak a bortezomibbal.

A mellékhatások az alábbiakban szervrendszeri kategóriáinként és gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A 8. táblázat a MedDRA 16. verziójának felhasználásával készült.

8. táblázat Egy klinikai vizsgálatban BzR-CAP-pal kezelt, köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeknel észlelt mellékhatások

Szervrendszeri kategóriák	Előfordulási gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nagyon gyakori	pneumonia*
	Gyakori	sepsis (beleértve a septicus shockot is)*, herpes zoster (beleértve a disszemináltat és ophthalmicus is), herpes vírus fertőzés*, bakteriális fertőzések*, felső/alsó légúti fertőzés*, gombák okozta fertőzés*, herpes simplex*
	Nem gyakori	hepatitis B, fertőzés*, bronchopneumonia
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	thrombocytopenia*, lázas neutropenia, neutropenia*, leukopenia*, anaemia*, lymphopenia*
	Nem gyakori	pancytopenia*
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	túlérzékenység*
	Nem gyakori	anaphylaxiás reakció
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	csökkent étvágy
	Gyakori	hypokalaemia*, kóros vércukorszint*, hyponatraemia*, diabetes mellitus*, folyadékretenció
	Nem gyakori	tumor lysis szindróma
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	alvászavarok és alvási problémák*
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	perifériás szenzoros neuropathia, dysaesthesia*, neuralgia*
	Gyakori	neuropathiák*, motoros neuropathia*, tudatvesztés (beleértve az ájulást is), encephalopathia*, perifériás sensomotoros neuropathia, szédülés*, dysgeusia*, vegetatív neuropathia
	Nem gyakori	a vegetatív idegrendszeri egyensúlyzavar
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	kóros látás*
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori	dysacusis (beleértve a tinnitust is)*
	Nem gyakori	vertigo*, halláskárosodás (akár a sükettségig fokozódót is beleértve)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	cardialis fibrillatio (beleértve a pitvarfibrillatiót is), arrhythmia*, szívelégtelenség (beleértve a bal- és a jobb kamrait is)*, myocardialis ischaemia, ventricularis dysfunctio*
	Nem gyakori	cardiovascularis kórképek (beleértve a cardiogen shockot is)

Érbetegségek és tünetek	Gyakori	hypertonia*, hypotonia*, orthostaticus hypotonia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	dyspnoe*, köhögés*, csuklás
	Nem gyakori	akut respiratoricus distress szindróma, pulmonalis embolia, pneumonitis, pulmonalis hypertonia, pulmonalis oedema (beleértve az akut is)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	hányinger és hányás tünetei*, diarrhoea*, stomatitis*, székrekedés
	Gyakori	gastrointestinalis vérzés (beleértve a mucosalisat is)*, hasi distensio, dyspepsia, oropharyngealis fájdalom*, gastritis*, oralis fekélyképződés*, hasi diszkomfort, dysphagia, gastrointestinalis gyulladás*, hasi fájdalom (beleértve a gastrointestinalis és splenicus fájdalmat is)*, szájbetegség*
	Nem gyakori	colitis (beleértve a clostridium difficile colitist is)*
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	hepatotoxicitás (beleértve a májbetegséget is)
	Nem gyakori	májelégtelenség
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	haj betegség*
	Gyakori	pruritus*, dermatitis*, bőrkiütés*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	izomspasmus*, musculoskeletalis fájdalom*, végtagfájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	húgyúti fertőzés*
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	láz*, fáradtság, gyengeség
	Gyakori	oedema (beleértve a perifériásat is), hidegrázás, reakció az injekció helyén*, rossz közérzet*
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	hyperbilirubinaemia*, kóros protein vizsgálati eredmények*, testtömeg-csökkenés, testtömeg-növekedés

*Több mint egy MedDRA preferált szakkifejezés összefoglalása.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Herpes zoster vírus reaktiváció

Myeloma multiplex

A betegek 26%-a részesült antivirális profilaxisban a Bz+M+P-karon. A Bz+M+P kezelési csoportba tartozó betegek körében a herpes zoster előfordulása 17%-os volt azok között, akik nem részesültek antivirális profilaxisban, szemben az antivirális profilaxisban részesültek közötti 3%-kal.

Köpenysejtes lymphoma

Vírusellenes profilaxist alkalmaztak a BzR-CAP-kar 240 betege közül 137-nél (57%). A herpes zoster előfordulási gyakorisága a BzR-CAP-kar betegeinél 10,7% volt azoknál a betegeknél, akiknek nem adtak vírusellenes profilaxist, szemben az antivirális profilaxisban részesült betegeknél észlelt 3,6%-kal (lásd 4.4 pont).

Hepatitis B vírus (HBV) reaktiváció és fertőzés

Köpenysejtes lymphoma

A bortezomib nélküli kezelést (rituximab, ciklofoszfamid, doxorubicin, vinkrisztin és prednizon) kapó betegek körében 0,8% (n = 2), míg a rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnal és prednizzonnal kombinációban adott bortezomib (BzR-CAP) kezelést kapó betegek körében 0,4% (n = 1) volt a végzetes kimenetelű HBV-fertőzés gyakorisága. A hepatitis B fertőzések teljes előfordulási gyakorisága a BzR-CAP-pal vagy R-CHOP-pal kezelt betegeknél hasonló volt (sorrendben 0,8% vs 1,2%).

Perifériás neuropátia kombinált kezelés esetén

Myeloma multiplex

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a bortezomibot indukciós terápiaként dexametazonnal (IFM-2005-01 vizsgálat), valamint talidomiddal és dexametazonnal (MMY-3010 vizsgálat) kombináltan alkalmazták, a kombinált kezelés során a perifériás neuropathia előfordulását az alábbi táblázat mutatja be:

9. táblázat: A perifériás neuropathia incidenciája az indukciós kezelés alatt a toxicitás mértéke és a perifériás neuropathia miatt megszakított kezelés száma szerint

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (n = 239)	BzDx (n = 239)	TDx (n = 126)	BzTDx (n = 130)
PN incidenciája (%)				
PN minden súlyossági foka	3	15	12	45
≥ 2-es súlyossági fokú PN	1	10	2	31
≥ 3-as súlyossági fokú PN	< 1	5	0	5
kezelés megszakítása PN miatt (%)	< 1	2	1	5

VDDx=vinkrisztin, doxorubicin, dexametazon; BzDx=bortezomib, dexametazon; TDx=talidomid, dexametazon;

BzTDx=bortezomib, talidomid, dexametazon; PN=perifériás neuropathia

Megjegyzés: perifériás neuropathia magában foglalja: perifériás neuropathia, motoros perifériás neuropathia, perifériás szenzoros neuropathia és polyneuropathia meghatározásait.

Köpenysejtes lymphoma

A LYM-3002-vizsgálatban, amelyben rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnal és prednizzonnal kombinált bortezomib-kezelést (R-CAP) adtak a kombinált rezsim melletti perifériás neuropathia előfordulási gyakoriságát az alábbi táblázat mutatja.

10. táblázat: A perifériás neuropathia előfordulási gyakorisága a LYM-3002-vizsgálatban, toxicitásonként és a kezelés perifériás neuropathia miatti abbahagyása

	BzR-CAP (N = 240)	R-CHOP (N = 242)
A PN incidenciája (%)		
Összes fokozatú PN	30	29
≥ 2. fokozatú PN	18	9
≥ 3. fokozatú PN	8	4
A kezelés PN miatti abbahagyása (%)	2	< 1

BzR-CAP = Bortezomib, rituximab, ciklofoszfamid, doxorubicin és prednizon; R-CHOP = rituximab, ciklofoszfamid, doxorubicin, vinkrisztin és prednizon; PN = perifériás neuropathia

A perifériás neuropathia a következő preferált szakkifejezéseket tartalmazza: perifériás szenzoros neuropathia, perifériás neuropathia, perifériás motoros neuropathia és perifériás szenzomotoros neuropathia.

Idős, köpenysejtes lymphomában szenvedő betegek

A BzR-CAP kezelésben részesülő betegek 42,9%-a volt 65-74 éves, és 10,4%-a volt ≥ 75 éves. A ≥ 75 éves betegek kevésbé tolerálták a BzR-CAP és a R-CHOP kezelési rendeket, a súlyos mellékhatások gyakorisága 68% volt a BzR-CAP, illetve 42% volt az R-CHOP kezelést kapók körében.

A biztonságossági profil jelentős különbségei a bortezomibot monoterápiaként intravénás, illetve subcutan alkalmazásakor

A III. fázisú vizsgálatban bortezomibot subcutan kapó betegeket összehasonlítva intravénásan kapó betegekkal, a kezeléssel összefüggő mellékhatások - amelyek toxicitás szempontjából 3-as vagy magasabb súlyossági fokúak voltak - összesített előfordulási gyakorisága 13%-kal, a bortezomib-kezelést abbahagyók aránya 5%-kal volt alacsonyabb. A subcutan csoportban az intravénás csoporthoz képest az összesített előfordulási gyakoriság 12%-15%-kal alacsonyabb volt: diarrhoea, gastrointestinalis és hasi fájdalom, asthenias állapotok, felső légúti fertőzések és perifériás neuropathiák. Továbbá subcutan csoportban az intravénás csoporthoz képest a 3-as vagy magasabb súlyossági fokú perifériás neuropathiák előfordulási gyakorisága 10%-kal, a perifériás neuropathia miatti kezelés megszakítás előfordulási aránya 8%-kal volt alacsonyabb.

A subcutan alkalmazás miatt a betegek 6%-ánál lépett fel helyi reakció, többségében bőrvörösség. Az esetek átlagosan 6 nap alatt szüntek meg, két betegnél az adag módosítására volt szükség. Két (1%) betegnél lépett fel súlyos reakció, 1 esetben pruritus és 1 esetben bőrvörösség.

A kezelés alatti halálozás incidenciája 5% volt a subcutan és 7% az intravénásan alkalmazók körében. A betegség progressziója miatti halálozás incidenciája 18% volt a subcutan és 9% az intravénás csoportban.

Myeloma multiplexben szenvedő, visszaeső betegek ismételt kezelése

Egy vizsgálatban, amelyben 130, myeloma multiplexben szenvedő, visszaeső olyan betegnél alkalmazták a megismételt bortezomib-kezelést, akik korábban legalább részlegesen reagáltak a bortezomibot is tartalmazó kezelésre, a betegek legalább 25%-ánál előforduló, valamennyi súlyossági osztályban megfigyelt leggyakoribb mellékhatás: thrombocytopenia (55%), neuropathia (40%), anaemia (37%), hasmenés (35%) és constipatio (28%) volt. Perifériás neuropathiát minden súlyossági fokban, illetve ≥ 3 súlyossági fokban a betegek 40%-ánál, illetve 8,5%-ánál figyeltek meg.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges és feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az ajánlott dózis több mint kétszeres adagja akut, halálos kimenetelű szimptomás hypotensiót és thrombocytopeniát okozott. Lásd az 5.3 pontban a preklinikai kardiovaszkuláris biztonsági farmakológiai vizsgálatok fejezetet.

A bortezomib túladagolás specifikus antidotuma nem ismert. Túladagolás esetén beteg vitális paramétereit monitorozni kell, és szükség esetén szupportív kezelést kell nyújtani a megfelelő vérnyomás (folyadékpótlás, vérnyomásemelő és/vagy inotrop hatású szerek adása) és a normál testhőmérséklet fenntartása érdekében (lásd 4.2 és 4.4 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, egyéb daganatellenes szerek, ATC kód: L01XG01.

Hatásmechanizmus

A bortezomib proteaszóma inhibitor, amelyet speciálisan az emlős sejtekben jelen lévő 26S proteaszóma kimotripszinszerű aktivitásának gátlására fejlesztettek ki. A 26S proteaszóma egy nagyméretű fehérje-komplex, amely lebontja azokat a fehérjéket, amelyekhez ubikvitin kötődött. Az ubikvitin-proteaszóma reakcióút esszenciális szerepet játszik a specifikus fehérjék ciklusának szabályozásában, ezáltal a sejteken belüli homeostasis fenntartásában. A 26S proteaszóma gátlása

megakadályozza ezt a célzott proteolysist és befolyásolja a sejten belüli többszörös jel sorozatot, ami végső soron a daganatsejt pusztulásához vezet.

A bortezomib nagyfokú szelektivitást mutat a proteaszóma iránt. 10 µM koncentrációnál a bortezomib nem gátolja a nagyszámú, különféle vizsgált receptort és proteáz enzimet, és 1500-szor nagyobb aktivitást mutat a proteaszóma iránt, mint a soron következő preferált enzim iránt. A proteaszóma-gátlás kinetikáját *in vitro* vizsgálva kimutatták, hogy a bortezomib a proteaszómáról 20 perces felezési idővel ($t_{1/2}$) disszociál, így bebizonyosodott, hogy a bortezomib reverzibilisen gátolja a proteaszómát.

A bortezomib mediált proteaszóma gátlás sokféle módon befolyásolja a daganatsejteket, a teljesség igénye nélkül ideértve a regulációs fehérjék megváltoztatását, amelyek szabályozzák a sejtciklust és a nuclearis faktor kappa B (NF-κB) aktivációt. A proteaszóma gátlása leállítja a sejtciklust és apoptosishoz vezet. Az NF-κB egy transzkripciós faktor, amelynek aktivációja a tumorgenesisben több szempontból is jelentős, beleértve a sejtek növekedését és túlélését, az angiogenezist, a sejt-sejt kölcsönhatásokat és a metastasis képződést. Myeloma esetén a bortezomib a myeloma sejteknek azt a képességét befolyásolja, hogy kölcsönhatásba tudnak lépni a csontvelő mikrokörnyezetével.

Kísérletekben igazolták, hogy a bortezomib citotoxikus hatást fejt ki különböző típusú tumor sejtekre, és hogy a daganatsejtek érzékenyebbek a proteaszóma gátlás okozta proapoptotikus hatásokra, mint a normál sejtek. Több *in vivo* preklinikai tumor modellen, így myeloma multiplexben vizsgálva a bortezomib a tumor növekedésének redukciójához vezetett.

A bortezomib *in vitro*, *ex vivo* és állati modelljeiből származó adatok arra utalnak, hogy a bortezomib fokozza az osteoblast differenciálódást és aktivitást, valamint gátolja az osteoclast funkciót. Ezeket a hatásokat bortezomibbal kezelt, előrehaladott osteolyticus betegségben szenvedő, myeloma multiplexes betegeken is megfigyelték.

Klinikai hatásosság korábban nem kezelt myeloma multiplexben

Prospektív, III. fázisú, nemzetközi, randomizált (1:1), nyílt vizsgálatot (MMY-3002; VISTA) végeztek 682 betegen annak megállapítására, hogy a korábban nem kezelt myeloma multiplexben szenvedő betegeken a bortezomib (intravénásan alkalmazott 1,3 mg/m²) melfalánnal (9 mg/m²) és prednizonnal (60 mg/m²) kombinációban javítja-e a progresszióig tartó időt (TTP) melfalánnal (9 mg/m²) és prednizonnal (60 mg/m²) összehasonlítva. A terápiát legfeljebb 9 ciklusig (kb. 54 hét) alkalmazták és a betegség-progresszió vagy elfogadhatatlan toxicitás miatt idő előtt leállították. A vizsgálat betegeinek medián életkora 71 év, a férfiak aránya 50%, a kaukázusi rassz aránya 88% és a Karnofsky performance status medián értéke 80 volt. Az IgG/IgA/könnyű lánc myeloma arány 63%/25%/8%, a hemoglobin mediánja 105 g/l és a vérlemezkeszám medián értéke $221,5 \times 10^9/l$ volt. A kreatinin-clearance ≤ 30 ml/perc betegek aránya azonos volt (3% a terápiás ágakon).

Az előre meghatározott közbenső értékeléskor az elsődleges végpont, a progresszióig eltelt idő teljesült és az M+P-kar betegeinek Bz+M+P-terápiát ajánlottak fel. Az utánkövetés mediánja 16,3 hónap volt. A túlélés végső aktualizálását 60,1 hónapos medián követési időtartam alapján végezték. Statisztikailag szignifikáns túlélési előnyt (HR = 0,695; p = 0,00043) figyeltek meg a Bz+M+P terápiás csoport javára a további kezelések ellenére is, melyek bortezomib-alapú kezelési sémákat is tartalmazhattak. A medián túlélés értéke összehasonlítva a Bz+M+P és az M+P kezelési csoportokat 56,4 hónap illetve 43,1 hónap volt. A hatásossági eredményeket a 11. táblázat mutatja be:

11. táblázat: Hatásossági eredmények azt követően, hogy a túlélést a VISTA-vizsgálat alapján aktualizálták

Hatásossági végpont	Bz+M+P n=344	M+P n=338
A progresszióig eltelt idő Események n (%)	101 (29)	152 (45)
Medián ^a (95%-os CI)	20,7 hónap (17,6 – 24,7)	15,0 hónap (14,1 – 17,9)

Relatív hazard ^b (95%-os CI)	0,54 (0,42, 0,70)	
p-érték ^c	0,000002	
Progressziómentes túlélés		
Események n (%)	135 (39)	190 (56)
Medián ^a (95%-os CI)	18,3 hónap (16,6 – 21,7)	14,0 hónap (11,1 – 15,0)
Relatív hazard ^b (95%-os CI)	0,61 (0,49 – 0,76)	
p-érték ^c	0,00001	
Összesített túlélés*		
Események (halál) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Medián ^a (95%-os CI)	56,4 hónap (52,8, 60,9)	43,1 hónap (35,3, 48,3)
Relatív hazard ^b (95%-os CI)	0,695 (0,567, 0,852)	
p-érték ^c	0,00043	
Válaszarány populáció^e n = 668	n=337	n=331
Teljes remisszió (CR) ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
Részleges remisszió (PR) ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
Közel teljes remisszió n (%)	5 (1)	0
Teljes + részleges remisszió (CR+PR) ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
p-érték ^d	<10 ⁻¹⁰	
Szérum M-proteinszint csökkenés populáció^g n=667	n=336	n=331
≥ 90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Az első válaszig eltelt idő teljes+részleges remisszióban		
Medián	1,4 hónap	4,2 hónap
A válasz tartamának mediánja^a		
Teljes remisszió (CR) ^f	24,0 hónap	12,8 hónap
Teljes+részleges remisszió (CR+PR) ^f	19,9 hónap	13,1 hónap
A következő kezelésig eltelt idő		
Események n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Medián ^a (95%-os CI)	27,0 hónap (24,7, 31,1)	19,2 hónap (17,0, 21,0)
Relatív hazard ^b (95%-os CI)	0,557 (0,462, 0,671)	
p-érték ^c	<0,000001	

^a Kaplan-Meier becslés.

^b A relatív hazard becslése a β₂-mikroglobulin, albumin és régió stratifikációs faktorokkal korrigált, Cox-féle arányos-kockázat modellen alapul. A VMP előnyét jelzi az 1-nél kisebb relatív hazard.

^c A β₂-mikroglobulin, albumin és régió stratifikációs faktorokkal korrigált stratifikált log-rank teszt névleges p-értéke.

^d A stratifikációs faktorokkal korrigált Cochran-Mantel-Haenszel chi-négyzet próbából származó válaszarány (teljes remisszió + részleges remisszió) p-értéke.

^e A válaszpopuláció azokat a betegeket tartalmazza, akiknek kiinduláskor kimutatható betegsége volt.

^f CR = Teljes remisszió PR = Részleges remisszió. EBMT kritériumok.

^g Minden randomizált, szekretoros betegségben szenvedő beteg.

* Az aktualizált túlélési érték 60,1 hónapos medián követési időtartamon alapul.

CI = Konfidencia intervallum

Össejt transzplantációra alkalmas betegek

Két randomizált, nyílt, multicentrikus III. fázisú vizsgálatot (IFM-2005-01, MMY-3010) végeztek a bortezomib más, kemoterápiás szerekekkel képzett kettős és hármas kombinációja biztonságosságának

és hatásosságának az igazolására, az összejt beültetés előtti indukciós kezelésként, korábban még kezeletlen myeloma multiplexes betegeken.

Az IFM-2005-01-es vizsgálatban bortezomib és dexametazon kombinációját (BzDx, n = 240) hasonlították össze vinkrisztin-doxorubicin-dexametazon kombinációval (VDDx, n = 242). A BzDx kezelési csoport betegei négy, 21 napos ciklusos kezelésben részesültek, mindegyik tartalmazott bortezomibot (hetente kétszer iv. 1,3 mg/m² az 1., 4., 8. és 11. napon) és orális dexametazont (40 mg/nap az 1 - 4 és a 9 - 12. napokon, az 1. és 2. ciklusban és az 1 - 4 napokon a 3. és 4. ciklusban). Autológ összejt beültetésben részesült 198 beteg (82%) a VDDx és 208 beteg (87%) a BzDx csoportban. A betegek többsége egy, egyszeres transzplantációban részesült. A betegek demográfiai és kiindulási kórkép jellemzői hasonlóak voltak a két kezelési csoportban. A betegek életkorának mediánja 57 év volt, 55%-uk volt férfi és a betegek 48%-a volt citogenetikailag nagy kockázatú. A kezelés időtartamának mediánja 13 hét volt a VDDx és 11 hét a BzDx csoportban. A kezelés ciklus számának mediánja mindkét csoportban 4 volt.

A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja az indukció utáni válaszarány volt (CR+nCR). Statisztikailag szignifikáns különbség a CR+nCR-ben volt megfigyelhető a dexametazonnal kombinált bortezomib javára. A vizsgálat másodlagos hatásossági végpontjai közé tartoztak a transzplantáció utáni válaszarányok, (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), a progressziómentes túlélés és a teljes túlélés. A fő hatásossági eredményeket a 12. táblázat mutatja be.

12. táblázat: Az IFM-2005-01 vizsgálat hatásossági eredményei

Hatásossági végpont	BzDx	VDDx	OR; 95%-os CI; p-érték ^a
IFM-2005-01	n=240 (ITT populáció)	n=242 (ITT populáció)	
RR (indukció utáni)			
*CR+nCR	14,6 (10,4; 19,7)	6,2 (3,5; 10,0)	2,58 (1,37; 4,85); 0,003
CR+nCR+VGPR+PR	77,1 (71,2; 82,2)	60,7 (54,3; 66,9)	2,18 (1,46; 3,24); < 0,001
% (95%-os CI)			
RR (transzplantáció utáni) ^b			
CR+nCR	37,5 (31,4; 44,0)	23,1 (18,0; 29,0)	1,98 (1,33; 2,95); 0,001
CR+nCR+VGPR+PR	79,6 (73,9; 84,5)	74,4 (68,4; 79,8)	1,34 (0,87; 2,05); 0,179
% (95%-os CI)			

CI=konfidencia intervallum; CR=teljes remisszió; nCR=közel teljes remisszió; ITT=kezelni szándékozott; RR=válaszadási arány; Bz=bortezomib; BzDx=bortezomib, dexametazon; VDDx=vinkrisztin, doxorubicin, dexametazon; VGPR=nagyon jó részleges remisszió; PR=részleges remisszió; OR=esélyhányados.

* Elsődleges végpont

^a az OR a válasz arányokra a leggyakrabban használt Mantel-Haenszel féle becslés szerinti esélyhányados alapján készült; p-értékek a Cochran Mantel-Haenszel teszt szerint.

^b A második transzplantáció utáni betegek válaszarányára vonatkozik, akik 2. transzplantációban is részesültek (42/240 [18%] a BzDx csoportban és 52/242 [21%] a VDDx csoportban).

Megjegyzés: ha OR > 1 azt jelenti, hogy előnyösebb a Bz tartalmú indukciós kombináció.

Az MMY-3010 vizsgálatban az indukciós kezelésként adott bortezomibot talidomiddal és dexametazonnal kombinációban [BzTDx, n = 130] adva hasonlították össze a talidomid-dexametazonnal [TDx, n = 127]. A BzTDx csoportban lévő betegek hat, 4 hetes ciklust kaptak, amelyek mindegyike bortezomibot (hetente kétszer 1,3 mg/m² az 1., 4., 8. és 11. napon, amit a 12. naptól a 28. napig tartó 17 napos szünet követ), dexametazont (orálisan 40 mg/nap az 1 - 4 és a 8 - 11 napokon) és talidomidot (orálisan 50 mg/nap az 1 - 14. napokon, amit 100 mg-ra emeltek a 15 - 28. napokon, majd azt követően napi 200 mg-ra emelték) tartalmazott.

Egy, egyszeres autológ összejt transzplantációban részesült 105 beteg (81%) a BzTDx és 78 beteg (61%) a TDx csoportban. A betegek demográfiai és kiindulási kórkép jellemzői hasonlóak voltak a két kezelési csoportban. A BzTDx és a TDx csoportban az életkoruk mediánja sorrendben 57 vs. 56 év volt, 99% vs. 98%-uk volt fehérbőrű, és 58% vs. 54%-uk volt férfi. A BzTDx csoportban a betegek 12%-a tartozott a citogenetikai szempontból nagykockázatú csoportba, míg a TDx csoportban ez az arány 16% volt. A kezelés medián időtartama 24 hét volt és a kezelési ciklusok mediánja is 6,0 volt mindkét kezelési csoportban.

A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja az indukció utáni és a transzplantáció utáni válasz arány volt (CR+nCR). Statisztikailag szignifikáns (különbség a CR+nCR-ben) volt megfigyelhető a bortezomib + dexametazon + talidomid kombináció javára. A másodlagos hatásossági végpontok a

progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (OS) voltak. A fő hatásossági eredményeket a 13. táblázat mutatja be.

13. táblázat: Az MMY-3010 vizsgálat hatásossági eredményei

Hatásossági végpont	BzTDx	TDx	OR; 95%-os CI; p-érték ^a
MMY-3010	n=130 (ITT populáció)	n=127 (ITT populáció)	
*RR (indukció utáni)			
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%-os CI)	84,6 (77,2; 90,3)	61,4 (52,4; 69,9)	3,46 (1,90; 6,27); < 0,001 ^a
*RR (transzplantáció utáni)			
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%-os CI)	77,7 (69,6; 84,5)	56,7 (47,6; 65,5)	2,66 (1,55; 4,57); < 0,001 ^a

CI=konfidencia intervallum; CR=teljes remisszió; nCR=közel teljes remisszió; ITT = kezelni szándékozott;

RR = válaszadási arány; Bz=bortezomib; BzTDx=bortezomib, talidomid, dexametazon; TDx=talidomid, dexametazon;

PR = részleges remisszió; OR=esélyhányados;

* Elsődleges végpont

^a az OR a válasz arányokra a leggyakrabban használt Mantel-Haenszel féle becslés szerinti esélyhányados alapján készült; p-értékek a Cochran Mantel-Haenszel teszt szerint

Megjegyzés: ha OR > 1 azt jelenti, hogy előnyösebb a Bz tartalmú indukciós kombináció.

Klinikai hatásosság relapszusban lévő vagy refrakter myeloma multiplexben

A bortezomib-kezelés (intravénásan alkalmazott) hatásosságát és biztonságosságát két vizsgálatban értékelték az ajánlott 1,3 mg/m²-os dózisban. Az egyik egy III. fázisú, randomizált, összehasonlító vizsgálat (APEX) volt, ahol dexametazonnal (dex) szemben vizsgálták. Ebbe a vizsgálatba 669 refrakter vagy relapszusban lévő myeloma multiplexes beteget vontak be, akik korábban már 1-3 kezelésben részesültek. A másik egy II. fázisú, egy-karú vizsgálat volt, melybe 202 refrakter vagy relapszusban lévő myeloma multiplexes beteget vontak be, akik korábban legalább 2 kezelésben részesültek és a legutóbbi terápia során a betegségük progrediált.

A III. fázisú vizsgálatban a bortezomib-kezelés minden beteg esetében - beleértve a korábban már egy terápiás próbálkozáson átesett betegeket is - szignifikánsan hosszabb progresszióig eltelt időt, szignifikánsan hosszabb túlélést és szignifikánsan magasabb terápiás válaszarányt eredményezett a dexametazon-kezeléshez viszonyítva (lásd 14. táblázat). Egy előre megtervezett, közbenső értékelés eredményeként, az adatokat ellenőrző bizottság ajánlására a dexametazon-kart leállították, majd a dexametazon-kezelésre randomizált betegeknek, a betegség státuszától függetlenül, bortezomib-kezelést ajánlottak fel. A korai váltásnak köszönhetően a túlélő betegek utánkövetésének középidéje 8,3 hónap volt. A bortezomib kezelési karban mind a korábbi terápia iránt rezisztens, mind az arra reagáló betegek esetében az összesített túlélés szignifikánsan hosszabb, a terápiás válasz aránya pedig szignifikánsan magasabb volt.

A bevont 669 beteg közül 245 (37%) volt 65 éves vagy annál idősebb. Úgy a terápiás válasz paraméterei, mint a progresszióig eltelt idő (TTP) - függetlenül az életkortól - szignifikánsan jobb maradt a bortezomib esetében. A terápia kezdetén mért β_2 -mikroglobulin szintjétől függetlenül, valamennyi, a hatásosságot jellemző paraméter (a progresszióig eltelt idő, összesített túlélés, valamint a terápiára reagáló betegek aránya) a bortezomib-karban szignifikánsan javult.

A II. fázisú vizsgálatokban a refrakter betegek esetében a terápiás válasz mértékét független értékelő bizottság határozta meg, az EBMT értékelési kritériumai alapján. A vizsgálatba bevont betegek túlélési idejének mediánja 17 hónap (<1 hónaptól több mint 36 hónap tartományban) volt. Ez a túlélés a klinikai vizsgálok tapasztalatai alapján magasabb volt, mint a hasonló populációban várható átlagosan 6-9 hónapos túlélési idő. Multivariációs analízis alapján a terápiás válaszarány független volt a myeloma típusától, a teljesítmény-státuszától, a 13-as kromoszóma deletiotól vagy a korábbi kezelések számától és típusától. Azok a betegek, akik korábban 2-3 terápiás próbálkozáson estek át, 32%-ban (10/32) reagáltak a kezelésre, míg akik 7 terápiás próbálkozáson estek át, 31%-ban (21/67).

14. táblázat: A III. (APEX) és II. fázisú vizsgálatban tapasztalt terápiás kimenetek összefoglalása

	III. fázisú vizsgálat		III. fázisú vizsgálat		III. fázisú vizsgálat		II. fázisú vizsgálat
	Összes beteg		Korábban egy terápiás kezelés		Korábban több mint egy terápiás kezelés		Korábban kettő vagy annál több terápiás kezelés
Az eltelt idővel összefüggő események	Bz n=333 ^a	Dex n=336 ^a	Bz n=332 ^a	Dex n=119 ^a	Bz n=200 ^a	Dex n=217 ^a	Bz n=202 ^a
A progresszióig eltelt idő (TTP), napok (95%-os CI)	189 ^b (148, 211)	n=106 ^a (86, 128)	212 ^d (188, 267)	169 ^d (105, 191)	148 ^b (129, 192)	87 ^b (84, 107)	210 (154, 281)
1 éves túlélés, % (95%-os CI)	80 ^d (74, 85)	66 ^d (59, 72)	89 ^d (82, 95)	72 ^d (62, 83)	73 (64, 82)	62 (53, 71)	60
Legjobb terápiás válasz (%)	Bz n=315 ^c	Dex n=312 ^c	Bz n=128	Dex n=110	Bz n=187	Dex n=202	Bz 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)**
A terápiás válasz időtartamának mediánja nap (hónap)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
A terápiás válasz kialakulásáig eltelt idő CR+PR (napok)	43	43	44	46	41	27	38*

^a Kezelendő („intent to treat”) populáció.

^b Stratifikált log-rank tesztből meghatározott p érték; a terápiás vonal szerinti elemzés kizárja a terápiás előzmények (rétegződés) zavaró hatását; p<0,0001.

^c A reagáló populáció betegei a kezelés megkezdésekor kimutatható betegségben szenvedtek, és legalább 1 adag vizsgálati gyógyszert kaptak.

^d A stratifikációs faktorok vizsgálatára módosított Cochran-Mantel-Haenszel chi-square tesztből meghatározott p érték; a terápiás vonal analízise kizárja a terápiás előzmények stratégiai elemzését.

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

TTP = A progresszióig eltelt idő

CI=Konfidencia intervallum

Bz=bortezomib; Dex = dexametazon

CR: teljes remisszió, nCR: közel teljes remisszió,

PR: részleges remisszió, MR: a terápiára minimálisan reagált

A II. fázisú vizsgálatban résztvevő azon betegek, akiknél a bortezomib terápia önmagában nem váltott ki optimális terápiás hatást, a bortezomib-kezeléshez kiegészítésként nagy dózisú dexametazont kaptak. A vizsgálati protokoll lehetővé tette, hogy azok a betegek, akik az optimálisnál kevésbé reagáltak a bortezomib monoterápiára, dexametazont is kapjanak. Összesen 74 értékelhető beteg részesült bortezomib-dexametazon kombinációs terápiában, és 18%-uk mutatott kedvező [MR (11%) vagy PR (7%)] terápiás választ.

Klinikai hatásosság a bortezomib subcutan alkalmazásával relapszusban lévő/refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegeken

A bortezomib-kezelés subcutan, illetve intravénás alkalmazásának hatásosságát és biztonságosságát egy nyílt, randomizált, III. fázisú nem-inferioritást igazoló vizsgálatban hasonlították össze. Ebbe a vizsgálatba 222 relapszusban lévő vagy refrakter myeloma multiplexben szenvedő beteget vontak be, akiket 2:1 arányban randomizáltak és 8 cikluson át 1,3 mg/m² bortezomibot kaptak subcutan vagy intravénás módon. Azok a betegek, akiknél a bortezomib-kezelés monoterápiaként nem váltott ki

optimális (a teljes remissziónál [CR] alacsonyabb) választ, 4 ciklust követően kaphattak naponta 20 mg dexametazont, a bortezomib alkalmazás napján illetve az azt követő napon. Kizárták azokat a betegeket, akiknek a kiinduláskor a perifériás neuropathiája ≥ 2 -es fokozatú vagy vérlemezkeszáma $< 50\,000/\mu\text{l}$ volt. Összesen 218 beteg adott értékelhető választ.

Ez a vizsgálat teljesítette az elsődleges célkitűzését, a négy ciklust követő válaszarány (CR + PR) nem-inferioritását, mind a subcutan mind az intravénásan alkalmazott bortezomib monoterápia esetén, ami mindkét csoportban 42% volt. Továbbá a másodlagos válasszal és az eltelt idővel összefüggő események hatásossági végpontjai konzisztens eredményeket mutattak a subcutan és intravénás alkalmazás esetén (lásd 15. táblázat).

