

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg por oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

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 liofilizált korong vagy por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A bortezomib monoterápiában vagy pegilált liposzomális doxorubicinnal vagy dexametazonnal kombinálva javallott progresszív myeloma multiplex kezelésére, olyan felnőtt betegeknél, akik korábban legalább egy kezelést kaptak és már részesültek haemopoetikus őssejt-transzplantációban vagy arra alkalmatlanok.

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

A bortezomib, dexametazonnal vagy dexametazonnal és talidomiddal kombináltan, olyan myeloma multiplexben szenvedő, korábban nem kezelt felnőttek indukciós kezelésére javallott, akik nagy dózisu kemoterápia mellett haemopoetikus őssejt-transzplantációra alkalmasak.

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

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

Monoterápia

Az elkészített Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg por oldatos injekcióhoz beadása intravénás injekcióban történik, az ajánlott dózisa $1,3 \text{ mg/testfelület-m}^2$ 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

8 ciklusnál többet tesz szükségessé. Olyan betegek, akiknél a paraprotein szintek 8 ciklust követően csökkennek, szintén folytathatják ezt a kezelést mindaddig, ameddig az tolerálható és ameddig a válaszkészség fennáll.

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

Kombináció dexametazonnal

Az elkészített Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg por oldatos injekcióhoz beadása intravénás 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 egymást követő adagjai között legalább 72 órának kell eltelnie.

A dexametazont 20 mg-os adagban szájon át, a bortezomib 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, progresszív myeloma multiplexben szenvedő betegeknél

Kombinált kezelés esetén a bortezomib dózisának módosításakor a monoterápia esetén fent leírt dózismódosítási irányelveket kell követni.

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

Melfalánnal és prednizonnal kombinált kezelés

Az elkészített Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg por oldatos injekcióhoz intravénás injekció formájában *per os* adott melfalánnal és *per os* adott prednizonnal kombinációban alkalmazzák, amint azt a 2. táblázat mutatja. Kezelési ciklusként 6 hetes időszakot határoztak meg. Az 1-4. ciklusban a bortezomibot hetente kétszer alkalmazzák az 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. és 32. napon. Az 5-9. ciklusban a bortezomibot hetente egyszer alkalmazzák az 1., 8., 22. és 29. napon. A bortezomib egymást követő adagjai között legalább 72 órának kell eltelnie.

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

Ezzel a kombinált kezeléssel kilenc kezelési ciklust alkalmaznak.

2. táblázat: A bortezomib ajánlott adagolása melfalánnal és prednizonnal kombinációban

Bortezomib hetente kétszer (1-4. ciklus)												
Hét	1.				2.		3.	4.		5.		6.
B (1,3 mg/m ²)	1. nap	-	-	4. nap	8. nap	11. nap	kezelési szünet	22. nap	25. nap	29. nap	32. nap	kezelési szünet
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	1. nap	2. nap	3. nap	4. nap	-	-	kezelési szünet	-	-	-	-	kezelési szünet
Bortezomib hetente egyszer (5-9. ciklus)												
Hét	1.				2.	3.	4.	5.	6.			
B (1,3 mg/m ²)	1. nap	-	-	-	8. nap	kezelési szünet	22. nap	29. nap	kezelési szünet			
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	1. nap	2. nap	3. nap	4. nap	-	kezelési szünet	-	-	kezelési szünet			

B = bortezomib; M = melfalán, P = prednizon

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

Egy új terápiás ciklus megkezdése előtt:

- a vérlemezkeszám legyen $\geq 70 \times 10^9/l$ és az abszolút neutrofilszám 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 prednizonnal kombinált bortezomib-terápia esetén*

Toxicitás	Adagolás módosítása vagy elhalasztása
Hematológiai toxicitás egy ciklus során • 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 adásának napján (kivéve az 1. napon)	A bortezomib-kezelést fel kell függeszteni.
• Ha egy ciklusban több bortezomib adagot nem adnak be (a hetente kétszeri alkalmazás során ≥ 3 adagot vagy a hetente egyszeri alkalmazás során ≥ 2 adagot)	A bortezomib 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).
3-as vagy magasabb fokozatú, nem hematológiai toxicitások	A bortezomib-terápiát fel kell függeszteni addig, amíg a toxicitás tünetei 1-es fokozatúra vagy a kiindulási értékre mérséklődnek. Majd a bortezomib-kezelés 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 adagolását az 1. táblázatban leírtak szerint.

A melfalánnal és prednizonnal 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

Az elkészített Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg por oldatos injekcióhoz beadása intravénás 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 11. napján. Ez a háromhetes időszak egy kezelési ciklus. A bortezomib egymást követő adagai között legalább 72 órának kell eltelnie.

A dexametazont a bortezomib 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 dexametazonnal és talidomiddal

Az elkészített Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg por oldatos injekcióhoz beadása intravénás injekcióban történik $1,3 \text{ mg/testfelület-m}^2$ ajánlott dózisban, hetente kétszer két héten át, egy 28 napos kezelési ciklus 1., 4., 8. és 11. napján. Ez a négyhetes időszak egy kezelési ciklus. A bortezomib egymást követő adagai között legalább 72 órának kell eltelnie.

A dexametazont szájon át, 40 mg-os dózisban a bortezomib 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 bortezomib kombinációs terápia esetén a myeloma multiplexben szenvedő, korábban nem kezelt, haemopoetikus őssejt- transzplantációra alkalmas betegeknek

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

B = bortezomib; Dx = dexametazon; T = talidomid

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

^b 6 ciklusig adható olyan betegeknek, akiknél legalább részleges remissziót sikerült elérni a 4. ciklust követően.

Adagmódosítások a transzplantációra alkalmas betegeknek

A bortezomib adagmódosításai esetén a monoterápiára vonatkozó dózismódosítási ajánlásokat kell követni. Továbbá, amikor a bortezomibot együtt adják más kemoterápiás gyógyszerekkel, toxicitás esetén ezen gyógyszerek alkalmazási előírásai ajánlásainak megfelelően meg kell fontolni az adagjaik megfelelő csökkentését is.

Adagolás korábban nem kezelt köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeknek

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

Az elkészített Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg por oldatos injekcióhoz beadása intravénás injekcióban történik, az ajánlott adagja 1,3 mg/testfelület-m² hetente két alkalommal, két héten át, az 1., 4., 8. és 11. napon, amit a 12-21. napokon egy 10 napos kezelési szünet 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 egymást követő dózisaik 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 terápiás ciklus 1., 2., 3., 4. és 5. napján 100 mg/m² prednizon kerül beadásra, szájon át.

Dózismódosítás korábban nem kezelt köpenysejtes lymphomában szenvedő betegek kezelése alatt

Egy új kezelési ciklus elkezdése előtt:

- A thrombocytaszám $\geq 100\ 000$ sejt/mikroliter és az abszolút neutrophilszám (ANC) ≥ 1500 sejt/mikroliter kell, hogy legyen.
- A thrombocytaszám $\geq 75\ 000$ sejt/mikroliter 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 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 granulocyta kolóniasztimuláló faktorok adhatók. A kezelési ciklus ismételt késedelmes alkalmazása esetén meg kell fontolni a granulocyta kolóniasztimuláló faktorok profilaktikus adását. A thrombocytopenia kezelésére thrombocyta transzfúzió adása mérlegelendő, amikor arra klinikailag szükség van.

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

Toxicitás	Az adagolás módosítása vagy elhalasztása
<i>Hematológiai toxicitás</i>	
≥ 3. fokozatú neutropenia lázzal, több mint 7 napig tartó, 4. fokozatú neutropenia, a thrombocytaszám < 10 000 sejt/mikroliter.	A bortezomib-kezelést legfeljebb 2 hétig szüneteltetni kell, amíg a beteg abszolút neutrophilszáma ≥ 750 sejt/mikroliter, és a thrombocytaszáma ≥ 25 000 sejt/mikroliter nem lesz. – Ha a bortezomib-kezelés felfüggesztése után a toxicitás a fent meghatározott módon nem szűnik meg, akkor a bortezomib adását abba kell hagyni. – Ha a toxicitás megszűnik, azaz a beteg abszolút neutrophilszáma ≥ 750 sejt/mikroliter, és a thrombocytaszáma ≥ 25 000 sejt/mikroliter, akkor a bortezomib adása egy dózisszinttel csökkentett adagban (1,3 mg/m ² -ről 1 mg/m ² -re vagy 1 mg/m ² -ről 0,7 mg/m ² -re) újra elkezdhető.
– Ha a bortezomib adagolásának napján (minden ciklus 1. napját kivéve) a thrombocytaszám < 25 000 sejt/mikroliter vagy az abszolút neutrophilszám < 750 sejt/mikroliter.	A bortezomib-kezelést fel kell függeszteni.
<i>A bortezomibbal összefüggőnek ítélt, ≥ 3. fokozatú nem-hematológiai toxicitások</i>	A bortezomib-kezelést ki kell hagyni, amíg a toxicitási tünetek 2. vagy annál kisebb fokozatúra nem enyhülnek. Ezután a bortezomib adása egy dózisszinttel csökkentett adagban (1,3 mg/m ² -ről 1 mg/m ² -re vagy 1 mg/m ² -ről 0,7 mg/m ² -re) újra elkezdhető. A bortezomibbal összefüggő neuropathiás fájdalom és/vagy perifériás neuropathia esetén a bortezomib adását az 1. táblázatban ismertetett módon fel kell függeszteni 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 bizonyíték, hogy myeloma multiplexben vagy köpenysejtes lymphomában szenvedő, 65 évesnél idősebb betegeknek történő alkalmazáskor szükség lenne a dózis módosítására.