15. táblázat: Hatásosság összegzése, összehasonlítva a bortezomib subcutan és intravénás alkalmazását

	bortezomib intravénás kar	bortezomib subcutan kar
Értékelhető választ adó betegcsoport	n=73	n=145
4 ciklus válaszaránya n (%)		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-érték ^a	0,00201	
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
8 ciklus válaszaránya n (%)		
ORR (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
p-érték ^a	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Kezelésbe bevont betegcsoport^b	n=74	n=148
TTP, hónap	9,4	10,4
(95%-os CI)	(7,6, 10,6)	(8,5, 11,7)
relatív házárd (95%-os CI) ^c	0,839 (0,564, 1,249)	
p-érték ^d	0,38657	
Progressziómentes túlélés, hónap	8,0	10,2
(95%-os CI)	(6,7, 9,8)	(8,1, 10,8)
relatív házárd (95%-os CI) ^c	0,824 (0,574, 1,183)	
p-érték (d)	0,295	
1 éves összesített túlélés (%)^e	76,7	72,6
(95%-os CI)	(64,1, 85,4)	(63,1, 80,0)

^a A nem-inferioritás vizsgálati hipotéziséhez, amely szerint a válaszarány a subcutan karon legalább az intravénás kar válaszarányának a 60%-a marad, tartozó p-érték

^b 222 egyént vontak be a vizsgálatba; 221 egyént kezeltek bortezomibbal

^c A relatív házárd becslése az ISS stádiumbeosztás és megelőző terápiás vonal stratifikációs faktorokkal korrigált Cox-féle modellen alapul.

^d ISS stádiumbeosztás és megelőző terápiás vonal stratifikációs faktorokkal korrigált log-rank teszt

^e A követési idő mediánja 11,8 hónap.

Bortezomib kombinált kezelés pegilált liposzomális doxorubicinnel (DOXIL-MMY-3001 vizsgálat)

Egy III. fázisú, randomizált, párhuzamos csoportú, nyílt, multicentrikus vizsgálatot végeztek 646 beteggel, ami a bortezomib plusz pegilált liposzomális doxorubicin és a bortezomib monoterápia biztonságosságát és hatásosságát hasonlítja össze olyan myeloma multiplexben szenvedő betegeknél,

akik legalább egy korábbi kezelést kaptak, és akiknél az antraciklin-alapú kezelés alatt nem alakult ki progresszió. Az elsődleges hatásossági végpont a progresszióig eltelt idő (TTP), míg a másodlagos hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) és az objektív válaszadási arány ORR (CR+PR) volt, az European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) kritériumainak felhasználásával. A protokollban meghatározott időközi analízis (249 TTP események alapján) a vizsgálat hatásosság miatti korai befejezéséhez vezetett. Az időközi analízis a TTP 45%-os kockázatsökkenését mutatta (95%-os CI; 29-57%, $p < 0,0001$) a bortezomib és pegilált liposzomális doxorubicin kombinált terápiával kezelt betegeknek. A medián TTP 6,5 hónap volt a bortezomib monoterápiával kezelt betegeknek, szemben a bortezomib plusz pegilált liposzomális doxorubicin kombinált kezelést kapó betegeknek észlelt 9,3 hónappal. Bár nem véglegesek, ezek az eredmények alkották a protokollban meghatározott végső analízist.

A teljes túlélés (OS) 8,6 éves medián időtartamú követés után végzett végső analízise azt mutatta, hogy a két terápiás kar között nincs szignifikáns különbség a teljes túlélésben. A medián teljes túlélés 30,8 hónap (95%-os CI; 25,2-36,5 hónap) volt a bortezomib monoterápiával kezelt betegeknek, szemben a bortezomib plusz pegilált liposzomális doxorubicin kombinált kezelést kapó betegeknek észlelt 33,0 hónappal (95%-os CI; 28,9-37,1 hónap).

Bortezomib kombinált kezelés dexametazonnal

A progresszív myeloma multiplexben szenvedő betegeknek a bortezomib és a dexametazonnal kombinált bortezomib közti közvetlen összehasonlítás hiánya miatt egy statisztikai, megfelelően párosított analízist végeztek annak érdekében, hogy összehasonlítsák a nem randomizált, dexametazonnal kombinált bortezomib-kar eredményeit (II. fázisú, nyílt MMY-2045 vizsgálat) az azonos indikációban végzett, különböző III. fázisú vizsgálatok (M34101-039 [APEX] és DOXIL MMY-3001) bortezomib monoterápiás karjain kapott eredményekkel.

A megfelelően párosított analízis egy olyan statisztikai módszer, amelyben a terápiás csoportban lévő betegeket (pl. a dexametazonnal kombinált bortezomib) és az összehasonlító csoportban lévő betegeket (pl. bortezomib) a vizsgálati alanyok egyedi párosításával teszik összehasonlíthatóvá a zavaró tényezők figyelembe vételével. Ez minimálisra csökkenti az észlelt zavaró tényezők hatásait, amikor nem randomizált adatok felhasználásával méri fel a terápiás hatásokat.

Százhuszonhét, megfelelő betegpárt azonosítottak. Az analízis az ORR (CR+PR) (esélyhányados 3,769; 95%-os CI 2,045-6,947; $p < 0,001$), a PFS (relatív hazard 0,511; 95%-os CI 0,309-0,845; $p = 0,008$), a TTP (relatív hazard 0,385; 95%-os CI 0,212-0,698; $p = 0,001$) bortezomib monoterápiához viszonyított javulását mutatta a dexametazonnal kombinált bortezomib esetén.

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a visszaeső myeloma multiplexes betegek bortezomibbal történő kezelésére vonatkozóan

Az MMY-2036-os (RETRIEVE) vizsgálat, egy II. fázisú, egykarú, nyílt vizsgálat volt, amelyet úgy terveztek, hogy a megismételt bortezomib-kezelés hatásosságát és biztonságosságát állapítsák meg 130, myeloma multiplexben szenvedő betegen. Olyan bortezomibtartalmú kombinációval kezelt (18 évnél idősebb) betegeket vontak be a vizsgálatba, akik a korábbi kezelés során legalább részleges remissziót mutattak, azonban állapotuk progrediált. Az előző kezelés után legalább 6 hónap elteltével kezdték a bortezomib-kezelést 1,3 mg/m² dózissal ($n = 93$) vagy $\leq 1,0$ mg/m² dózissal ($n = 37$) az 1., 4., 8. és 11. napokon, 3 hetenként, maximum 8 ciklusban monoterápiaként vagy dexametazonnal kombinációban, a szokásos ellátásnak megfelelően. A dexametazont bortezomibbal kombinációban 83 beteg kapta az 1. ciklusban és még 11 beteg a bortezomibot monoterápiaként kezdő csoportban. Az elsődleges végpont a megismételt kezelésre adott - EBMT feltételek szerinti - igazoltan legjobb válasz volt. A 130 beteg megismételt kezelésre adott teljes legjobb válaszánya (CR+nCR), 38,5% (95%-os CI: 30,1; 47,4) volt.

Klinikai hatásosság a korábban nem kezelt köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeknek

A LYM-3002-vizsgálat egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat, ami a bortezomib, rituximab, ciklofoszfamid, doxorubicin és prednizon kombináció (BzR-CAP; $n = 243$) hatásosságát és biztonságosságát hasonlítja össze a rituximab, ciklofoszfamid, doxorubicin, vinkrisztin és prednizon (R-CHOP; $n = 244$) kombinációval, korábban nem kezelt, köpenysejtes lymphomában szenvedő, felnőtt betegeknek (II., III. vagy IV. stádium). A BzR-CAP terápiás kar betegei bortezomibot (1,3 mg/m²; az 1., 4., 8., 11. nap, pihenési időszak a 12-21. napokon), 375 mg/m² intravénás rituximabot az 1. nap; 750 mg/m² intravénás ciklofoszfamidot az 1. nap; 50 mg/m² intravénás

doxorubicint az 1. nap és 100 mg/m² prednizont kaptak *per os* az 1. naptól a 21 napos bortezomib kezelési ciklus 5. napjáig. Azoknak a betegeknek, akiknél az első dokumentált válaszreakció a 6. ciklusban jelentkezett, két további terápiás ciklust adtak.

Az elsődleges hatásossági végpont a független felülvizsgáló bizottság (Independent Review Committee - IRC) értékelése alapján kapott progressziómentes túlélés volt. A másodlagos végponthoz tartozott a progresszióig eltelt idő (TTP), a következő lymphoma-ellenes kezelésig eltelt idő (TNT), a kezelésmentes intervallum időtartama (TFI), a teljes válaszadási arány (ORR), valamint a teljes remisszió (CR/CRu) arány, a teljes túlélés (OS) és a remisszió időtartama.

A demográfiai jellemzők és a betegség kiindulási jellegzetességei megfelelő egyensúlyban voltak a két terápiás kar között: a betegek medián életkora 66 év volt, 74%-uk volt férfi, 66%-uk volt fehér bőrű és 32%-uk ázsiai, a betegek 69%-ának volt köpenysejtes lymphoma-pozitív a csontvelő aspirátuma és/vagy -pozitív a csontvelő biopsziája, a betegek 54%-ának volt a nemzetközi prognosztikai index (International Prognostic Index - IPI) pontszáma ≥ 3 , és 76%-ának volt IV. stádiumú a betegsége. A kezelés időtartama (medián = 17 hét) és a követés időtartama (medián = 40 hónap) hasonló volt mindkét terápiás kar esetén. Mindkét terápiás kar betegei 6 ciklust kaptak (medián érték), és a BzR-CAP-csoport betegeinek 14%, míg az R-CHOP-csoport betegeinek 17%-a kapott 2 további ciklust. Mindkét csoport betegeinek többsége befejezte a kezelést, 80% a BzR-CAP-csoportban és 82% az R-CHOP-csoportban. A hatásossági eredményeket a 16. táblázat mutatja.

16. táblázat: A LYM-3002-vizsgálat hatásossági eredményei

Hatásossági végpont	BzR-CAP	R-CHOP	
n: ITT betegek	243	244	
Progressziómentes túlélés (IRC) ^a			
Események n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR ^b (95%-os CI) = 0,63 (0,50; 0,79) p-érték ^d < 0,001
Medián ^c (95%-os CI) (hónap)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	
Válaszadási arány			
n: a válaszreakció szempontjából értékelhető betegek	229	228	
Összes teljes remisszió (CR+CRu) ^f n(%)	122 (53,3%)	95 (41,7%)	OR ^e (95%-os CI) = 1,688 (1,148; 2,481) p-érték ^g = 0,007
Összes válasz (CR+Cru+PR) ^h n(%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR ^e (95%-os CI) = 1,428 (0,749; 2,722) p-érték ^g = 0,275

^a A független felülvizsgáló bizottság (Independent Review Committee - IRC) értékelése alapján (csak radiológiai adatok).

^b A relatív házárd becslése a nemzetközi prognosztikai index (International Prognostic Index - IPI) kockázat és a betegség stádiuma szerint stratifikált Cox-féle modellen alapul. Az < 1 relatív házárd az BzR-CAP előnyét mutatja.

^c A Kaplan-Meier-féle túlélési analízis alapján

^d A nemzetközi prognosztikai index (International Prognostic Index - IPI) kockázat és a betegség stádiuma szerint stratifikált lograng-próbán alapul.

^e A stratifikált táblázatokhoz az általános esélyhányados Mantel-Haenszel-féle becslését használták, ahol a stratifikációs faktor a nemzetközi prognosztikai index (International Prognostic Index - IPI) kockázat és a betegség stádiuma volt. Az > 1 esélyhányados (OS) a BzR-CAP előnyét mutatja.

^f Beleértve a független felülvizsgáló bizottság által, csontvelő és LDH alapján véleményezett összes CR + CRu-t.

^g A p-érték a Cochran-Mantel-Haenszel-féle khi-négyzet próbából származik, ahol a stratifikációs faktor a nemzetközi prognosztikai index (International Prognostic Index - IPI) kockázat és a betegség stádiuma volt.

^h beleértve a független felülvizsgáló bizottság általi összes radiológiai CR+CRu+PR-t tekintet nélkül a csontvelő és LDH véleményezésre.

CR = teljes remisszió; CRu = nem megerősített teljes remisszió; PR = részleges remisszió; CI = konfidencia intervallum, HR = relatív házárd; OR = esélyhányados; ITT = kezelni szándékozott

A vizsgáló által megállapított PFS medián értéke 30,7 hónap volt a BzR-CAP csoportban és 16,1 hónap volt az R-CHOP csoportban (relatív házárd [HR] = 0,51; p < 0,001). A BzR-CAP terápiás csoportnak kedvező, statisztikailag szignifikáns előnyt figyeltek meg a TTP (medián érték 30,5 vs. 16,0 hónap), TNT (medián érték 44,5 vs. 24,8 hónap) és a TFI (medián érték 40,6 vs. 20,5 hónap) esetén az R-CHOP terápiás csoporthoz képest. A teljes remisszió medián időtartama 42,1 hónap volt a BzR-CAP csoportban és 18 hónap az R-CHOP csoportban. A teljes válaszadás időtartama 21,4

hónappal hosszabb volt a BzR-CAP-csoportban (medián értéke 36,5 hónap vs. 15,1 hónap az R-CHOP csoportban). A teljes túlélés végső analizisét 82 hónapos medián követési idő után végezték. A medián teljes túlélés 90,7 hónap volt a BzR-CAP -csoportban, szemben az R-CHOP-csoportban észlelt 55,7 hónappal (HR = 0,66; p = 0,001). A 2 terápiás csoport között a teljes túlélésben megfigyelt végső medián különbség 35 hónap volt.

Könnyű láncú (AL) amyloidosiszal korábban már kezelt betegek

A bortezomib biztonságosságának és hatásosságának megállapítására nyílt elrendezésű, nem randomizált, I/II. fázisú vizsgálatot végeztek könnyű láncú (AL) amyloidosiszal korábban már kezelt betegeken. A vizsgálat alatt nem figyeltek meg új biztonságossági veszélyt, és a bortezomib különösen nem súlyosbította a célszervek károsodását (szív, vese és máj). Egy felderítő hatásossági analizisben a 49 értékelhető, a maximálisan megengedhető heti 1,6 mg/m² és hetente kétszer 1,3 mg/m² adaggal kezelt betegnél 67,3%-os reagálási arányról (beleértve egy 28,6%-os CR arányt) számoltak be, melyet hematológiai válaszként (M-fehérje) mértek. Ezen dózisok alkalmazása esetén a kombinált 1 éves túlélési arány 88,1% volt.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekpopuláció minden alcsoportjánál eltekint a bortezomib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől myeloma multiplexben és köpenysejtes lymphomában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Egy II. fázisú, egykaros aktivitási, biztonságossági és farmakokinetikai vizsgálatot végeztek a Children's Oncology Group vezetésével, amely lymphoid malignitásokban (pre-B-sejtes akut lymphoblastos leukaemia [ALL] T-sejtes ALL és T-sejtes lymphoblastos lymphoma [LL]) szenvedő gyermekgyógyászati és fiatal felnőtt betegeknél értékelte a bortezomibnak egy több hatóanyagot tartalmazó, reindukciós kemoterápiához történő hozzáadásának aktivitását. Egy hatásos, több hatóanyagot tartalmazó, reindukciós kemoterápiás rezsimit alkalmaztak 3 blokkban. A Bortezomib Accordot csak az 1. és a 2. blokkban alkalmazták, hogy elkerüljék a 3. blokkban egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel való átfedő toxicitások lehetőségét.

A teljes remissziót (complete response - CR) az 1. blokk végén értékelték. A diagnózistól számított 18 hónapon belül relapszusba kerülő B-ALL-ás betegeknél (n = 27) a teljes remisszió aránya 67% volt (95%-os CI: 46, 84), a 4 hónapos eseménymentes túlélés aránya 44% volt (95%-os CI: 26, 62). A diagnózistól számított 18-36 hónapon belül relapszusba kerülő B-ALL-ás betegeknél (n = 33) a teljes remisszió aránya 79% volt (95%-os CI: 61, 91), és a 4 hónapos eseménymentes túlélés aránya 73% volt (95%-os CI: 54, 85). Az első alkalommal relapszusba került T-sejtes ALL-ás betegeknél (n = 22) a teljes remisszió aránya 68% volt (95%-os CI: 45, 86), és a 4 hónapos eseménymentes túlélés aránya 67% volt (95%-os CI: 42, 83). A jelentett hatásossági adatokat nem tekintik egyértelműnek (lásd 4.2 pont).

Száznegyven ALL-ás vagy LL-ás beteget vontak be, és értékelték a biztonságosság szempontjából. A medián életkor 10 év volt (szélső értékek 1 - 26). Nem észleltek új biztonságossági aggályokat, amikor a Bortezomib Accordot a pre-B-sejtes akut lymphoblastos leukaemia standard gyermekgyógyászati kemoterápiája gerincét alkotó kezeléshez adták. Az alábbi mellékhatásokat (≥ 3 . fokozatú) észlelték magasabb előfordulási gyakorisággal a Bortezomib Accordot tartalmazó terápiás rezsime esetén, szemben a historikus kontroll vizsgálatokkal, amelyekben a rezsime gerincét alkotó kezelést önmagában adták: az 1. blokkban perifériás szenzoros neuropathia (3% versus 0%); ileus (2,1% versus 0%); hypoxia (8% versus 2%). Ebben a vizsgálatban nem áll rendelkezésre a perifériás neuropathia lehetséges következményeivel vagy a megszűnése arányával kapcsolatos információ. Magasabb előfordulási gyakoriságot észleltek továbbá a ≥ 3 . fokozatú neutropeniát kísérő infekciók (24% versus 19% az 1 blokkban és 22% versus 11% a 2. blokkban), emelkedett ALT (17% versus 8% a 2. blokkban), hypokalaemia (18% versus 6% 1 blokkban és 21% versus 12% a 2. blokkban) és hyponatraemia (12% versus 5% 1 blokkban és 4% versus 0 a 2. blokkban) esetén.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Bortezomib 1,0 mg/m² és 1,3 mg/m² dózisé, intravénás bólusz adagolását követően 11 myeloma multiplexben szenvedő és 50 ml/perc-nél nagyobb kreatinin-clearance-ű betegben a bortezomib első dózisát követő átlagos, maximális plazmakoncentráció sorrendben 57, ill. 112 ng/ml volt. A következő adagoknál a megfigyelt, átlagos, maximális plazmakoncentráció 67-106 ng/ml között változott az 1,0 mg/m²-es, illetve 89-120 ng/ml között az 1,3 mg/m²-es dózis esetén.

A myeloma multiplexben szenvedő (n = 14 az intravénás csoportban és n = 17 a subcutan csoportban) betegeknek adott 1,3 mg/m² dózisé intravénás bólusz vagy a subcutan injekciót követően az ismételt dózisé adagolás teljes szisztémás expozíciója (AUC_{utolsó}) azonos volt a subcutan, illetve intravénás adagolás esetén. A subcutan alkalmazást követően a C_{max} értéke alacsonyabb (20,4 ng/l) volt mint az intravénás érték (223 ng/l). Az AUC_{utolsó} geometriai átlag aránya 0,99 volt 80,18% - 122,80% konfidencia intervallumokkal.

Eloszlás

A bortezomib átlagos megoszlási térfogata 1659-3294 l között változott egyszeri vagy ismételt, 1,0 mg/m² vagy 1,3 mg/m² dózisé, intravénás bortezomib-adagolást követően myeloma multiplexben szenvedő betegeknek. Ez a bortezomib perifériás szövetekben történő nagyfokú megoszlására utal. Humán plazmával végzett in vitro vizsgálatokban 0,01-1,0 µg/ml-es koncentrációtartományban a bortezomib átlagosan 82,9%-ban kötődött a plazmafehérjéhez. A plazmafehérjéhez kötött bortezomib-frakció nem volt dóziszfüggő.

Biotranszformáció

Emberi máj mikroszómákkal és humán cDNS-sel expresszált citokróm P450 izoenzimekkel végzett in vitro vizsgálatok jelezték, hogy a bortezomib elsősorban oxidatíván metabolizálódik a citokróm P450 3A4, 2C19 és 1A2 izoenzimek révén. A fő metabolikus út a bórsav leválasztása két bórmentes metabolit képződésével, melyek hidroxilezéssel tovább bomlanak több metabolittá. A bórmentes bortezomib metabolitok, mint 26S proteaszóma gátlók, inaktívak.

Elimináció

A bortezomib átlagos eliminációs felezési ideje (t_{1/2}) ismételt adagokat követően 40-193 óra között változott. A bortezomib gyorsabban ürül az első, mint a további adagok után. Az átlagos teljestest-clearance sorrendben 102 és 112 l/óra volt az első, 1,0 mg/m²-es, ill. 1,3 mg/m²-es dózisok esetén, és 15-32 l/óra, ill. 18-32 l/óra között változott sorrendben az 1,0 mg/m²-es, ill. az 1,3 mg/m²-es ismételt dózisok esetén.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

A májkárosodásnak a bortezomib farmakokinetikájára gyakorolt hatását a bortezomibot 0,5-1,3 mg/m² adagban alkalmazva, az első kezelési ciklusban egy I. fázisé vizsgálatba bevont 61, szolid tumorban szenvedő, változó fokú májkárosodásban szenvedő betegen tanulmányozták.

A bortezomib adagra normalizált AUC enyhe májkárosodásban nem különbözött a normál májfunkciójú betegektől. Azonban az adagra normalizált átlagos AUC értékek megközelítőleg 60%-kal emelkedtek a mérsékelt vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. Alacsonyabb kezdő adag ajánlott a mérsékelt vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, ezeket a betegeket szorosan monitorozni kell (lásd 4.2 pont és 6. táblázat).

Vesekárosodás

Farmakokinetikai vizsgálatot végeztek különböző fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél, akiket kreatinin-clearance (CrCl) értékük alapján a következő csoportokba soroltak: normál (CrCl ≥60 ml/min/1,73 m², n = 12), enyhe (CrCl = 40-59 ml/min/1,73 m², n = 10), közepes-fokú (CrCl = 20-39 ml/min/1,73 m², n = 9) és súlyos (CrCl <20 ml/min/1,73 m², n = 3). Bevonták a vizsgálatba dializált betegek egy csoportját is (n = 8), akik a gyógyszert a dialízis után kapták. A betegek intravénásan hetente kétszer 0,7-1,3 mg/m² dózisé bortezomibot kapták. A bortezomib-expozíció (dózis-normalizált AUC- és C_{max}-érték) minden csoportnál hasonló volt (lásd 4.2 pont).

Életkor

A bortezomib farmakokinetikai tulajdonságait 1,3 mg/m²-es dózisok heti kétszeri intravénás bolusban történő adását követően jellemezték 104 (2-16 éves), akut lymphoblastos leukaemiában (ALL) vagy akut myeloid leukaemiában (AML) szenvedő gyermekgyógyászati betegnél. A populációs farmakokinetikai analízis alapján a bortezomib-clearance a testfelszín növekedésével együtt növekedett. A geometriai átlag (%CV) clearance 7,79 l/óra/m² (25%), a dinamikus egyensúlyi állapotú eloszlási térfogat 834 l/m² (39%), és az eliminációs felezési idő 100 óra (44%) volt. A testfelszín hatásának korrekciója után más demográfiai jellemzők, mint például az életkor, a testtömeg és a nemi hovatartozás nem voltak klinikailag jelentős hatással a bortezomib clearance-ére. A gyermekgyógyászati betegeknél a bortezomib testfelszínre korrigált clearance-e hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A bortezomib genotoxikus potenciált mutatott. Aranyhörsög ovarium sejteken végzett *in vitro* kromoszóma aberrációs vizsgálatokban a bortezomib pozitív klasztogén aktivitást mutatott (strukturális kromoszóma aberrációk) a legalacsonyabb vizsgált koncentrációnál is (3,125 µg/ml). A bortezomib nem mutatott pozitívítást az *in vitro* mutagenitási vizsgálatban (Ames teszt) és egészen végzett *in vivo* micronucleus tesztben.

Patkányon és nyúlön végzett teratológiai vizsgálatokban embryo-foetalis letalitás mutatkozott az anyára nézve toxikus dózisokban, de ennél alacsonyabb adagok nem okoztak közvetlen embryo-foetalis toxicitást. Fertilitási vizsgálatokat nem végeztek, de az elvégzett általános toxicitási kísérletekben értékelték a reprodukív szöveteket. Hat hónapos patkány kísérletben mind a testisen, mind az ovariumon degeneratív hatások voltak megfigyelhetők. Ezért valószínűsíthető a bortezomib hím és nőstény egyedek fertilitására gyakorolt hatása. Peri- és postnatalis fejlődési vizsgálatokat nem folytattak.

Patkányon és majmon végzett, többciklusú, általános, toxikológiai vizsgálatok az elsődleges célszervekre terjedtek ki, beleértve a gastrointestinalis tractust, mely hányást és/vagy hasmenést eredményezett; a vérképző- és nyirokszöveteket, mely a perifériás vérben citopéniákat, nyirokszövet atrofíát és a vérképző csontvelőben hipocellularitást, a szenzoros idegek axonjait érintő perifériás neuropátiát (majomban, egérben és kutyában figyelték meg) és a vesékben enyhe elváltozást eredményezett. A terápia megszakítását követően mindezen célszervek részleges vagy teljes felépülését tapasztalták.

Állatokon végzett kísérletek eredményei szerint a bortezomib, ha egyáltalán átjut az ép vér-agy gáton, az csakis nagyon limitált mértékben történhet és humán jelentősége nem ismert.

A majmon és kutyán végzett kardiovaszkuláris biztonságossági farmakológiai vizsgálatok azt mutatják, hogy a mg/m² alapon számolt, ajánlott klinikai iv. dózis kb. két-háromszorosa a szívfrekvencia fokozódásával, a kontraktilitás csökkenésével, hypotensióval és elhullással jár. A kutyánál jelentkező csökkent kardiális kontraktilitás és a hypotensio reagált pozitív inotróp vagy vérnyomásemelő szerek akut adására. A korrigált QT-intervallum kismértékű megnyúlását is megfigyelték a kutyán végzett vizsgálatokban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit (E 421)
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

2 év

Hígítás után

A hígított 1 mg/ml koncentrációjú oldat fizikai és kémiai stabilitását igazolták 24 órás időtartamra 20-25 °C-on. Mikrobiológiai szempontok miatt a hígított oldatot azonnal fel kell használni, kivéve hogyha a felnyitás/hígítás kivitelezésének módja eleve kizárja a mikrobiológiai szennyeződés kockázatát. Amennyiben mégsem használnák fel azonnal, úgy a felhasználás előtti tárolás idejére és körülményeire vonatkozó felelősség a felhasználót terheli.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer felbontás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

I. típusú átlátszó üvegből készült, szürke brómbutil gumidugóval, alumínium zárral és narancs színű kupakkal ellátott 1 ml-es injekciós oldatot tartalmazó injekciós üveg.

I. típusú átlátszó üvegből készült, brómbutil gumidugóval, alumínium zárral és vörös kupakkal ellátott 1,4 ml-es injekciós oldatot tartalmazó injekciós üveg.

Kiszerelések:

1 × 1 ml-t tartalmazó injekciós üveg

4 × 1 ml-t tartalmazó injekciós üveg

1 × 1,4 ml-t tartalmazó injekciós üveg

4 × 1,4 ml-t tartalmazó injekciós üveg

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Általános óvintézkedések

A bortezomib citotoxikus anyag, ezért a Bortezomib Accord készítménnyel kapcsolatos műveletek során óvatossággal kell eljárni. Kesztyű és védőöltözet viselete ajánlott a bőrrel való érintkezés kivédésére.

A Bortezomib Accord injekciót szigorúan **aszéptikus körülmények** között kell előkészíteni és kezelni, mivel nem tartalmaz tartósítószeret.

A bortezomib véletlen intrathecalis alkalmazása halálos kimenetelű eseteket eredményezett. A Bortezomib Accord 2,5 mg oldatos injekció subcutan, vagy hígítás után intravénásan alkalmazható. A bortezomibot tilos intrathecalisan alkalmazni.

Elkészítési és alkalmazási utasítások

A Bortezomib Accord-ot kizárólag egészségügyi szakember készítheti el.

Intravénás injekció

Minden Bortezomib Accord injekciós üveg tartalmát 9 mg/ml-es (0,9%-os) intravénás injekció készítéséhez használt nátrium-kloriddal kell óvatosan hígítani, amit egy megfelelő méretű fecskendőből kell hozzáadni, az injekciós üveg gumidugójának eltávolítása nélkül. Elkészítés után az oldat 1 mg bortezomibot tartalmaz milliliterenként.

Minden egyes injekciós üveg 0,1 ml túltöltést tartalmaz. Ennélfogva minden egyes 1 ml és 1,4 ml töltetértfogató injekciós üveg 2,75 mg, illetve 3,75 mg bortezomibot tartalmaz.

Minden egyes 1 ml töltetértfogató injekciós üveg tartalmát 1,6 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekció készítéséhez használt nátrium-kloriddal kell hígítani.

Minden egyes 1,4 ml töltetértfogató injekciós üveg tartalmát 2,2 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekció készítéséhez használt nátrium-kloriddal kell hígítani.

A hígított oldat tiszta, színtelen.

A hígított oldatot vizuálisan ellenőrizni kell, hogy lebegő részecskéket tartalmaz-e vagy elszíneződött-e. Elszíneződés vagy részecskék jelenléte esetén a hígított oldatot ki kell önteni.

Subcutan injekció

Az injekciós üvegben lévő Bortezomib Accord subcutan injekcióként azonnal beadható. Az oldat 2,5 mg bortezomibot tartalmaz milliliterenként. Az oldat tiszta, színtelen, pH-ja 4,0-7,0 tartományban van, és az oldatot alkalmazás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaz-e lebegő részecskéket vagy nem színeződött-e el. Elszíneződés vagy részecskék jelenléte esetén az oldatot ki kell önteni.

Megsemmisítés

A Bortezomib Accord kizárólag egyszeri használatra szánt készítmény.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. július 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bortezomib Accord 1 mg por oldatos injekcióhoz
Bortezomib Accord 3,5 mg por oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Bortezomib Accord 1 mg por oldatos injekcióhoz

1 mg bortezomib (mannit-boronsav-észter formájában) injekciós üvegenként.

Bortezomib Accord 3,5 mg por oldatos injekcióhoz

3,5 mg bortezomib (mannit-boronsav-észter formájában) injekciós üvegenként.

A feloldást követően a subcutan injekciós oldat 2,5 mg bortezomibot tartalmaz milliliterenként.

A feloldást követően az intravénás injekciós oldat 1 mg bortezomibot tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos injekcióhoz.

Fehér-törtfehér korong vagy por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Bortezomib Accord monoterápiában vagy pegilált liposzomális doxorubicinnal vagy dexametazonnal kombinálva javallott progresszív myeloma multiplex kezelésére, olyan felnőtt betegeknél, akik korábban legalább egy terápiás próbálkozáson estek át és már részesültek haemopoetikus őssejt-transzplantációban vagy arra alkalmatlanok.

A Bortezomib Accord melfalánnal és prednizonnal kombinációban javallott korábban nem kezelt myeloma multiplexben szenvedő és nagy dózísú kemoterápiával kombinált haemopoetikus őssejt-transzplantációra alkalmatlan felnőtt betegeknél.

A Bortezomib Accord, dexametazonnal vagy dexametazonnal és talidomiddal kombináltan, olyan myeloma multiplexben szenvedő, korábban nem kezelt felnőttek indukciós kezelésére javallott, akik alkalmasak nagy dózísú kemoterápiával kombinált haemopoetikus őssejt-transzplantációra.

A Bortezomib Accord rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnal és prednizonnal kombinációban olyan, korábban nem kezelt, köpenysejtes lymphomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik nem alkalmasak a haemopoetikus őssejt-transzplantációra.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Bortezomib Accord-kezelés csak a daganatos betegek kezelésében tapasztalattal rendelkező orvos felügyelete mellett kezdhető meg, a Bortezomib Accord beadását pedig olyan egészségügyi szakember végezheti, aki járatos a kemoterápiás készítmények alkalmazásában. A Bortezomib Accord-ot kizárólag egészségügyi szakember készítheti el (lásd 6.6 pont).

Adagolás progresszív myeloma multiplex kezelése esetén (olyan betegek, akik legalább egy korábbi kezelést kaptak)

Monoterápia

A Bortezomib Accord beadása intravénás vagy subcutan injekcióban történik, az ajánlott adagja 1,3 mg/testfelület m^2 hetente két alkalommal két héten át egy 21 napos kezelési ciklus 1., 4., 8. és 11. napján. Ez a 3 hetes periódus egy kezelési ciklusnak felel meg. Ajánlott, hogy a betegek, a komplett válasz megerősítését követően még két ciklusban kapják a bortezomibot. Ajánlott továbbá, hogy azok a betegek, akik reagáltak a kezelésre, de nem érték el a komplett remissziót, összesen 8 cikluson át részesüljenek a bortezomib terápiában. A bortezomib egymást követő adagjai között legalább 72 órának kell eltelnie.

Adagmódosítások a terápia során, illetve a kezelés újrakezdése monoterápiában

A bortezomib-kezelést félbe kell szakítani 3-as fokozatú nem-hematológiai toxicitás, illetve 4-es fokozatú hematológiai toxicitás jelentkezésekor, kivéve a neuropathia kialakulását, amely az alábbiakban külön ismertetésre kerül (lásd még 4.4 pont). Ha a toxikus tünetek megszűntek, a bortezomib-kezelést újra lehet kezdeni 25%-kal csökkentett adaggal (1,3 mg/testfelület m^2 -ről 1,0 mg/testfelület m^2 -re, 1,0 mg/testfelület m^2 -ről 0,7 mg/testfelület m^2 -re). Ha a toxikus tünetek nem szűnnek meg, illetve az alkalmazott legalacsonyabb dózis alkalmazásakor is visszatérnek, fontolóra kell venni a bortezomib-kezelés abbahagyását, kivéve, ha a várható terápiás haszon egyértelműen meghaladja a kezelés kockázatát.

Neuropathiás fájdalom és/vagy perifériás neuropathia

Azok a betegek, akiknél a bortezomib-kezeléssel összefüggésben neuropathiás fájdalom és/vagy perifériás neuropathia alakult ki, az 1. táblázat alapján kezelendők (lásd 4.4 pont). Azok a betegek, akik már a bortezomib-kezelés megkezdése előtt súlyos neuropathiában szenvedtek, csak a terápiás előny/kockázat gondos mérlegelése után részesülhetnek bortezomib-kezelésben.