Nincsenek vizsgálatok idős, myeloma multiplexben szenvedő, korábban nem kezelt, nagy dózisu kemoterápia mellett haemopoetikus őssejt-transzplantációra alkalmas betegeknek adott bortezomibbal. Következésképpen erre a betegcsoportra vonatkozó adagolási ajánlás nem adható.

Korábban nem kezelt köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeknek végzett klinikai vizsgálatban bortezomib-kezelésben a 65-74 éves korcsoportba tartozó betegek 42,9%-a, illetve a ≥ 75 éves betegek 10,4%-a részesült. A ≥ 75 éves betegek kevésbé tolerálták a BR-CAP és az R-CHOP protokoll szerinti kezeléseket (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 bortezomibot az első kezelési ciklusban injekciónként 0,7 mg/m²-re csökkentett adagban kell alkalmazni, majd a beteg tolerabilitása függvényében megfontolható az adag 1,0 mg/m²-re emelése vagy a dózis további, 0,5 mg/m²-re történő csökkentése (lásd 6. táblázat, és 4.4 és 5.2 pont).

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

A májkárosodás mértéke*	Bilirubinszint	SGOT- (ASAT-) szintek	A kezdő adag módosítása
Enyhe fokú	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$	>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 adagot 0,7 mg/m ² -re. A további ciklusokban a beteg tolerabilitásának függvényében mérlegelje az adag 1,0 mg/m ² -re történő emelését vagy a dózis 0,5 mg/m ² -re történő további csökkentését.
Súlyos fokú	$>3 \times \text{ULN}$	Bármilyen	

Rövidítések: SGOT=szérum glutamát-oxálacetát transzamináz;

ASAT= 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 közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance [CrCl] >20 ml/perc/1,73 m²), ezért adagmódosítás ilyen betegeknél nem szükséges. Nem ismert, hogy a bortezomib farmakokinetikája módosul-e súlyos vesekárosodásban szenvedő, nem dializált betegeknél (CrCl <20 ml/perc/1,73 m²). Mivel a dialízis csökkentheti a bortezomib koncentrációját, a bortezomibot a dialízis kezelés után kell alkalmazni (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A bortezomib biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők 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

Az elkészített Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg por oldatos injekcióhoz készítmény kizárólag intravénás alkalmazásra való.

Az elkészített Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg por oldatos injekcióhoz készítmény intravénás vagy subcutan alkalmazásra való.

Az elkészített Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg por oldatos injekcióhoz készítmény intravénás vagy subcutan alkalmazásra való.

A bortezomibot más módokon nem szabad beadni. Az intrathecalis alkalmazás halált okozott.

Intravénás injekció

A Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg por oldatos injekcióhoz készítmény kizárólag intravénás alkalmazásra való. Az elkészített oldatot 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 egymást követő adagjai között legalább 72 órának kell eltelnie.

Amikor a bortezomib 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 bortezomibot más gyógyszerekkel kombináltan adják, a további ellenjavallatokat lásd a gyógyszerek alkalmazási előírásában.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Amikor a bortezomibot más gyógyszerekkel kombináltan adják, a további különleges figyelmeztetéseket és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedéseket el kell olvasni a gyógyszerek alkalmazási előírásában a kezelés megkezdése előtt. A talidomid alkalmazása során különös figyelmet kell fordítani a terhességi tesztre, és fogamzásgátlási intézkedések szükségesek (lásd 4.6 pont).

Intrathecalis alkalmazás

A bortezomib véletlen intrathecalis alkalmazása halálos kimenetelű eseteket eredményezett. Az elkészített Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg por oldatos injekcióhoz készítmény kizárólag intravénás alkalmazásra való. Az elkészített Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg és 3,5 mg por oldatos injekcióhoz készítmények intravénás vagy subcutan alkalmazásra valók. A bortezomibot tilos intrathecalisan adni.

Gastrointestinalis toxicitás

A gastrointestinalis toxicitás, beleértve a hányingert, hasmenést, hányást és székrekedést, nagyon gyakori a bortezomib-kezelés során. Mivel 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 (BR-CAP) kezelt, korábban nem kezelt köpenysejtes lymphomában szenvedő betegekkal végzett vizsgálatokban az egyik leggyakoribb hematológiai toxicitás az átmeneti thrombocytopenia volt. A thrombocytaszám az egyes bortezomib-kezelési ciklusok 11. napján volt a legalacsonyabb, 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/mikroliter thrombocytaszám esetén 21 beteg 90%-ánál a vizsgálat során ≤25 000/mikroliteres thrombocytaszámot mértek, beleértve a betegek 14%-át, ahol a thrombocytaszám <10 000/mikroliter volt. Ezzel ellentétben, amikor a kezelés előtti thrombocytaszám >75 000/mikroliter volt, a 309 betegnek mindössze 14%-ánál mértek ≤25 000/mikroliteres értéket a vizsgálat során.

A köpenysejtes lymphomában (MCL) szenvedő betegeknél (LYM-3002 vizsgálat) magasabb volt a ≥ 3. fokozatú thrombocytopenia előfordulási gyakorisága (56,7%, ill. 5,8%) a bortezomib terápiás csoportban (BR-CAP), mint a bortezomibbal nem kezelt csoportban (rituximab, ciklofoszfamid, doxorubicin, vinkrisztin és prednizon [R-CHOP]). A két terápiás csoport az összes fokozatú vérzéses esemény (6,3% a BR-CAP-csoportban és 5,0% az R-CHOP-csoportban), valamint a 3. és magasabb

fokozatú vérzéses esemény (BR-CAP: 4 beteg [1,7%]; R-CHOP: 3 beteg [1,2%]) teljes előfordulási gyakorisága tekintetében hasonló volt. A BR-CAP-csoportban a betegek 22,5%-a kapott thrombocyta transfúziót, 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 ellenőrizni kell. A bortezomib-terápiát fel kell függeszteni, ha a thrombocytaszám <25 000/mikroliter, vagy ha melfalánnal és prednizonnal történő kombináció esetén a thrombocytaszám ≤30 000/mikroliter (lásd 4.2 pont). A terápiás előny/kockázat alapos mérlegelése szükséges, különösképpen közepes fokú és súlyos thrombocytopenia, valamint vérzési kockázat esetén.

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

MCL-ben szenvedő betegeknél a ciklusok között reverzibilis tranziens neutropeniát észleltek, a kumulatív neutropeniára utaló bizonyíték nélkül. A neutrofilszám az egyes bortezomib-kezelési ciklusok 11. napján volt a legalacsonyabb, és a következő ciklusra típusosan visszatért a kiindulási szintre. A LYM-3002 vizsgálatban kolóniastimuláló faktor szupportív kezelést adtak a BR-CAP karon lévő betegek 78%-ának, és az R-CHOP karon lévő betegek 61%-ának. Mivel a neutropeniás betegeknél emelkedett a fertőzések kockázata, monitorozni kell náluk a fertőzés okozta jeleket és tüneteket, és azonnal kezelni kell azt. Hematológiai toxicitás esetén a helyi, standard gyakorlat szerint granulocytá kolóniastimuláló faktorok adhatók. A kezelési ciklus ismételt késedelmes alkalmazása esetén meg kell fontolni a granulocytá kolóniastimuláló 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 kombinációval kezelt betegek körében, mint a melfalán+prednizonnal kezelték között (sorrendben 14%, ill. 4%).

A köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeknél (LYM-3002 vizsgálat) a herpes zoster-fertőzés előfordulási gyakorisága 6,7% volt a BR-CAP karon, és 1,2% volt az 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 kockázatának kitett 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 jeleit. Vírusellenes szerekkel végzett profilaxis mérlegelendő. További információkért olvassa el a rituximab alkalmazási előírását.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)

Bortezomibbal kezelt betegeknél a John Cunningham (JC) vírusfertőzéssel nem tisztázott ok-okozati összefüggésben álló, progresszív multifokális leukoencephalopathiához és halálhoz vezető, nagyon ritka eseteket jelentettek. Azok a betegek, akiknél progresszív multifokális leukoencephalopathiát diagnosztizáltak, korábban vagy egyidejűleg immunszuppresszív kezelésben részesültek. A PML eseteinek többségét az első bortezomib adagot követő 12 hónapon belül diagnosztizálták. A betegeknél a központi idegrendszeri eltérések differenciál-diagnózisának részeként rendszeres időközönként ellenőrizni kell a PML-re utaló minden új vagy súlyosbodó neurológiai jelet vagy tünetet. A PML diagnózisának gyanúja esetén a beteget progresszív multifokális leukoencephalopathiával foglalkozó szakorvoshoz kell irányítani, és a PML diagnózis megállapítására alkalmas vizsgálati eljárásokat kell kezdeményezni. A PML diagnosztizálása 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 a megfigyelések szerint az 5. ciklus során éri el maximumát.

Ajánlatos a betegeket gondos megfigyelés alatt tartani a neuropathia olyan tünetei tekintetében, mint az égő érzés, hyperaesthesia, hypoaesthesia, paraesthesia, diszkomfortérzés, neuropathiás fájdalom vagy gyengeség.

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

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

A perifériás neuropathián túlmenően a vegetatív neuropathia is hozzájárulhat egyes mellékhatásokhoz, ilyen például az orthostaticus hypotonia és a súlyos, ileusszal járó székrekedés. A vegetatív neuropathiára és annak a mellékhatásokhoz 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 kockázati tényezőjével rendelkező betegeknél fokozott odafigyelés szükséges.

Hypotonia

Bortezomib-kezelés kapcsán gyakran lép fel orthostaticus/posturalis hypotonia. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közép súlyos, és a kezelés során bármikor kialakulhat. Azoknál a betegeknél, akiknél az intravénásan alkalmazott bortezomib-kezelés során orthostaticus hypotonia alakult ki, a bortezomib-kezelés előtt nem volt jele az orthostaticus hypotóniának. A betegek többségénél az orthostaticus hypotóniát kezelni kellett. Az orthostaticus hypotóniában szenvedő betegek kis hányadánál ájulás is előfordult.

Az orthostaticus/posturalis hypotonia nem közvetlenül a bortezomib bólusz infúzió beadásakor jelentkezik. Az esemény hatásmechanizmusa ismeretlen, bár legalábbis részben okozhatja vegetatív neuropathiás hatás. A vegetatív neuropathia összefügghet a bortezomib-kezeléssel, vagy a bortezomib súlyosbíthatja az olyan társbetegségeket, mint pl. diabeteses neuropathia vagy amyloid neuropathia. Óvatosan kell eljárni olyan betegek kezelésekor, akiken korábban ájulásos tünetek jelentkeztek és ismerten hypotóniát okozó gyógyszeres kezelésben részesülnek, vagy akik dehidratálódtak az ismétlődő hányás vagy hasmenés miatt. Az orthostaticus/posturalis hypotonia kezelése kiterjedhet a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek adagjának megváltoztatására, rehidrációra, valamint mineralokortikoidok és/vagy szimpatomimetikumok alkalmazására. A beteg figyelmét fel kell hívni, hogy forduljon orvoshoz szédülés, kábultság 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, hypertonia, 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.

Elektrokardiogram vizsgálatok

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

Tüdőbetegségek

Bortezomib-kezelésben részesülő betegeknél ritkán ismeretlen eredetű akut, diffúz, infiltratív tüdőbetegségről, úgymint pneumonitistről, interstitialis pneumoniáról, tüdő-beszűrődésről és akut respiratorikus distressz szindrómáról (ARDS) számoltak be (lásd 4.8 pont). Néhány eset fatális kimenetelű volt. A kezelést megelőzően mellkasröntgen-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 beteg közül) 2 beteg, akik akut myeloid leukaemia relapszusa miatt nagy dózisu (2 g/m² naponta) citarabint kaptak folyamatos infúzióban 24 órán keresztül, daunorubicinnel és bortezomibbal együtt, a kezelés elején ARDS-ben elhalálozott, és a vizsgálatot leállították. Ezért ez a specifikus kezelési protokoll, a folyamatos, 24 órán keresztüli infúzióban, nagy dózisu (2 g/m² naponta) citarabinnal történő egyidejű alkalmazás nem ajánlott.

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

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

Hepatikus reakciók

Ritkán májelégtelenségről számoltak be olyan betegeknél, akiket egyidejűleg bortezomibbal és más 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).

Tumorfázis-szindróma

Mivel a bortezomib citotoxikus vegyület, és a malignus plazmasejtek és MCL sejtek gyors pusztulását okozhatja, a kezelés szövödményeként tumorfázis-szindróma alakulhat ki. A tumorfázis-szindróma kockázata azoknál a betegeknél áll fenn, akiknek tumorterhelése magas a kezelést megelőzően. Az ilyen betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani, és megfelelő óvintézkedéseket kell tenni.

Gyógyszerek együttadása

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

Orális antidiabetikumokat szedő betegeknél meg kell győződni arról, hogy a betegeknél normális a májfunkciójuk, és kezelésük során 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 a bortezomib teljes diszpozícióját.

Egy gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálat adatai alapján a ketokonazol, egy erős CYP3A4-gátló, hatását értékelve az (intravénásan alkalmazott) bortezomib farmakokinetikájára, 12 beteg adatai alapján azt találták, hogy a bortezomib átlagos AUC-értéke 35%-kal emelkedett (90%-os CI [1,032 - 1,772]). Így azokat a betegeket, akiket bortezomibbal és erős CYP3A4-gátlókkal (pl. ketokonazol, ritonavir) egyidejűleg kezelnek, gondosan monitorozni kell.

Egy gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálat adatai alapján az omeprazol, egy erős CYP2C19-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, a rifampicin, egy erős CYP3A4-induktor hatását értékelve az intravénásan alkalmazott bortezomib farmakokinetikájára, a bortezomib átlagos AUC-értékének 45%-os csökkenését találták 6 beteg adatai alapján. Ezért a bortezomib egyidejű alkalmazása erős CYP3A4-induktorokkal (pl. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál és közönséges orbáncfű) nem ajánlott, mivel a hatásosság csökkenhet.

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

A melfalán-prednizon kombinációnak az intravénásan alkalmazott bortezomib farmakokinetikájára gyakorolt hatását értékelő gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálat a bortezomib átlagos AUC-értékének 17%-os emelkedését mutatta 21 beteg adatai alapján. Ezt nem tekintik klinikailag relevánsnak.

A klinikai vizsgálatok során az orális antidiabetikumot szedő cukorbetegknél nem gyakran hypoglykaemiáról és gyakran hyperglykaemiáról számoltak be. 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-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-kezelést 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 borteomib nem volt hatással patkányok és nyulak embrionális/foetalis fejlődésére az anyaállat által tolerált maximális dózisokban sem. Nem végeztek állatkísérleteket a borteomib ellésre és postnatalis fejlődésre kifejtett hatásainak megállapítására (lásd 5.3 pont). A borteomib nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha a beteg klinikai állapota szükségessé teszi a kezelést.

Amennyiben terhesség idején alkalmazzák a borteomibot, 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 fejlődési rendellenességeket okoz. A talidomid ellenjavallt terhesség alatt, valamint fogamzóképes nőknél, kivéve, ha a talidomid terhességmegelőző program valamennyi feltétele teljesül. A borteomibbal kombinált talidomid-kezelést kapó betegeknek be kell tartaniuk a talidomid terhességmegelőző programját. További információért olvassa el a talidomid alkalmazási előírását.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a borteomib kiválasztódik-e az anyatejbe. Mivel a szoptatott csecsemőknél súlyos mellékhatások alakulhatnak ki, a borteomib-kezelés ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Termékenységi vizsgálatokat nem végeztek a borteomibbal (lásd 5.3 pont). A borteomib genotoxikus potenciálja miatt (lásd 5.3 pont) a férfi betegek a hímvarsejtek 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 borteomib közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A borteomib nagyon gyakran fáradtságot, gyakran szédülést, nem gyakran syncopét és gyakran orthostaticus/posturalis hypotoniát vagy homályos látást okozhat. Ezért a betegeknek óvatosságnak kell lenniük gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésénél, és azt kell tanácsolni nekik, 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 borteomib-kezelés alatt nem gyakran jelentett súlyos mellékhatások a szívelégtelenség, tumorlízis-szindróma, pulmonalis hypertonia, posterior reverzibilis encephalopathia szindróma, akut, diffúz, infiltratív tüdőbetegségek és ritkán vegetatív neuropathia. A borteomib-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-fertőzés és myalgia.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Myeloma multiplex

A 7. táblázat nemkívánatos hatásai a vizsgálók véleménye szerint legalább lehetséges vagy valószínű ok-okozati összefüggésben voltak a borteomibbal. Ezek a 7. táblázatban szereplő mellékhatások 5476 beteg egyesített adatain alapulnak, akik közül 3996-ot kezeltek 1,3 mg/m²-es dózisban alkalmazott borteomibbal. Összesítve, a borteomibot myeloma multiplex kezelésre 3974 beteg esetében alkalmazták.