1. táblázat: Ajánlott adagolás módosítások Bortezomib Accord-kezeléssel összefüggésben kialakult neuropathia esetén*

A neuropathia súlyossága	Adagolás módosítás
1. fokozat (tünetmentes; mély ín reflexek elvesztése vagy paraesthesia) fájdalom vagy funkcionális zavarok nélkül	Nem szükséges.
1. fokozat fájdalommal vagy 2. fokozat (közepes fokú tünetek; az eszközöket igénylő napi tevékenység (Activities of Daily Living, ADL)** korlátozva)	A Bortezomib Accord dózis 1,0 mg/ m^2 -re csökkentendő vagy A Bortezomib Accord adagolás rendjét változtassa hetente egyszeri 1,3 mg/ m^2 -re.
2. fokozat fájdalommal vagy 3. fokozat (súlyos tünetek; az önellátásra vonatkozó mindennapi tevékenység (ADL)*** korlátozva)	A Bortezomib Accord-kezelést meg kell szakítani a toxikus tünetek megszűntéig. A toxikus mellékhatások megszűnte után a Bortezomib Accord-kezelés újraindítható 0,7 mg/testfelület m^2 -re csökkentett hetente egyszeri adaggal.
4. fokozat (életveszélyes következmények; azonnali beavatkozást igényel) és/vagy súlyos vegetatív neuropathia	A Bortezomib Accord-kezelést abba kell hagyni.

* Myeloma multiplexben szenvedő betegeken végzett II. és III. fázisú vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően tapasztalt adagolás módosítások alapján. A besorolást az NCI Common Toxicity Criteria CTCAE 4.0-es változata alapján állapították meg.

** Eszközöket igénylő napi tevékenység (Instrumental ADL): vonatkozik ételkészítésre, élelmiszer- vagy ruházat vásárlásra, telefonhasználatra, pénzhasználatra, stb.;

*** Önellátásra vonatkozó mindennapi tevékenység (Self care ADL): vonatkozik fürdésre, felöltözésre és levetkőzésre, önálló étkezésre, WC használatra, gyógyszerek bevitelére, és nem ágyhoz kötöttségre.

Kombinált kezelés pegilált liposzomális doxorubicinnal

A Bortezomib Accord beadása intravénás vagy subcutan injekcióban történik, ajánlott adagja 1,3 mg/testfelület m² hetente két alkalommal, két héten át, egy 21 napos terápiás ciklus 1., 4., 8. és 11. napján. Ez a 3 hetes periódus egy kezelési ciklusnak felel meg. A Bortezomib Accord egymást követő adagjai között legalább 72 órának kell eltelnie.

A pegilált liposzomális doxorubicint 30 mg/ m²-es adagban, a Bortezomib Accord terápiás ciklus 4. napján, 1 órás intravénás infúzióban adják a Bortezomib Accord injekció után.

Ez a kombinált kezelés 8 ciklusig alkalmazható, olyan hosszan ameddig a betegnél progresszió nem lép fel, illetve ameddig a kezelést a beteg tolerálja. A komplett választ elérő betegek legalább két ciklussal folytathatják a kezelést a komplett válasz első megerősítését követően, akkor is, ha így a kezelés 8 ciklusnál többet tesz szükségessé. Olyan betegek, akiknél a paraprotein szintek 8 ciklust követően csökkennek, szintén folytathatják ezt a kezelést olyan hosszan, ameddig az tolerálható és ameddig a válaszkészség fennáll.

A pegilált liposzomális doxorubicinra vonatkozó további információkat lásd a megfelelő Alkalmazási előírásban.

Kombináció dexametazonnal

A Bortezomib Accord beadása intravénás vagy subcutan injekcióban történik, az ajánlott adagja 1,3 mg/testfelület m² hetente két alkalommal, két héten át, egy 21 napos terápiás ciklus 1., 4., 8. és 11. napján. Ez a 3 hetes periódus egy kezelési ciklusnak felel meg. A Bortezomib Accord egymást követő adagjai között legalább 72 órának kell eltelnie.

A dexametazont 20 mg-os adagban szájon át, a Bortezomib Accord terápiás ciklus 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. és 12. napján adják.

Ennek a kombinált kezelésnek 4 kezelési ciklusát követően terápiás választ vagy a betegség stabil állapotát elérő betegek kezelése tovább folytatható ennek a kombinációnak legfeljebb 4 további kezelési ciklusával.

A dexametazonra vonatkozó további információkat lásd a megfelelő Alkalmazási előírásban.

A dózis módosítása kombinált kezelés esetén, a progresszív myeloma multiplexben szenvedő betegeknél

Kombinált kezelés esetén a Bortezomib Accord dózisének módosítása a monoterápia esetén fent leírt dózismódosítási ajánlásokat kell kövesse.

Adagolás a myeloma multiplexben szenvedő, korábban nem kezelt, haemopoetikus őssejt-transzplantációra nem alkalmas betegeknél

Melfalánnal és prednizonnal kombinált kezelés

A Bortezomib Accord-ot intravénás vagy subcutan injekció formájában orális melfalánnal és orális prednizonnal kombinációban alkalmazzák, amint azt a 2. táblázat mutatja. Kezelési ciklusként 6 hetes időszakot határoztak meg. Az 1-4. ciklusban a Bortezomib Accord-ot hetente kétszer alkalmazzák az 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. és 32. napon. Az 5-9. ciklusban a Bortezomib Accord-ot hetente egyszer alkalmazzák az 1., 8., 22. és 29. napon. A Bortezomib Accord egymást követő adagjai között legalább 72 órának kell eltelnie.

A melfalánt és a prednizont is szájon át kell adni minden Bortezomib Accord kezelési ciklus első hetének 1., 2., 3. és 4. napján.

Ezzel a kombinált kezeléssel kilenc kezelési ciklust alkalmaznak.

2. táblázat: A Bortezomib Accord ajánlott adagolása melfalánnal és prednizonnal kombinációban

Bortezomib Accord hetente kétszer (1-4. ciklus)												
Hét	1.				2.		3.	4.		5.		6.
Bz (1,3 mg/m ²)	1. nap	--	--	4. nap	8. nap	11. nap	kezelés i szünet	22. nap	25. nap	29. nap	32. nap	kezelés i szünet
m (9 mg/m ²) p (60 mg/m ²)	1. nap	2. nap	3. nap	4. nap	--	--	kezelés i szünet	--	--	--	--	kezelés i szünet
Bortezomib Accord hetente egyszer (5-9. ciklus)												

Hét	1.				2.	3.	4.	5.	6.
Bz (1,3 mg/m ²)	1. nap	--	--	--	8. nap	kezelési szünet	22. nap	29. nap	kezelés i szünet
m (9 mg/m ²) p (60 mg/m ²)	1. nap	2. nap	3. nap	4. nap	--	kezelés i szünet	--	--	kezelés i szünet

Bz = Bortezomib Accord; m = melfalán, p = prednizon

Adagmódosítások a kezelés alatt és a kezelés újrakezdése melfalánnal és prednizzonnal kombinált terápia esetén

Egy új terápiás ciklus megkezdése előtt:

- a vérlemezkeszám legyen $\geq 70 \times 10^9/l$ és az abszolút neutrofilszám (absolute neutrophil count – ANC) legyen $\geq 1,0 \times 10^9/l$,
- a nem-hematológiai toxicitások mérséklődjenek 1-es fokozatúra vagy a kiindulási értékre.

3. táblázat: *Adagolás módosítások a későbbi ciklusokban melfalánnal és prednizzonnal kombinált Bortezomib Accord terápia esetén*

Toxicitás	Adagolás módosítás vagy -késleltetés
<i>Hematológiai toxicitás egy ciklus során</i>	
• Ha tartós, 4-es fokozatú neutropeniát, thrombocytopeniát, vagy vérzéses thrombocytopeniát tapasztalnak az előző ciklusban	A melfalán adagjának 25%-os csökkentése megfontolandó a következő ciklusban.
• Ha a vérlemezkeszám $\leq 30 \times 10^9/l$ vagy az ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ a Bortezomib Accord adásának napján (kivéve az 1. napon)	A Bortezomib Accord-ot nem szabad adagolni.
• Ha egy ciklusban több Bortezomib Accord adagot nem adnak be (a hetente kétszeri alkalmazás során ≥ 3 adagot vagy a hetente egyszeri alkalmazás során ≥ 2 adagot)	A Bortezomib Accord adagot egy dózisszinttel csökkenteni kell (1,3 mg/m ² -ről 1 mg/m ² -re vagy 1 mg/m ² -ről 0,7 mg/m ² -re).
<i>3-as vagy magasabb fokozatú, nem-hematológiai toxicitások</i>	A Bortezomib Accord-terápiát addig fel kell függeszteni, amíg a toxicitás tünetei 1-es fokozatúra vagy a kiindulási értékre mérséklődnek. Majd a Bortezomib Accord újra kezdhető eggyel csökkentett (1,3 mg/m ² -ről 1 mg/m ² -re vagy 1 mg/m ² -ről 0,7 mg/m ² -re) dózisszinten. A bortezomibbal összefüggő neuropathiás fájdalom és/vagy perifériás neuropathia esetén fel kell függeszteni és/vagy módosítani kell a Bortezomib Accord adagolását az 1. táblázatban leírtak szerint.

A melfalánnal és prednizzonnal kapcsolatos további információért olvassa el a megfelelő alkalmazási előírást.

Adagolás a myeloma multiplexben szenvedő, korábban nem kezelt, haemopoetikus őssejt-transzplantációra alkalmas betegeknél (indukciós kezelés)

Kombinált terápia dexametazonnal

A Bortezomib Accord beadása intravénás vagy subcutan injekcióban történik 1,3 mg/testfelület m² ajánlott dózisban, hetente kétszer két héten át, egy 21 napos kezelési ciklus 1., 4., 8. és a 11. napján. Ez a háromhetes időszak egy kezelési ciklus. A Bortezomib Accord egymást követő adagjai között legalább 72 órának kell eltelnie.

A dexametazont a Bortezomib Accord kezelési ciklus 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. és 11. napján alkalmazzák szájon át, 40 mg-os dózisban. Ezzel a kombinált kezeléssel négy kezelési ciklust alkalmaznak.

Kombinált terápia talidomiddal és dexametazonnal

A Bortezomib Accord beadása intravénás vagy subcutan injekcióban történik 1,3 mg/testfelület m² ajánlott dózisban, hetente kétszer két héten át, egy 28 napos kezelési ciklus 1., 4., 8. és a 11. napján. Ez a négyhetes időszak egy kezelési ciklus. A Bortezomib Accord egymást követő adagjai között legalább 72 órának kell eltelnie.

A dexametazont szájon át, 40 mg-os dózisban a Bortezomib Accord kezelési ciklus 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. és 11. napján alkalmazzák.

A talidomidot szájon át, napi 50 mg-os dózisban alkalmazzák az 1–14. napon, és ha a beteg jól tolerálja, a dózist a 15–28. napon 100 mg-ra emelik, majd a második kezelési ciklustól tovább növelhetik napi 200 mg-ra (lásd 4. táblázat).

Ezzel a kombinált kezeléssel négy kezelési ciklust alkalmaznak. Javasolt, hogy a legalább részleges remissziót mutató betegek további 2 kezelési ciklust kapjanak.

4. táblázat: Adagolás a myeloma multiplexben szenvedő, korábban nem kezelt, haemopoetikus őssejt-transzplantációra alkalmas betegeknek

Bz+ Dx	1-4. ciklus			
	Hét	1	2	3
	Bz (1,3 mg/m ²)	1., 4. nap	8., 11. nap	kezelési szünet
	Dx 40 mg	1., 2., 3., 4. nap	8., 9., 10., 11. nap	-
Bz+T+Dx	1. ciklus			
	Hét	1	2	3
	Bz (1,3 mg/m ²)	1., 4. nap	8., 11. nap	kezelési szünet
	T 50 mg	naponta	naponta	-
	T 100 mg ^a	-	-	naponta
	Dx 40 mg	1., 2., 3., 4. nap	8., 9., 10., 11. nap	-
	2-4. ciklus^b			
	Bz (1,3 mg/m ²)	1., 4. nap	8., 11. nap	kezelési szünet
	T 200 mg ^a	naponta	naponta	naponta
	Dx 40 mg	1., 2., 3., 4. nap	8., 9., 10., 11. nap	-

Bz= Bortezomib Accord; Dx=dexametazon; T=talidomid

^a Amennyiben a talidomid 50 mg-os dózisát tolerálták, a dózist az első ciklus harmadik hetétől 100 mg-ra, illetve, ha a 100 mg-os dózisát tolerálták, ezt a második ciklustól 200 mg-ra emelték.

^b 6 ciklusig adható olyan betegeknek, akik legalább részleges remissziót értek el a 4. ciklust követően.

Adagmódosítások a transzplantációra alkalmas betegeknek

A Bortezomib Accord adagmódosításai esetén a monoterápiára vonatkozó dózismódosítási ajánlásokat kell követni.

Továbbá, amikor a Bortezomib Accord-ot együtt adják más kemoterápiás gyógyszerekkel, toxicitás esetén ezen gyógyszerek alkalmazási előírásai ajánlásainak megfelelően meg kell fontolni az adagjaik megfelelő csökkentését is.

Adagolás a korábban nem kezelt köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeknek

Rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel és prednizzonnal kombinált kezelés (BzR-CAP)

A Bortezomib Accord beadása intravénás vagy subcutan injekcióban történik, az ajánlott adagja 1,3 mg/testfelület m² hetente két alkalommal, két héten át, az 1., 4., 8. és 11. napján, amit a 12-21. napokon egy 10 napos pihenési időszak követ. Ez a 3 hetes periódus egy kezelési ciklusnak felel meg. Hat bortezomib ciklus javasolt, bár azoknak a betegeknek, akiknél az első dokumentált válaszreakció a 6. ciklusban jelentkezik, két további bortezomib ciklus adható. A Bortezomib Accord egymást követő dózisai között legalább 72 órának el kell telnie.

Minden egyes bortezomib 3 hetes terápiás ciklus 1. napján az alábbi gyógyszerek kerülnek beadásra, intravénás infúzióként: rituximab 375 mg/m², ciklofoszfamid 750 mg/m² és doxorubicin 50 mg/m². Minden egyes bortezomib 3 hetes terápiás ciklus 1., 2., 3., 4. és 5. napján 100 mg/m² prednizon kerül beadásra, szájon át.

Dózismódosítás a korábban nem kezelt köpenysejtes lymphomában szenvedő betegek kezelése alatt
Egy új kezelési ciklus elkezdése előtt:

- A thrombocytaszám $\geq 100\ 000$ sejt/ μ l és az abszolút neutrophilszám (ANC) ≥ 1500 sejt/ μ l kell legyen.
- A thrombocytaszám $\geq 75\ 000$ sejt/ μ l kell legyen csontvelő-infiltráció vagy lienalis sequestratio esetén
- Hemoglobin ≥ 8 g/dl
- A nem hematológiai toxicitásoknak 1. fokozatúra vagy a kezelés előtti szintűre kell enyhülniük.

A bortezomib-kezelést bármilyen legalább 3. fokozatú, a bortezomibbel összefüggő nem hematológiai toxicitás (kivéve neuropathia) vagy legalább 3. fokozatú hematológiai toxicitás esetén abba kell hagyni (lásd még 4.4 pont). A dózismódosítást lásd alább, az 5. táblázatban.

Hematológiai toxicitás esetén, a helyi, standard gyakorlat szerint granulocyta kolónia stimuláló faktorok adhatók. A kezelési ciklus ismételt késedelmes alkalmazása esetén meg kell fontolni a granulocyta kolónia stimuláló faktorok profilaktikus adását. A thrombocytopenia kezelésére thrombocyta transzfúzió adása mérlegelendő, amikor arra klinikailag szükség van.

5. táblázat: *Dózismódosítás a korábban nem kezelt köpenysejtes lymphomában szenvedő betegek kezelése alatt*

Toxicitás	Az adagolás módosítása vagy késleltetése
<i>Hematológiai toxicitás</i>	
• ≥ 3. fokozatú neutropenia lázzal, több mint 7 napig tartó, 4. fokozatú neutropenia, a thrombocytaszám $< 10\ 000$ sejt/μl.	A Bortezomib Accord-kezelést legfeljebb 2 hétig szüneteltetni kell, amíg a beteg abszolút neutrophilszáma ≥ 750 sejt/μl, és a thrombocytaszáma $\geq 25\ 000$ sejt/μl. • Ha a Bortezomib Accord kihagyása után a toxicitás a fent meghatározott módon nem szűnik meg, akkor a Bortezomib Accord adását abba kell hagyni. • Ha a toxicitás megszűnik, azaz a beteg abszolút neutrophilszáma ≥ 750 sejt/μl, és a thrombocytaszáma $\geq 25\ 000$ sejt/μl, akkor a Bortezomib Accord adása egy dózisszinttel csökkentett adagban (1,3 mg/m²-ről 1 mg/m²-re vagy 1 mg/m²-ről 0,7 mg/m²-re) újra elkezdhető.
• Ha a Bortezomib Accord adagolásának napján (minden ciklus 1. napját kivéve) a thrombocytaszám $< 25\ 000$ sejt/μl vagy az abszolút neutrophilszám < 750 sejt/μl,	akkor a Bortezomib Accord-kezelést ki kell hagyni.

<i>A Bortezomib Accord-dal összefüggőnek ítélt, ≥ 3 fokozatú nem hematológiai toxicitások</i>	A Bortezomib Accord-kezelést ki kell hagyni, amíg a toxicitási tünetek 2. fokozatúra vagy még jobbra nem enyhülnek. Ezután a Bortezomib Accord adása egy dózisszinttel csökkentett adagban ($1,3 \text{ mg/m}^2$ -ről 1 mg/m^2 -re vagy 1 mg/m^2 -ről $0,7 \text{ mg/m}^2$ -re) újra elkezdhető. A bortezomibbal összefüggő neuropathiás fájdalom és/vagy perifériás neuropathia esetén a Bortezomib Accord-ot az 1. táblázatban ismertetett módon ki kell hagyni vagy a dózist módosítani kell.
---	---

Emellett, amikor a bortezomibot más kemoterápiás gyógyszerekkel kombinációban adják, toxicitási események esetén ezen gyógyszerek dózisainak a saját Alkalmazási előírásukban szereplő ajánlások szerinti, megfelelő csökkentése mérlegelendő.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nincs arra utaló adat, hogy 65 évesnél idősebb, myeloma multiplexben vagy köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeken történő alkalmazáskor szükség lenne a dózis módosítására. Nincsenek vizsgálatok idős, myeloma multiplexben szenvedő, korábban nem kezelt, nagy dózisú kemoterápia mellett haemopoetikus őssejt-transzplantációra alkalmas betegeknél adott bortezomibbal. Következésképpen erre a betegcsoportra vonatkozó adagolási ajánlás nem adható. Korábban nem kezelt köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeken végzett klinikai vizsgálatban bortezomib expozícióban a 65-74 éves korcsoport, illetve a ≥ 75 éves betegek 42,9%-a, illetve 10,4%-a részesült. A ≥ 75 éves betegek kevésbé tolerálták a BzR-CAP és a R-CHOP kezelési rendeket (lásd 4.8 pont).

Májkárosodás

Enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeket a javasolt adaggal kell kezelni, az adag módosítása nem szükséges. A közepesen súlyos vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél a Bortezomib Accord-ot az első kezelési ciklusban injekciónként $0,7 \text{ mg/m}^2$ -re csökkentett adagban kell alkalmazni, majd a beteg tolerabilitása függvényében megfontolható az adag $1,0 \text{ mg/m}^2$ -re emelése vagy a dózis további, $0,5 \text{ mg/m}^2$ -re történő csökkentése (lásd 6. táblázat, és 4.4 és 5.2 pont).

6. táblázat: *A Bortezomib Accord kezdő adagjának ajánlott módosítása májkárosodásban szenvedő betegeknél*

A májkárosodás mértéke*	Bilirubinszint	SGOT- (AST-) szintek	A kezdő adag módosítása
Egyhe fokú	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	Nem szükséges
	$> 1,0 \times - 1,5 \times \text{ULN}$	Bármilyen	Nem szükséges
Közepesen súlyos fokú	$> 1,5 \times - 3 \times \text{ULN}$	Bármilyen	Az első terápiás ciklusban csökkentse a Bortezomib Accord adagot $0,7 \text{ mg/m}^2$ -re. A további ciklusokban a beteg tolerabilitásának függvényében mérlegelje az adag $1,0 \text{ mg/m}^2$ -re történő emelését vagy a dózis $0,5 \text{ mg/m}^2$ -re történő további csökkentését.
Súlyos fokú	$> 3 \times \text{ULN}$	Bármilyen	

Rövidítések: SGOT=szérum glutamát-oxálacetát transzamináz;

AST= aszpartát aminoszféz; ULN=a normál érték felső határa.

* A májkárosodás mértékét (enyhe, közepesen súlyos, súlyos) a NCI Organ Dysfunction Working Group májkárosodásra vonatkozó ajánlása alapján állapították meg.

Vesekárosodás

A bortezomib farmakokinetikája nem módosul enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance $[CrCl] >20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ezért adagmódosítás ilyen betegeknél nem szükséges. Nem ismert, hogy a bortezomib farmakokinetikája módosul-e súlyos vesekárosodásban szenvedő, nem dializált betegeknél ($CrCl <20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Mivel a dialízis csökkentheti a bortezomib koncentrációját, a Bortezomib Accord-ot a dialízis kezelés után kell alkalmazni (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A bortezomib biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták (lásd 5.1 és 5.2 pont). A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

A Bortezomib Accord 1 mg por oldatos injekcióhoz kizárólag intravénás alkalmazásra való.

A Bortezomib Accord 3,5 mg por oldatos injekcióhoz intravénás vagy subcutan alkalmazásra való.

A Bortezomib Accord-ot más módokon nem szabad beadni. Az intrathecalis alkalmazás halált okozott.

Intravénás injekció

A Bortezomib Accord-ot 3-5 másodperc alatt, perifériás vagy centrális intravénás kanülön keresztül, intravénás bólusz injekció formájában kell beadni, melyet egy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciós öblítés követ. A Bortezomib Accord egymást követő adagjai között legalább 72 órának kell eltelnie.

Subcutan injekció

A Bortezomib Accord-ot subcutan a comb (jobb vagy bal) vagy a has (jobb vagy bal oldali) területébe adják. Az oldatot subcutan 45-90°-os szögben kell beadni. Az injekció beadási helyét váltogatni kell az egymást követő injekcióknál.

Amennyiben a Bortezomib Accord subcutan injekció beadását követően helyi reakció alakul ki az injekció beadási helyén, akkor kevésbé koncentrált Bortezomib Accord oldat adható subcutan (Bortezomib Accord 3,5 mg-ot kell feloldani 1 mg/ml-re a 2,5 mg/ml helyett) vagy ajánlott az intravénás injekcióra váltás.

Amikor a Bortezomib Accord más gyógyszerekkel kombinációban kerül alkalmazásra, olvassa el ezeknek a készítményeknek az Alkalmazási előírásában az alkalmazásra vonatkozó utasításokat.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, a bórral vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A tüdő akut, diffúz, infiltratív betegsége, illetve pericardium-betegség.

Amikor a Bortezomib Accord-ot más gyógyszerekkel kombináltan adják, a további ellenjavallatokat lásd e gyógyszerek alkalmazási előírásában.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Amikor a Bortezomib Accordot más gyógyszerekkel kombináltan adják, ezen további gyógyszerek alkalmazási előírásában található különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések megfontolandók a Bortezomib Accord kezelés megkezdése előtt. A talidomid alkalmazása során különös figyelmet kell fordítani a terhességi tesztre és fogamzásgátlási intézkedések szükségessége (lásd 4.6 pont).

Intrathecalis alkalmazás

A bortezomib véletlen intrathecalis alkalmazása halálos kimenetelű eseteket eredményezett. A Bortezomib Accord 1 mg por oldatos injekcióhoz kizárólag intravénás alkalmazásra való, míg a Bortezomib Accord 3,5 mg por oldatos infúzióhoz intravénásan vagy subcutan alkalmazható. A Bortezomib Accord-ot tilos intrathecalisan adni.

Gastrointestinalis toxicitás

A gastrointestinalis toxicitás, beleértve a hányingert, hasmenést, hányást és székrekedést, nagyon gyakori a bortezomib-kezelés során. Ileusos eseteket nem gyakran jelentettek (lásd 4.8 pont). Azokat a betegeket, akiknek székrekedésük van, fokozott megfigyelés alatt kell tartani.

Hematológiai toxicitás

A bortezomib-kezelés igen gyakran jár hematológiai toxicitással (thrombocytopenia, neutropenia és anaemia). A bortezomibbal kezelt, relapszusban lévő myeloma multiplexes betegekkal és a rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel és prednizzonnal kombinációban bortezomibbal (BzR-CAP) kezelt, korábban nem kezelt köpenysejtes lymphomában szenvedő betegekkal végzett vizsgálatokban az egyik leggyakoribb hematológiai toxicitás az átmeneti thrombocytopenia volt. A thrombocytaszám a legalacsonyabb minden egyes Bortezomib Accord-kezelési ciklus 11. napján volt, és a következő ciklusra típusosan visszatért a kiindulási szintre. Nem volt jele kumulálódó thrombocytopeniának. A mért, átlagos legalacsonyabb thrombocytaszám körülbelül a kiindulási érték 40%-a volt a monoterápiával végzett myeloma multiplex vizsgálatokban, és 50%-a volt a köpenysejtes lymphoma vizsgálatban. Előrehaladott myelomában szenvedő betegeknél a thrombocytopenia súlyossága összefüggésben állt a kezelés előtti thrombocytaszámmal: a kezelés előtti $<75\,000/\mu\text{l}$ thrombocytaszám esetén 21 beteg 90%-ánál a vizsgálat során $\leq 25\,000/\mu\text{l}$ -es thrombocytaszámot mértek, beleértve a betegek 14%-át, ahol a thrombocytaszám $<10\,000/\mu\text{l}$ volt. Ezzel ellentétben, amikor a kezelés előtti thrombocytaszám $>75\,000/\mu\text{l}$ volt a 309 beteg mindössze 14%-nál mértek $\leq 25\,000/\mu\text{l}$ -es értéket a vizsgálat során.

A köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeknél (LYM-3002-vizsgálat) magasabb volt a ≥ 3 . fokozatú thrombocytopenia előfordulási gyakorisága (56,7% versus 5,8%) a bortezomib terápiás csoportban (BzR-CAP), mint a Bortezomib Accord-dal nem kezelt csoportban (rituximab, ciklofoszfamid, doxorubicin, vinkrisztin és prednizon [R-CHOP]). A két terápiás csoport az összes fokozatú vérzéses esemény (6,3% a BzR-CAP-csoportban és 5,0% az R-CHOP-csoportban), valamint a 3. és magasabb fokozatú vérzéses esemény (BzR-CAP: 4 beteg [1,7%]; R-CHOP: 3 beteg [1,2%]) teljes előfordulási gyakorisága tekintetében hasonló volt. A BzR-CAP-csoportban a betegek 22,5%-a kapott thrombocyta transzfúziót, szemben az R-CHOP-csoport betegeinek 2,9%-ával.

A bortezomib-kezeléssel összefüggésben gastrointestinalis és intracerebrális vérzésről számoltak be. Ezért a thrombocytaszámot minden egyes bortezomib dózist megelőzően monitorozni kell. A bortezomibterápiát fel kell függeszteni, ha a thrombocytaszám $<25\,000/\mu\text{l}$, vagy melfalánál és prednizzonnal történő kombináció esetén a thrombocytaszám $\leq 30\,000/\mu\text{l}$ (lásd 4.2 pont). A terápiás előny/kockázat alapos mérlegelése szükséges különösképpen közepes fokú és súlyos thrombocytopenia, valamint vérzési kockázat esetén.

A bortezomibterápia folyamán gyakran el kell végezni a teljes vérkép (complete blood counts: CBC) és minőségi vérkép ellenőrzését, beleértve a thrombocytaszámot is. Thrombocyta transzfúzió adása mérlegelendő, amikor arra klinikailag szükség van (lásd 4.2 pont).

A köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeknél a ciklusok között reverzibilis tranziens neutropeniát észleltek, a kumulatív neutropeniára utaló bizonyíték nélkül. A neutrofilszám a legalacsonyabb minden egyes bortezomib-kezelési ciklus 11. napján volt, és a következő ciklusra típusosan visszatért a kiindulási szintre. A LYM-3002-vizsgálatban kolónia stimuláló faktor szupportív kezelést adtak a BzR-CAP-karon lévő betegek 78%-ának, és a R-CHOP-karon lévő betegek 61%-ának. Mivel a neutropeniás betegeknél emelkedett a fertőzések kockázata, monitorozni kell náluk a fertőzés okozta panaszokat és tüneteket, és azonnal kezelni kell azt. Hematológiai toxicitás esetén, a helyi, standard gyakorlat szerint granulocyta kolónia stimuláló faktorok adhatók. A

kezelési ciklus ismételt késedelmes alkalmazása esetén meg kell fontolni a granulocita kolónia stimuláló faktorok profilaktikus adását (lásd 4.2 pont).

Herpes zoster vírus reaktiváció

A bortezomibbal kezelt betegek esetében javasolt az antivirális profilaxis. A III. fázisú vizsgálatban a korábban nem kezelt myeloma multiplexben szenvedő betegeknél a herpes zoster reaktiváció összes előfordulása gyakoribb volt a bortezomib+melfalán+prednizon kezelt betegek körében, mint a melfalán+prednizon kezelték között (sorrendben 14% versus 4%).

A köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeknél (LYM-3002-vizsgálat) a herpes zoster fertőzés előfordulási gyakorisága 6,7% volt a BzR-CAP-karon, és 1,2% volt a R-CHOP-karon (lásd 4.8 pont).

Hepatitis B vírus (HBV) reaktiválódás és fertőzés

Amikor rituximabot alkalmaznak a bortezomibbal kombinációban, akkor a kezelés elkezdése előtt a HBV fertőzés által veszélyeztetett betegeknél mindig HBV-szűrést kell végezni. A hepatitis B hordozóknál és azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében hepatitis B fertőzés szerepel, a rituximabbal kombinált bortezomib-kezelés ideje alatt és azt követően szorosan monitorozni kell az aktív HBV-fertőzés klinikai és laboratóriumi tüneteit. Vírusellenes szerekkel végzett profilaxis mérlegelendő. További információkért olvassa el a rituximab Alkalmazási előírását.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)

Bortezomibbal kezelt betegnél a John Cunningham (JC) vírus fertőzéssel nem tisztázott ok-okozati összefüggésben álló, progresszív multifokális leukoencephalopathiához és halálhoz vezető, nagyon ritka eseteket jelentettek. A betegek, akiknél progresszív multifokális leukoencephalopathiát diagnosztizáltak, korábban vagy egyidejűleg immunszuppresszív kezelésben részesültek. A progresszív multifokális leukoencephalopathia eseteinek többségét az első bortezomib adagot követő 12 hónapon belül diagnosztizálták. A betegeknél a központi idegrendszeri eltérések differenciál diagnosztizálásának részeként rendszeres időközönként ellenőrizni kell a progresszív multifokális leukoencephalopathiára utaló minden új vagy súlyosbodó neurológiai panaszt vagy tünetet. A PML diagnosztizálásának gyanúja esetén a beteget progresszív multifokális leukoencephalopathiával foglalkozó szakorvoshoz kell irányítani, és a PML diagnosztizálására alkalmas vizsgálati eljárásokat kell kezdeményezni. A progresszív multifokális leukoencephalopathia diagnosztizálásának igazolása esetén a bortezomib-kezelést abba kell hagyni.

Perifériás neuropathia

A bortezomib-kezeléssel összefüggésben nagyon gyakori a perifériás neuropathia kialakulása, amely többnyire szenzoros típusú. Azonban jelentettek súlyos motoros neuropathiás eseteket szenzoros, perifériás neuropathiával vagy anélkül. A perifériás neuropathia előfordulási gyakorisága emelkedik a kezelés kezdetén, és az 5. ciklus során éri el maximumát.

A neuropathia olyan tüneteit, mint az égő érzés, hyperesthesia, hypaesthesia, paraesthesia, dyscomfort érzése, neuropathiás fájdalom vagy gyengeség, ajánlott különös figyelemmel kísérni.

A bortezomib intravénás és subcutan alkalmazását összehasonlító III. fázisú vizsgálatban a ≥ 2 -es súlyossági fokú perifériás neuropathia események előfordulási gyakorisága 24% volt a subcutan és 41% az intravénásan alkalmazott csoportban ($p = 0,0124$). A perifériás neuropathia ≥ 3 -as súlyossági foka fordult elő a subcutan csoport 6%-ánál míg az intravénás injekcióval kezelt csoport 16%-ánál ($p = 0,0264$). Az intravénásan alkalmazott bortezomibbal összefüggő perifériás neuropathia összes súlyossági fokának előfordulási gyakorisága az intravénás adagolás korábbi vizsgálataiban alacsonyabb volt mint az MMY-3021 vizsgálatban.

Azon betegeknél, akiken perifériás neuropathia alakult ki vagy meglévő neuropathiájuk rosszabbodott, neurológiai vizsgálatot kell végezni, és szükség lehet a bortezomib adag vagy az adagolási rend megváltoztatására vagy a subcutan alkalmazási módra váltásra (lásd 4.2 pont). A neuropathiát szupportív és egyéb terápiával kezelték.

Bortezomibbal kombinált, ismert neuropathiával járó gyógyszerekkel (pl. talidomid) kezelt betegeknél a kezeléssel összefüggő neuropathia tüneteinek neurológia vizsgálatával egybekötött korai és

rendszeres monitorozása mérlegelendő, valamint szükség szerint meg kell fontolni az adag csökkentését vagy a kezelés megszakítását.

A perifériás neuropathián túlmenően az autonóm idegrendszerre kiterjedő, vegetatív neuropathia jelei is megmutatkozhatnak egyes mellékhatásokban, ilyen például a posturális hypotensio és a súlyos, ileusszal járó constipatio. A vegetatív neuropathiára és annak a nemkívánatos hatásokhoz való hozzájárulására vonatkozóan kevés a rendelkezésre álló adat.

Görcsrohamok

Nem gyakori esetekben jelentettek görcsrohamokat olyan betegeknél, akiknek kórelőzményében nem szerepelt görcsroham illetve epilepszia. A görcsroham bármilyen kockázatával rendelkező betegeknél fokozott odafigyelés szükséges.

Hypotensio

Bortezomib-kezelés kapcsán gyakran lép fel orthostaticus/posturalis hypotensio. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy középsúlyos, és a kezelés során bármikor kialakulhat. Azoknál a betegeknél, akiknél bortezomib (intravénásan alkalmazott) kezelés során orthostaticus hypotensio alakult ki, a bortezomib-kezelés előtt nem volt jele az orthostaticus hypotensiának. A betegek többségénél az orthostaticus hypotensiót kezelni kellett. Az orthostaticus hypotensióban szenvedő betegek kis hányadánál ájulás is előfordult. Az orthostaticus/posturalis hypotensio nem közvetlenül a bortezomib bóluszfúzió beadásakor jelentkezik. Az esemény hatásmechanizmusa ismeretlen, bár legalábbis részben vegetatív neuropathiás hatásnak tulajdonítható. A vegetatív neuropathia összefüggésbe hozható a bortezomib-kezeléssel vagy a bortezomib súlyosbíthatja az olyan társbetegségeket, mint pl. neuropathia diabetica vagy amyloid neuropathia. Óvatosan kell eljárni olyan betegek kezelésekor, akiknél korábban ájulásos tünetek jelentkeztek, és ismert hypotensiót okozó gyógyszeres kezelésben részesülnek, vagy akik dehidratálódtak az ismétlődő hányás vagy hasmenés miatt. Az orthostaticus/posturalis hypotensio kezelése kiterjedhet a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek adagjának megváltoztatására, rehidrációra, valamint mineralokortikoidok és/vagy szimpatomimetikumok alkalmazására. A beteg figyelmét fel kell hívni, hogy forduljon orvoshoz szédülés, ájulásérzés vagy ájulás esetén.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

Bortezomibot kapó betegek körében PRES eseteket jelentettek. A PRES egy ritka, gyakran reverzibilis, gyorsan kialakuló neurológiai állapot, ami jelentkezhet görcsroham, hypertensio, fejfájás, letargia, zavartság, vakság valamint egyéb látási és neurológiai tünetek formájában. Agyi képalkotó eljárásokat, elsősorban mágneses rezonancia vizsgálatot (Magnetic Resonance Imaging, MRI) alkalmaznak a diagnózis megerősítésére. Azoknál a betegeknél, akiknél PRES jelentkezik, a bortezomib-kezelést abba kell hagyni.

Szívelégtelenség

Pangásos szívelégtelenség akut kialakulását vagy súlyosbodását és/vagy a balkamrai ejekciós frakció csökkenésének új megjelenését jelentették bortezomib-kezelés során. A folyadékretenció predisponáló tényező lehet a szívelégtelenség jeleinek és tüneteinek kialakulásában. Szívbetegség kockázata esetén vagy fennálló szívbetegségben a beteg fokozott ellenőrzése szükséges.

Electrocardiogram vizsgálatok

Klinikai vizsgálatok során, izolált esetekben a QT-intervallum megnyúlását észlelték, az okozati összefüggés nem tisztázott.

Tüdőbetegségek

Bortezomib-kezelésben részesülő betegeknél ritkán ismeretlen eredetű akut, diffúz, infiltratív tüdőbetegségről, mint pneumonitis, interstitiális pneumonia, tüdő-beszűrődés és akut respiratorikus distress szindrómáról (ARDS) számoltak be (lásd 4.8 pont). Néhány eset fatális kimenetű volt. A kezelést megelőzően mellkas-röntgen felvétel elkészítése ajánlott, ami a kezelés utáni esetleges tüdőelváltozások esetén a kiindulási állapot dokumentációjaként is szolgálhat.

Újonnan jelentkező vagy rosszabbodó pulmonális tünetek (pl. köhögés, dyspnoe) esetén a diagnosztikus értékelést azonnal el kell végezni, és a betegeket ennek megfelelően kezelni. A bortezomib-kezelés folytatása előtt az előny/kockázat arányt mérlegelni kell.

Egy klinikai vizsgálatban (2 közül) 2 beteg, akik nagy dózisú (2 g/m² naponta) citarabint kaptak folyamatos infúzióban 24 órán keresztül, daunorubicinnel és bortezomibbal együtt, akut myeloid leukemia relapszusa miatt, a kezelés elején ARDS-ben elhalálozott, és a vizsgálatot leállították. Ezért ez a specifikus kezelési séma, a folyamatos, 24 órán keresztüli infúzióban, nagy dózisú (2 g/m² naponta) citarabinnal történő egyidejű alkalmazás nem ajánlott.

Vesekárosodás

Gyakoriak a vese szövődmények myeloma multiplexben szenvedő betegeken. Vesekárosodásban szenvedő betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Májkárosodás

A bortezomibot a máj enzimek metabolizálják. A közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek bortezomib-expozíciója emelkedett. Ezeket a betegeket a bortezomib csökkentett adagjaival kell kezelni és toxicitás szoros monitorozása mellett (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Hepatikus reakciók

Ritkán májelégtelenségről számoltak be olyan betegek esetén, akiket egyidejűleg bortezomibbal és kísérő gyógyszerekkel kezeltek és súlyos társbetegségeik voltak. Egyes esetekben a májenzimek emelkedését, hyperbilirubinaemiát és hepatitist jelentettek. Ezek az elváltozások a bortezomib-kezelés abbahagyását követően reverzibilisek lehetnek (lásd 4.8 pont).

Tumor lysis szindróma

Mivel a bortezomib citotoxikus vegyület, és a malignus plazmasejtek és köpenysejtes lymphomasejtek gyors pusztulását okozhatja, a kezelés szövődményeként tumor lysis szindróma alakulhat ki. A tumor lysis szindróma kockázata nagyobb azoknál a betegeknél, akiknek tumor tömege magas a kezelést megelőzően. Az ilyen betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani és különös gondossággal kezelni.

Gyógyszerek együttládása

Fokozott megfigyelés alatt kell tartani a beteget, amennyiben a bortezomibot erős CYP3A4 gátlókkal együtt kapja. Óvatosan kell eljárni bortezomib és CYP3A4 vagy CYP2C19 szubsztrátok együttes adagolásakor (lásd 4.5 pont).

Orális antidiabetikumokat szedő betegeknél meg kell győződni arról, hogy a betegeknak normális a májfunkciójuk, és kezelésükkor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.5 pont).

Feltehetően immunkomplex-függő reakciók

Nem gyakran jelentettek potenciálisan immunkomplex-függő reakciókat, mint a szérumbetegség típusú reakciók, kiütéssel járó polyarthrit, proliferatív glomerulonephritis. Súlyos túlérzékenységi reakciók esetén a bortezomib-kezelést meg kell szakítani.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

In vitro vizsgálatok arra utalnak, hogy a bortezomib gyenge gátlója az alábbi citokróm P450 (CYP) izoenzimeknek: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 és 3A4. Mivel a CYP2D6 csak kismértékben (7%) vesz részt a bortezomib metabolizációjában, a CYP2D6 gyengén metabolizáló fenotípusa várhatóan nem befolyásolja lényegesen a bortezomib teljes diszpozícióját.

Egy gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálat adatai alapján értékelve a ketokonazol, egy erős CYP3A4-gátló hatását az (intravénásan alkalmazott) bortezomib farmakokinetikájára, tizenkét beteg adatai alapján azt találták, hogy az átlag bortezomib AUC 35%-kal emelkedett (CI_{90%} [1,032 – 1,772]). Így azokat a betegeket, akiket bortezomibbal és erős CYP3A4-gátlókkal (pl. ketokonazol, ritonavir) egyidejűleg kezelnek, gondosan kell ellenőrizni.

Egy gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálat adatai alapján, az omeprazol, egy erős CYP219-gátló hatását értékelve az (intravénásan alkalmazott) bortezomib farmakokinetikájára, tizenhét beteg adatai alapján nem mutattak ki a bortezomib farmakokinetikájára gyakorolt jelentős hatást.

Egy gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálat adatai alapján, értékelve a rifampicin, egy erős CYP3A4-induktor hatását az (intravénásan alkalmazott) bortezomib farmakokinetikájára, az átlag bortezomib AUC 45%-os csökkenését találták 6 beteg adatai alapján. Ezért a bortezomib egyidejű alkalmazása erős CYP3A4-induktorokkal (pl. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál és orbáncfű) nem ajánlott, mivel a hatásosság csökkenhet.

Ugyanazon gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálatban értékelve a dexametazon, egy gyengébb CYP3A4-induktor hatását a bortezomib farmakokinetikájára (intravénásan alkalmazott), 7 beteg adatai alapján nem mutattak ki a bortezomib farmakokinetikájára gyakorolt jelentős hatást.

A melfalán-prednizon kombináció bortezomib farmakokinetikájára (intravénásan alkalmazott) gyakorolt hatását értékelő gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálat a bortezomib átlag AUC 17%-os emelkedését mutatta 21 beteg adatai alapján. Ezt nem tekintik klinikailag jelentősnek.

A klinikai vizsgálatok során hypoglykaemiáról nem gyakran és hyperglykaemiáról gyakran számoltak be az orális antidiabetikumot szedő cukorbetegknél. Orális antidiabetikumot szedő betegeknek a bortezomib terápia során szükség lehet a vércukorszint gondos ellenőrzésére és az antidiabetikus gyógyszerelés módosítására.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A bortezomib genotoxikus potenciálja miatt (lásd 5.3 pont) a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk, és kerülniük kell a teherbeesést a Bortezomib Accord-kezelés alatt, és a kezelés befejezését követő 8 hónapban. A férfi betegeknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk, és azt kell nekik javasolni, hogy kerüljék a gyermeknemzést, amíg Bortezomib Accord-ot kapnak, valamint a kezelés befejezését követő 5 hónapban (lásd 5.3 pont).

Terhesség

A bortezomib terhesség alatti alkalmazása tekintetében nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. A bortezomib esetleges magzatkárosító hatása még nem kellően tisztázott.

Nem klinikai vizsgálatokban a bortezomib nem volt hatással patkányok és nyulak embrionális/foetalis fejlődésére az anyaállat által tolerált maximális dózisokban sem. Nem végeztek állatkísérleteket a bortezomibnak a parturitóra és a postnatalis fejlődésre kifejtett hatásainak megállapítására (lásd 5.3 pont). A bortezomib alkalmazása nem javallt terhesség alatt kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a bortezomib-kezelést. Amennyiben terhesség idején alkalmazzák a bortezomibot, vagy a gyógyszeres kezelés során a beteg teherbe esik, a beteget figyelmeztetni kell a potenciális magzatkárosító hatásra.

A talidomid az emberre nézve ismert teratogén hatású hatóanyag, amely súlyos és életveszélyes születési rendellenességeket okoz. A talidomid ellenjavallt terhesség alatt valamint fogamzóképes nők esetén, kivéve, ha teljesülnek a talidomid terhesség megelőző program feltételei. A bortezomibbal kombinált talidomid-kezelést kapó betegeknek részt kell venniük a talidomid terhesség megelőző programjában. További információért olvassa el a talidomid alkalmazási előírását.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a bortezomib kiválasztódik-e az anyatejbe. Mivel az anyatejjel szoptatott csecsemők esetében nem zárható ki a bortezomibbal összefüggésbe hozható súlyos mellékhatások kialakulása, a bortezomib-kezelés ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Fertilitási vizsgálatokat nem végeztek a bortezomibbal (lásd 5.3 pont). A bortezomib genotoxikus potenciálja miatt (lásd 5.3 pont) a férfi betegek a hímivarsejtek konzerválásával kapcsolatban, a fogamzóképes nők pedig a petesejtek lefagyasztásával kapcsolatban kérjenek felvilágosítást a kezelés megkezdése előtt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A bortezomib közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A bortezomib nagyon gyakran fáradtságot, gyakran szédülést, nem gyakran syncopét és gyakran orthostaticus/posturalis hypotensiót vagy homályos látást okozhat. Ezért a betegeknek óvatossággal kell lenniük gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésénél, és azt kell tanácsolni, hogy ne vezessenek gépjárművet vagy ne kezeljenek gépeket, ha ezeket a tüneteket tapasztalják (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A bortezomib-kezelés alatt nem gyakran jelentett súlyos mellékhatások a szívelégtelenség, tumor-lysis szindróma, pulmonalis hypertonia, posterior reverzibilis encephalopathia szindróma, akut, diffúz, infiltratív tüdőbetegségek és ritkán vegetatív neuropathia. A bortezomib-kezelés alatt leggyakrabban jelentett mellékhatások a hányinger, hasmenés, székrekedés, hányás, fáradtság, láz, thrombocytopenia, anaemia, neutropenia, perifériás neuropathia (beleértve a szenzorost is), fejfájás, paraesthesia, étvágycsökkenés, dyspnoe, bőrkütiés, herpes zoster és myalgia.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Myeloma multiplex

A 7. táblázatban szereplő nemkívánatos hatások a vizsgálók véleménye szerint legalább lehetséges vagy valószínű összefüggésben voltak a bortezomibbal. Ezek a mellékhatások 5476 beteg egyesített adatán alapulnak, akik közül 3996-ot kezeltek 1,3 mg/m² bortezomibbal, és a 7. táblázat tartalmazza azokat.

Összesítve, a bortezomibot myeloma multiplex kezelésre 3974 beteg esetében alkalmazták.

A mellékhatások az alábbiak voltak szervrendszerek és előfordulási gyakoriság szerinti felosztásban. Az előfordulási gyakoriság definíciója: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a nemkívánatos hatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A 7. táblázat a MedDRA 14.1 változata alapján készült.

Tartalmazza a forgalomba hozatalt követő, a klinikai vizsgálatokban nem megfigyelt mellékhatásokat is.

7. táblázat: *Mellékhatások a klinikai vizsgálatokban bortezomibbal kezelt, myeloma multiplexben szenvedő betegeknél és az összes, forgalmazás megkezdését követően megismert mellékhatás, indikációtól függetlenül[#]*

Szervezetben belüli osztály	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	gyakori	herpes zoster (beleértve: disszeminált és ophthalmicus formák), pneumonia*, herpes simplex*, gombás fertőzés*
	nem gyakori	fertőzés*, bakteriális fertőzés*, vírusfertőzés*, sepsis (beleértve: septicus shock)*, bronchopneumonia, herpes vírus okozta fertőzés*, meningoencephalitis herpetica [#] , bacteraemia (beleértve: Staphylococcus), hordeolum, influenza, cellulitis, eszköz alkalmazásával összefüggésbe hozható fertőzés, bőrfertőzés*, fülfertőzés*, Staphylococcus fertőzés, fogfertőzés*

	ritka	meningitis (beleértve: bakteriális), Epstein-Barr vírus okozta fertőzés, herpes genitalis, tonsillitis, mastoiditis, vírusfertőzést követő fáradtság szindróma
Jó- és rosszindulatú daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	ritka	rosszindulatú daganat, plazmasejtes leukaemia, vesesejtes carcinoma, terime, mycosis fungoides, jóindulatú daganat*
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	thrombocytopenia*, neutropenia*, anaemia*
	gyakori	leukopenia*, lymphopenia*
	nem gyakori	pancytopenia*, lázas neutropenia, coagulopathia*, leukocytosis*, lymphadenopathia, haemolyticus anaemia [#]
	ritka	disseminált intravasculáris coagulatio, thrombocytosis*, hiperviszkozitás szindróma, thrombocyta betegségek kmn., thromboticus microangiopathia (beleértve a thrombocytopeniás purpurát is) [#] , vérképzőszervi betegségek kmn., haemorrhagias diathesis, lymphocytás infiltratio
Immunrendszeri betegségek és tünetek	nem gyakori	angioedema [#] , túlérzékenység*
	ritka	anaphylaxiás shock, amyloidosis, III-as típusú immunkomplex mediálta reakció
Endokrin betegségek és tünetek	nem gyakori	Cushing-szindróma*, hyperthyreoidismus*, elégtelen antidiuretikus hormon (ADH) elválasztás
	ritka	hypothyreoidismus
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	nagyon gyakori	étvágycsökkenés
	gyakori	dehydratio, hypokalaemia*, hyponatraemia*, kóros vércukorszint*, hypocalcaemia*, enzim eltérések*
	nem gyakori	tumor lysis szindróma, növekedési zavar*, hypomagnesaemia*, hypophosphataemia*, hyperkalaemia*, hypercalcaemia*, hypernatraemia*, kóros húgysavszint*, diabetes mellitus*, folyadék retenció
	ritka	hypermagnesaemia*, acidosis, elektrolit-háztartás egyensúlyzavara*, folyadék túlterhelés, hypochloraemia*, hypovolaemia, hyperchloraemia*, hyperphosphataemia*, metabolikus zavarok, B-vitamin komplex hiánya, B ₁₂ -vitaminhiány, köszvény, étvágy-növekedés, alkoholintolerancia
Pszichiátriai kórképek	gyakori	hangulatzavarok és betegségek*, szorongásos zavar*, alvászavarok és alvászavarok*
	nem gyakori	mentális betegségek*, hallucináció*, pszichotikus megbetegedések*, zavartság*, nyugtalanság
	ritka	öngyilkossági gondolatok*, alkalmazkodási zavar, delirium, csökkent libido
Idegrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	neuropathiák*, peripherias szenzoros neuropathia, dysaesthesia*, neuralgia*,
	gyakori	motoros neuropathia*, eszméletvesztés (beleértve: syncope), szédülés*, dysgeusia*, letargia, fejfájás*
	nem gyakori	tremor, perifériás szenzomotoros neuropathia, dyskinesia*, kisagyi koordináció és egyensúly betegségei*, memória elvesztése (kivéve: dementia)*, encephalopathia*, posterior reverzibilis encephalopathia syndroma [#] , neurotoxicitás, görcsroham betegségek*, herpes vírus okozta fertőzést követő neuralgia, beszédzavarok*, „nyugtalan-láb” szindróma, migrén, isiász, figyelemzavar, kóros reflexek*, parosmia

	ritka	agyvérzés*, intracranialis haemorrhagia (beleértve: subarachnoidealis vérzés)*, agyödéma, tranziens ischaemias attack, kóma, vegetatív idegrendszer zavarai, vegetatív neuropathia, agyidegek bénulása*, paralysis*, paresis*, presyncope, agytörzsi szindrómák, cerebrovascularis betegség, ideggyök lézió, pszichomotoros hiperaktivitás, gerincvelő-kompresszió, kognitív zavar kmn., motoros dysfunctio, idegrendszeri betegségek kmn., radiculitis, nyáladzás, hypotonia, Guillain–Barré-szindróma#, demielinizációs polyneuropathia#
Szembetegségek és szemészeti tünetek	gyakori	szemduzzanat*, abnormális látás*, conjunctivitis*
	nem gyakori	szem bevérvzése*, szemhéjfertőzés*, szemgyulladás*, jégárpa#, blepharitis#, diplopia, száraz szem*, szemirritáció*, szemfájdalom, fokozott könnyelválasztás, szem váladékképződés
	ritka	cornea sérülése*, exophthalmia, retinitis, scotoma, szembetegségek (beleértve: szemhéjak) kmn., szerzett könnymirigygyulladás, photophobia, photopsia, opticus neuropathia#, látáskárosodás különböző fokozatai (vakságig)*
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	gyakori	vertigo*
	nem gyakori	dysacusis (beleértve: tinnitus)*, halláskárosodás (süketségig és azt is beleértve), fül diszkomfort*
	ritka	fülvérzés, vestibularis neuronitis, fülbetegségek kmn.
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	nem gyakori	szív tamponad#, keringés- és légzésleállás*, cardialis fibrillatio (beleértve: atrialis), szívelégtelenség (beleértve bal és jobb kamrai)*, arrhythmia*, tachycardia*, palpitatio, angina pectoris, pericarditis (beleértve pericardialis folyadékgyülem)*, cardiomyopathia*, ventricularis dysfunctio*, bradycardia
	ritka	pitvarlebegés, myocardialis infarctus*, atrioventricularis block*, cardiovascularis betegségek (beleértve: cardiogen shock), Torsade de pointes, instabil angina, szívbillentyű betegség*, koszorúér-elégtelenség, sinus block
Érbetegségek és tünetek	gyakori	hypotensio*, orthostaticus hypotensio, hypertensio*
	nem gyakori	cerebrovascularis események#, mélyvénás thrombosis*, haemorrhagia*, thrombophlebitis (beleértve: felületes), keringés összeomlása (beleértve: hypovolaemiás shock), phlebitis, kipurulás*, haematoma (beleértve: perirenalis)*, gyenge perifériás keringés*, vasculitis, hyperaemia (beleértve: ocularis is)*
	ritka	perifériás embolia, lymphoedema, sápadtság, erythromelalgia, vasodilatatio, véna elszíneződés, vénás elégtelenség
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	gyakori	dyspnoe*, epistaxis, felső/alsó légúti fertőzés*, köhögés*
	nem gyakori	tüdőembólia, pleuralis folyadékgyülem, tüdőödéma (beleértve: akut), pulmonalis alveolaris vérzés#, bronchospasmus, krónikus obstruktív tüdőbetegség*, hypoxaemia*, légúti pangás*, hypoxia, pleuritis*, csuklás, rhinorrhoea, dysphonia, zihálás
	ritka	légzési elégtelenség, akut respiratoricus distress szindróma (ARDS), apnoe, pneumothorax, atelectasia, pulmonalis hypertensio, haemoptysis, hyperventilatio, orthopnoe, pneumonitis, respiratorikus alkalosis, tachypnoe, pulmonalis fibrosis, bronchialis betegségek*, hypocapnia*, intersticiális tüdőbetegség, infiltratív tüdőbetegség, szorítóérzés a torokban, torokszárazság, fokozott felső légúti szekréció, torokirritáció, felső légúti köhögés szindróma
	nagyon gyakori	hányinger és hányás tünetei*, diarrhoea*, constipatio,

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	gyakori	gastrointestinalis vérzés (beleértve: mucosalis)*, dyspepsia, stomatitis*, abdominalis distensio, oropharyngealis fájdalom*, abdominalis fájdalom (beleértve: gastrointestinalis- és lépfájdalom)*, szájbetegségek*, flatulencia
	nem gyakori	pancreatitis (beleértve: krónikus)*, haematemesis, ajaködéma*, gastrointestinalis obstructio (beleértve: vékonybél obstructio, ileus)*, abdominalis discomfort érzés, szájnyálkahártya fekélyek*, enteritis*, gastritis*, fogínyvérzés, gastro-oesophagealis reflux betegség*, colitis (beleértve: <i>Clostridium difficile</i> fertőzés)*, ischaemiás colitis#, gastrointestinalis gyulladás*, dysphagia, irritábilis bélszindróma, gastrointestinalis betegség kmn, bevont nyelv, gastrointestinalis motilitás zavara*, nyálmirigyek betegsége*
	ritka	akut pancreatitis, peritonitis*, nyelvödéma*, ascites, oesophagitis, ascites, cheilitis, széklet inkontinencia, tónustalan anális záróizom, faecaloma*, gastrointestinalis fekély perforatio*, gingiva hypertrophia, megacolon, rectalis váladékozás, oropharyngealis hólyagok*, ajkak fájdalma, periodontitis, anális fissura, székelési szokások megváltozása, proctalgia, rendellenes széklet
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	gyakori	kóros májenzimértékek*
	nem gyakori	hepatotoxicitás (beleértve: májbetegségek), hepatitis*, cholestasis
	ritka	májelégtelenség, hepatomegalia, Budd-Chiari szindróma, citomegalovírus hepatitis, hepatikus haemorrhagia, cholelithiasis
A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei	gyakori	bőrkiütés* pruritus*, erythema, száraz bőr
	nem gyakori	erythema multiforme, urticaria, akut és lázzal járó neutrophiliás dermatosis, toxikus bőrkiütések, toxikus epidermalis necrolysis#, Stevens-Johnson-szindróma#, dermatitis*, hajelváltozások*, petechia, ecchymosis, bőrlézió, purpura, bőr terime*, psoriasis, hyperhidrosis, éjszakai izzadás, decubitus fekély#, acne*, hólyagok*, pigmentációs zavarok*
	ritka	bőrreakciók, Jessner-féle lymphocytás infiltratio, palmo-plantaris erythrodisaesthesia szindróma, subcutan haemorrhagia, livedo reticularis, a bőr induratiója, papulák, fényérzékenységi reakciók, seborrhoea, hideg veriték, bőrbetegségek kmn, erythrosis, bőr fekély, köröm rendellenesség
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	nagyon gyakori	vázizomrendszeri fájdalom*
	gyakori	izomgörcsök*, végtag fájdalom, izomgyengeség
	nem gyakori	izomrángás, ízületi duzzanat, arthritis*, ízületi merevség, myopathiák*, elnehezedés érzet
	ritka	rhabdomyolysis, temporomandibularis ízület szindróma, fistula, ízületi folyadékgyülem, állkapocs fájdalom, csontbetegségek, musculoskeletalis és kötőszövet fertőzések és gyulladások*, synovialis cysta
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	gyakori	vesekárosodás*
	nem gyakori	akut veseelégtelenség, krónikus veseelégtelenség*, húgyúti fertőzés*, húgyúti jelek és tünetek*, haematuria*, vizeletretenció, vizeletürítési zavarok*, proteinuria, azotaemia, oliguria*, pollakisuria
	ritka	húgyhólyag irritáció
A nemi szervekkel és az emlőkkel	nem gyakori	vaginalis haemorrhagia, genitális fájdalom*, erectilis dysfunctio

kapcsolatos betegségek és tünetek	ritka	testicularis zavarok*, prostatitis, nők emlőbetegsége, mellékhere nyomásérzékenysége, epididymitis, ágyékfájdalom, vulva ulceratio
Veleszületett, örökletes és genetikai rendellenességek	ritka	aplasia, gastrointestinalis malformatio, ichthyosis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	nagyon gyakori	pyrexia*, fáradtság érzet, asthenia
	gyakori	oedema (beleértve: perifériás), hidegrázás, fájdalom*, rossz közérzet*
	nem gyakori	általános egészségi állapot romlása*, arcödéma*, reakció az injekció beadási helyén*, nyálkahártya betegségek*, mellkasi fájdalom, járászavar, hidegérzet, extravasatio*, katéter alkalmazásával összefüggésbe hozható szövődmények*, szomjúság megváltozása*, mellkasi diszkomfort érzés, megváltozott testhőmérséklet érzése*, fájdalom az injekció beadási helyén*
	ritka	halál (beleértve: hirtelen), több szerv elégtelensége, vérzés az injekció beadási helyén*, hernia (beleértve: hiatus hernia)*, elhúzódó sebgyógyulás*, gyulladás, phlebitis az injekció beadási helyén*, nyomásérzékenység, fekély, irritabilitás, nem kardiális eredetű mellkasi fájdalom, fájdalom a katéter alkalmazási helyén, idegentest érzés
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	gyakori	testsúlycsökkenés
	nem gyakori	hyperbilirubinaemia*, kóros fehérje kiértékelések*, testsúlynövekedés, kóros vérvizsgálat*, emelkedett C-reaktív protein-szint
	ritka	kóros vérgázértékek*, electrokardiogram eltérések (beleértve megnyúlt QT)*, kóros Nemzetközi Normalizációs Ráta*, csökkent gyomor pH, fokozott thrombocytá aggregáció, emelkedett troponin I-érték, vírusmeghatározás és szerológia*, kóros vizeletvizsgálat*
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	nem gyakori	elesés, contusio
	ritka	transzfúzióval kapcsolatos reakció, törések*, fokozott izomtónus*, arc sérülése, ízületek sérülése*, égések, laceratio, beavatkozással kapcsolatos fájdalom, besugárzással összefüggő sérülések*
Sebészeti és egyéb orvosi beavatkozások és eljárások	ritka	macrophag activatio

kmn = közelebből meg nem határozott.

* egynél több preferált MedDRA kifejezés összevonva.

A forgalmazás megkezdését követően megismert mellékhatások, indikációtól függetlenül.

Köpenysejtes lymphoma (MCL)

A bortezomib biztonságossági profilja 240, rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel és prednizonnal kombinált, 1,3 mg/m²-es javasolt adagban adott bortezomibbal (BzR-CAP) kezelt betegnél, valamint 242, rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel, vinkrisztinnel és prednizonnal [R-CHOP] kezelt betegnél viszonylag konzisztens volt a myeloma multiplexes betegeknek megfigyelttel, a fő különbségek alább vannak leírva. A kombinált kezelés (BzR-CAP) alkalmazásával összefüggő, további azonosított, gyógyszer okozta mellékhatás volt a hepatitis B fertőzés (< 1%) és a myocardialis ischaemia (1,3%). Ezeknek az eseményeknek a két terápiás kar közötti hasonló előfordulási gyakorisága arra utal, hogy ezek a gyógyszer okozta mellékhatások nem tulajdoníthatók csak a bortezomibnak. A myeloma multiplex vizsgálatokban résztvevő betegekhez képest a köpenysejtes lymphomában szenvedő betegpopulációban észlelt, figyelemre méltó különbség

volt a hematológiai mellékhatások (neutropenia, thrombocytopenia, leukopenia, anaemia, lymphopenia), a perifériás szenzoros neuropathia, a hypertonia, a láz, a pneumonia, a stomatitis és a haj betegségek $\geq 5\%$ -kal magasabb előfordulási gyakorisága.

Azok a gyógyszer okozta mellékhatások, melyeknek az előfordulási gyakorisága $\geq 1\%$, amelyeknek hasonló vagy magasabb az előfordulási gyakorisága a BzR-CAP-karon, és legalább lehetséges vagy valószínű oki összefüggésben vannak a BzR-CAP-kar összetevőivel, az alábbi, 8. táblázatban kerülnek felsorolásra. Azokat a BzR-CAP-karon azonosított gyógyszer okozta mellékhatásokat is tartalmazza, amelyeket a vizsgálatot végzők a myeloma multiplexben végzett vizsgálatokból származó korábbi adatok alapján legalább lehetségesen vagy valószínűleg oki összefüggésben lévőnek tartottak a bortezomibbal.

A mellékhatások az alábbiakban szervrendszeri kategóriánként és gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A 8. táblázat a MedDRA 16. verziójának felhasználásával készült.

8. táblázat Egy klinikai vizsgálatban BzR-CAP-pal kezelt, köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeknel észlelt mellékhatások

Szervrendszeri kategóriák	Előfordulási gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nagyon gyakori	pneumonia*
	Gyakori	sepsis (beleértve a septicus shockot is)*, herpes zoster (beleértve a disszemináltat és ophthalmicus is), herpes vírus fertőzés*, bakteriális fertőzések*, felső/alsó légúti fertőzés*, gombák okozta fertőzés*, herpes simplex*
	Nem gyakori	hepatitis B, fertőzés*, bronchopneumonia
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	thrombocytopenia*, lázas neutropenia, neutropenia*, leukopenia*, anaemia*, lymphopenia*
	Nem gyakori	pancytopenia*
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	túlérzékenység*
	Nem gyakori	anaphylaxiás reakció
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	csökkent étvágy
	Gyakori	hypokalaemia*, kóros vércukorszint*, hyponatraemia*, diabetes mellitus*, folyadékretenció
	Nem gyakori	tumor lysis szindróma
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	alvászavarok és alvási problémák*
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	perifériás szenzoros neuropathia, dysaesthesia*, neuralgia*
	Gyakori	neuropathiák*, motoros neuropathia*, tudatvesztés (beleértve az ájulást is), encephalopathia*, perifériás sensomotoros neuropathia, szédülés*, dysgeusia*, vegetatív neuropathia
	Nem gyakori	a vegetatív idegrendszeri egyensúlyzavar
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	kóros látás*
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori	dysacusis (beleértve a tinnitust is)*
	Nem gyakori	vertigo*, halláskárosodás (akár a sükettségig fokozódót is beleértve)

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	cardialis fibrillatio (beleértve a pitvarfibrillatiót is), arrhythmia*, szívelégtelenség (beleértve a bal- és a jobb kamrait is)*, myocardialis ischaemia, ventricularis dysfunctio*
	Nem gyakori	cardiovascularis kórképek (beleértve a cardiogen shockot is)
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	hypertonia*, hypotonia*, orthostaticus hypotonia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	dyspnoe*, köhögés*, csuklás
	Nem gyakori	akut respiratoricus distress szindróma, pulmonalis embolia, pneumonitis, pulmonalis hypertonia, pulmonalis oedema (beleértve az akutat is)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	hányinger és hányás tünetei*, diarrhoea*, stomatitis*, székrekedés
	Gyakori	gastrointestinalis vérzés (beleértve a mucosalisat is)*, hasi distensio, dyspepsia, oropharyngealis fájdalom*, gastritis*, oralis fekélyképződés*, hasi diszkomfort, dysphagia, gastrointestinalis gyulladás*, hasi fájdalom (beleértve a gastrointestinalis és splenicus fájdalmat is)*, szájbetegség*
	Nem gyakori	colitis (beleértve a clostridium difficile colitist is)*
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	hepatotoxicitás (beleértve a májbetegséget is)
	Nem gyakori	májelégtelenség
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	haj betegség*
	Gyakori	pruritus*, dermatitis*, bőrküítés*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	izomspasmus*, musculoskeletalis fájdalom*, végtagfájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	húgyúti fertőzés*
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	láz*, fáradtság, gyengeség
	Gyakori	oedema (beleértve a perifériásat is), hidegrázás, reakció az injekció helyén*, rossz közérzet*
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	hyperbilirubinaemia*, kóros protein vizsgálati eredmények*, testtömeg-csökkenés, testtömeg-növekedés

*Több mint egy MedDRA preferált szakkifejezés összefoglalása.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Herpes zoster vírus reaktiváció

Myeloma multiplex

A betegek 26%-a részesült antivirális profilaxisban a Bz+M+P-karon. A Bz+M+P kezelési csoportba tartozó betegek körében a herpes zoster előfordulása 17%-os volt azok között, akik nem részesültek antivirális profilaxisban, szemben az antivirális profilaxisban részesültek közötti 3%-kal.

Köpenysejtes lymphoma

Vírusellenes profilaxist alkalmaztak a BzR-CAP-kar 240 betege közül 137-nél (57%). A herpes zoster előfordulási gyakorisága a BzR-CAP-kar betegeinél 10,7% volt azoknál a betegeknél, akiknek nem adtak vírusellenes profilaxist, szemben az antivirális profilaxisban részesült betegeknél észlelt 3,6%-kal (lásd 4.4 pont).