A mellékhatások az alábbiak voltak szervrendszerek és előfordulási gyakoriság szerinti felosztásban. Az előfordulási gyakorisági kategóriák definíciói: 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 rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákban

belül a nemkívánatos hatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A 7. táblázat a MedDRA 14.1 változata alapján készült.

Tartalmazza a forgalomba hozatal követően jelentett, a klinikai vizsgálatokban nem megfigyelt mellékhatásokat is.

7. táblázat: *Mellékhatások a klinikai vizsgálatokban bortezomibbal kezelt myeloma multiplexes betegeknél és az összes, forgalomba hozatal után jelentett mellékhatás, indikációtól függetlenül[#]*

Szervrendszerek	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	gyakori	herpes zoster-fertőzés (beleértve: disszeminált és ophthalmicus formák), pneumonia*, herpes simplex-fertőzés*, gombás fertőzés*
	nem gyakori	fertőzés*, bakteriális fertőzés*, vírusfertőzés*, sepsis (beleértve: septicus shock)*, bronchopneumonia, herpes vírus okozta fertőzés*, meningoencephalitis herpetica [#] , bacteraemia (beleértve: Staphylococcus okozta), 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	angiooedema [#] , 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	tumorlízis-szindróma, növekedési zavar*, hypomagnesaemia*, hypophosphataemia*, hyperkalaemia*, hypercalcaemia*, hypernatraemia*, kóros húgysavszint*, diabetes mellitus*, folyadék-retenció
	ritka	hypermagnesaemia*, acidosis, elektrolit-háztartás egyensúlyzavara*, folyadék-túlterhelés, hypochloraeemia*, hypovolaemia, hyperchloraeemia*, hyperphosphataemia*, metabolikus zavarok, B-vitamin komplex hiánya, B ₁₂ -vitamin-hiány, köszvény, étváagnövekedés, alkoholintolerancia

Szervrendszerek	Gyakoriság	Mellékhatás
Pszichiátriai kórképek	gyakori	hangulatzavarok és betegségek*, szorongásos zavar*, alvásbetegségek és alvászavarok*
	nem gyakori	mentális betegségek*, hallucináció*, pszichotikus betegségek*, 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, görcsrohammal járó 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 ischaemiás 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 [#] , demyelinisatio polyneuropathia [#]
Szembetegségek és szemészeti tünetek	gyakori	szemduzzanat*, látászavar*, conjunctivitis*
	nem gyakori	szem bevérvése*, szemhéjfertőzés*, jégárpa [#] , blepharitis [#] , szemgyulladás*, diplopia, szemszárazság*, szemirritáció*, szemfájdalom, fokozott könnyelválasztás, váladekképződés a szemnél
	ritka	cornea sérülése*, exophthalmia, retinitis, scotoma, szembetegségek (beleértve: szemhéjak betegségei) kmn., szerzett könnymirigygyulladás, photophobia, photopsia, opticus neuropathia [#] , különböző súlyosságú látáskárosodás (vakágig)*
A fül és az egyensúly- érzékelő szerv betegségei és tünetei	gyakori	vertigo*
	nem gyakori	dysacusis (beleértve: tinnitus)*, halláskárosodás (süketségig és azt is beleértve), diszkomfortérzés a fülben*
	ritka	fülvérzés, vestibularis neuronitis, fülbetegségek kmn.
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	nem gyakori	szívtamponad [#] , 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 blokk*, cardiovascularis betegségek (beleértve: cardiogen shock), <i>torsade de pointes</i> , instabil angina, szívbillentyű betegség*, koszorúér- elégtelenség, sinus leállás
Érbetegségek és	gyakori	hypotonia*, orthostaticus hypotonia, hypertonia*

Szervrendszerek	Gyakoriság	Mellékhatás
tünetek	nem gyakori	cerebrovascularis események [#] , mélyvénás thrombosis*, haemorrhagia*, thrombophlebitis (beleértve: felületes), keringés összeomlása (beleértve: hypovolaemiás shock), phlebitis, kipirulás*, 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 hypertonia, haemoptysis, hyperventilatio, orthopnoe, pneumonitis, respiratorikus alkalosis, tachypnoe, pulmonalis fibrosis, bronchialis betegségek*, hypocapnia*, intersticiális tüdőbetegség, infiltratív tüdőbetegség, szorító érzés a torokban, torokszárazság, fokozott felső légúti szekréció, torokirritáció, felső légúti köhögés szindróma
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	hányinger és hányás tünetei*, diarrhoea*, székrekedés
	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 diszkomfortérzés, szájnyálkahártya fekélyek*, enteritis*, gastritis*, fogínyvérzés, gastro-oesophagealis reflux betegség*, colitis (beleértve: <i>Clostridium difficile</i> fertőzés)*, ischaemiás colitis [#] , gastrointestinalis gyulladás*, dysphagia, irritábilis bél szindróma, gastrointestinalis betegség kmn., bevont nyelv, gastrointestinalis motilitás zavara*, nyálmirigyek betegsége*
	ritka	akut pancreatitis, peritonitis*, nyelvödéma*, ascites, oesophagitis, cheilitis, széklet inkontinencia, tónustalan anális záróizom, faecaloma*, gastrointestinalis fekély és 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*

Szervrendszerek	Gyakoriság	Mellékhatás
	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, bőrfekély, köröm rendellenesség
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	nagyon gyakori	csont- és izomfájdalom*
	gyakori	izomgörcsök*, végtagfájdalom, 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*, fáradtságérzet, 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), többszervi elégtelenség, 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	testtömegcsökkenés
	nem gyakori	hyperbilirubinaemia*, kóros fehérje-értékek*, testtömeg-növekedés, kóros vérvizsgálati eredmények*, emelkedett C-reaktív protein-szint

Szervrendszerek	Gyakoriság	Mellékhatás
	ritka	kóros vérgázértékek*, elektrokardiogram eltérések (beleértve: megnyúlt QT)*, kóros Nemzetközi Normalizációs Ráta (INR) érték*, csökkent gyomor pH-érték, fokozott thrombocyt-aggregáció, emelkedett troponin I-érték, vírusmeghatározás és szerológia*, kóros vizeletvizsgálati lelet*
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	nem gyakori	elérés, 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 forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások, indikációtól függetlenül.

Köpenysejtes lymphoma (MCL)

A bortezomib biztonságossági profilja 240 köpenysejtes lymphomában szenvedő, rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel és prednizonnal kombinált, 1,3 mg/m²-es dózisban adott bortezomibbal (BR-CAP) kezelt betegnél, valamint 242 rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel, vinkrisztinnel és prednizonnal [R-CHOP] kezelt betegnél viszonylag összhangban volt a myeloma multiplex betegeknek megfigyelttel, az alább ismertetett fő különbségek kivételével. A kombinált kezelés (BR-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 részt vevő 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 hajláváltozások $\geq 5\%$ -kal nagyobb előfordulási gyakorisága.

Azok a gyógyszer okozta mellékhatások, melyeknek az előfordulási gyakorisága $\geq 1\%$, amelyeknek hasonló vagy nagyobb az előfordulási gyakorisága a BR-CAP karon, és legalább lehetséges vagy valószínű oki összefüggésben vannak a BR-CAP karon alkalmazott hatóanyagokkal, az alábbi, 8. táblázatban kerülnek felsorolásra. A táblázat azokat a BR-CAP karon azonosított, gyógyszer okozta mellékhatásokat is tartalmazza, amelyeknél a vizsgálatot végzők a myeloma multiplexben végzett vizsgálatokból származó korábbi adatok alapján legalább lehetségesnek vagy valószínűnek tartották a bortezomibbal való oki összefüggést.