Hepatitis B vírus (HBV) reaktiváció és fertőzés

Köpenysejtes lymphoma

A bortezomib nélküli kezelést (rituximab, ciklofoszfamid, doxorubicin, vinkrisztin és prednizon) kapó betegek körében 0,8% (n = 2), míg a rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel és prednizzonnal kombinációban adott bortezomib (BzR-CAP) kezelést kapó betegek körében 0,4% (n = 1) volt a végzetes kimenetelű HBV-fertőzés gyakorisága. A hepatitis B fertőzések teljes előfordulási gyakorisága a BzR-CAP-pal vagy R-CHOP-pal kezelt betegeknél hasonló volt (sorrendben 0,8% vs 1,2%).

Perifériás neuropátia kombinált kezelés esetén

Myeloma multiplex

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a bortezomibot indukciós terápiaként dexametazonnal (IFM-2005-01 vizsgálat), valamint talidomiddal és dexametazonnal (MMY-3010 vizsgálat) kombináltan alkalmazták, a kombinált kezelés során a perifériás neuropathia előfordulását az alábbi táblázat mutatja be:

9. táblázat: A perifériás neuropathia incidenciája az indukciós kezelés alatt a toxicitás mértéke és a perifériás neuropathia miatt megszakított kezelés száma szerint

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (n = 239)	BzDx (n = 239)	TDx (n = 126)	BzTDx (n = 130)
PN incidenciája (%)				
PN minden súlyossági foka	3	15	12	45
≥ 2-es súlyossági fokú PN	1	10	2	31
≥ 3-as súlyossági fokú PN	< 1	5	0	5
kezelés megszakítása PN miatt (%)	< 1	2	1	5

VDDx=vinkrisztin, doxorubicin, dexametazon; BzDx=bortezomib, dexametazon; TDx=talidomid, dexametazon; BzTDx=bortezomib, talidomid, dexametazon; PN=perifériás neuropathia

Megjegyzés: perifériás neuropathia magában foglalja: perifériás neuropathia, motoros perifériás neuropathia, perifériás szenzoros neuropathia és polyneuropathia meghatározásait.

Köpenysejtes lymphoma

A LYM-3002-vizsgálatban, amelyben rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel és prednizzonnal kombinált bortezomib-kezelést (R-CAP) adtak a kombinált rezsim melletti perifériás neuropathia előfordulási gyakoriságát az alábbi táblázat mutatja.

10. táblázat: A perifériás neuropathia előfordulási gyakorisága a LYM-3002-vizsgálatban, toxicitásonként és a kezelés perifériás neuropathia miatti abbahagyása

	BzR-CAP (N = 240)	R-CHOP (N = 242)
A PN incidenciája (%)		
Összes fokozatú PN	30	29
≥ 2. fokozatú PN	18	9
≥ 3. fokozatú PN	8	4
A kezelés PN miatti abbahagyása (%)	2	< 1

BzR-CAP = Bortezomib, rituximab, ciklofoszfamid, doxorubicin és prednizon; R-CHOP = rituximab, ciklofoszfamid, doxorubicin, vinkrisztin és prednizon; PN = perifériás neuropathia

A perifériás neuropathia a következő preferált szakkifejezéseket tartalmazza: perifériás szenzoros neuropathia, perifériás neuropathia, perifériás motoros neuropathia és perifériás szenzomotoros neuropathia.

Idős, köpenysejtes lymphomában szenvedő betegek

A BzR-CAP kezelésben részesülő betegek 42,9%-a volt 65-74 éves, és 10,4%-a volt ≥ 75 éves. A ≥ 75 éves betegek kevésbé tolerálták a BzR-CAP és a R-CHOP kezelési rendeket, a súlyos mellékhatások gyakorisága 68% volt a BzR-CAP, illetve 42% volt az R-CHOP kezelést kapók körében.

A biztonságossági profil jelentős különbségei a bortezomibot monoterápiaként intravénás, illetve subcutan alkalmazásakor

A III. fázisú vizsgálatban bortezomibot subcutan kapó betegeket összehasonlítva intravénásan kapó betegekkal, a kezeléssel összefüggő mellékhatások - amelyek toxicitás szempontjából 3-as vagy magasabb súlyossági fokúak voltak - összesített előfordulási gyakorisága 13%-kal, a bortezomib-kezelést abbahagyók aránya 5%-kal volt alacsonyabb. A subcutan csoportban az intravénás csoporthoz képest az összesített előfordulási gyakoriság 12%-15%-kal alacsonyabb volt: diarrhoea, gastrointestinalis és hasi fájdalom, asthenias állapotok, felső légúti fertőzések és perifériás neuropathiák. Továbbá subcutan csoportban az intravénás csoporthoz képest a 3-as vagy magasabb súlyossági fokú perifériás neuropathiák előfordulási gyakorisága 10%-kal, a perifériás neuropathia miatti kezelés megszakítás előfordulási aránya 8%-kal volt alacsonyabb.

A subcutan alkalmazás miatt a betegek 6%-ánál lépett fel helyi reakció, többségében bőrvörösség. Az esetek átlagosan 6 nap alatt szűntek meg, két betegnél az adag módosítására volt szükség. Két (1%) betegnél lépett fel súlyos reakció, 1 esetben pruritus és 1 esetben bőrvörösség.

A kezelés alatti halálozás incidenciája 5% volt a subcutan és 7% az intravénásan alkalmazók körében. A betegség progressziója miatti halálozás incidenciája 18% volt a subcutan és 9% az intravénás csoportban.

Myeloma multiplexben szenvedő, visszaeső betegek ismételt kezelése

Egy vizsgálatban, amelyben 130, myeloma multiplexben szenvedő, visszaeső olyan betegnél alkalmazták a megismételt bortezomib-kezelést, akik korábban legalább részlegesen reagáltak a bortezomibot is tartalmazó kezelésre, a betegek legalább 25%-ánál előforduló, valamennyi súlyossági osztályban megfigyelt leggyakoribb mellékhatás: thrombocytopenia (55%), neuropathia (40%), anaemia (37%), hasmenés (35%) és constipatio (28%) volt. Perifériás neuropathiát minden súlyossági fokban, illetve ≥ 3 súlyossági fokban a betegek 40%-ánál, illetve 8,5%-ánál figyeltek meg.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges és feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az ajánlott dózis több mint kétszeres adagja akut, halálos kimenetelű szimptomás hypotensiót és thrombocytopeniát okozott. Lásd az 5.3 pontban a preklinikai kardiovaszkuláris biztonsági farmakológiai vizsgálatok fejezetet.

A bortezomib túlادagolás specifikus antidotuma nem ismert. Túlادagolás esetén beteg vitális paramétereit monitorozni kell, és szükség esetén szupportív kezelést kell nyújtani a megfelelő vérnyomás (folyadékpótlás, vérnyomásemelő és/vagy inotrop hatású szerek adása) és a normál testhőmérséklet fenntartása érdekében (lásd 4.2 és 4.4 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, egyéb daganatellenes szerek, ATC kód: L01XG01.

Hatásmechanizmus

A bortezomib proteaszóma inhibitor, amelyet speciálisan az emlős sejtekben jelen lévő 26S proteaszóma kimotripsinszerű aktivitásának gátlására fejlesztettek ki. A 26S proteaszóma egy

nagyméretű fehérje-komplex, amely lebontja azokat a fehérjéket, amelyekhez ubikvitin kötődött. Az ubikvitin-proteaszóma reakcióút esszenciális szerepet játszik a specifikus fehérjék ciklusának szabályozásában, ezáltal a sejteken belüli homeostasis fenntartásában. A 26S proteaszóma gátlása megakadályozza ezt a célzott proteolysist és befolyásolja a sejten belüli többszörös jel sorozatot, ami végső soron a daganatsejt pusztulásához vezet.

A bortezomib nagyfokú szelektivitást mutat a proteaszóma iránt. 10 μ M koncentrációnál a bortezomib nem gátolja a nagyszámú, különféle vizsgált receptort és proteáz enzimet, és 1500-szor nagyobb aktivitást mutat a proteaszóma iránt, mint a soron következő preferált enzim iránt. A proteaszóma-gátlás kinetikáját *in vitro* vizsgálva kimutatták, hogy a bortezomib a proteaszómáról 20 perces felezési idővel ($t_{1/2}$) disszociál, így bebizonyosodott, hogy a bortezomib reverzibilisen gátolja a proteaszómát.

A bortezomib mediált proteaszóma gátlás sokféle módon befolyásolja a daganatsejteket, a teljesség igénye nélkül ideértve a regulációs fehérjék megváltoztatását, amelyek szabályozzák a sejtciklust és a nuclearis faktor kappa B (NF- κ B) aktivációt. A proteaszóma gátlása leállítja a sejtciklust és apoptosishoz vezet. Az NF- κ B egy transzkripciós faktor, amelynek aktivációja a tumorgenesisben több szempontból is jelentős, beleértve a sejtek növekedését és túlélését, az angiogenezist, a sejt-sejt kölcsönhatásokat és a metastasis képződést. Myeloma esetén a bortezomib a myeloma sejteknek azt a képességét befolyásolja, hogy kölcsönhatásba tudnak lépni a csontvelő mikrokörnyezetével.

Kísérletekben igazolták, hogy a bortezomib citotoxikus hatást fejt ki különböző típusú tumor sejtekre, és hogy a daganatsejtek érzékenyebbek a proteaszóma gátlás okozta proapoptotikus hatásokra, mint a normál sejtek. Több *in vivo* preklinikai tumor modellen, így myeloma multiplexben vizsgálva a bortezomib a tumor növekedésének redukciójához vezetett.

A bortezomib *in vitro*, *ex vivo* és állati modelljeiből származó adatok arra utalnak, hogy a bortezomib fokozza az osteoblast differenciálódást és aktivitást, valamint gátolja az osteoclast funkciót. Ezeket a hatásokat bortezomibbal kezelt, előrehaladott osteolyticus betegségben szenvedő, myeloma multiplexes betegeken is megfigyelték.

Klinikai hatásosság korábban nem kezelt myeloma multiplexben

Prospektív, III. fázisú, nemzetközi, randomizált (1:1), nyílt vizsgálatot (MMY-3002; VISTA) végeztek 682 betegen annak megállapítására, hogy a korábban nem kezelt myeloma multiplexben szenvedő betegeken a bortezomib (intravénásan alkalmazott 1,3 mg/m²) melfalánnal (9 mg/m²) és prednizonnal (60 mg/m²) kombinációban javítja-e a progresszióig tartó időt (TTP) melfalánnal (9 mg/m²) és prednizonnal (60 mg/m²) összehasonlítva. A terápiát legfeljebb 9 ciklusig (kb. 54 hét) alkalmazták és a betegség-progresszió vagy elfogadhatatlan toxicitás miatt idő előtt leállították. A vizsgálat betegeinek medián életkora 71 év, a férfiak aránya 50%, a kaukázusi rassz aránya 88% és a Karnofsky performance status medián értéke 80 volt. Az IgG/IgA/könnyű lánc myeloma arány 63%/25%/8%, a hemoglobin mediánja 105 g/l és a vérlemezkeszám medián értéke 221,5 $\times 10^9$ /l volt. A kreatinin-clearance ≤ 30 ml/perc betegek aránya azonos volt (3% a terápiás ágakon).

Az előre meghatározott közbenső értékeléskor az elsődleges végpont, a progresszióig eltelt idő teljesült és az M+P-kar betegeinek Bz+M+P-terápiát ajánlottak fel. Az utánkövetés mediánja 16,3 hónap volt. A túlélés végső aktualizálását 60,1 hónapos medián követési időtartam alapján végezték. Statisztikailag szignifikáns túlélési előnyt (HR = 0,695; p = 0,00043) figyeltek meg a Bz+M+P terápiás csoport javára a további kezelések ellenére is, melyek bortezomib-alapú kezelési sémákat is tartalmazhattak. A medián túlélés értéke összehasonlítva a Bz+M+P és az M+P kezelési csoportokat 56,4 hónap illetve 43,1 hónap volt. A hatásossági eredményeket a 11. táblázat mutatja be:

11. táblázat: Hatásossági eredmények azt követően, hogy a túlélést a VISTA-vizsgálat alapján aktualizálták

Hatásossági végpont	Bz+M+P n=344	M+P n=338
A progresszióig eltelt idő Események n (%)	101 (29)	152 (45)

Medián ^a (95%-os CI)	20,7 hónap (17,6 – 24,7)	15,0 hónap (14,1 – 17,9)
Relatív hazard ^b (95%-os CI)	0,54 (0,42, 0,70)	
p-érték ^c	0,000002	
Progressziómentes túlélés		
Események n (%)	135 (39)	190 (56)
Medián ^a (95%-os CI)	18,3 hónap (16,6 – 21,7)	14,0 hónap (11,1 – 15,0)
Relatív hazard ^b (95%-os CI)	0,61 (0,49 – 0,76)	
p-érték ^c	0,00001	
Összesített túlélés*		
Események (halál) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Medián ^a (95%-os CI)	56,4 hónap (52,8, 60,9)	43,1 hónap (35,3, 48,3)
Relatív hazard ^b (95%-os CI)	0,695 (0,567, 0,852)	
p-érték ^c	0,00043	
Válaszarány		
populáció ^e n = 668	n=337	n=331
Teljes remisszió (CR) ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
Részleges remisszió (PR) ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
Közel teljes remisszió n (%)	5 (1)	0
Teljes + részleges remisszió (CR+PR) ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
p-érték ^d	<10 ⁻¹⁰	
Szérum M-proteinszint csökkenés		
populáció ^g n=667	n=336	n=331
≥ 90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Az első válaszig eltelt idő teljes+részleges remisszióban		
Medián	1,4 hónap	4,2 hónap
A válasz tartamának mediánja^a		
Teljes remisszió (CR) ^f	24,0 hónap	12,8 hónap
Teljes+részleges remisszió (CR+PR) ^f	19,9 hónap	13,1 hónap
A következő kezelésig eltelt idő		
Események n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Medián ^a (95%-os CI)	27,0 hónap (24,7, 31,1)	19,2 hónap (17,0, 21,0)
Relatív hazard ^b (95%-os CI)	0,557 (0,462, 0,671)	
p-érték ^c	<0.000001	

^a Kaplan-Meier becslés.

^b A relatív hazard becslése a β₂-mikroglobulin, albumin és régió stratifikációs faktorokkal korrigált, Cox-féle arányos-kockázat modellen alapul. A VMP előnyét jelzi az 1-nél kisebb relatív hazard.

^c A β₂-mikroglobulin, albumin és régió stratifikációs faktorokkal korrigált stratifikált log-rank teszt névleges p-értéke.

^d A stratifikációs faktorokkal korrigált Cochran-Mantel-Haenszel chi-négyzet próbából származó válaszarány (teljes remisszió + részleges remisszió) p-értéke.

^e A válaszpopuláció azokat a betegeket tartalmazza, akiknek kiinduláskor kimutatható betegsége volt.

^f CR = Teljes remisszió PR = Részleges remisszió. EBMT kritériumok.

^g Minden randomizált, szekretoros betegségben szenvedő beteg.

* Az aktualizált túlélési érték 60,1 hónapos medián követési időtartamon alapul.

CI = Konfidencia intervallum

Össejt transzplantációra alkalmas betegek

Két randomizált, nyílt, multicentrikus III. fázisú vizsgálatot (IFM-2005-01, MMY-3010) végeztek a bortezomib más, kemoterápiás szerekkel képzett kettős és hármas kombinációja biztonságosságának és hatásosságának az igazolására, az összejt beültetés előtti indukciós kezelésként, korábban még kezeletlen myeloma multiplexes betegeken.

Az IFM-2005-01-es vizsgálatban bortezomib és dexametazon kombinációját (BzDx, n = 240) hasonlították össze vinkrisztin-doxorubicin-dexametazon kombinációval (VDDx, n = 242). A BzDx kezelési csoport betegei négy, 21 napos ciklusos kezelésben részesültek, mindegyik tartalmazott bortezomibot (hetente kétszer iv. 1,3 mg/m² az 1., 4., 8. és 11. napon) és orális dexametazont (40 mg/nap az 1 - 4 és a 9 - 12. napokon, az 1. és 2. ciklusban és az 1 - 4 napokon a 3. és 4. ciklusban). Autológ összejt beültetésben részesült 198 beteg (82%) a VDDx és 208 beteg (87%) a BzDx csoportban. A betegek többsége egy, egyszeres transzplantációban részesült. A betegek demográfiai és kiindulási kórkép jellemzői hasonlóak voltak a két kezelési csoportban. A betegek életkorának mediánja 57 év volt, 55%-uk volt férfi és a betegek 48%-a volt citogenetikailag nagy kockázatú. A kezelés időtartamának mediánja 13 hét volt a VDDx és 11 hét a BzDx csoportban. A kezelés ciklus számának mediánja mindkét csoportban 4 volt.

A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja az indukció utáni válaszarány volt (CR+nCR). Statisztikailag szignifikáns különbség a CR+nCR-ben volt megfigyelhető a dexametazonnal kombinált bortezomib javára. A vizsgálat másodlagos hatásossági végpontjai közé tartoztak a transzplantáció utáni válaszarányok, (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), a progressziómentes túlélés és a teljes túlélés. A fő hatásossági eredményeket a 12. táblázat mutatja be.

12. táblázat: Az IFM-2005-01 vizsgálat hatásossági eredményei

Hatásossági végpont	BzDx	VDDx	OR; 95%-os CI; p-érték ^a
IFM-2005-01	n=240 (ITT populáció)	n=242 (ITT populáció)	
RR (indukció utáni)			
*CR+nCR	14,6 (10,4; 19,7)	6,2 (3,5; 10,0)	2,58 (1,37; 4,85); 0,003
CR+nCR+VGPR+PR	77,1 (71,2; 82,2)	60,7 (54,3; 66,9)	2,18 (1,46; 3,24); < 0,001
% (95%-os CI)			
RR (transzplantáció utáni) ^b			
CR+nCR	37,5 (31,4; 44,0)	23,1 (18,0; 29,0)	1,98 (1,33; 2,95); 0,001
CR+nCR+VGPR+PR	79,6 (73,9; 84,5)	74,4 (68,4; 79,8)	1,34 (0,87; 2,05); 0,179
% (95%-os CI)			

CI=konfidencia intervallum; CR=teljes remisszió; nCR=közel teljes remisszió; ITT=kezelni szándékozott; RR=válaszadási arány; Bz=bortezomib; BzDx=bortezomib, dexametazon; VDDx=vinkrisztin, doxorubicin, dexametazon; VGPR=nagyon jó részleges remisszió; PR=részleges remisszió; OR=esélyhányados.

* Elsődleges végpont

^a az OR a válasz arányokra a leggyakrabban használt Mantel-Haenszel féle becslés szerinti esélyhányados alapján készült; p-értékek a Cochran Mantel-Haenszel teszt szerint.

^b A második transzplantáció utáni betegek válaszarányára vonatkozik, akik 2. transzplantációban is részesültek (42/240 [18%] a BzDx csoportban és 52/242 [21%] a VDDx csoportban).

Megjegyzés: ha OR > 1 azt jelenti, hogy előnyösebb a Bz tartalmú indukciós kombináció.

Az MMY-3010 vizsgálatban az indukciós kezelésként adott bortezomibot talidomiddal és dexametazonnal kombinációban [BzTDx, n = 130] adva hasonlították össze a talidomid-dexametazonnal [TDx, n = 127]. A BzTDx csoportban lévő betegek hat, 4 hetes ciklust kaptak, amelyek mindegyike bortezomibot (hetente kétszer 1,3 mg/m² az 1., 4., 8. és 11. napon, amit a 12. naptól a 28. napig tartó 17 napos szünet követ), dexametazont (orálisan 40 mg/nap az 1 - 4 és a 8 - 11 napokon) és talidomidot (orálisan 50 mg/nap az 1 - 14. napokon, amit 100 mg-ra emeltek a 15 - 28. napokon, majd azt követően napi 200 mg-ra emelték) tartalmazott.

Egy, egyszeres autológ összejt transzplantációban részesült 105 beteg (81%) a BzTDx és 78 beteg (61%) a TDx csoportban. A betegek demográfiai és kiindulási kórkép jellemzői hasonlóak voltak a két kezelési csoportban. A BzTDx és a TDx csoportban az életkoruk mediánja sorrendben 57 vs. 56 év volt, 99% vs. 98%-uk volt fehérbőrű, és 58% vs. 54%-uk volt férfi. A BzTDx csoportban a betegek 12%-a tartozott a citogenetikai szempontból nagy kockázatú csoportba, míg a TDx csoportban ez az arány 16% volt. A kezelés medián időtartama 24 hét volt és a kezelési ciklusok mediánja is 6,0 volt mindkét kezelési csoportban.

A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja az indukció utáni és a transzplantáció utáni válasz arány volt (CR+nCR). Statisztikailag szignifikáns (különbség a CR+nCR-ben) volt megfigyelhető a bortezomib + dexametazon + talidomid kombináció javára. A másodlagos hatásossági végpontok a progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (OS) voltak. A fő hatásossági eredményeket a 13. táblázat mutatja be.

13. táblázat: Az MMY-3010 vizsgálat hatásossági eredményei

Hatásossági végpont	BzTDx	TDx	OR; 95%-os CI; p-érték ^a
MMY-3010	n=130 (ITT populáció)	n=127 (ITT populáció)	
*RR (indukció utáni)			
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%-os CI)	84,6 (77,2; 90,3)	61,4 (52,4; 69,9)	3,46 (1,90; 6,27); < 0,001 ^a
*RR (transzplantáció utáni)			
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%-os CI)	77,7 (69,6; 84,5)	56,7 (47,6; 65,5)	2,66 (1,55; 4,57); < 0,001 ^a

CI=konfidencia intervallum; CR=teljes remisszió; nCR=közel teljes remisszió; ITT = kezelni szándékozott; RR = válaszadási arány; Bz=bortezomib; BzTDx=bortezomib, talidomid, dexametazon; TDx=talidomid, dexametazon; PR = részleges remisszió; OR=esélyhányados;

* Elsődleges végpont

^a az OR a válasz arányokra a leggyakrabban használt Mantel-Haenszel féle becslés szerinti esélyhányados alapján készült; p-értékek a Cochran Mantel-Haenszel teszt szerint

Megjegyzés: ha OR > 1 azt jelenti, hogy előnyösebb a Bz tartalmú indukciós kombináció.

Klinikai hatásosság relapszusban lévő vagy refrakter myeloma multiplexben

A bortezomib-kezelés (intravénásan alkalmazott) hatásosságát és biztonságosságát két vizsgálatban értékelték az ajánlott 1,3 mg/m²-os dózisban. Az egyik egy III. fázisú, randomizált, összehasonlító vizsgálat (APEX) volt, ahol dexametazonnal (dex) szemben vizsgálták. Ebbe a vizsgálatba 669 refrakter vagy relapszusban lévő myeloma multiplexes beteget vontak be, akik korábban már 1-3 kezelésben részesültek. A másik egy II. fázisú, egy-karú vizsgálat volt, melybe 202 refrakter vagy relapszusban lévő myeloma multiplexes beteget vontak be, akik korábban legalább 2 kezelésben részesültek és a legutóbbi terápia során a betegségük progrediált.

A III. fázisú vizsgálatban a bortezomib-kezelés minden beteg esetében - beleértve a korábban már egy terápiás próbálkozásra átesett betegeket is - szignifikánsan hosszabb progresszióig eltelt időt, szignifikánsan hosszabb túlélést és szignifikánsan magasabb terápiás válaszarányt eredményezett a dexametazon-kezeléshez viszonyítva (lásd 14. táblázat). Egy előre megtervezett, közbenső értékelés eredményeként, az adatokat ellenőrző bizottság ajánlására a dexametazon-kart leállították, majd a dexametazon-kezelésre randomizált betegeknek, a betegség státuszától függetlenül, bortezomib-kezelést ajánlottak fel. A korai váltásnak köszönhetően a túlélő betegek utánkövetésének középideje 8,3 hónap volt. A bortezomib kezelési karban mind a korábbi terápia iránt rezisztens, mind az arra reagáló betegek esetében az összesített túlélés szignifikánsan hosszabb, a terápiás válasz aránya pedig szignifikánsan magasabb volt.

A bevont 669 beteg közül 245 (37%) volt 65 éves vagy annál idősebb. Úgy a terápiás válasz paraméterei, mint a progresszióig eltelt idő (TTP) - függetlenül az életkortól - szignifikánsan jobb maradt a bortezomib esetében. A terápia kezdetén mért β_2 -mikroglobulin szintjétől függetlenül, valamennyi, a hatásosságot jellemző paraméter (a progresszióig eltelt idő, összesített túlélés, valamint a terápiára reagáló betegek aránya) a bortezomib-karban szignifikánsan javult.

A II. fázisú vizsgálatokban a refrakter betegek esetében a terápiás válasz mértékét független értékelő bizottság határozta meg, az EBMT értékelési kritériumai alapján. A vizsgálatba bevont betegek túlélési idejének mediánja 17 hónap (<1 hónaptól több mint 36 hónap tartományban) volt. Ez a túlélés a klinikai vizsgálok tapasztalatai alapján magasabb volt, mint a hasonló populációban várható átlagosan 6-9 hónapos túlélési idő. Multivariációs analízis alapján a terápiás válaszarány független volt a myeloma típusától, a teljesítmény-státuszától, a 13-as kromoszóma deletiótól vagy a korábbi

kezelések számától és típusától. Azok a betegek, akik korábban 2-3 terápiás próbálkozáson estek át, 32%-ban (10/32) reagáltak a kezelésre, míg akik 7 terápiás próbálkozáson estek át, 31%-ban (21/67).

14. táblázat: A III.(APEX) és II. fázisú vizsgálatban tapasztalt terápiás kimenetek összefoglalása

	III. fázisú vizsgálat		III. fázisú vizsgálat		III. fázisú vizsgálat		II. fázisú vizsgálat
	Összes beteg		Korábban egy terápiás kezelés		Korábban több mint egy terápiás kezelés		Korábban kettő vagy annál több terápiás kezelés
Az eltelt idővel összefüggő események	Bz n=333 ^a	Dex n=336 ^a	Bz n=332 ^a	Dex n=119 ^a	Bz n=200 ^a	Dex n=217 ^a	Bz n=202 ^a
A progresszióig eltelt idő (TTP), napok (95%-os CI)	189 ^b (148, 211)	n=106 ^a (86, 128)	212 ^d (188, 267)	169 ^d (105, 191)	148 ^b (129, 192)	87 ^b (84, 107)	210 (154, 281)
1 éves túlélés, % (95%-os CI)	80 ^d (74, 85)	66 ^d (59, 72)	89 ^d (82, 95)	72 ^d (62, 83)	73 (64, 82)	62 (53, 71)	60
Legjobb terápiás válasz (%)	Bz n=315 ^c	Dex n=312 ^c	Bz n=128	Dex n=110	Bz n=187	Dex n=202	Bz 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)**
A terápiás válasz időtartamának mediánja nap (hónap)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
A terápiás válasz kialakulásáig eltelt idő CR+PR (napok)	43	43	44	46	41	27	38*

^a Kezelendő („intent to treat”) populáció.

^b Stratifikált log-rank tesztből meghatározott p érték; a terápiás vonal szerinti elemzés kizárja a terápiás előzmények (rétegződés) zavaró hatását; p<0,0001.

^c A reagáló populáció betegei a kezelés megkezdésekor kimutatható betegségben szenvedtek, és legalább 1 adag vizsgálati gyógyszert kaptak.

^d A stratifikációs faktorok vizsgálatára módosított Cochran-Mantel-Haenszel chi-square tesztből meghatározott p érték; a terápiás vonal analízise kizárja a terápiás előzmények stratégiai elemzését.

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

TTP = A progresszióig eltelt idő

CI=Konfidencia intervallum

Bz=bortezomib; Dex = dexametazon

CR: teljes remisszió, nCR: közel teljes remisszió,

PR: részleges remisszió, MR: a terápiára minimálisan reagált

A II. fázisú vizsgálatban résztvevő azon betegek, akiknél a bortezomib terápia önmagában nem váltott ki optimális terápiás hatást, a bortezomib-kezeléshez kiegészítésként nagy dózisú dexametazont kaptak. A vizsgálati protokoll lehetővé tette, hogy azok a betegek, akik az optimálisnál kevésbé reagáltak a bortezomib monoterápiára, dexametazont is kapjanak. Összesen 74 értékelhető beteg részesült bortezomib-dexametazon kombinációs terápiában, és 18%-uk mutatott kedvező [MR (11%) vagy PR (7%)] terápiás választ.

Klinikai hatásosság a bortezomib subcutan alkalmazásával relapszusban lévő/refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegeken

A bortezomib-kezelés subcutan, illetve intravénás alkalmazásának hatásosságát és biztonságosságát egy nyílt, randomizált, III. fázisú nem-inferioritást igazoló vizsgálatban hasonlították össze. Ebbe a

vizsgálatba 222 relapszusban lévő vagy refrakter myeloma multiplexben szenvedő beteget vontak be, akiket 2:1 arányban randomizáltak és 8 cikluson át 1,3 mg/m² bortezomibot kaptak subcutan vagy intravénás módon. Azok a betegek, akiknél a bortezomib-kezelés monoterápiaként nem váltott ki optimális (a teljes remissziónál [CR] alacsonyabb) választ, 4 ciklust követően kaphattak naponta 20 mg dexametazont, a bortezomib alkalmazás napján illetve az azt követő napon. Kizárták azokat a betegeket, akiknek a kiinduláskor a perifériás neuropathiája ≥ 2 -es fokozatú vagy vérlemezkeszáma $< 50\,000/\mu\text{l}$ volt. Összesen 218 beteg adott értékelhető választ.

Ez a vizsgálat teljesítette az elsődleges célkitűzését, a négy ciklust követő válaszarány (CR + PR) nem-inferioritását, mind a subcutan mind az intravénásan alkalmazott bortezomib monoterápia esetén, ami mindkét csoportban 42% volt. Továbbá a másodlagos válasszal és az eltelt idővel összefüggő események hatásossági végpontjai konzisztens eredményeket mutattak a subcutan és intravénás alkalmazás esetén (lásd 15. táblázat).

15. táblázat: Hatásosság összegzése, összehasonlítva a bortezomib subcutan és intravénás alkalmazását

	bortezomib intravénás kar	bortezomib subcutan kar
Értékelhető választ adó betegcsoport	n=73	n=145
4 ciklus válaszaránya n (%)		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-érték ^a	0,00201	
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
8 ciklus válaszaránya n (%)		
ORR (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
p-érték ^a	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Kezelésbe bevont betegcsoport^b	n=74	n=148
TTP, hónap	9,4	10,4
(95%-os CI)	(7,6, 10,6)	(8,5, 11,7)
relatív házárd (95%-os CI) ^c	0,839 (0,564, 1,249)	
p-érték ^d	0,38657	
Progressziómentes túlélés, hónap	8,0	10,2
(95%-os CI)	(6,7, 9,8)	(8,1, 10,8)
relatív házárd (95%-os CI) ^c	0,824 (0,574, 1,183)	
p-érték (d)	0,295	
1 éves összesített túlélés (%)^e	76,7	72,6
(95%-os CI)	(64,1, 85,4)	(63,1, 80,0)

^a A nem-inferioritás vizsgálati hipotéziséhez, amely szerint a válaszarány a subcutan karon legalább az intravénás kar válaszarányának a 60%-a marad, tartozó p-érték

^b 222 egyént vontak be a vizsgálatba; 221 egyént kezeltek bortezomibbal

^c A relatív házárd becslése az ISS stádiumbeosztás és megelőző terápiás vonal stratifikációs faktorokkal korrigált Cox-féle modellen alapul.

^d ISS stádiumbeosztás és megelőző terápiás vonal stratifikációs faktorokkal korrigált log-rank teszt

^e A követési idő mediánja 11,8 hónap.

Bortezomib kombinált kezelés pegilált liposzomális doxorubicinnel (DOXIL-MMY-3001 vizsgálat)

Egy III. fázisú, randomizált, párhuzamos csoportú, nyílt, multicentrikus vizsgálatot végeztek 646 beteggel, ami a bortezomib plusz pegilált liposzomális doxorubicin és a bortezomib monoterápia biztonságosságát és hatásosságát hasonlítja össze olyan myeloma multiplexben szenvedő betegeknek, akik legalább egy korábbi kezelést kaptak, és akiknél az antraciklin-alapú kezelés alatt nem alakult ki progresszió. Az elsődleges hatásossági végpont a progresszióig eltelt idő (TTP), míg a másodlagos hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) és az objektív válaszadási arány ORR (CR+PR) volt, az European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) kritériumainak felhasználásával. A protokollban meghatározott időközi analízis (249 TTP események alapján) a vizsgálat hatásossági miatti korai befejezéséhez vezetett. Az időközi analízis a TTP 45%-os kockázatsökkenését mutatta (95%-os CI; 29-57%, $p < 0,0001$) a bortezomib és pegilált liposzomális doxorubicin kombinált terápiával kezelt betegeknek. A medián TTP 6,5 hónap volt a bortezomib monoterápiával kezelt betegeknek, szemben a bortezomib plusz pegilált liposzomális doxorubicin kombinált kezelést kapó betegeknek észlelt 9,3 hónappal. Bár nem véglegesek, ezek az eredmények alkották a protokollban meghatározott végső analízist.

A teljes túlélés (OS) 8,6 éves medián időtartamú követés után végzett végső analízise azt mutatta, hogy a két terápiás kar között nincs szignifikáns különbség a teljes túlélésben. A medián teljes túlélés 30,8 hónap (95%-os CI; 25,2-36,5 hónap) volt a bortezomib monoterápiával kezelt betegeknek, szemben a bortezomib plusz pegilált liposzomális doxorubicin kombinált kezelést kapó betegeknek észlelt 33,0 hónappal (95%-os CI; 28,9-37,1 hónap).

Bortezomib kombinált kezelés dexametazonnal

A progresszív myeloma multiplexben szenvedő betegeknek a bortezomib és a dexametazonnal kombinált bortezomib közti közvetlen összehasonlítás hiánya miatt egy statisztikai, megfelelően párosított analízist végeztek annak érdekében, hogy összehasonlítsák a nem randomizált, dexametazonnal kombinált bortezomib-kar eredményeit (II. fázisú, nyílt MMY-2045 vizsgálat) az azonos indikációban végzett, különböző III. fázisú vizsgálatok (M34101-039 [APEX] és DOXIL MMY-3001) bortezomib monoterápiás karjain kapott eredményekkel.

A megfelelően párosított analízis egy olyan statisztikai módszer, amelyben a terápiás csoportban lévő betegeket (pl. a dexametazonnal kombinált bortezomib) és az összehasonlító csoportban lévő betegeket (pl. bortezomib) a vizsgálati alanyok egyedi párosításával teszik összehasonlíthatóvá a zavaró tényezők figyelembe vételével. Ez minimálisra csökkenti az észlelt zavaró tényezők hatásait, amikor nem randomizált adatok felhasználásával mérik fel a terápiás hatásokat.

Százhuszonhét, megfelelő betegpárt azonosítottak. Az analízis az ORR (CR+PR) (esélyhányados 3,769; 95%-os CI 2,045-6,947; $p < 0,001$), a PFS (relatív hazard 0,511; 95%-os CI 0,309-0,845; $p = 0,008$), a TTP (relatív hazard 0,385; 95%-os CI 0,212-0,698; $p = 0,001$) bortezomib monoterápiához viszonyított javulását mutatta a dexametazonnal kombinált bortezomib esetén.

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a visszaeső myeloma multiplexes betegek bortezomibbal történő kezelésére vonatkozóan

Az MMY-2036-os (RETRIEVE) vizsgálat, egy II. fázisú, egykarú, nyílt vizsgálat volt, amelyet úgy terveztek, hogy a megismételt bortezomib-kezelés hatásosságát és biztonságosságát állapítsák meg 130, myeloma multiplexben szenvedő betegen. Olyan bortezomibtartalmú kombinációval kezelt (18 évnél idősebb) betegeket vontak be a vizsgálatba, akik a korábbi kezelés során legalább részleges remissziót mutattak, azonban állapotuk progrediált. Az előző kezelés után legalább 6 hónap elteltével kezdték a bortezomib-kezelést 1,3 mg/m² dózissal ($n = 93$) vagy $\leq 1,0$ mg/m² dózissal ($n = 37$) az 1., 4., 8. és 11. napokon, 3 hetenként, maximum 8 ciklusban monoterápiaként vagy dexametazonnal kombinációban, a szokásos ellátásnak megfelelően. A dexametazont bortezomibbal kombinációban 83 beteg kapta az 1. ciklusban és még 11 beteg a bortezomibot monoterápiaként kezdő csoportban. Az elsődleges végpont a megismételt kezelésre adott - EBMT feltételek szerinti - igazoltan legjobb válasz volt. A 130 beteg megismételt kezelésre adott teljes legjobb válaszaránya (CR+nCR), 38,5% (95%-os CI: 30,1; 47,4) volt.

Klinikai hatásosság a korábban nem kezelt köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeknek

A LYM-3002-vizsgálat egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat, ami a bortezomib, rituximab, ciklofoszfamid, doxorubicin és prednizon kombináció (BzR-CAP; $n = 243$) hatásosságát és biztonságosságát hasonlítja össze a rituximab, ciklofoszfamid, doxorubicin, vinkrisztin és prednizon

(R-CHOP; n = 244) kombinációval, korábban nem kezelt, köpenysejtes lymphomában szenvedő, felnőtt betegeknek (II., III. vagy IV. stádium). A BzR-CAP terápiás kar betegek borteomibot (1,3 mg/m²; az 1., 4., 8., 11. nap, pihenési időszak a 12-21. napokon), 375 mg/m² intravénás rituximabot az 1. nap; 750 mg/m² intravénás ciklofoszfamidot az 1. nap; 50 mg/m² intravénás doxorubicint az 1. nap és 100 mg/m² prednizont kaptak *per os* az 1. naptól a 21 napos borteomib kezelési ciklus 5. napjáig. Azoknak a betegeknek, akiknél az első dokumentált válaszreakció a 6. ciklusban jelentkezett, két további terápiás ciklust adtak.

Az elsődleges hatásossági végpont a független felülvizsgáló bizottság (Independent Review Committee - IRC) értékelése alapján kapott progressziómentes túlélés volt. A másodlagos végponthoz tartozott a progresszióig eltelt idő (TTP), a következő lymphoma-ellenes kezelésig eltelt idő (TNT), a kezelésmentes intervallum időtartama (TFI), a teljes válaszadási arány (ORR), valamint a teljes remisszió (CR/CRu) arány, a teljes túlélés (OS) és a remisszió időtartama.

A demográfiai jellemzők és a betegség kiindulási jellegzetességei megfelelő egyensúlyban voltak a két terápiás kar között: a betegek medián életkora 66 év volt, 74%-uk volt férfi, 66%-uk volt fehér bőrű és 32%-uk ázsiai, a betegek 69%-ának volt köpenysejtes lymphoma-pozitív a csontvelő aspirátuma és/vagy -pozitív a csontvelő biopsziája, a betegek 54%-ának volt a nemzetközi prognosztikai index (International Prognostic Index - IPI) pontszáma ≥ 3 , és 76%-ának volt IV. stádiumú a betegsége. A kezelés időtartama (medián = 17 hét) és a követés időtartama (medián = 40 hónap) hasonló volt mindkét terápiás kar esetén. Mindkét terápiás kar betegek 6 ciklust kaptak (medián érték), és a BzR-CAP-csoport betegeknek 14%, míg az R-CHOP-csoport betegeknek 17%-a kapott 2 további ciklust. Mindkét csoport betegeknek többsége befejezte a kezelést, 80% a BzR-CAP-csoportban és 82% az R-CHOP-csoportban. A hatásossági eredményeket a 16. táblázat mutatja.

16. táblázat: A LYM-3002-vizsgálat hatásossági eredményei

Hatásossági végpont	BzR-CAP	R-CHOP	
n: ITT betegek	243	244	
Progressziómentes túlélés (IRC) ^a			
Események n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR ^b (95%-os CI) = 0,63 (0,50; 0,79) p-érték ^d < 0,001
Medián ^c (95%-os CI) (hónap)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	
Válaszadási arány			
n: a válaszreakció szempontjából értékelhető betegek	229	228	
Összes teljes remisszió (CR+CRu) ^f n(%)	122 (53,3%)	95 (41,7%)	OR ^e (95%-os CI) = 1,688 (1,148; 2,481) p-érték ^g = 0,007
Összes válasz (CR+Cru+PR) ^h n(%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR ^e (95%-os CI) = 1,428 (0,749; 2,722) p-érték ^g = 0,275

^a A független felülvizsgáló bizottság (Independent Review Committee - IRC) értékelése alapján (csak radiológiai adatok).

^b A relatív hazard becslése a nemzetközi prognosztikai index (International Prognostic Index - IPI) kockázat és a betegség stádiuma szerint stratifikált Cox-féle modellen alapul. Az < 1 relatív hazard az BzR-CAP előnyét mutatja.

^c A Kaplan-Meier-féle túlélési analízis alapján

^d A nemzetközi prognosztikai index (International Prognostic Index - IPI) kockázat és a betegség stádiuma szerint stratifikált log-rang-próbán alapul.

^e A stratifikált táblázatokhoz az általános esélyhányados Mantel-Haenszel-féle becslését használták, ahol a stratifikációs faktor a nemzetközi prognosztikai index (International Prognostic Index - IPI) kockázat és a betegség stádiuma volt. Az > 1 esélyhányados (OS) a BzR-CAP előnyét mutatja.

^f Beleértve a független felülvizsgáló bizottság által, csontvelő és LDH alapján véleményezett összes CR + CRu-t.

^g A p-érték a Cochran-Mantel-Haenszel-féle khi-négyzet próbából származik, ahol a stratifikációs faktor a nemzetközi prognosztikai index (International Prognostic Index - IPI) kockázat és a betegség stádiuma volt.

^h beleértve a független felülvizsgáló bizottság általi összes radiológiai CR+CRu+PR-t tekintet nélkül a csontvelő és LDH véleményezésre.

CR = teljes remisszió; CRu = nem megerősített teljes remisszió; PR = részleges remisszió; CI = konfidencia intervallum, HR = relatív hazard; OR = esélyhányados; ITT = kezelni szándékozott

A vizsgáló által megállapított PFS medián értéke 30,7 hónap volt a BzR-CAP csoportban és 16,1 hónap volt az R-CHOP csoportban (relatív hazard [HR] = 0,51; p < 0,001). A BzR-CAP terápiás

csoportnak kedvező, statisztikailag szignifikáns előnyt figyeltek meg a TTP (median érték 30,5 vs. 16,0 hónap), TNT (medián érték 44,5 vs. 24,8 hónap) és a TFI (medián érték 40,6 vs. 20,5 hónap) esetén az R-CHOP terápiás csoporthoz képest. A teljes remisszió medián időtartama 42,1 hónap volt a BzR-CAP csoportban és 18 hónap az R-CHOP csoportban. A teljes válaszadás időtartama 21,4 hónappal hosszabb volt a BzR-CAP-csoportban (medián értéke 36,5 hónap vs. 15,1 hónap az R-CHOP csoportban). A teljes túlélés végső analízisét 82 hónapos medián követési idő után végezték. A medián teljes túlélés 90,7 hónap volt a BzR-CAP -csoportban, szemben az R-CHOP-csoportban észlelt 55,7 hónappal (HR = 0,66; p = 0,001). A 2 terápiás csoport között a teljes túlélésben megfigyelt végső medián különbség 35 hónap volt.

Könnyű láncú (AL) amyloidosiszal korábban már kezelt betegek

A bortezomib biztonságosságának és hatásosságának megállapítására nyílt elrendezésű, nem randomizált, I/II. fázisú vizsgálatot végeztek könnyű láncú (AL) amyloidosiszal korábban már kezelt betegeken. A vizsgálat alatt nem figyeltek meg új biztonságossági veszélyt, és a bortezomib különösen nem súlyosbította a célszervek károsodását (szív, vese és máj). Egy felderítő hatásossági analízisben a 49 értékelhető, a maximálisan megengedhető heti 1,6 mg/m² és hetente kétszer 1,3 mg/m² adaggal kezelt betegnél 67,3%-os reagálási arányról (beleértve egy 28,6%-os CR arányt) számoltak be, melyet hematológiai válaszként (M-fehérje) mértek. Ezen dózisok alkalmazása esetén a kombinált 1 éves túlélési arány 88,1% volt.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekpopuláció minden alcsoportjánál eltekint a bortezomib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől myeloma multiplexben és köpenysejtes lymphomában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Egy II. fázisú, egykaros aktivitási, biztonságossági és farmakokinetikai vizsgálatot végeztek a Children's Oncology Group vezetésével, amely lymphoid malignitásokban (pre-B-sejtes akut lymphoblastos leukaemia [ALL] T-sejtes ALL és T-sejtes lymphoblastos lymphoma [LL]) szenvedő gyermekgyógyászati és fiatal felnőtt betegeknél értékelte a bortezomibnak egy több hatóanyagot tartalmazó, reindukciós kemoterápiához történő hozzáadásának aktivitását. Egy hatásos, több hatóanyagot tartalmazó, reindukciós kemoterápiás rezsime alkalmaztak 3 blokkban. A Bortezomib Accordot csak az 1. és a 2. blokkban alkalmazták, hogy elkerüljék a 3. blokkban egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel való átfedő toxicitások lehetőségét.

A teljes remissziót (complete response - CR) az 1. blokk végén értékelték. A diagnózistól számított 18 hónapon belül relapszusba kerülő B-ALL-ás betegeknél (n = 27) a teljes remisszió aránya 67% volt (95%-os CI: 46, 84), a 4 hónapos eseménymentes túlélés aránya 44% volt (95%-os CI: 26, 62). A diagnózistól számított 18-36 hónapon belül relapszusba kerülő B-ALL-ás betegeknél (n = 33) a teljes remisszió aránya 79% volt (95%-os CI: 61, 91), és a 4 hónapos eseménymentes túlélés aránya 73% volt (95%-os CI: 54, 85). Az első alkalommal relapszusba került T-sejtes ALL-ás betegeknél (n = 22) a teljes remisszió aránya 68% volt (95%-os CI: 45, 86), és a 4 hónapos eseménymentes túlélés aránya 67% volt (95%-os CI: 42, 83). A jelentett hatásossági adatokat nem tekintik egyértelműnek (lásd 4.2 pont).

Száznegyven ALL-ás vagy LL-ás beteget vontak be, és értékelték a biztonságosság szempontjából. A medián életkor 10 év volt (szélső értékek 1 - 26). Nem észleltek új biztonságossági aggályokat, amikor a Bortezomib Accordot a pre-B-sejtes akut lymphoblastos leukaemia standard gyermekgyógyászati kemoterápiája gerincét alkotó kezeléshez adták. Az alábbi mellékhatásokat (≥ 3 . fokozatú) észlelték magasabb előfordulási gyakorisággal a Bortezomib Accordot tartalmazó terápiás rezsime esetén, szemben a historikus kontroll vizsgálatokkal, amelyekben a rezsime gerincét alkotó kezelést önmagában adták: az 1. blokkban perifériás szenzoros neuropathia (3% versus 0%); ileus (2,1% versus 0%); hypoxia (8% versus 2%). Ebben a vizsgálatban nem áll rendelkezésre a perifériás neuropathia lehetséges következményeivel vagy a megszűnése arányával kapcsolatos információ. Magasabb előfordulási gyakoriságot észleltek továbbá a ≥ 3 . fokozatú neutropeniát kísérő infekciók (24% versus 19% az 1 blokkban és 22% versus 11% a 2. blokkban), emelkedett ALT (17% versus 8% a 2. blokkban), hypokalaemia (18% versus 6% 1 blokkban és 21% versus 12% a 2. blokkban) és hyponatraemia (12% versus 5% 1 blokkban és 4% versus 0 a 2. blokkban) esetén.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Bortezomib 1,0 mg/m² és 1,3 mg/m² dózisé, intravénás bólusz adagolását követően 11 myeloma multiplexben szenvedő és 50 ml/perc-nél nagyobb kreatinin-clearance-ű betegben a bortezomib első dózisát követő átlagos, maximális plazmakoncentráció sorrendben 57, ill. 112 ng/ml volt. A következő adagoknál a megfigyelt, átlagos, maximális plazmakoncentráció 67-106 ng/ml között változott az 1,0 mg/m²-es, illetve 89-120 ng/ml között az 1,3 mg/m²-es dózis esetén.

A myeloma multiplexben szenvedő (n = 14 az intravénás csoportban és n = 17 a subcutan csoportban) betegeknek adott 1,3 mg/m² dózisé intravénás bólusz vagy a subcutan injekciót követően az ismételt dózisé adagolás teljes szisztémás expozíciója (AUC_{utolsó}) azonos volt a subcutan, illetve intravénás adagolás esetén. A subcutan alkalmazást követően a C_{max} értéke alacsonyabb (20,4 ng/l) volt mint az intravénás érték (223 ng/l). Az AUC_{utolsó} geometriai átlag aránya 0,99 volt 80,18% - 122,80% konfidencia intervallumokkal.

Eloszlás

A bortezomib átlagos megoszlási térfogata 1659-3294 l között változott egyszeri vagy ismételt, 1,0 mg/m² vagy 1,3 mg/m² dózisé, intravénás bortezomib-adagolást követően myeloma multiplexben szenvedő betegeknél. Ez a bortezomib perifériás szövetekben történő nagyfokú megoszlására utal. Humán plazmával végzett in vitro vizsgálatokban 0,01-1,0 µg/ml-es koncentrációtartományban a bortezomib átlagosan 82,9%-ban kötődött a plazmafehérjékhez. A plazmafehérjéhez kötött bortezomib-frakció nem volt dóziszfüggő.

Biotranszformáció

Emberi máj mikroszómákkal és humán cDNS-sel expresszált citokróm P450 izoenzimekkel végzett *in vitro* vizsgálatok jelezték, hogy a bortezomib elsősorban oxidatíván metabolizálódik a citokróm P450 3A4, 2C19 és 1A2 izoenzimek révén. A fő metabolikus út a bórsav leválasztása két bórmentes metabolit képződésével, melyek hidroxilezéssel tovább bomlanak több metabolittá. A bórmentes bortezomib metabolitok, mint 26S proteaszóma gátlók, inaktívak.

Elimináció

A bortezomib átlagos eliminációs felezési ideje (t_{1/2}) ismételt adagokat követően 40-193 óra között változott. A bortezomib gyorsabban ürül az első, mint a további adagok után. Az átlagos teljestest-clearance sorrendben 102 és 112 l/óra volt az első, 1,0 mg/m²-es, ill. 1,3 mg/m²-es dózisok esetén, és 15-32 l/óra, ill. 18-32 l/óra között változott sorrendben az 1,0 mg/m²-es, ill. az 1,3 mg/m²-es ismételt dózisok esetén.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

A májkárosodásnak a bortezomib farmakokinetikájára gyakorolt hatását a bortezomibot 0,5-1,3 mg/m² adagban alkalmazva, az első kezelési ciklusban egy I. fázisú vizsgálatba bevont 61, szolid tumorban szenvedő, változó fokú májkárosodásban szenvedő betegen tanulmányozták.

A bortezomib adagra normalizált AUC enyhe májkárosodásban nem különbözött a normál májfunkciójú betegektől. Azonban az adagra normalizált átlagos AUC értékek megközelítőleg 60%-kal emelkedtek a mérsékelt vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. Alacsonyabb kezdő adag ajánlott a mérsékelt vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, ezeket a betegeket szorosan monitorozni kell (lásd 4.2 pont és 6. táblázat).

Vesekárosodás

Farmakokinetikai vizsgálatot végeztek különböző fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél, akiket kreatinin-clearance (CrCl) értékük alapján a következő csoportokba soroltak: normál (CrCl ≥60 ml/min/1,73 m², n = 12), enyhe (CrCl = 40-59 ml/min/1,73 m², n = 10), közepes-fokú (CrCl = 20-39 ml/min/1,73 m², n = 9) és súlyos (CrCl <20 ml/min/1,73 m², n = 3). Bevonták a vizsgálatba dializált betegeket egy csoportját is (n = 8), akik a gyógyszert a dialízis után kapták. A

betegek intravénásan hetente kétszer 0,7–1,3 mg/m² dózisú bortezomibot kaptak. A bortezomib-expozíció (dózis-normalizált AUC- és C_{max}-érték) minden csoportnál hasonló volt (lásd 4.2 pont).

Életkor

A bortezomib farmakokinetikai tulajdonságait 1,3 mg/m²-es dózisok heti kétszeri intravénás bolusban történő adását követően jellemezték 104 (2-16 éves), akut lymphoblastos leukaemiában (ALL) vagy akut myeloid leukaemiában (AML) szenvedő gyermekgyógyászati betegnél. A populációs farmakokinetikai analízis alapján a bortezomib-clearance a testfelszín növekedésével együtt növekedett. A geometriai átlag (%CV) clearance 7,79 l/óra/m² (25%), a dinamikus egyensúlyi állapotú eloszlási térfogat 834 l/m² (39%), és az eliminációs felezési idő 100 óra (44%) volt. A testfelszín hatásának korrekciója után más demográfiai jellemzők, mint például az életkor, a testtömeg és a nemi hovatartozás nem voltak klinikailag jelentős hatással a bortezomib clearance-ére. A gyermekgyógyászati betegeknél a bortezomib testfelszínre korrigált clearance-e hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A bortezomib genotoxikus potenciált mutatott. Aranyhörcsög ovarium sejteken végzett *in vitro* kromoszóma aberrációs vizsgálatokban a bortezomib pozitív klasztogén aktivitást mutatott (strukturális kromoszóma aberrációk) a legalacsonyabb vizsgált koncentrációnál is (3,125 µg/ml). A bortezomib nem mutatott pozitívítást az *in vitro* mutagenitási vizsgálatban (Ames teszt) és egészen végzett *in vivo* micronucleus tesztben.

Patkányon és nyúlön végzett teratológiai vizsgálatokban embryo-foetalis letalitás mutatkozott az anyára nézve toxikus dózisokban, de ennél alacsonyabb adagok nem okoztak közvetlen embryo-foetalis toxicitást. Fertilitási vizsgálatokat nem végeztek, de az elvégzett általános toxicitási kísérletekben értékelték a reprodukív szöveteket. Hat hónapos patkány kísérletben mind a testisen, mind az ovariumon degeneratív hatások voltak megfigyelhetők. Ezért valószínűsíthető a bortezomib hím és nőstény egyedek fertilitására gyakorolt hatása. Peri- és postnatalis fejlődési vizsgálatokat nem folytattak.

Patkányon és majmon végzett, többciklusú, általános, toxikológiai vizsgálatok az elsődleges célszervekre terjedtek ki, beleértve a gastrointestinalis tractust, mely hányást és/vagy hasmenést eredményezett; a vérképző- és nyirokszöveteket, mely a perifériás vérben citopéniákat, nyirokszövet atrofíát és a vérképző csontvelőben hipocellularitást, a szenzoros idegek axonjait érintő perifériás neuropátiát (majomban, egerben és kutyában figyelték meg) és a vesékben enyhe elváltozást eredményezett. A terápia megszakítását követően mindezen célszervek részleges vagy teljes felépülését tapasztalták.

Állatokon végzett kísérletek eredményei szerint a bortezomib, ha egyáltalán átjut az ép vér-agy gáton, az csakis nagyon limitált mértékben történhet és humán jelentősége nem ismert.

A majmon és kutyán végzett kardiovaszkuláris biztonságossági farmakológiai vizsgálatok azt mutatják, hogy a mg/m² alapon számolt, ajánlott klinikai iv. dózis kb. két-háromszorosa a szívfrekvencia fokozódásával, a kontraktilitás csökkenésével, hypotensióval és elhullással jár. A kutyánál jelentkező csökkent kardiális kontraktilitás és a hypotensio reagált pozitív inotróp vagy vérnyomásemelő szerek akut adására. A korrigált QT-intervallum kismértékű megnyúlását is megfigyelték a kutyán végzett vizsgálatokban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit (E 421)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év

Feloldás után

Intravénás alkalmazás

Az elkészített 1 mg/ml koncentrációjú oldat fizikai és kémiai stabilitását igazolták 3 napi időtartamra 20-25°C-on az eredeti injekciós üvegben és/vagy a fecskendőben tartva. Mikrobiológiai szempontok miatt az elkészített oldatot azonnal fel kell használni, kivéve hogyha a felnyitás/elkészítés/hígítás kivitelezésének módja eleve kizárja a mikrobiológiai szennyeződés kockázatát. Amennyiben mégsem használnák fel azonnal, úgy a felhasználás előtti tárolás idejére és körülményeire vonatkozó felelősség a felhasználót terheli.

Subcutan alkalmazás

Az elkészített 2,5 mg/ml koncentrációjú oldat fizikai és kémiai stabilitását igazolták 8 órás időtartamra 20-25°C-on az eredeti injekciós üvegben és/vagy a fecskendőben tartva. Mikrobiológiai szempontok miatt az elkészített oldatot azonnal fel kell használni, kivéve hogyha a felnyitás/elkészítés/hígítás kivitelezésének módja eleve kizárja a mikrobiológiai szennyeződés kockázatát. Amennyiben mégsem használnák fel azonnal, úgy a felhasználás előtti tárolás idejére és körülményeire vonatkozó felelősség a felhasználót terheli.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Bortezomib Accord 1 mg por oldatos injekcióhoz

6 ml-es, I. típusú üvegből készült, szürke klórbutil gumidugóval, alumínium zárral és kék kupakkal lezárt, 1 mg bortezomibot tartalmazó injekciós üveg.

Bortezomib Accord 3,5 mg por oldatos injekcióhoz

10 ml-es, I. típusú üvegből készült, szürke klórbutil gumidugóval, alumínium zárral és vörös kupakkal lezárt, 3,5 mg bortezomibot tartalmazó injekciós üveg.

Minden csomagolás 1 db injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Általános óvintézkedések

A bortezomib citotoxikus anyag, ezért a Bortezomib Accord készítménnyel kapcsolatos műveletek során óvatossággal kell eljárni. Kesztyű és védőöltözet viselete ajánlott a bőrrel való érintkezés kivédésére.

A Bortezomib Accord injekciót szigorúan **aszéptikus körülmények** között kell előkészíteni és kezelni, mivel nem tartalmaz tartósítószer.

A bortezomib véletlen intrathecalis alkalmazása halálos kimenetelű eseteket eredményezett. A Bortezomib Accord 1 mg por oldatos injekcióhoz kizárólag intravénásan alkalmazható, míg a Bortezomib Accord 3,5 mg por oldatos injekcióhoz intravénásan vagy subcutan alkalmazható. A Bortezomib Accord-ot tilos intrathecalisan alkalmazni.

Elkészítési utasítások

A Bortezomib Accord-ot kizárólag egészségügyi szakember készítheti el.

Intravénás injekció

Bortezomib Accord 1 mg por oldatos injekcióhoz

Minden 6 ml-es Bortezomib Accord injekciós üveg tartalmát 1 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekció készítéséhez használt nátrium-kloriddal kell óvatosan feloldani, amit egy megfelelő méretű fecskendőből kell hozzáadni, az injekciós üveg gumidugójának eltávolítása nélkül. A liofilizált por teljes feloldódása kevesebb mint 2 percet vesz igénybe.

Elkészítés után az oldat 1 mg bortezomibot tartalmaz milliliterenként. Az elkészített oldat tiszta, színtelen, pH-ja 4-7 tartományban van.

Az elkészített oldatot vizuálisan ellenőrizni kell, hogy lebegő részecskéket tartalmaz-e vagy elszíneződött-e. Elszíneződés vagy részecskék jelenléte esetén az elkészített oldatot ki kell önteni.

Bortezomib Accord 3,5 mg por oldatos injekcióhoz

Minden 10 ml-es Bortezomib Accord injekciós üveg tartalmát 3,5 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekció készítéséhez használt nátrium-kloriddal kell óvatosan feloldani, amit egy megfelelő méretű fecskendőből kell hozzáadni, az injekciós üveg gumidugójának eltávolítása nélkül. A liofilizált por teljes feloldódása kevesebb mint 2 percet vesz igénybe.

Elkészítés után az oldat 1 mg bortezomibot tartalmaz milliliterenként. Az elkészített oldat tiszta, színtelen, pH-ja 4-7 tartományban van.

Az elkészített oldatot vizuálisan ellenőrizni kell, hogy lebegő részecskéket tartalmaz-e vagy elszíneződött-e. Elszíneződés vagy részecskék jelenléte esetén az elkészített oldatot ki kell önteni.

Subcutan injekció

Bortezomib Accord 3,5 mg por oldatos injekcióhoz

Minden 10 ml-es Bortezomib Accord injekciós üveg tartalmát 1,4 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekció készítéséhez használt nátrium-kloriddal kell óvatosan feloldani, amit egy megfelelő méretű fecskendőből kell hozzáadni, az injekciós üveg gumidugójának eltávolítása nélkül. A liofilizált por teljes feloldódása kevesebb, mint 2 percet vesz igénybe.

Elkészítés után az oldat 2,5 mg bortezomibot tartalmaz milliliterenként. Az elkészített oldat tiszta, színtelen, pH-ja 4-7 tartományban van. Az elkészített oldatot vizuálisan ellenőrizni kell, hogy lebegő részecskéket tartalmaz-e vagy elszíneződött-e. Elszíneződés vagy részecskék jelenléte esetén az elkészített oldatot ki kell önteni.

Megsemmisítés

A Bortezomib Accord kizárólag egyszeri használatra szánt készítmény.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Accord Healthcare S.L.U.

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1019/002

EU/1/15/1019/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. július 20.

A legutóbbi megújítás dátuma: 2020. május 4.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice
Lengyelország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv (Risk Management Plan, RMP)**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml oldatos injekció
bortezomib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg bortezomibot tartalmaz (mannit-boronsav-észter formájában) milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannit (E421) és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 × 1 ml-t tartalmazó injekciós üveg
4 × 1 ml-t tartalmazó injekciós üveg
1 × 1,4 ml-t tartalmazó injekciós üveg
4 × 1,4 ml-t tartalmazó injekciós üveg

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

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá (subcutan) történő alkalmazásra: hígítás nem szükséges.
Intravénásan kizárólag hígítás után alkalmazható.
Más módokon alkalmazva halált okozhat.
Kizárólag egyszeri felhasználásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

CITOTOXIKUS.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

2,5 ml/1 ml

EU/1/15/1019/003-004

3,5 mg/1,4 ml

EU/1/15/1019/005-006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml injekció
bortezomib

Sc. (hígítás nélkül) vagy iv. (hígítás után).

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

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

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ 1 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bortezomib Accord 1 mg por oldatos injekcióhoz
bortezomib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg bortezomibot tartalmaz (mannit-boronsav-észter formájában) injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

mannit (E421)

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

por oldatos injekcióhoz

1 mg injekciós üvegenként

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri felhasználásra.

Más módokon alkalmazva halált okozhat.

Intravénás alkalmazás: adjon hozzá 1 ml 0,9%-os nátrium-kloridot, hogy a végső koncentráció 1 mg/ml legyen.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

CITOTOXIKUS

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1019/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG 1 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bortezomib Accord 1 mg por oldatos injekcióhoz
bortezomib
kizárólag iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kizárólag egyszeri felhasználásra.

Más módokon alkalmazva halált okozhat.

Intravénás alkalmazás: adjon hozzá 1 ml 0,9%-os nátrium-kloridot, hogy a végső koncentráció 1 mg/ml legyen

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ 3,5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bortezomib Accord 3,5 mg por oldatos injekcióhoz
bortezomib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

3,5 mg bortezomibot tartalmaz (mannit-boronsav-észter formájában) injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

mannit (E421)

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

por oldatos injekcióhoz

3,5 mg injekciós üvegenként

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Subcutan vagy intravénás alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri felhasználásra.

Más módokon alkalmazva halált okozhat.

Subcutan alkalmazás: adjon hozzá 1,4 ml 0,9%-os nátrium-kloridot, hogy a végső koncentráció 2,5 mg/ml legyen.

Intravénás alkalmazás: adjon hozzá 3,5 ml 0,9%-os nátrium-kloridot, hogy a végső koncentráció 1 mg/ml legyen.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

CITOTOXIKUS

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1019/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG 3,5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bortezomib Accord 3,5 mg por oldatos injekcióhoz
bortezomib
sc. vagy iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

3,5 mg injekciós üvegenként

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kizárólag egyszeri felhasználásra.
Más módokon alkalmazva halált okozhat.

Subcutan alkalmazás: adjon hozzá 1,4 ml 0,9%-os nátrium-kloridot, hogy a végső koncentráció 2,5 mg/ml legyen

Intravénás alkalmazás: adjon hozzá 3,5 ml 0,9%-os nátrium-kloridot, hogy a végső koncentráció 1 mg/ml legyen

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml oldatos injekció bortezomib

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Bortezomib Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Bortezomib Accord alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Bortezomib Accord-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Bortezomib Accord-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Bortezomib Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Bortezomib Accord bortezomib hatóanyagot tartalmaz, mely egy úgynevezett „proteaszóma inhibitor”. A proteaszómák a sejtműködésben és a sejtszaporodásban játszanak szerepet. Működésük gátlásával a bortezomib el tudja pusztítani a daganatsejteket.

A Bortezomib Accord-ot a csontvelő daganatos megbetegedésében (mielóma multiplex) szenvedő 18 évesnél idősebb betegek kezelésére alkalmazzák:

- önmagában (monoterápiában) vagy a pegilált liposzomális doxorubicinnak vagy a dexametazonnak nevezett gyógyszerekkel együtt olyan betegeknek, akiknek állapota rosszabbodott a legalább egy korábbi terápiás kezelést követően, és akiknél a vér eredetű őssejt-átültetés sikertelen volt vagy akik arra alkalmatlanok.
- melfalánnak és prednizonnak nevezett gyógyszerekkel kombinációban olyan betegeknek, akiknek a betegségét korábban még nem kezelték, és akik nagy adagú kemoterápiás kezeléssel kombinált vér eredetű őssejt-átültetésre alkalmatlanok.
- a nagy adagú kemoterápiás kezeléssel kombinált, vér eredetű őssejt-átültetést megelőzően, dexametazonnal vagy dexametazon és talidomid tartalmú gyógyszerekkel kombinációban (indukciós kezelés), olyan betegeknek, akiknek a betegségét korábban nem kezelték.

A Bortezomib Accord-ot a köpenysejtes limfóma (egy, a nyirokcsomókat érintő rákos daganat) kezelésére alkalmazzák 18 éves vagy idősebb betegeknek, a rituximabnak, ciklofoszfamidnak, doxorubicinnak és prednizonnak nevezett gyógyszerekkel kombinálva, azoknál a betegeknek, akiknek a betegségét korábban még nem kezelték, és akik nem alkalmasak a vérből származó őssejtek átültetésére.

2. Tudnivalók a Bortezomib Accord alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Bortezomib Accord-ot

- ha allergiás a bortezomibra, a bórra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha bizonyos, súlyos tüdő- vagy szívbetegsége van.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak közül bármelyik vonatkozik Önre:

- alacsony vörösvértest- vagy fehérvérsejtszám,
- vérzéssel kapcsolatos problémák és/vagy alacsony vérlemezkesszám a vérben,
- hasmenés, székrekedés, hányinger vagy hányás,
- korábban előfordult ájulás, szédülés vagy szédülékenység,
- vesebetegség,
- közepesen súlyos vagy súlyos fokú májbetegségek,
- neuropátia, azaz a kezekben vagy a lábakban bizsergéssel, zsibbadással vagy fájdalommal járó idegbántalom korábbi előfordulása,
- szívpanaszok vagy vérnyomással kapcsolatos problémák,
- légszomj vagy köhögés,
- görcsrohamok,
- övsömör (helyi, beleértve a szemek körülit, vagy a szervezet egészére terjedő),
- a tumor lízis szindróma tünetei, mint például az izomgörcsök, izomgyengeség, zavartság, látásvesztés vagy látászavar és légszomj
- emlékezetkiesés, gondolkodási zavar, járás nehézsége vagy látásvesztés. Ezek az agy súlyos fertőzésének jelei lehetnek, kezelőorvosa további vizsgálatokat és ellenőrzést javasolhat.

A Bortezomib Accord-kezelés előtt és alatt rendszeresen vérvizsgálatokat fognak végezni Önnél, hogy ellenőrizzék vérsajtjei számát.