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 ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); és nem ismert (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 BR-CAP-pal kezelt, köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeknek észlelt mellékhatások

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és	Nagyon gyakori	pneumonia*

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
parazitafertőzések	Gyakori	sepsis (beleértve a septicus shockot is)*, herpes zoster-fertőzés (beleértve a disszemináltat és ophthalmicus is), herpes vírus fertőzés*, bakteriális fertőzések*, felső/alsó légúti fertőzés*, gombák okozta fertőzés*, herpes simplex-fertőzés*
	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	anafilaxiás reakció
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	csökkent étvágy
	Gyakori	hypokalaemia*, kóros vércukorszint*, hyponatraemia*, diabetes mellitus*, folyadékretenció
	Nem gyakori	tumorlízis-szindróma
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	alvászavarok és alvásproblémák*
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	vegetatív idegrendszeri egyensúlyzavar
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	látászavar*
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 formát 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*, orális fekélyképződés*, hasi diszkomfortérzés, dysphagia, gastrointestinalis gyulladás*, hasi fájdalom (beleértve a gastrointestinalis és splenicus fájdalmat is)*, szájbetegség*
	Nem gyakori	colitis (beleértve a <i>Clostridium difficile</i> okozta colitist is)*
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	hepatotoxicitás (beleértve a májbetegséget is)
	Nem gyakori	májelégtelenség

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	hajelváltozás*
	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 perifériás oedemát is), hidegrázás, reakció az injekció beadásának helyén*, rossz közérzet*
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	hyperbilirubinaemia*, kóros protein-vizsgálati eredmények*, testtömegcsökkenés, 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 B+M+P karon. A B+M+P kezelési csoportba tartozó betegek körében a herpes zoster-fertőzés 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 BR-CAP kar 240 betege közül 137-nél (57%). A herpes zoster-fertőzés előfordulási gyakorisága a BR-CAP kar betegeinél 10,7% volt azoknál a betegeknél, akiknél nem alkalmaztak 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; R-CHOP) kapó betegek körében 0,8% (n = 2), míg a rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnal és prednizzonnal kombinációban adott bortezomib (BR-CAP) kezelést kapó betegek körében 0,4% (n = 1) volt a végzetes kimenetelű HBV-fertőzés gyakorisága. A hepatitis B fertőzések teljes előfordulási gyakorisága a BR-CAP-pal vagy R-CHOP-pal kezelt betegeknél hasonló volt (0,8%, ill. 1,2%).

Perifériás neuropathia 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 szerint és a perifériás neuropathia miatt megszakított kezelések száma

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N = 239)	BDx (N = 239)	TDx (N = 126)	BTdx (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; BDx=bortezomib, dexametazon; TDx=talidomid, dexametazon;

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

Megjegyzés: a perifériás neuropathia magában foglalja a következő preferált kifejezéseket: perifériás neuropathia, perifériás motoros neuropathia, perifériás szenzoros neuropathia és polyneuropathia.

Köpenysejtes lymphoma

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

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

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

BR-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 BR-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 BR-CAP- és az R-CHOP-kezeléseket, a súlyos mellékhatások gyakorisága 68% volt a BR-CAP-, illetve 42% volt az R-CHOP-kezelést kapók körében.

Myeloma multiplexben szenvedő, relapszusban lévő betegek ismételt kezelése

Egy vizsgálatban, amelyben 130 myeloma multiplexben szenvedő olyan relapszusban lévő betegnél alkalmazták újra a bortezomib-kezelést, akik korábban legalább részlegesen reagáltak a bortezomibot is tartalmazó kezelési protokoll szerinti kezelésre, a betegek legalább 25%-ánál a leggyakrabban előforduló, valamennyi súlyossági osztályban megfigyelt nemkívánatos hatások a következők voltak: thrombocytopenia (55%), neuropathia (40%), anaemia (37%), hasmenés (35%) és székrekedés (28%). Bármilyen súlyossági fokú perifériás neuropathiát a betegek 40%-ánál figyeltek meg, ill. ≥ 3-as súlyossági fokú perifériás neuropathiát 8,5%-uknál.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a 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 hypotoniát és thrombocytopeniát okozott. Lásd az 5.3 pontban a preklinikai cardiovascularis biztonsági farmakológiai vizsgálatokról szóló fejezetet.

A bortezomib túladagolás specifikus antidotuma nem ismert. Túladagolás esetén a beteg vitális paramétereit monitorozni kell, és szükség esetén szupportív kezelést kell nyújtani a megfelelő vérnyomás (folyadékpótlás, vérnyomásemelő és/vagy inotrop hatású gyógyszerek 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 reakciót 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 jelsorozatot, ami végső soron a daganatsejt pusztulásához vezet.

A bortezomib nagyfokú szelektivitást mutat a proteaszóma iránt. 10 mikromoláris 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 nukleáris faktor kappa B (NF- κ B) aktivációt. A proteaszóma gátlása leállítja a sejtciklust és apoptosishoz vezet. Az NF- κ B egy transzkripció 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 esetében 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 tumorsejtekre, és hogy a daganatsejtek érzékenyebbek a proteaszóma-gátlás okozta proapoptotikus hatásokra, mint a normál sejtek. Több *in vivo* preklinikai tumormodellel, így myeloma multiplexben vizsgálva a bortezomib a tumor növekedésének redukciójához vezetett.

A bortezomib *in vitro*, *ex vivo* és állatkísérletes modelljeiből származó adatok arra utalnak, hogy a bortezomib fokozza az osteoblastok differenciálódását és aktivitását, valamint gátolja az osteoclast funkciót. Ezeket a hatásokat bortezomibbal kezelt, előrehaladott osteolyticus betegségben szenvedő, myeloma multiplexes betegekben is megfigyelték.

Klinikai hatásosság korábban nem kezelt myeloma multiplexben

Prospektív, III. fázisú, nemzetközi, randomizált (1:1), nyílt vizsgálatot (MMY-3002; VISTA) végeztek 682 betegnél annak megállapítására, hogy a korábban nem kezelt myeloma multiplexben szenvedő betegeknek a bortezomib (intravénásan alkalmazott 1,3 mg/m²) melfalánnal (9 mg/m²) és prednizzonnal (60 mg/m²) kombinációban javítja-e a progresszióig eltelt időt (TTP) melfalánnal (9 mg/m²) és prednizzonnal (60 mg/m²) összehasonlítva. A terápiát legfeljebb 9 ciklusig (kb. 54 hét) alkalmazták, és a betegség progressziója vagy elfogadhatatlan toxicitás esetén 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

hemoglobinszint medián értéke 105 g/l, és a vérlemezkeszám medián értéke $221,5 \times 10^9/l$ volt. A ≤ 30 ml/perc kreatinin-clearance értéket mutató betegek aránya azonos volt (3% mindegyik terápiás karon).

Az előre meghatározott közbelső értékeléskor az elsődleges végpont, a progresszióig eltelt idő teljesült, és az M+P kar betegeinek B+M+P-terápiát ajánlottak fel. Az utánkövetés medián időtartama 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 B+M+P terápiás csoport javára a további kezelések ellenére is, melyek bortezomib-alapú kezelési protokoll szerinti kezeléseket is tartalmazhattak. A medián túlélés értéke összehasonlítva a B+M+P csoportban 56,4 hónap, míg az M+P kezelési csoportban 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	B + 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 időtartamának mediánja^a		
Teljes remisszió (CR) ^f	24,0 hónap	12,8 hónap
Teljes+részleges remisszió (CR+PR) ^f	19,9 hónap	13,1 hónap

Hatásossági végpont	B + M + P (N = 344)	M + P (N = 338)
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 hazárd ^b (95%-os CI)	0,557 (0,462 - 0,671)	
p-érték ^c	< 0,000001	

^aKaplan–Meier-bebecslés

^bA relatív hazárd becslése a béta-2-mikroglobulin, albumin és régió stratifikációs faktorokkal korrigált, Cox-féle arányos-kockázat modellen alapul. A BMP előnyét jelzi az 1-nél kisebb relatív hazárd.

^cA béta-2-mikroglobulin, albumin és régió stratifikációs faktorokkal korrigált rétegzett log-rank teszt névleges p-értéke.

^dA stratifikációs faktorokkal korrigált Cochran–Mantel–Haenszel khí-négyzet próbából származó válaszarány (teljes remisszió +részleges remisszió) p-értéke.

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

^fCR=Teljes remisszió, PR=Részleges remisszió. EBMT kritériumok.

^gMinden randomizált, szekretoros betegségben szenvedő beteg.