Ha Önnek köpenysejtes limfómája van, és a Bortezomib Accord mellé rituximabnak nevezett gyógyszer adnak, mondja el kezelőorvosának:

- ha Ön úgy gondolja, hogy fertőző májgyulladás (hepatitisz), vagy volt valaha. Néhány esetben azoknál a betegeknél, akiknek hepatitisz B fertőzésük volt, ismételten fellángolhatott a hepatitisz, ami végzetes kimenetelű is lehet. Ha az Ön kórelőzményében hepatitisz B fertőzés szerepel, kezelőorvosa körültekintően ellenőrizni fogja Önnél az aktív hepatitisz B tüneteit.

A Bortezomib Accord-kezelés elkezdése előtt Önnek el kell olvasnia minden olyan gyógyszer betegájékoztatóját, amelyet a Bortezomib Accord-dal együtt szed, hogy tájékozódjon ezekről a gyógyszerekről. Amennyiben talidomidot is szed, fokozott körültekintés szükséges a terhességi teszt, illetve a terhesség megelőzésére vonatkozó előírásokkal kapcsolatban (lásd Terhesség és szoptatás fejezetet).

Gyermekek és serdülők

A Bortezomib Accord-ot nem szabad alkalmazni gyermekeknél és serdülőknél, mert nem ismert, hogy a gyógyszer milyen hatással van rájuk.

Egyéb gyógyszerek és a Bortezomib Accord

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Főleg arról tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerek bármelyikét szedi:

- ketokonazol, melyet gombás fertőzések kezelésére használnak;
- a HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott ritonavir;
- rifampicin, egy antibiotikum, melyet bakteriális fertőzések kezelésére használnak;
- karbamazepin, fenitoin vagy fenobarbitál, melyeket epilepszia kezelésére használnak;
- orbáncfü (*Hypericum perforatum*), melyet depresszió vagy egyéb betegségek kezelésére használnak;
- szájon át alkalmazott vércukorszint-csökkentők.

Terhesség és szoptatás

A Bortezomib Accord-ot terhesség alatt nem szabad használni, csak nagyon indokolt esetben.

A fogamzóképes nőknek a kezelés alatt és a kezelés befejezését követően 8 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Beszéljen kezelőorvosával, ha a kezelés elkezdése előtt szeretné lefagyasztatni a petesejtjeit.

A férfiaknak nem szabad gyermeket nemzeniük, miközben a Bortezomib Accord-ot alkalmazzák, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelés befejezését követően 5 hónapig. Beszéljen kezelőorvosával, ha a kezelés elkezdése előtt szeretné eltároltatni a hímivarsejtjeit.

A Bortezomib Accord terápia ideje alatt nem szoptathat. Beszéljen kezelőorvosával, hogy mikor biztonságos újra elkezdenie a szoptatást a kezelése befejezése után.

A talidomid születési rendellenességeket és magzati halált okoz. Amennyiben a Bortezomib Accord-ot talidomiddal együtt adják, Önnek a talidomidra vonatkozó terhesség megelőző programot kell követnie (lásd a talidomid betegájékoztatóját).

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Bortezomib Accord fáradtságot, szédülést, ájulást vagy homályos látást okozhat. Ha ezen mellékhatások bármelyikét észleli, ne vezessen gépjárművet, továbbá kerülje szerszámok és gépek kezelését. Amennyiben nem érzi ezeket a hatásokat, akkor is óvatosságnak kell lennie.

3. Hogyan kell alkalmazni a Bortezomib Accord-ot?

Az adagot testsúlyának és magasságának (testfelszín) ismeretében kezelőorvosa fogja meghatározni. A Bortezomib Accord szokásos kezdő adagja 1,3 mg/testfelület m² hetente kétszer.

Az adagot és a kezelési ciklusok teljes számát kezelőorvosa változtathatja attól függően, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre, valamint bizonyos mellékhatások előfordulása és alapbetegségei (pl. májbetegségek) függvényében.

Előrehaladott mielóma multiplex

Ha a Bortezomib Accord-ot önmagában adják, 4 Bortezomib Accord adagot fog kapni intravénásan vagy szubkután (a bőr alá) az 1., 4., 8. és 11. napokon, melyet egy 10 napos szünet követ, amikor nem részesül kezelésben. Ez a 21 napos (3 hét) időszak egy kezelési ciklusnak felel meg. Önt kezelhetik akár 8 kezelési ciklussal is (24 hét).

Lehet, hogy a Bortezomib Accord-ot a pegilált liposzomális doxorubicinnel vagy dexametazonnal nevezett gyógyszerekkel együtt adják Önnek.

Amikor a Bortezomib Accord-ot pegilált liposzomális doxorubicinnel adják együtt Önnek, a Bortezomib Accord-ot intravénásan illetve szubkután (a bőr alá) 21 napos kezelési ciklusnak megfelelően adják és intravénás infúzióban 30 mg/m² pegilált liposzomális doxorubicint adnak a 21 napos Bortezomib Accord kezelési ciklus 4. napján, a Bortezomib Accord injekció után. Önt kezelhetik akár 8 kezelési ciklussal is (24 hét).

Amikor a Bortezomib Accord-ot dexametazonnal adják együtt Önnek, a Bortezomib Accord-ot intravénásan vagy szubkután (a bőr alá) 21 napos kezelési ciklusnak megfelelően adják és a dexametazont 20 mg-os adagban szájon át adják a 21 napos Bortezomib Accord kezelési ciklus 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. és 12. napján. Önt kezelhetik akár 8 kezelési ciklussal is (24 hét).

Korábban nem kezelt mielóma multiplex

Ha korábban még nem kezelték mielóma multiplex betegségét, és **Ön nem** alkalmas vér eredetű összejt átültetésre, Ön a Bortezomib Accord-ot két másik, melfalánnak és prednizonnak nevezett gyógyszerrel együtt fogja kapni.

Ebben az esetben egy kezelési ciklus időtartama 42 nap (6 hét). Ön 9 kezelési ciklust (54 hét) fog kapni.

- Az 1-4. ciklusban a Bortezomib Accord-ot hetente kétszer adják az 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. és 32. napon.

- Az 5-9. ciklusban a Bortezomib Accord-ot hetente egyszer adják az 1., 8., 22. és 29. napon.

A szájon át szedendő melfalánt (9 mg/m^2) és prednizont (60 mg/m^2) minden ciklus első hetének 1., 2., 3. és 4. napján adják.

Ha Önt korábban még nem kezelték mielóma multiplex miatt, és **Ön alkalmas** a vérből származó összejt transzplantációra, akkor Ön úgynevezett indukciós kezelésként fog Bortezomib Accord-ot intravénásan vagy szubkután (a bőr alá) kapni más gyógyszerekkel, dexametazonnal vagy dexametazonnal és talidomiddal együtt.

Amikor a Bortezomib Accord-ot dexametazonnal adják együtt, a Bortezomib Accord-ot intravénásan vagy szubkután (a bőr alá) 21 napos kezelési ciklusnak megfelelően adják és a dexametazont 40 mg-os adagban, szájon át, a 21 napos Bortezomib Accord kezelési ciklus 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. és 11. napján kapja.

Ön 4 kezelési ciklust (12 hét) kap.

Amikor a Bortezomib Accord-ot talidomiddal és dexametazonnal adják együtt, a kezelési ciklus hossza 28 nap (4 hét).

40 mg dexametazont adnak szájon át a Bortezomib Accord 28 napos kezelési ciklus 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. és 11. napján és a talidomidot 50 mg-os adagban, szájon át adják, legfeljebb az első ciklus 14. napjáig. Amennyiben azt jól tűri, akkor a talidomid adagot a 15-28. napon 100 mg-ra emelik, amit a második kezelési ciklustól tovább emelhetnek napi 200 mg-ra .

Ön akár 6 kezelési ciklust (24 hét) is kaphat.

Korábban nem kezelt köpenysejtes limfóma

Ha Önt korábban még nem kezelték köpenysejtes limfóma miatt, akkor Ön intravénásan vagy szubkután fog Bortezomib Accord-ot kapni, a rituximab, ciklofoszfamid, doxorubicin és prednizon nevű gyógyszerekkel együtt.

A Bortezomib Accord-ot intravénásan vagy szubkután adják az 1., 4., 8. és 11. napon, amit egy kezelés nélküli „pihenő időszak” követ. A terápiás ciklus időtartama 21 nap (3 hét). Ön legfeljebb 8 ciklust kaphat (24 hét).

Az alábbi gyógyszereket adják minden 21 napos Bortezomib Accord terápiás ciklus 1. napján, intravénás infúzió formájában:

375 mg/m^2 rituximab, 750 mg/m^2 ciklofoszfamid és 50 mg/m^2 doxorubicin.

A Bortezomib Accord terápiás ciklus 1., 2., 3., 4. és 5. napján 100 mg/m^2 prednizon kerül beadásra, szájon át.

Hogyan adják a Bortezomib Accord-ot?

A Bortezomib Accord-ot olyan egészségügyi szakember fogja beadni, akinek a citotoxikus gyógyszerek használatában tapasztalata van.

Ezt a gyógyszert bőr alá (szubkután) kell beadni, de hígítás után vénába (intravénásan) is beadható. A vénába injektálás gyors, 3-5 másodpercet vesz igénybe. A bőr alá injektálás vagy a comb vagy a has területén történik.

Ha túl sok Bortezomib Accordot kapott

Mivel ezt a gyógyszert kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek, nem valószínű, hogy túl sokat kapna. Abban a kevésbé valószínű esetben, ha túlادagolás történne, kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önnél a mellékhatásokat.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezen mellékhatások közül néhány súlyos lehet.

Ha Önnek Bortezomib Accord-ot adnak mielóma multiplex vagy köpenysejtes limfóma miatt, haladéktalanul közölje a kezelőorvosával, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

- izomgörcsök, izomgyengeség,
- zavartság, látásvesztés vagy látászavar, vakság, görcsrohamok, fejfájás,
- légszomj, a lábak feldagadása vagy a szívverés megváltozása, magas vérnyomás, fáradtság, ájulás,
- köhögés és légzési nehézség vagy mellkasi szorító érzés.

A Bortezomib Accord-kezelés nagyon gyakran okozhatja a vörösvértestek és fehérvérsejtek, valamint a vérlemezke számának a csökkenését a vérben. Ezért a Bortezomib Accord-kezelés előtt és alatt rendszeresen vérvizsgálatokat fognak végezni Önnél, hogy ellenőrizzék vérséjtjei számát. Tapasztalhat

- vérlemezkeszám-csökkenést, mely miatt hajlamosabb lehet bőrbevérvésekre és vérzésekre, nyilvánvaló sérülések nélkül (pl. vérzés a bélben, gyomorban, szájban, ínyvérzés, vérzés az agyban vagy májban);
- vörösvértestszám-csökkenést, mely tünetekkel, pl. fáradtsággal és sápadtsággal járó vérszegénységet okozhat;
- fehérvérsejtszám-csökkenést, mely miatt fogékonyabbá válhat a fertőzések vagy influenzaszerű tünetek iránt.

Ha Önnek Bortezomib Accord-ot adnak a mielóma multiplex kezelésére, a lehetséges mellékhatásokat az alábbi felsorolás tartalmazza:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- érzékenység, zsibbadás, bizsergő, égető érzés a bőrön vagy fájdalom a végtagokban idegkárosodás miatt;
- vörösvértestszám és/vagy fehérvérsejtszám csökkenés (lásd fent);
- láz;
- hányinger vagy hányás, étvágycsökkenés;
- székrekedés puffadással vagy anélkül (súlyos is lehet);
- hasmenés: fontos, hogy ilyenkor a szokásosnál több vizet igyon. Lehetséges, hogy kezelőorvosa felír Önnek egy gyógyszert a hasmenés megszüntetésére;
- fáradtság, gyengeség;
- izomfájdalom, csontfájdalom.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- alacsony vérnyomás, felálláskor bekövetkező hirtelen vérnyomásesés, mely ájuláshoz vezethet;
- magas vérnyomás;
- csökkent veseműködés;
- fejfájás;
- általános betegségérzet, fájdalom, szédülés, ájulásérzés, gyengeségérzet vagy öntudatvesztés;
- hidegrázás;
- fertőzések, beleértve a tüdőgyulladás, légutak fertőzése, hörghurut, gombás fertőzések, köpetürítéssel járó köhögés, influenza-szerű megbetegedés;
- övsömör (beleértve a szemkörüli vagy testszerte szétszórtan megjelenő formákat);
- mellkasi fájdalom vagy légszomj erő kifejtéskor;
- bőrkiütés különböző típusai;
- bőrviszketés, csomók a bőrön, száraz bőr;
- az arc kipirulása, elpattant apró hajszálerek;
- a bőr kivörösödése;
- kiszáradás;
- gyomorégés, puffadtság, böfögés, szélgörcsök, gyomorfájdalom, a bélből vagy gyomorból kiinduló vérzés;
- a májműködés megváltozása;
- pállott száj vagy ajak, szájszárazság, a szájnyálkahártya kifeléelyesedése, torokfájdalom;

- a testsúly csökkenése, ízérzés elvesztése;
- izomrángások, izomgörcsök, izomgyengeség, végtagfájdalom;
- homályos látás;
- a szem legkülső rétegének és a szemhéjak belső felületének fertőzése (kötőhártya-gyulladás);
- orrvérzés;
- alvászavarok és problémák, izzadás, szorongás, hangulatváltozások, depressziós hangulat, nyugtalanság vagy izgatottság, az elmeállapot megváltozása, tájékozódási zavar;
- a test duzzanata, beleértve a szem körül és a test más részein.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- szívélégtelenség, szívroham, mellkasi fájdalom, mellkastáji eredetű rossz közérzet; gyors vagy lassú szívverés;
- veseműködési zavar;
- vénagyulladás, vérrögök kialakulása a vénákban és tüdőben;
- vérrögződési problémák;
- keringési elégtelenség;
- szívburokgyulladás vagy folyadékgyülem a szív körül;
- fertőzések, beleértve a húgyúti fertőzés, influenza, herpesz vírus okozta fertőzés, fülfertőzés és a bőr alatti kötőszövet gyulladása (cellulitisz);
- véres széklet vagy nyálkahártya-vérzés, pl. szájüreg, hüvely;
- agyi érbetegségek;
- bénulás, görcsrohamok, elesés, mozgászavarok, rendellenes vagy megváltozott, vagy csökkent érzékelés (tapintás, hallás, íz, szaglás), figyelemzavar, remegés, izomrángás;
- ízületi gyulladás, beleértve a kezujjak, a lábujjak és az állkapocs ízületeinek gyulladását is;
- tüdőt érintő zavarok, melyek megakadályozzák, hogy szervezete elég oxigénhez jusson. Néhány ezek a közül a légzési nehézség, légszomj, légszomj nyugalomban, felszínessé vagy nehézzé váló légzés, mely légzésmegálláshoz vezethet, zihálás;
- csuklás, beszédzavarok;
- megnövekedett vagy csökkent vizelettermelődés (vesekárosodás következtében), fájdalommal járó vizeletürítés, vér vagy fehérje jelenléte a vizeletben, folyadékviisszatartás;
- az öntudat megváltozott szintje, zavartság, az emlékezőképesség károsodása vagy elvesztése;
- túlérzékenység;
- halláskárosodás, sükettség vagy fülcsengés, kellemetlen érzés a fülben;
- kóros hormonszintek, melyek befolyásolhatják a só és víz felszívódását;
- pajzsmirigy túlműködés;
- képtelenség elegendő inzulin termelésére vagy az inzulin normális szintjeivel szembeni rezisztencia;
- szemirritáció vagy gyulladt szemek, túlzottan nedves szem, fájdalmas szem, szemszárazság, szemfertőzések, duzzanat a szemhéjban (jégárpa), piros és duzzadt szemhéjak, váladékozó szem, látászavar, a szem bevérvése;
- nyirokcsomók duzzanata;
- ízületi- vagy izommerevség, nehézség érzet, lágyékfájdalom;
- hajhullás és abnormális hajszerkezet;
- allergiás reakciók;
- az injekció helyén kialakuló vörösség vagy fájdalom;
- szájüregi fájdalom;
- a száj fertőzései vagy gyulladása, szájfekélyek, nyelőcső, gyomor és belek fertőzése vagy gyulladása, néha fájdalommal vagy vérzéssel együtt, renyhe bélmozgások (beleértve az elzáródást is), hasi vagy a nyelőcső kellemetlen érzése, nyelési nehézség, vérhányás;
- bőrfertőzések;
- bakteriális és vírusfertőzések;
- fogfertőzés;
- hasnyálmirigy-gyulladás, az epevezeték elzáródása;
- a nemi szervek fájdalma, merevedés elérésének zavara;
- testsúlynövekedés;
- szomjúság;
- májgyulladás;

- az injekció beadási helyével vagy az injekciós eszközzel kapcsolatos problémák;
- bőrreakciók és bőrbetegségek (amelyek súlyosak és akár életet veszélyeztetőek is lehetnek), bőrfekély;
- zúzódások, esések és sérülések;
- érgyulladás vagy érvérzés, ami a bőrön kicsi, vörös vagy bíborszínű pontoktól (általában a lábon) a bőr alatt vagy szövetekben megjelenő véraláfutásra hasonlító foltokig jelentkezhet;
- jóindulatú ciszták;
- súlyos, visszafordítható agyi állapot, amely görcsökkel, magas vérnyomással, fejfájás, fáradtsággal, zavartsággal, vaksággal vagy más látásproblémákkal jár.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- szívproblémák, beleértve a szívroham, mellkasi szorító érzés (angina);
- súlyos ideggyulladás, ami bénulást és légzési nehézséget okozhat (Guillain–Barré-szindróma);
- kipirulás;
- a vénák elszíneződése;
- a gerincvelői ideg gyulladása;
- fülproblémák, vérzés a fülből;
- a pajzsmirigy alulműködése;
- Budd-Chiari szindróma (a májból kivezető vénák elzáródása által okozott klinikai tünetek);
- változások a bélműködésben vagy rendellenes bélműködés;
- vérzés az agyban;
- szem és a bőr sárga elszíneződése (sárgaság);
- súlyos allergiás reakció (anafilaxiás sokk) jelei, melyek lehetnek nehézlégzés, mellkasi fájdalom vagy mellkasi nyomásérzés, és/vagy szédülés/ájulás, a bőr erős viszketése vagy kiemelkedő bőrhólyagok, az arc, ajkak, nyelv és/vagy torok duzzanata, amely nyelési nehézséget okozhat, összeesés;
- emlő megbetegedései;
- hüvelyfolyás;
- a külső nemi szervek duzzanata;
- alkoholfogyasztás tolerálásának képtelensége;
- a testtömeg csökkenése vagy elvesztése;
- fokozott étvágy;
- sipoly;
- ízületi folyadékgyülem;
- ciszták az ízületi hártyában;
- törések;
- izomrostok szétesése, mely egyéb szövődményekhez vezet;
- májduzzanat, vérzés a májból;
- vesedaganat;
- a bőr pikkelysömör (psoriasis)-szerű állapota;
- bőrrák;
- bőrsápadtság;
- a vérlemezkék vagy a plazmasejtek (a fehérvérsejt egyik típusa) számának növekedése a vérben;
- vérrög a kiserekben (trombotikus mikroangiopátia);
- vérátömlesztésre adott kóros válasz;
- a látás részleges vagy teljes elvesztése;
- csökkent szex iránti vágy;
- nyáladás;
- kidagadó szemek;
- fényérzékenység;
- gyors légzés;
- végbélfájdalom;
- epekövek;
- sérv;
- sérülések,
- kemény vagy gyenge körmök;
- kóros fehérje felhalmozódás az Ön életfontosságú szerveiben;

- kóma;
- bélfekély;
- több szervet érintő elégtelenség;
- halál.

Ha Önnek más gyógyszerekkel együtt Bortezomib Accord-ot adnak a köpenysejtes limfóma kezelésére, a lehetséges mellékhatásokat az alábbi felsorolás tartalmazza:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek)

- tüdőgyulladás,
- étvágytalanság,
- a bőr érzékenysége, zsibbadása, bizsergése vagy égő érzése, vagy a kezek vagy a lábak fájdalma az idegek károsodása miatt,
- hányinger és hányás,
- hasmenés,
- szájüregi fekélyek,
- székrekedés,
- izomfájdalom, csontfájdalom,
- hajhullás és kóros hajszerkezet,
- fáradtság, gyengeségérzés,
- láz.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- övsömör (körülírt, beleértve a szemek körülit is, vagy a szervezet egészére terjedő),
- herpeszvírus fertőzés,
- baktériumok okozta és vírusfertőzések,
- légzőszervi fertőzések, hörghurut, köpetürítéssel járó köhögés, influenzaszerű betegség,
- gombás fertőzések,
- túlérzékenység (allergiás reakció),
- elegendő mennyiségű inzulin termelésére való képtelenség, vagy ellenállás a normális inzulinszinttel szemben,
- folyadékfelhalmozódás,
- alvászavar vagy alvásproblémák,
- tudatvesztés,
- megváltozott tudatszint, zavartság,
- szédülés,
- emelkedett szívverésszám, magas vérnyomás, verejtékezés,
- kóros látás, homályos látás,
- szívelégtelenség, szívroham, mellkasi fájdalom, kellemetlen érzés a mellkasban, emelkedett vagy csökkent szívverésszám,
- magas vagy alacsony vérnyomás,
- a vérnyomás felálláskor jelentkező hirtelen leesése, ami ájuláshoz vezethet,
- testmozgásra jelentkező légszomj,
- köhögés,
- csuklás,
- fülcsengés, kellemetlen érzés a fülben,
- bélvérzés vagy gyomorvérzés,
- gyomorégés,
- hasi fájdalom, puffadás,
- nehezített nyelés,
- a gyomor és a belek fertőzése és gyulladása,
- hasi fájdalom,
- szájüregi vagy ajaksebek, torokfájás,
- a májműködés megváltozása,
- bőrviszketés,

- bőrpír,
- bőrkiütés,
- izomgörcsök,
- húgyúti fertőzés,
- végtagfájdalom,
- a test vízenyője, beleértve a szemeket és a szervezet egyéb részeit is,
- borzongás,
- az injekció helyén kialakuló vörösség és fájdalom,
- általános betegségérzet,
- fogyás,
- testtömeg-növekedés.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- májgyulladás,
- súlyos allergiás reakció (anafilaxiás reakció) tünetei, melyek közé tartozhat a nehézlégzés, mellkasi fájdalom vagy mellkasi szorító érzés és/vagy szédülés/ájulásérzés, erős bőrviszketés, kiemelkedő duzzanatok a bőrön, az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a garat feldagadása, ami nehezített nyelést okozhat, ájulás,
- mozgászavarok, bénulás, izomrángások,
- forgó jellegű szédülés,
- halláscsökkenés, sükettség,
- a tüdőt érintő kórképek, amelyek megakadályozzák, hogy a szervezete elegendő oxigénhez jusson, ezek közé tartozik a nehézlégzés, a légszomj, a testmozgás nélkül jelentkező légszomj, a felületesség, nehézzé váló vagy szakadozó légzés, a sípoló légzés,
- vérrögök a tüdőkben,
- a szemek és a bőr sárgás elszíneződése (sárgaság),
- duzzanatok a szemhéjban (jégárpa), piros és duzzadt szemhéjak.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- vérrög a kiserekben (trombotikus mikroangiopátia),
- súlyos ideggyulladás, ami bénulást és légzési nehézséget okozhat (Guillain–Barré-szindróma).

Mellékhatások bejelentése

Ha bármilyen mellékhatás jelentkezik, súlyossá válik vagy a betegtájékoztatóban fel nem sorolt mellékhatást észlel, kérjük, azonnal jelezze kezelőorvosának vagy gyógyszerészének. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Bortezomib Accord-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üvegen és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Hígított oldat

Az 1 mg/ml koncentrációban hígított oldat 20 °C – 25 °C között tárolva 24 órán keresztül kémiai és fizikailag stabil. Mikrobiológiai szempontok miatt a hígított oldatot azonnal fel kell használni, kivéve, ha a felnyitás/hígítás kivitelezésének módja eleve kizárja a mikrobiológiai szennyeződés

kockázatát. Amennyiben mégsem használnák fel azonnal, úgy a felhasználás előtti tárolás idejére és körülményeire vonatkozó felelősség a felhasználót terheli.

A Bortezomib Accord kizárólag egyszeri alkalmazásra való. Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Bortezomib Accord?

- a készítmény hatóanyaga a bortezomib. Egy injekciós üveg 1 vagy 1,4 ml injekcióhoz való oldatot tartalmaz (mannit-boronsav-észter formájában), ami 2,5 mg bortezomibot tartalmaz milliliterenként.
- egyéb összetevő: mannit (E421) és injekcióhoz való víz.

Intravénás alkalmazás:

hígítás után 1 ml injekciós oldat 1 mg bortezomibot tartalmaz.

Szubkután alkalmazás:

1 ml injekciós oldat 2,5 mg bortezomibot tartalmaz.

Milyen a Bortezomib Accord külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Bortezomib Accord oldatos injekció tiszta, színtelen oldat.

Átlátszó üveg szürke gumidugóval, alumínium zárral és narancs színű kupakkal, mely 1 ml injekciós oldatot tartalmaz.

Átlátszó üveg szürke gumidugóval, alumínium zárral és vörös színű kupakkal, mely 1,4 ml injekciós oldatot tartalmaz.

Kiszerezések:

- 1 × 1 ml-t tartalmazó injekciós üveg
- 4 × 1 ml-t tartalmazó injekciós üveg
- 1 × 1,4 ml-t tartalmazó injekciós üveg
- 4 × 1,4 ml-t tartalmazó injekciós üveg

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice
Lengyelország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak.

Figyelem: a Bortezomib Accord citotoxikus anyag. Ezért a vele való műveletek során fokozott óvatossággal kell eljárni. Kesztyű és védőöltözet viselete ajánlott a bőrrel való érintkezés kivédésére. Terhes személyzet nem kezelheti ezt a gyógyszert.

A BORTEZOMIB ACCORD INJEKCIÓT SZIGORÚAN ASZEPTIKUS KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT KELL ELŐKÉSZÍTENI ÉS KEZELNI, MIVEL NEM TARTALMAZ TARTÓSÍTÓSZERT!

A Bortezomib Accord 2,5 mg/ml oldatos injekció KIZÁRÓLAG SUBCUTAN VAGY INTRAVÉNÁS ALKALMAZÁSRA VALÓ. Nem adható más módokon. Intrathecalis alkalmazása halált okozott.

1. ELKÉSZÍTÉS INTRAVÉNÁS ALKALMAZÁSRA

- 1.1 **A 2,5 mg/1 ml-es injekciós üveg elkészítése:** a bortezomibot tartalmazó injekciós üveg tartalmához óvatosan adjon 1,6 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot.
A 3,5 mg/1,4 ml-es injekciós üveg elkészítése: a bortezomibot tartalmazó injekciós üveg tartalmához óvatosan adjon 2,2 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot.

Minden egyes injekciós üveg 0,1 ml túltöltést tartalmaz. Ennélfogva minden egyes 1 ml és 1,4 ml töltettérfogatú injekciós üveg 2,75 mg, illetve 3,75 mg bortezomibot tartalmaz.

A kapott oldat koncentrációja 1 mg/ml. Az elkészített oldat tiszta, színtelen.

- 1.2 Alkalmazás előtt az oldatot vizuálisan ellenőrizni kell, hogy tartalmaz-e lebegő részecskéket vagy elszíneződött-e. Elszíneződés vagy részecskék jelenléte esetén az oldatot ki kell önteni. Bizonyosodjon meg arról, hogy **az intravénás alkalmazáskor** a megfelelő adagot alkalmazzák (1 mg/ml).

A hígított oldat tartósítószer nem tartalmaz, ezért elkészítés után azonnal fel kell használni. Mindemellett a hígított oldat fizikai és kémiai stabilitását igazolták 24 órás időtartamra 20°-25 °C-on. A hígított oldat alkalmazását megelőzően a tárolási idő nem haladhatja meg a 24 órát. Amennyiben a hígított oldatot nem használják fel azonnal, úgy a felhasználás előtti tárolás idejére és körülményeire vonatkozó felelősség a felhasználót terheli. A hígított gyógyszer nem szükséges fénytől védve tárolni.

2. ADAGOLÁS INTRAVÉNÁS ALKALMAZÁS ESETÉN

- 2.1 A hígítást követően vegyen ki a beteg testfelületének figyelembevételével számított dózisnak megfelelő mennyiségű elkészített oldatot.
- 2.2 A beadás előtt ellenőrizze a fecskendőben az injekció adagját és koncentrációját (ellenőrizze a fecskendő intravénás alkalmazásra jelölését).
- 2.3 Az elkészített oldatot 3-5 másodperc alatt, perifériás vagy centrális intravénás kanülön keresztül a vénába kell bóluszként injektálni.
- 2.4 A perifériás vagy intravénás kanült steril, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal kell átöblíteni.

3. ELKÉSZÍTÉS SUBCUTAN ALKALMAZÁSRA

- 3.1 A bortezomib injekcióhoz való oldat subcutan alkalmazásra kész. Az oldat koncentrációja 2,5 mg/ml. Az oldat tiszta, színtelen.

- 3.2 Alkalmazás előtt az oldatot vizuálisan ellenőrizni kell, hogy tartalmaz-e lebegő részecskéket vagy elszíneződött-e. Elszíneződés vagy részecskék jelenléte esetén az oldatot ki kell önteni. Bizonyosodjon meg arról, hogy **a subcutan alkalmazáskor** a megfelelő adagot alkalmazzák (2,5 mg/ml).
- 3.3 Az elkészített oldat tartósítószerrel nem tartalmaz, ezért elkészítés után azonnal fel kell használni.
- 3.4 Az előkészítés közben, valamint az alkalmazás idején az oldatot nem szükséges fénytől védeni.

4. ADAGOLÁS SUBCUTAN ALKALMAZÁS ESETÉN

- 4.1 Vegyen ki a beteg testfelületének figyelembevételével számított dózisnak megfelelő mennyiségű elkészített oldatot.
- 4.2 A beadás előtt ellenőrizze a fecskendőben az injekció adagját és koncentrációját (ellenőrizze a fecskendő subcutan alkalmazásra jelölését).
- 4.3 Az oldatot subcutan 45°-90°-os szögben kell beadni.
- 4.4 Az elkészített oldatot subcutan a comb (jobb vagy bal) vagy a has (jobb vagy bal oldali) területébe adják.
- 4.5 Az injekció beadási helyét váltogatni kell az egymást követő injekcióknál.
- 4.6 Amennyiben a bortezomib subcutan injekció beadását követően helyi reakció alakul ki az injekció beadási helyén, akkor kevésbé koncentrált bortezomib oldat adható subcutan (1 mg/ml koncentrációban a 2,5 mg/ml helyett) vagy ajánlott az intravénás injekcióra váltás.

5. MEGSEMMISÍTÉS

Az injekciós üveg kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál, a megmaradt oldatot ki kell dobni. Bármilyen fel nem használt gyógyszert, illetve hulladékanyagot a helyi előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Bortezomib Accord 1 mg por oldatos injekcióhoz **Bortezomib Accord 3,5 mg por oldatos injekcióhoz** bortezomib

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Bortezomib Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Bortezomib Accord alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Bortezomib Accord-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Bortezomib Accord-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Bortezomib Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Bortezomib Accord bortezomib hatóanyagot tartalmaz, mely egy úgynevezett „proteaszóma inhibitor”. A proteaszómák a sejtműködésben és a sejt szaporodásban játszanak szerepet. Működésük gátlásával a bortezomib el tudja pusztítani a daganatsejteket.

A Bortezomib Accord-ot a csontvelő daganatos megbetegedésében (mielóma multiplex) szenvedő 18 évesnél idősebb betegek kezelésére alkalmazzák:

- önmagában (monoterápiában) vagy a pegilált liposzomális doxorubicinnal vagy a dexametazonnal nevezett gyógyszerekkel együtt olyan betegeknek, akiknek állapota rosszabbodott a legalább egy korábbi terápiás kezelést követően, és akiknél a vér eredetű őssejt-átültetés sikertelen volt vagy akik arra alkalmatlanok.
- melfalánnal és prednizonnal nevezett gyógyszerekkel kombinációban olyan betegeknek, akiknek a betegségét korábban még nem kezelték, és akik nagy adagú kemoterápiás kezeléssel kombinált vér eredetű őssejt-átültetésre alkalmatlanok.
- a nagy adagú kemoterápiás kezeléssel kombinált, vér eredetű őssejt-átültetést megelőzően, dexametazonnal vagy dexametazon és talidomid tartalmú gyógyszerekkel kombinációban (indukciós kezelés), olyan betegeknek, akiknek a betegségét korábban nem kezelték.

A Bortezomib Accord-ot a köpenysejtes limfóma (egy, a nyirokcsomókat érintő rákos daganat) kezelésére alkalmazzák 18 éves vagy idősebb betegeknek, a rituximabnak, ciklofoszfamidnak, doxorubicinnal és prednizonnal nevezett gyógyszerekkel kombinálva, azoknál a betegeknek, akiknek a betegségét korábban még nem kezelték, és akik nem alkalmasak a vérből származó őssejtek átültetésére.

2. Tudnivalók a Bortezomib Accord alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Bortezomib Accord-ot

- ha allergiás a bortezomibra, a bórira vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha bizonyos, súlyos tüdő- vagy szívbetegsége van.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak közül bármelyik vonatkozik Önre:

- alacsony vörösvértest- vagy fehérvérsejtszám,
- vérzéssel kapcsolatos problémák és/vagy alacsony vérlemezkeszám a vérben,
- hasmenés, székrekedés, hányinger vagy hányás,
- korábban előfordult ájulás, szédülés vagy szédülékenység,
- vesebetegség,
- közepesen súlyos vagy súlyos fokú májbetegségek,
- neuropátia, azaz a kezekben vagy a lábokban bizsergéssel, zsibbadással vagy fájdalommal járó idegbántalom korábbi előfordulása,
- szívpanaszok vagy vérnyomással kapcsolatos problémák,
- légszomj vagy köhögés,
- görcsrohamok,
- övsömör (helyi, beleértve a szemek körülit, vagy a szervezet egészére terjedő),
- a tumor lízis szindróma tünetei, mint például az izomgörcsök, izomgyengeség, zavartság, látásvesztés vagy látászavar és légszomj
- emlékezetkiesés, gondolkodási zavar, járás nehézsége vagy látásvesztés. Ezek az agy súlyos fertőzésének jelei lehetnek, kezelőorvosa további vizsgálatokat és ellenőrzést javasolhat.

A Bortezomib Accord-kezelés előtt és alatt rendszeresen vörvizegálatokat fognak végezni Önnél, hogy ellenőrizték vérejtjei számát.

Ha Önnel köpenysejtes limfómája van, és a Bortezomib Accord mellé rituximabnak nevezett gyógyszer adnak, mondja el kezelőorvosának:

- ha Ön úgy gondolja, hogy fertőző májgyulladás (hepatitisz), vagy volt valaha. Néhány esetben azoknál a betegeknél, akiknek hepatitisz B fertőzések volt, ismételt fellángolhatott a hepatitisz, ami végzetes kimenetelű is lehet. Ha az Ön kórelőzményében hepatitisz B fertőzés szerepel, kezelőorvosa körültekintően ellenőrizni fogja Önnél az aktív hepatitisz B tüneteit.

A Bortezomib Accord-kezelés elkezdése előtt Önnel el kell olvasnia minden olyan gyógyszer beteg tájékoztatóját, amelyet a Bortezomib Accord-dal együtt szed, hogy tájékozódjon ezekről a gyógyszerekről. Amennyiben talidomidot is szed, fokozott körültekintés szükséges a terhességi teszt, illetve a terhesség megelőzésére vonatkozó előírásokkal kapcsolatban (lásd Terhesség és szoptatás fejezetet).

Gyermekek és serdülők

A Bortezomib Accord-ot nem szabad alkalmazni gyermekeknél és serdülőknél, mert nem ismert, hogy a gyógyszer milyen hatással van rájuk.

Egyéb gyógyszerek és a Bortezomib Accord

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Főleg arról tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerek bármelyikét szedi:

- ketokonazol, melyet gombás fertőzések kezelésére használnak;
- a HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott ritonavir;
- rifampicin, egy antibiotikum, melyet bakteriális fertőzések kezelésére használnak;
- karbamazepin, fenitoin vagy fenobarbitál, melyeket epilepszia kezelésére használnak;
- orbáncfü (*Hypericum perforatum*), melyet depresszió vagy egyéb betegségek kezelésére használnak;
- szájon át alkalmazott vércukorszint-csökkentők.

Terhesség és szoptatás

A Bortezomib Accord-ot terhesség alatt nem szabad használni, csak nagyon indokolt esetben.

A fogamzóképes nőknek a kezelés alatt és a kezelés befejezését követően 8 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Beszéljen kezelőorvosával, ha a kezelés elkezdése előtt szeretné lefagyasztatni a petesejtjeit.

A férfiaknak nem szabad gyermeket nemzeniük, miközben a Bortezomib Accord-ot alkalmazzák, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelés befejezését követően 5 hónapig. Beszéljen kezelőorvosával, ha a kezelés elkezdése előtt szeretné eltároltatni a hímivarsejtjeit.

A Bortezomib Accord terápia ideje alatt nem szoptathat. Beszéljen kezelőorvosával, hogy mikor biztonságos újra elkezdenie a szoptatást a kezelése befejezése után.

A talidomid születési rendellenességeket és magzati halált okoz. Amennyiben a Bortezomib Accord-ot talidomiddal együtt adják, Önnek a talidomidra vonatkozó terhesség megelőző programot kell követnie (lásd a talidomid betegájékoztatóját).

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Bortezomib Accord fáradtságot, szédülést, ájulást vagy homályos látást okozhat. Ha ezen mellékhatások bármelyikét észleli, ne vezessen gépjárművet, továbbá kerülje szerszámok és gépek kezelését. Amennyiben nem érzi ezeket a hatásokat, akkor is óvatosságnak kell lennie.

3. Hogyan kell alkalmazni a Bortezomib Accord-ot?

Az adagot testsúlyának és magasságának (testfelszín) ismeretében kezelőorvosa fogja meghatározni. A Bortezomib Accord szokásos kezdő adagja 1,3 mg/testfelület m² hetente kétszer.

Az adagot és a kezelési ciklusok teljes számát kezelőorvosa változtathatja attól függően, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre, valamint bizonyos mellékhatások előfordulása és alapbetegségei (pl. májbetegségek) függvényében.

Előrehaladott mielóma multiplex

Ha a Bortezomib Accord-ot önmagában adják, 4 Bortezomib Accord adagot fog kapni intravénásan vagy szubkután (a bőr alá) az 1., 4., 8. és 11. napokon, melyet egy 10 napos szünet követ, amikor nem részesül kezelésben. Ez a 21 napos (3 hét) időszak egy kezelési ciklusnak felel meg. Önt kezelhetik akár 8 kezelési ciklussal is (24 hét).

Lehet, hogy a Bortezomib Accordot a pegilált liposzomális doxorubicinnak vagy dexametazonnak nevezett gyógyszerekkel együtt adják Önnek.

Amikor a Bortezomib Accord-ot pegilált liposzomális doxorubicinnel adják együtt Önnek, a Bortezomib Accord-ot intravénásan illetve szubkután (a bőr alá) 21 napos kezelési ciklusnak megfelelően adják és intravénás infúzióban 30 mg/m² pegilált liposzomális doxorubicint adnak a 21 napos Bortezomib Accord kezelési ciklus 4. napján, a Bortezomib Accord injekció után. Önt kezelhetik akár 8 kezelési ciklussal is (24 hét).

Amikor a Bortezomib Accord-ot dexametazonnal adják együtt Önnek, a Bortezomib Accord-ot intravénásan vagy szubkután (a bőr alá) 21 napos kezelési ciklusnak megfelelően adják és a dexametazont 20 mg-os adagban szájon át adják a 21 napos Bortezomib Accord kezelési ciklus 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. és 12. napján. Önt kezelhetik akár 8 kezelési ciklussal is (24 hét).

Korábban nem kezelt mielóma multiplex

Ha korábban még nem kezelték mielóma multiplex betegségét, és **Ön nem** alkalmas vér eredetű összejt átültetésre, Ön a Bortezomib Accord-ot két másik, melfalánnak és prednizonnak nevezett gyógyszerrel együtt fogja kapni.

Ebben az esetben egy kezelési ciklus időtartama 42 nap (6 hét). Ön 9 kezelési ciklust (54 hét) fog kapni.

- Az 1-4. ciklusban a Bortezomib Accord-ot hetente kétszer adják az 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. és 32. napon.
- Az 5-9. ciklusban a Bortezomib Accord-ot hetente egyszer adják az 1., 8., 22. és 29. napon.

A szájon át szedendő melfalánt (9 mg/m^2) és prednizont (60 mg/m^2) minden ciklus első hetének 1., 2., 3. és 4. napján adják.

Ha Önt korábban még nem kezelték mielóma multiplex miatt, és **Ön alkalmas** a vérből származó összejt transzplantációra, akkor Ön úgynevezett indukciós kezelésként fog Bortezomib Accordot intravénásan vagy szubkután (a bőr alá) kapni más gyógyszerekkel, dexametazonnal vagy dexametazonnal és talidomiddal együtt.

Amikor a Bortezomib Accord-ot dexametazonnal adják együtt, a Bortezomib Accord-ot intravénásan vagy szubkután (a bőr alá) 21 napos kezelési ciklusnak megfelelően adják és a dexametazont 40 mg-os adagban, szájon át, a 21 napos Bortezomib Accord kezelési ciklus 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. és 11. napján kapja.

Ön 4 kezelési ciklust (12 hét) kap.

Amikor a Bortezomib Accord-ot talidomiddal és dexametazonnal adják együtt, a kezelési ciklus hossza 28 nap (4 hét).

40 mg dexametazont adnak szájon át a Bortezomib Accord 28 napos kezelési ciklus 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. és 11. napján és a talidomidot 50 mg-os adagban, szájon át adják, legfeljebb az első ciklus 14. napjáig. Amennyiben azt jól tűri, akkor a talidomid adagot a 15-28. napon 100 mg-ra emelik, amit a második kezelési ciklustól tovább emelhetnek napi 200 mg-ra .

Ön akár 6 kezelési ciklust (24 hét) is kaphat.

Korábban nem kezelt köpenysejtes limfóma

Ha Önt korábban még nem kezelték köpenysejtes limfóma miatt, akkor Ön intravénásan vagy szubkután fog Bortezomib Accord-ot kapni, a rituximab, ciklofoszfamid, doxorubicin és prednizon nevű gyógyszerekkel együtt.

A Bortezomib Accord-ot intravénásan vagy szubkután adják az 1., 4., 8. és 11. napon, amit egy kezelés nélküli „pihenő időszak” követ. A terápiás ciklus időtartama 21 nap (3 hét). Ön legfeljebb 8 ciklust kaphat (24 hét).

Az alábbi gyógyszereket adják minden 21 napos Bortezomib Accord terápiás ciklus 1. napján, intravénás infúzió formájában:

375 mg/m^2 rituximab, 750 mg/m^2 ciklofoszfamid és 50 mg/m^2 doxorubicin.

A Bortezomib Accord terápiás ciklus 1., 2., 3., 4. és 5. napján 100 mg/m^2 prednizon kerül beadásra, szájon át.

Hogyan adják a Bortezomib Accord-ot?

Ez a gyógyszer intravénás vagy szubkután (bőr alá) alkalmazásra való. A Bortezomib Accord-ot olyan egészségügyi szakember fogja alkalmazni, akinek a citotoxikus gyógyszerek használatában tapasztalata van.

Az alkalmazás előtt a Bortezomib Accord port fel kell oldani. Ezt egy egészségügyi szakember fogja elvégezni. Az elkészített oldatot ezt követően vagy a vénájába injektálják vagy a bőre alá adják be. A vénába injektálás gyors, 3-5 másodpercet vesz igénybe. A bőr alá injektálás vagy a comb vagy a has területén történik.

Ha túl sok Bortezomib Accordot kapott

Mivel ezt a gyógyszert kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek, nem valószínű, hogy túl sokat kapna. Abban a kevésbé valószínű esetben, ha túladagolás történne, kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önnél a mellékhatásokat.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezen mellékhatások közül néhány súlyos lehet.

Ha Önnek Bortezomib Accord-ot adnak mielóma multiplex vagy köpenysejtes limfóma miatt, haladéktalanul közölje a kezelőorvosával, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

- izomgörcsök, izomgyengeség,
- zavartság, látásvesztés vagy látászavar, vakság, görcsrohamok, fejfájás,
- légszomj, a lábak feldagadása vagy a szívverés megváltozása, magas vérnyomás, fáradtság, ájulás,
- köhögés és légzési nehézség vagy mellkasi szorító érzés.

A Bortezomib Accord-kezelés nagyon gyakran okozhatja a vörösvértestek és fehérvérsejtek, valamint a vérlemezke számának a csökkenését a vérben. Ezért a Bortezomib Accord-kezelés előtt és alatt rendszeresen vérvizsgálatokat fognak végezni Önnél, hogy ellenőrizték vérszámát. Tapasztalhat

- vérlemezkeszám-csökkenést, mely miatt hajlamosabb lehet bőrbérvérzésekre és vérzésekre, nyilvánvaló sérülések nélkül (pl. vérzés a bélben, gyomorban, szájban, ínyvérzés, vérzés az agyban vagy májban);
- vörösvértestszám-csökkenést, mely tünetekkel, pl. fáradtsággal és sápadtsággal járó vérszegénységet okozhat;
- fehérvérsejtszám-csökkenést, mely miatt fogékonyabbá válhat a fertőzések vagy influenzaszerű tünetek iránt.

Ha Önnek Bortezomib Accord-ot adnak a mielóma multiplex kezelésére, a lehetséges mellékhatásokat az alábbi felsorolás tartalmazza:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- érzékenység, zsibbadás, bizsergő, égető érzés a bőrön vagy fájdalom a végtagokban idegkárosodás miatt;
- vörösvértestszám és/vagy fehérvérsejtszám csökkenés (lásd fent);
- láz;
- hányinger vagy hányás, étvágycsökkenés;
- székrekedés puffadással vagy anélkül (súlyos is lehet);
- hasmenés: fontos, hogy ilyenkor a szokásosnál több vizet igyon. Lehetséges, hogy kezelőorvosa felír Önnek egy gyógyszert a hasmenés megszüntetésére;
- fáradtság, gyengeség;
- izomfájdalom, csontfájdalom.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- alacsony vérnyomás, felálláskor bekövetkező hirtelen vérnyomásesés, mely ájuláshoz vezethet;
- magas vérnyomás;
- csökkent veseműködés;
- fejfájás;
- általános betegségérzet, fájdalom, szédülés, ájulásérzés, gyengeségérzet vagy öntudatvesztés;
- hidegrázás;
- fertőzések, beleértve a tüdőgyulladás, légutak fertőzése, hörghurut, gombás fertőzések, köpetürítéssel járó köhögés, influenza-szerű megbetegedés;
- övsömör (beleértve a szemkörüli vagy testszerte szétszórtan megjelenő formákat);
- mellkasi fájdalom vagy légszomj erő kifejtéskor;
- bőrkiütés különböző típusai;
- bőrviszketés, csomók a bőrön, száraz bőr;
- az arc kipirulása, elpattant apró hajszálerek;
- a bőr kivörösödése;
- kiszáradás;
- gyomorégés, puffadtság, böfögés, szélgörcsök, gyomorfájdalom, a bélből vagy gyomorból kiinduló vérzés;
- a májműködés megváltozása;
- pálott száj vagy ajak, szájszárazság, a szájnyálkahártya kifeléelyesedése, torokfájdalom;
- a testsúly csökkenése, ízérzés elvesztése;
- izomrángások, izomgörcsök, izomgyengeség, végtagfájdalom;
- homályos látás;

- a szem legkülső rétegének és a szemhéjak belső felületének fertőzése (kötőhártya-gyulladás);
- orrvérzés;
- alvászavarok és problémák, izzadás, szorongás, hangulatváltozások, depressziós hangulat, nyugtalanság vagy izgatottság, az elmeállapot megváltozása, tájékozódási zavar;
- a test duzzanata, beleértve a szem körül és a test más részein.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- szívelégtelenség, szívroham, mellkasi fájdalom, mellkastáji eredetű rossz közérzet; gyors vagy lassú szívverés;
- veseműködési zavar;
- vénagyulladás, vérrögök kialakulása a vénákban és tüdőben;
- vérrögeképződési problémák;
- keringési elégtelenség;
- szívburokgyulladás vagy folyadékgyülem a szív körül;
- fertőzések, beleértve a húgyúti fertőzés, influenza, herpesz vírus okozta fertőzés, fülfertőzés és a bőr alatti kötőszövet gyulladása (cellulitisz);
- véres széklet vagy nyálkahártya-vérzés, pl. szájüreg, hüvely;
- agyi érbetegségek;
- bénulás, görcsrohamok, elesés, mozgászavarok, rendellenes vagy megváltozott, vagy csökkent érzékelés (tapintás, hallás, íz, szaglás), figyelemzavar, remegés, izomrángás;
- ízületi gyulladás, beleértve a kezujjak, a lábujjak és az állkapocs ízületeinek gyulladását is;
- tüdőt érintő zavarok, melyek megakadályozzák, hogy szervezete elég oxigénhez jusson. Néhány ezek a közül a légzési nehézség, légszomj, légszomj nyugalomban, felszínesség vagy nehézzé váló légzés, mely légzésmegálláshoz vezethet, zihálás;
- csuklás, beszédzavarok;
- megnövekedett vagy csökkent vizelettermelődés (vesekárosodás következtében), fájdalommal járó vizeletürítés, vér vagy fehérje jelenléte a vizeletben, folyadékviisszatartás;
- az öntudat megváltozott szintje, zavartság, az emlékezőképesség károsodása vagy elvesztése;
- túlérzékenység;
- halláskárosodás, sükettség vagy fülcsengés, kellemetlen érzés a fülben;
- kóros hormonszintek, melyek befolyásolhatják a só és víz felszívódását;
- pajzsmirigy túlműködés;
- képtelenség elegendő inzulin termelésére vagy az inzulin normális szintjeivel szembeni rezisztencia;
- szemirritáció vagy gyulladt szemek, túlzottan nedves szem, fájdalmas szem, szemszárazság, szemfertőzések, duzzanat a szemhéjban (jégárpa), piros és duzzadt szemhéjak, váladékkozó szem, látászavar, a szem bevérvése;
- nyirokcsomók duzzanata;
- ízületi- vagy izommerevség, nehézség érzet, lágyékfájdalom;
- hajhullás és abnormális hajszerkezet;
- allergiás reakciók;
- az injekció helyén kialakuló vörösség vagy fájdalom;
- szájüregi fájdalom;
- a száj fertőzései vagy gyulladása, szájfekélyek, nyelőcső, gyomor és belek fertőzése vagy gyulladása, néha fájdalommal vagy vérzéssel együtt, renyhe bélmozgások (beleértve az elzáródást is), hasi vagy a nyelőcső kellemetlen érzése, nyelési nehézség, vérhányás;
- bőrfertőzések;
- bakteriális és vírusfertőzések;
- fogfertőzés;
- hasnyálmirigy-gyulladás, az epevezeték elzáródása;
- a nemi szervek fájdalma, merevedés elérésének zavara;
- testsúlynövekedés;
- szomjúság;
- májgyulladás;
- az injekció beadási helyével vagy az injekciós eszközzel kapcsolatos problémák;
- bőrreakciók és bőrbetegségek (amelyek súlyosak és akár életet veszélyeztetőek is lehetnek), bőrfekély;

- zúzódások, esések és sérülések;
- érgyulladás vagy érvérzés, ami a bőrön kicsi, vörös vagy bíborszínű pontoktól (általában a lábon) a bőr alatt vagy szövetekben megjelenő véraláfutásra hasonlító foltokig jelentkezhet;
- jóindulatú ciszták;
- súlyos, visszafordítható agyi állapot, amely görcsökkel, magas vérnyomással, fejfájás, fáradtsággal, zavartsággal, vaksággal vagy más látásproblémákkal jár.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- szívproblémák, beleértve a szívroham, mellkasi szorító érzés (angina);
- súlyos ideggyulladás, ami bénulást és légzési nehézséget okozhat (Guillain–Barré-szindróma);
- kipirulás;
- a vénák elszíneződése;
- a gerincvelői ideg gyulladása;
- fülproblémák, vérzés a fülből;
- a pajzsmirigy alulműködése;
- Budd-Chiari szindróma (a májból kivezető vénák elzáródása által okozott klinikai tünetek);
- változások a bélműködésben vagy rendellenes bélműködés;
- vérzés az agyban;
- szem és a bőr sárga elszíneződése (sárgaság);
- súlyos allergiás reakció (anafilaxiás sokk) jelei, melyek lehetnek nehézlégzés, mellkasi fájdalom vagy mellkasi nyomásérzés, és/vagy szédülés/ájulás, a bőr erős viszketése vagy kiemelkedő bőrhólyagok, az arc, ajkak, nyelv és/vagy torok duzzanata, amely nyelési nehézséget okozhat, összeesés;
- emlő megbetegedései;
- hüvelyfolyás;
- a külső nemi szervek duzzanata;
- alkoholfogyasztás tolerálásának képtelensége;
- a testtömeg csökkenése vagy elvesztése;
- fokozott étvágy;
- sipoly;
- ízületi folyadékgyülem;
- ciszták az ízületi hártában;
- törések;
- izomrostok szétesése, mely egyéb szövődményekhez vezet;
- májduzzanat, vérzés a májból;
- vesedaganat;
- a bőr pikkelysömör (psoriasis)-szerű állapota;
- bőrrák;
- bőrsápadtság;
- a vérlemezkék vagy a plazmasejtek (a fehérvérsejt egyik típusa) számának növekedése a vérben;
- vérrög a kiserekben (trombotikus mikroangiopátia);
- vérátömlesztésre adott kóros válasz;
- a látás részleges vagy teljes elvesztése;
- csökkent szex iránti vágy;
- nyáladás;
- kidagadó szemek;
- fényérzékenység;
- gyors légzés;
- végbélfájdalom;
- epekövek;
- sérv;
- sérülések,
- kemény vagy gyenge körmök;
- kóros fehérje felhalmozódás az Ön életfontosságú szerveiben;
- kóma;
- bélfekély;
- több szervet érintő elégtelenség;

- halál.

Ha Önnek más gyógyszerekkel együtt Bortezomib Accord-ot adnak a köpenysejtes limfóma kezelésére, a lehetséges mellékhatásokat az alábbi felsorolás tartalmazza:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek)

- tüdőgyulladás,
- étvágytalanság,
- a bőr érzékenysége, zsibbadása, bizsergése vagy égő érzése, vagy a kezek vagy a lábak fájdalma az idegek károsodása miatt,
- hányinger és hányás,
- hasmenés,
- szájüregi fekélyek,
- székrekedés,
- izomfájdalom, csontfájdalom,
- hajhullás és kóros hajszerkezet,
- fáradtság, gyengeségérzés,
- láz.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- övsömör (körülírt, beleértve a szemek körül is, vagy a szervezet egészére terjedő),
- herpeszvírus fertőzés,
- baktériumok okozta és vírusfertőzések,
- légzőszervi fertőzések, hörghurut, köpetürítéssel járó köhögés, influenzaszerű betegség,
- gombás fertőzések,
- túlérzékenység (allergiás reakció),
- elegendő mennyiségű inzulin termelésére való képtelenség, vagy ellenállás a normális inzulinszinttel szemben,
- folyadékfelhalmozódás,
- alvászavar vagy alvásproblémák,
- tudatvesztés,
- megváltozott tudatszint, zavartság,
- szédülés,
- emelkedett szívverésszám, magas vérnyomás, verejtékezés,
- kóros látás, homályos látás,
- szívelégtelenség, szívroham, mellkasi fájdalom, kellemetlen érzés a mellkasban, emelkedett vagy csökkent szívverésszám,
- magas vagy alacsony vérnyomás,
- a vérnyomás felálláskor jelentkező hirtelen leesése, ami ájuláshoz vezethet,
- testmozgásra jelentkező légszomj,
- köhögés,
- csuklás,
- fülcsengés, kellemetlen érzés a fülben,
- bélvérzés vagy gyomorvérzés,
- gyomorégés,
- hasi fájdalom, puffadás,
- nehezített nyelés,
- a gyomor és a belek fertőzése és gyulladása,
- hasi fájdalom,
- szájüregi vagy ajaksebek, torokfájás,
- a májműködés megváltozása,
- bőrviszketés,
- bőrpír,
- bőrkiütés,

- izomgörcsök,
- húgyúti fertőzés,
- végtagfájdalom,
- a test vizenyője, beleértve a szemeket és a szervezet egyéb részeit is,
- borzongás,
- az injekció helyén kialakuló vörösség és fájdalom,
- általános betegségérzet,
- fogyás,
- testtömeg-növekedés.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- májgyulladás,
- súlyos allergiás reakció (anafilaxiás reakció) tünetei, melyek közé tartozhat a nehézlégzés, mellkasi fájdalom vagy mellkasi szorító érzés és/vagy szédülés/ájulásérzés, erős bőrvizketés, kiemelkedő duzzanatok a bőrön, az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a garat feldagadása, ami nehezített nyelést okozhat, ájulás,
- mozgászavarok, bénulás, izomrángások,
- forgó jellegű szédülés,
- halláscsökkenés, sükettség,
- a tüdőt érintő kórképek, amelyek megakadályozzák, hogy a szervezete elegendő oxigénhez jusson, ezek közé tartozik a nehézlégzés, a légszomj, a testmozgás nélkül jelentkező légszomj, a felületesség, nehézzé váló vagy szakadozó légzés, a sípoló légzés,
- vérrögök a tüdőkben,
- a szemek és a bőr sárgás elszíneződése (sárgaság),
- duzzanat a szemhéjban (jégárpa), piros és duzzadt szemhéjak.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- vérrög a kiserekben (trombotikus mikroangiopátia),
- súlyos ideggyulladás, ami bénulást és légzési nehézséget okozhat (Guillain–Barré-szindróma).

Mellékhatások bejelentése

Ha bármilyen mellékhatás jelentkezik, súlyossá válik vagy a betegtájékoztatóban fel nem sorolt mellékhatást észlel, kérjük, azonnal jelezze kezelőorvosának vagy gyógyszerészének. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Bortezomib Accord-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üvegen és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Intravénás alkalmazás:

Az elkészített oldat 20-25°C-on 3 napon át stabil az eredeti injekciós üvegben és/vagy a fecskendőben tartva. Mikrobiológiai szempontok miatt az elkészített oldatot azonnal fel kell használni, kivéve, ha a felnyitás/elkészítés/hígítás kivitelezésének módja eleve kizárja a mikrobiológiai szennyeződés kockázatát. Amennyiben mégsem használnák fel azonnal, úgy a felhasználás előtti tárolás idejére és körülményeire vonatkozó felelősség a felhasználót terheli.

Subcutan alkalmazás:

Az elkészített oldat 20-25°C-on 8 órán át stabil az eredeti injekciós üvegben és/vagy a fecskendőben tartva. Mikrobiológiai szempontok miatt az elkészített oldatot azonnal fel kell használni, kivéve, ha a felnyitás/elkészítés/hígítás kivitelezésének módja eleve kizárja a mikrobiológiai szennyeződés kockázatát. Amennyiben mégsem használnák fel azonnal, úgy a felhasználás előtti tárolás idejére és körülményeire vonatkozó felelősség a felhasználót terheli.

A Bortezomib Accord kizárólag egyszeri alkalmazásra való. Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Bortezomib Accord?

A készítmény hatóanyaga a bortezomib.

Bortezomib Accord 1 mg por oldatos injekcióhoz

Egy injekciós üveg 1 mg bortezomibot tartalmaz (mannit-boronsav-észter formájában).

Bortezomib Accord 3,5 mg por oldatos injekcióhoz

Egy injekciós üveg 3,5 mg bortezomibot tartalmaz (mannit-boronsav-észter formájában).

Oldat elkészítése intravénás alkalmazáshoz:

Elkészítés után 1 ml injekciós oldat 1 mg bortezomibot tartalmaz.

Oldat elkészítése szubkután alkalmazáshoz:

Elkészítés után 1 ml injekciós oldat 2,5 mg bortezomibot tartalmaz.

Egyéb összetevő: mannit (E421)

Milyen a Bortezomib Accord külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Bortezomib Accord por oldatos injekcióhoz fehér-tőrtfehér korong vagy por.

Bortezomib Accord 1 mg por oldatos injekcióhoz

Minden Bortezomib Accord 1 mg por oldatos injekcióhoz készítmény doboza egy 6 ml-es szürke klórbutil gumidugós, alumínium zárral ellátott, kék kupakos injekciós üveget tartalmaz.

Bortezomib Accord 3,5 mg por oldatos injekcióhoz

Minden Bortezomib Accord 3,5 mg por oldatos injekcióhoz készítmény doboza egy 10 ml-es szürke klórbutil gumidugós, alumínium zárral ellátott, vörös kupakos injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona

s/n, Edifici Est 6^a planta

08039 Barcelona

Spanyolország

Gyártó

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice

Lengyelország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 7488 821

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak.

1. ELKÉSZÍTÉS INTRAVÉNÁS ALKALMAZÁSRA

Figyelem: a Bortezomib Accord citotoxikus anyag. Ezért a vele való műveletek során fokozott óvatossággal kell eljárni. Kesztyű és védőöltözet viselete ajánlott a bőrrel való érintkezés kivédésére.

A BORTEZOMIB ACCORD INJEKCIÓT SZIGORÚAN ASZEPTIKUS KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT KELL ELŐKÉSZÍTENI ÉS KEZELNI, MIVEL NEM TARTALMAZ TARTÓSÍTÓSZERT!

- 1.1 **Az 1 mg-os injekciós üveg elkészítése:** a Bortezomib Accord port tartalmazó injekciós üveg tartalmához **óvatosan adjon 1,0 ml** steril, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot egy megfelelő méretű fecskendőből, az injekciós üveg gumidugójának eltávolítása nélkül. A liofilizált por feloldódása kevesebb, mint 2 perc alatt befejeződik.

A 3,5 mg-os injekciós üveg elkészítése: a Bortezomib Accord port tartalmazó injekciós üveg tartalmához **óvatosan adjon 3,5 ml** steril, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot egy megfelelő méretű fecskendőből, az injekciós üveg gumidugójának eltávolítása nélkül. A liofilizált por feloldódása kevesebb, mint 2 perc alatt befejeződik.

A kapott oldat koncentrációja 1 mg/ml. Az elkészített oldat tiszta, színtelen, végső pH-ja 4-7 tartományban van. Az injekciós oldat pH-ját nem kell ellenőrizni.

- 1.2 Alkalmazás előtt az oldatot vizuálisan ellenőrizni kell, hogy tartalmaz-e lebegő részecskéket vagy elszíneződött-e. Elszíneződés vagy részecskék jelenléte esetén az oldatot ki kell önteni. Bizonyosodjon meg arról, hogy **az intravénás alkalmazáskor** a megfelelő adagot alkalmazzák (1 mg/ml).
- 1.3 Az elkészített oldat tartósítószerrel nem tartalmaz, ezért elkészítés után azonnal fel kell használni. Mindemellett az elkészített oldat fizikai és kémiai stabilitását igazolták 3 napi időtartamra 20-25°C-on az eredeti injekciós üvegben és/vagy a fecskendőben. Mikrobiológiai szempontok miatt az elkészített oldatot azonnal fel kell használni, kivéve hogyha a felnyitás/elkészítés/hígítás kivitelezésének módja eleve kizárja a mikrobiológiai szennyeződés kockázatát. Amennyiben mégsem használnák fel azonnal, úgy a felhasználás előtti tárolás idejére és körülményeire vonatkozó felelősség a felhasználót terheli.

Az elkészített oldatot nem szükséges fénytől védve tárolni.

2. ADAGOLÁS

- A feloldást követően vegyen ki a beteg testfelületének figyelembevételével számított dózisnak megfelelő mennyiségű elkészített oldatot.
- A beadás előtt ellenőrizze a fecskendőben az injekció adagját és koncentrációját (ellenőrizze a fecskendő intravénás alkalmazásra jelölését).
- Az elkészített oldatot 3-5 másodperc alatt, perifériás vagy centrális intravénás kanülön keresztül a vénába kell bóluszként injektálni.
- A perifériás vagy intravénás kanült steril, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal kell átöblíteni.

A Bortezomib Accord 1 mg por oldatos infúzióhoz kizárólag INTRAVÉNÁS ALKALMAZÁSRA VALÓ, míg a Bortezomib Accord 3,5 mg por oldatos injekcióhoz SUBCUTAN VAGY INTRAVÉNÁS ALKALMAZÁSRA VALÓ. Nem adható más módokon. Intratekális alkalmazás halált okozott.

3. MEGSEMMISÍTÉS

Az injekciós üveg kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál, a megmaradt oldatot ki kell dobni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyagot a helyi előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.

Kizárólag a 3,5 mg-os injekciós üveg használható subcutan az alábbiakban leírtak szerint.

1. ELKÉSZÍTÉS SUBCUTAN ALKALMAZÁSRA

Figyelem: a Bortezomib Accord citotoxikus anyag. Ezért a vele való műveletek során fokozott óvatossággal kell eljárni. Kesztyű és védőöltözet viselete ajánlott a bőrrel való érintkezés kivédésére.

A BORTEZOMIB ACCORD INJEKCIÓT SZIGORÚAN ASZEPTIKUS KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT KELL ELŐKÉSZÍTENI ÉS KEZELNI, MIVEL NEM TARTALMAZ TARTÓSÍTÓSZERT!

- 1.1 **A 3,5 mg-os injekciós üveg elkészítése:** a Bortezomib Accord port tartalmazó injekciós üveg tartalmához **óvatosan adjon 1,4 ml** steril, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot egy megfelelő méretű fecskendőből, az injekciós üveg gumidugójának eltávolítása nélkül. A liofilizált por feloldódása kevesebb, mint 2 perc alatt befejeződik.

A kapott oldat koncentrációja 2,5 mg/ml. Az elkészített oldat tiszta, színtelen, végső pH-ja 4-7 tartományban van. Az injekciós oldat pH-ját nem kell ellenőrizni.

- 1.2 Alkalmazás előtt az oldatot vizuálisan ellenőrizni kell, hogy tartalmaz-e lebegő részecskéket vagy elszíneződött-e. Elszíneződés vagy részecskék jelenléte esetén az oldatot ki kell önteni. Bizonyosodjon meg arról, hogy **a subcutan alkalmazáskor** a megfelelő adagot alkalmazzák (2,5 mg/ml).
- 1.3 Az elkészített oldat tartósítószerrel nem tartalmaz, ezért elkészítés után azonnal fel kell használni. Mindemellett az elkészített oldat fizikai és kémiai stabilitását igazolták 8 órás időtartamra 20-25°C-on az eredeti injekciós üvegben és/vagy a fecskendőben. Mikrobiológiai szempontok miatt az elkészített oldatot azonnal fel kell használni, kivéve hogyha a felnyitás/elkészítés/hígítás kivitelezésének módja eleve kizárja a mikrobiológiai szennyeződés kockázatát. Amennyiben mégsem használnák fel azonnal, úgy a felhasználás előtti tárolás idejére és körülményeire vonatkozó felelősség a felhasználót terheli.

Az elkészített oldatot nem szükséges fénytől védve tárolni.

2. ADAGOLÁS

- A feloldást követően vegyen ki a beteg testfelületének figyelembevételével számított dózisnak megfelelő mennyiségű elkészített oldatot.
- A beadás előtt ellenőrizze a fecskendőben az injekció adagját és koncentrációját (ellenőrizze a fecskendő subcutan alkalmazásra jelölését).
- Az oldatot subcutan 45-90°-os szögben kell beadni.
- Az elkészített oldatot subcutan a comb (jobb vagy bal) vagy a has (jobb vagy bal oldali) területébe adják.
- Az injekció beadási helyét váltogatni kell az egymást követő injekcióknál.
- Amennyiben a Bortezomib Accord subcutan injekció beadását követően helyi reakció alakul ki az injekció beadási helyén, akkor kevésbé koncentrált Bortezomib Accord oldat adható subcutan (1 mg/ml koncentrációban a 2,5 mg/ml helyett) vagy ajánlott az intravénás injekcióra váltás.

A Bortezomib Accord 3,5 mg por oldatos injekcióhoz SUBCUTAN VAGY INTRAVÉNÁS ALKALMAZÁSRA VALÓ. Nem adható más módokon. Intratekális alkalmazás halált okozott.

3. MEGSEMMISÍTÉS

Az injekciós üveg kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál, a megmaradt oldatot ki kell dobni. Bármilyen fel nem használt gyógyszert, illetve hulladékanyagot a helyi előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.