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

CI= Konfidenciaintervallum

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 össejt-beültetés előtti indukciós kezelésként, korábban még kezeletlen myeloma multiplexes betegeknél.

Az IFM-2005-01 vizsgálatban bortezomib és dexametazon kombinációját (BDx, n = 240) hasonlították össze vinkrisztin-doxorubicin-dexametazon kombinációval (VDDx, n = 242). A BDx kezelési csoport betegei négy – egyenként 21 napig tartó – kezelési ciklus szerinti kezelésben részesültek, mindegyik tartalmazott bortezomibot (hetente kétszer iv. 1,3 mg/m² az 1., 4., 8. és 11. napon) és *per os* 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 össejt-beültetésben részesült 198 beteg (82%) a VDDx és 208 beteg (87%) a BDx csoportban. A betegek többsége egyetlen egyszeres transzplantációban részesült. A betegek demográfiai és kiindulási körkép-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 BDx csoportban. A beadott kezelési ciklusok számának mediánja mindkét csoportban 4 volt.

A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja az indukció utáni válaszarány volt (CR+nCR). Statisztikailag szignifikáns különbség volt megfigyelhető a CR+nCR tekintetében a dexametazon-bortezomib kombináció 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	BDx	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 CR+nCR+VGPR+PR % (95%-os CI)	37,5 (31,4 - 44,0) 79,6 (73,9 - 84,5)	23,1 (18,0 - 29,0) 74,4 (68,4 - 79,8)	1,98 (1,33 - 2,95); 0,001 1,34 (0,87 - 2,05); 0,179
--	--	--	--

CI=konfidenciaintervallum; CR=teljes remisszió; nCR=közel teljes remisszió; ITT=kezelti szándékozott; RR=válaszarány; B=bortezomib; BDX=bortezomib, dexametazon; VDDx=vinkrisztin, doxorubicin, dexametazon; VGPR=nagyon jó részleges remisszió; PR=részleges remisszió; HR=relatív hazard; NE=nem becsülhető; OR=esélyhányados.

* Elsődleges végpont

^a Az OR a válaszarányokra 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 BDX csoportban és 52/242 [21%] a VDDx csoportban).

Megjegyzés: OR > 1 azt jelenti, hogy előnyösebb a B-tartalmú indukciós kombináció.

Az MMY-3010 vizsgálatban az indukciós kezelésként adott bortezomibot talidomiddal és dexametazonnal kombinációban [BTDx, n = 130] adva hasonlították össze a talidomid-dexametazonnal [TDx, n = 127]. A BTDx 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 kezelési szünet követ), dexametazont (*per os* 40 mg/nap az 1-4. és a 8-11. napokon) és talidomidot (*per os* 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.

Egyetlen egyszeres autológ őssejt-transzplantációban részesült 105 beteg (81%) a BTDx és 78 beteg (61%) a TDx csoportban. A betegek demográfiai és kiindulási kórkép-jellemzői hasonlóak voltak a két kezelési csoportban. A BTDx és a TDx csoportban az életkor medián értéke 57, ill. 56 év volt, 99%, ill. 98%-uk volt fehérbőrű, és 58%, ill. 54%-uk volt férfi. A BTDx 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 medián értéke is 6,0 volt mindkét kezelési csoportban.

A vizsgálat elsődleges hatékonysági végpontja az indukció utáni és a transzplantáció utáni válaszarány volt (CR+nCR). Statisztikailag szignifikáns különbség volt megfigyelhető a CR+nCR tekintetében 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	BTDx	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=konfidenciaintervallum; CR=teljes remisszió; nCR=közel teljes remisszió; ITT=kezelendő; RR=válaszarány; B=bortezomib; BTDx=bortezomib, talidomid, dexametazon; TDx=talidomid, dexametazon; PR = részleges remisszió; OR=esélyhányados

*Elsődleges végpont

^aaz OR a válaszarányokra a leggyakrabban használt Mantel–Haenszel-féle becslés szerinti esélyhányados alapján készült; p-értékek a Cochran–Mantel–Haenszel teszt szerint

Megjegyzés: OR > 1 azt jelenti, hogy előnyösebb a bortezomib-tartalmú indukciós kombináció

Klinikai hatásosság relapszusban lévő vagy refrakter myeloma multiplexben

Az intravénásan alkalmazott bortezomib-kezelés 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 kezelési vonal szerinti kezelésben részesültek. A másik egy II. fázisú, egykarú vizsgálat volt, melybe 202 refrakter vagy relapszusban lévő myeloma multiplexes beteget vontak be, akik korábban legalább 2 kezelési vonal szerinti 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 kezelési vonal szerint kezelt 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 karon lévő betegeknek – a betegség státuszától függetlenül – bortezomib-kezelést ajánlottak fel. A korai váltásnak köszönhetően a túlélő betegek utánkötésének medián ideje 8,3 hónap volt. A bortezomib-kezelési karon mind a korábbi terápia iránt rezisztens, mind az arra reagáló betegek esetében a teljes 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 béta-2-mikroglobulin szintjétől függetlenül, valamennyi hatásosságot jellemző paraméter (a progresszióig eltelt idő, teljes túlélés, valamint a terápiára reagáló betegek aránya) a bortezomib-karon szignifikánsan javult.

A II. fázisú vizsgálatokban a refrakter betegek esetében a terápiás válasz mértékét független értékelő bizottság határozta meg, az EBMT (Európai Vér- és Csontvelő-transzplantációs Csoport) értékelési kritériumai alapján. A vizsgálatba bevont betegek túlélési idejének medián értéke 17 hónap (<1->36 hónap tartományban) volt. Ez a túlélési idő hosszabb volt, mint a konzultáló klinikai vizsgálok által egy hasonló populációban várt, átlagosan 6-9 hónapos túlélési idő. Multivariációs analízis alapján a terápiás válaszarány független volt a myeloma típusától, a teljesítmény státuszától, a 13-as kromoszóma deletiustól vagy a korábbi kezelések számától és típusától. Azok a betegek, akik korábban 2-3 kezelési protokoll szerinti kezelést kaptak, 32%-ban (10/32) reagáltak a kezelésre, míg akik 7 kezelési protokoll szerinti kezelést kaptak, 31%-ban (21/67).

14. táblázat: A III. fázisú (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 vonalbeli kezelés		Korábban több mint egy vonalbeli kezelés		Korábban kettő vagy annál több vonalbeli kezelés
Az eltelt idővel összefüggő események	B n=333 ^a	Dex n=336 ^a	B n=132 ^a	Dex n=119 ^a	B n=200 ^a	Dex n=217 ^a	B n=202 ^a
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 (%)	B n=315 ^c	Dex n=312 ^c	B n=128	Dex n=110	B n=187	Dex n=202	B 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 medián értéke 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 Rétegzett 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 betegek a kezelés megkezdésekor kimutatható betegségben szenvedtek, és legalább 1 adag vizsgálati gyógyszert kaptak.

^d A stratifikációs faktorok vizsgálatára módosított Cochran–Mantel–Haenszel khi-négyzet 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 = Konfidenciaintervallum

B = bortezomib; Dex = dexametazon

CR: teljes remisszió, nCR: közel teljes remisszió,

PR: részleges remisszió, MR: a terápiára minimálisan reagált

A II. fázisú vizsgálatban részt vevő azon betegek, akiknél a bortezomib-monoterápia 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 ért el vagy mutatott javulást [MR (11%) vagy PR (7%)] terápiás választ a kombinációs kezelés mellett.

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

Egy III. fázisú, randomizált, párhuzamos csoportos, 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, Európai Vér- és Csontvelő-transzplantációs Csoport) kritériumainak felhasználásával.

A protokollban meghatározott időközi analízis (249 TTP esemény alapján) a vizsgálat hatékonyság miatti korai befejezéséhez vezetett. Az időközi analízis a TTP 45%-os kockázatcsökkenését 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, és 33,0 hónap (95%-os CI; 28,9 - 37,1 hónap) a bortezomib plusz pegilált liposzomális doxorubicin kombinált kezelést kapó betegeknek.

Bortezomib-dexametazon kombinált kezelés

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, dexametazon bortezomib kombinációs kezelési 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. bortezomib-dexametazon kombináció) és az összehasonlító csoportban lévő betegeket (pl. bortezomib) a vizsgálatban résztvevők 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 szerint 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; $p = 0,008$) és a TTP (relatív hazard 0,385; 95%-os CI 0,212 - 0,698; $p = 0,001$) a bortezomib-dexametazon kombináció esetében javulást mutatott a bortezomib monoterápiához viszonyítva.

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a relapszáló myeloma multiplexes betegek újbóli bortezomibbal történő kezelésére vonatkozóan.

Az MMY-2036-os (RETRIEVE) vizsgálat, egy II. fázisú, egykarú, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amelyet úgy terveztek, hogy a megismételt bortezomib-kezelés hatásosságát és biztonságosságát állapítsák meg. 130 myeloma multiplexben szenvedő, olyan bortezomib tartalmú protokoll szerint kezelt (18 évnél idősebb) beteget 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 az utoljára tolerált $1,3 \text{ mg/m}^2$ ($n = 93$) vagy $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$ dózissal ($n = 37$) az 1., 4., 8. és 11. napokon, 3 hetenként, maximum 8 ciklusban, vagy monoterápiaként vagy dexametazonnal kombinációban, a szokásos kezelési protokollal összhangban. A dexametazont bortezomibbal kombinációban 83 beteg kapta az 1. ciklusban, és még további 11 beteg kapott dexametazont az ismételt bortezomib-kezelési ciklusok során.

Az elsődleges végpont a megismételt kezelésre adott – EBMT feltételek szerinti – igazoltan legjobb válasz volt. A 130 beteg megismételt kezelésre adott teljes legjobb válaszaránya (CR+PR) 38,5% (95%-os CI: 30,1 - 47,4) volt.

Klinikai hatásosság a korábban nem kezelt köpenysejtes lymphomában (MLC) szenvedő betegeknek

A LYM-3002 vizsgálat egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, ami a bortezomib, rituximab, ciklofoszfamid, doxorubicin és prednizon kombináció (BR-CAP; $n = 243$) hatásosságát és biztonságosságát hasonlította 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 BR-CAP terápiás kar betegek bortezomibot ($1,3 \text{ mg/m}^2$; az 1., 4., 8., 11. napon, kezelési szünet a 12-21. napokon), 375 mg/m^2 iv. rituximabot az 1. napon; 750 mg/m^2 iv. ciklofoszfamidot az 1. napon; 50 mg/m^2 iv. doxorubicint az 1. napon és 100 mg/m^2 prednizont kaptak *per os* a 21 napos bortezomib kezelési ciklus 1. napjától az 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 végpontokhoz tartozott a progresszióig eltelt idő (TTP), a következő lymphoma-ellenes kezelésig eltelt idő (TNT), a kezelésmentes intervallum időtartama (TFI), a teljes válaszarány (ORR), valamint a teljes remisszió (CR/CRu) aránya, 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%-ánál volt a nemzetközi prognosztikai index (International Prognostic Index - IPI) pontszáma ≥ 3 , és 76%-ának volt IV. stádiumú a betegsége. A

kezelés időtartama (17 hét, medián érték) és a követés időtartama (40 hónap, medián érték) hasonló volt mindkét terápiás kar esetében. Mindkét terápiás kar betegei 6 ciklust kaptak (medián érték), és a BR-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 BR-CAP-csoportban és 82% az R-CHOP-csoportban. A hatásossági eredményeket a 16. táblázat mutatja.

15. táblázat: A LYM-3002 vizsgálat hatásossági eredményei

Hatásossági végpont	BR-CAP	R-CHOP	
n: ITT betegek	243	244	
Progressziómentes túlélés (IRC)^a			
Események n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR ^b (95% CI)=0,63 (0,50 - 0,79) p-érték ^d < 0,001
Medián ^c (95% 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% 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% 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 rétegzett Cox-féle modellen alapul. Az < 1 relatív hazard a BR-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 rétegzett lograng-próbán alapul.

^e A rétegzett 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 (OR) a BR-CAP előnyét mutatja.

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

^g A p-érték a Cochran–Mantel–Haenszel-féle kárhégyzet 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 által adott összes radiológiai CR+CRu+PR-t, tekintet nélkül a csontvelő és LDH szerinti véleményezésre.

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

A vizsgáló által megállapított PFS medián értéke 30,7 hónap volt a BR-CAP csoportban és 16,1 hónap volt az R-CHOP csoportban (relatív hazard [HR] = 0,51; p < 0,001). A BR-CAP terápiás csoport javára statisztikailag szignifikáns előnyt figyeltek meg a TTP (medián érték 30,5, ill. 16,0 hónap), TNT (medián érték 44,5, ill. 24,8 hónap) és a TFI (medián érték 40,6, ill. 20,5 hónap) esetén az R-CHOP terápiás csoporthoz képest. A teljes remisszió medián időtartama 42,1 hónap volt a BR-CAP csoportban és 18 hónap az R-CHOP csoportban. A teljes válaszadás időtartama 21,4 hónappal hosszabb volt a BR-CAP-csoportban (medián értéke 36,5 hónap, ill. 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 BR-CAP-csoportban, szemben az R-CHOP-csoportban észlelt 55,7 hónappal (HR = 0,66; p = 0,001). A két terápiás csoport között a teljes túlélésben megfigyelt végső medián különbség 35 hónap volt.

Könnyű láncú (AL) amyloidosisban szenvedő, korábban már kezelt betegek

A bortezomib biztonságosságának és hatásosságának megállapítására nyílt elrendezésű, nem randomizált, I./II. fázisú vizsgálatot végeztek könnyű láncú (AL) amyloidosisban szenvedő, korábban már kezelt betegeknél. A vizsgálat alatt nem figyeltek meg új biztonságossági aggályt, és a bortezomib különösen nem súlyosbította a célszervek károsodását (szív, vese és máj). Egy feltáró hatékonysági 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 gyermekek és serdülők 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 gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtt betegeknél értékelte a bortezomibnak egy több hatóanyagot tartalmazó, reindukciós kemoterápiához történő hozzáadásának aktivitását. Egy hatásos, több hatóanyagot tartalmazó, reindukciós kemoterápiás protokoll szerinti kezelést alkalmaztak 3 blokkban. A bortezomibot 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 került 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).

140 ALL-ás vagy LL-ás beteget vontak be, és értékelték a biztonságosság szempontjából. A medián életkor 10 év volt (szélsőértékek 1-26). Nem észleltek új biztonságossági aggályokat, amikor a bortezomibot a pre-B-sejtes akut lymphoblastos leukaemia standard gyermekgyógyászati kemoterápiája gerincét alkotó kezeléshez adták. Az alábbi mellékhatásokat (≥3. fokozatú) észlelték magasabb előfordulási gyakorisággal a bortezomibot tartalmazó kezelési protokoll esetén, szemben a korábbi kontroll vizsgálatokkal, amelyekben a terápia 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 SGPT (ALAT)-szint (17% versus 8% a 2. blokkban), hypokalaemia (18% versus 6% az 1. blokkban és 21% versus 12% a 2. blokkban) és hyponatraemia (12% versus 5% az 1. blokkban és 4% versus 0 a 2. blokkban) esetén.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Bortezomib 1,0 mg/m² dózisú, intravénás bólusz adagolását követően a bortezomib első dózisát követő átlagos, maximális plazmakoncentráció 57 ng/ml volt míg 1,3 mg/m² esetében ez az érték 112 ng/ml volt 11 myeloma multiplexben szenvedő és 50 ml/percnél nagyobb kreatinin-clearance-ű

betegnél. 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.

Eloszlás

A bortezomib átlagos megoszlási térfogata (V_d) 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 mikrogramm/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 azt mutatták, hogy a bortezomib elsősorban oxidatíván metabolizálódik a citokróm P450 3A4, 2C19 és 1A2 izoenzimek útján. A fő metabolikus út a bórsav leválasztása két bórmentes metabolit képződésével, melyek hidroxilezéssel tovább bomlanak több metabolittá. A bórmentes bortezomib metabolitok inaktívak mint 26S proteaszóma gátlók.

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 teljesít-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, különböző fokú májkárosodásban szenvedő betegnél tanulmányozták.

A bortezomib adagra normalizált AUC értéke enyhe májkárosodásban nem különbözött a normál májfunkciójú betegektől. Azonban az adagra normalizált átlagos AUC értékek megközelítőleg 60%-kal emelkedtek a közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. Alacsonyabb kezdő adag ajánlott a közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, és 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 $\geq$ 60 ml/perc/1,73 m², n = 12), enyhe (CrCl = 40-59 ml/perc/1,73 m², n = 10), közepes fokú (CrCl = 20-39 ml/perc/1,73 m², n = 9) és súlyos (CrCl < 20 ml/perc/1,73 m², n = 3). Dializált betegek egy csoportját is (n = 8) bevonták a vizsgálatba, akik a gyógyszert a dialízis után kapták. A betegek intravénásan hetente kétszer 0,7-1,3 mg/m² dózisé 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 gyermeknél és serdülőnél. 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 nem, nem voltak klinikailag jelentős hatással a bortezomib clearance-ére. A gyermekeknél és a serdülőknél a bortezomib testfelszínre korrigált clearance-e hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

Patkányon és nyúlön végzett teratológiai vizsgálatokban embryo-foetalis letalitás mutatkozott az anyára nézve toxikus dózisokban, de ennél kisebb adagok nem okoztak közvetlen embryo-foetalis toxicitást. Fertilitási vizsgálatokat nem végeztek, de az elvégzett általános toxicitási kísérletekben értékelték a reprodukív szöveteket. Hat hónapos patkányon végzett kísérletben mind a testisen, mind az ovariumon degeneratív hatásokat figyeltek meg. Ezért valószínűsíthető a bortezomib hím és nőstény egyedek fertilitására gyakorolt potenciális 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-atrófiát és a vérképző csontvelőben hipocellularitást, a szenzoros idegek axonjait érintő perifériás neuropathiát (majomban, egérben és kutyában figyelték meg) és a vesékben enyhe elváltozásokat eredményezett. A terápia megszakítását követően mindezen célszervek részleges vagy teljes felépülését tapasztalták.

Állatokon végzett kísérletek eredményei szerint, ha a bortezomib egyáltalán átjut a vér-agy gáton, az átjutás limitált mértékűnek tűnik, 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, hypotóniával és elhullással jár. A kutyánál jelentkező csökkent kardiális kontraktilitás és a hypotonia 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 (E421)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

2 év

Elkészített oldat

Az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitását 1 mg/ml-es koncentráció esetén, az eredeti injekciós üvegben tárolva, 25°C-on 96 órán át, 2-8°C-on pedig 8 napon át igazolták.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatot az elkészítés után azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásig az eltartási idő és a tárolási körülmények a felhasználó felelőssége. Az elkészített oldat alkalmazását megelőző teljes tárolási időtartam nem haladhatja meg a 96 órát (25°C-on történő tárolás esetén), illetve a 8 napot (2-8°C-on történő tárolás esetén).

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási hőmérsékletet.

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

1 mg borteomib szürke brómbutil gumidugóval és zöld lepattintható koronggal ellátott alumínium kupakkal lezárt, 5 ml-es, I. típusú átlátszó injekciós üvegben.

Az injekciós üveg zsugorfóliázva (tálca nélkül) vagy borítóval ellátott tálcán helyezkedik el. 1 db egyszerhasználatos injekciós üveg egy dobozban.

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

Általános óvintézkedések

A borteomib citotoxikus anyag, ezért a borteomib kezelése és előkészítése során óvatossággal kell eljárni. Kesztyű és védőöltözet viselete ajánlott a bőrrel való érintkezés kivédésére és a felhasználó védelmére.

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

A borteomib véletlen intrathecalis alkalmazása halálos kimenetelű eseteket eredményezett. Az elkészített Borteomib Fresenius Kabi 1 mg por oldatos injekcióhoz készítmény kizárólag intravénás alkalmazásra való. Az elkészített Borteomib Fresenius Kabi 2,5 mg és 3,5 mg por oldatos injekcióhoz készítmények intravénás vagy subcutan alkalmazásra valók. A borteomibot tilos intrathecalisan adni.

Elkészítési utasítások

A borteomib-injekciót kizárólag egészségügyi szakember készítheti el.

Minden 5 ml-es Borteomib Fresenius Kabi 1 mg por oldatos injekcióhoz üveg tartalmát 1 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióban kell óvatosan feloldani, amit egy megfelelő méretű fecskendő segítségével 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 borteomibot tartalmaz milliliterenként. Az elkészített oldat tiszta, színtelen, és végleges pH-ja 4-7 tartományban van.

Az elkészített oldatot alkalmazás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy lebegő részecskéket tartalmaz-e vagy elszíneződött-e. Elszíneződés vagy részecskék jelenléte esetén az elkészített oldatot meg kell semmisíteni.

Megsemmisítés

A borteomib-injekció kizárólag egyszeri alkalmazásra való.

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/19/1397/003

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. november 14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg por oldatos injekcióhoz

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg por oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg por oldatos injekcióhoz

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

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg por oldatos injekcióhoz

3,5 mg bortezomibot tartalmaz (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 liofilizált korong vagy por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A bortezomib monoterápiában vagy pegilált liposzomális doxorubicinnal vagy dexametazonnal kombinálva javallott progresszív myeloma multiplex kezelésére, olyan felnőtt betegeknél, akik korábban legalább egy kezelést kaptak és már részesültek haemopoetikus őssejt-transzplantációban vagy arra alkalmatlanok.

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

A bortezomib, dexametazonnal vagy dexametazonnal és talidomiddal kombináltan, olyan myeloma multiplexben szenvedő, korábban nem kezelt felnőttek indukciós kezelésére javallott, akik nagy dózisú kemoterápia mellett haemopoetikus őssejt-transzplantációra alkalmasak.

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

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

Monoterápia

Az elkészített Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg és 3,5 mg por oldatos injekcióhoz beadása intravénás vagy subcutan injekcióban történik, az ajánlott dózisa 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 dózisa között legalább 72 órának kell eltelnie.

Dózismódosítások a terápia során, illetve a kezelés újrakezdése monoterápiában

A bortezomib-kezelést fel kell függeszteni bármilyen 3-as fokozatú nem hematológiai toxicitás, illetve bármilyen 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 a legalacsonyabb dózis alkalmazásakor is előfordulnak, fontolóra kell venni a bortezomib-kezelés abbahagyását, kivéve, ha a várható terápiás előny 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 előzőleg súlyos neuropathiában szenvedtek, csak a terápiás előny/kockázat gondos mérlegelése után részesülhetnek bortezomib-kezelésben.

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

A neuropathia súlyossága	Adagolás módosítása
1. fokozat (tünetmentes; mély ínreflexek elvesztése vagy paraesthesia) fájdalom vagy funkcionális zavarok nélkül	Nem szükséges.
1. fokozat fájdalommal vagy 2. fokozat [közepesen súlyos tünetek; az eszközöket igénylő napi tevékenység (Activities of Daily Living, ADL)** korlátozott]	A bortezomib dózisa 1,0 mg/m ² -re csökkentendő vagy a bortezomib adagolási rendjét változtassa hetente egyszeri 1,3 mg/m ² -re.
2. fokozat fájdalommal vagy 3. fokozat [súlyos tünetek; az önellátásra vonatkozó mindennapi tevékenység (ADL)*** korlátozott]	A bortezomib-kezelést meg kell szakítani a toxikus tünetek megszűntéig. A toxikus tünetek megszűnte után a bortezomib-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-kezelést abba kell hagyni.

* Myeloma multiplexben szenvedő betegeknél 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, ételkészítésre vagy ruházat vásárlására, 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

Az elkészített Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg és 3,5 mg por oldatos injekcióhoz 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 egymást követő adagjai között legalább 72 órának kell eltelnie.

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

Ez a kombinált kezelés 8 ciklusig alkalmazható, mindaddig, 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 mindaddig, ameddig az tolerálható és ameddig a válaszkészség fennáll.

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

Kombináció dexametazonnal

Az elkészített Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg és 3,5 mg por oldatos injekcióhoz 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 egymást követő adagjai között legalább 72 órának kell eltelnie.

A dexametazont 20 mg-os adagban szájon át, a bortezomib 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, progresszív myeloma multiplexben szenvedő betegeknél
Kombinált kezelés esetén a bortezomib dózisának módosításakor a monoterápia esetén fent leírt dózismódosítási irányelveket kell követni.

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

Melfalánnal és prednizonnal kombinált kezelés

Az elkészített Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg és 3,5 mg por oldatos injekcióhoz intravénás vagy subcutan injekció formájában *per os* adott melfalánnal és *per os* adott prednizonnal kombinációban alkalmazzák, amint azt a 2. táblázat mutatja. Kezelési ciklusként 6 hetes időszakot határoztak meg. Az 1-4. ciklusban a bortezomibot hetente kétszer alkalmazzák az 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. és 32. napon. Az 5-9. ciklusban a bortezomibot hetente egyszer alkalmazzák az 1., 8., 22. és 29. napon. A bortezomib egymást követő adagjai között legalább 72 órának kell eltelnie.

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

Ezzel a kombinált kezeléssel kilenc kezelési ciklust alkalmaznak.

2. táblázat: A bortezomib ajánlott adagolása melfalánnal és prednizonnal kombinációban

Bortezomib hetente kétszer (1-4. ciklus)												
Hét	1.				2.		3.	4.		5.		6.
B (1,3 mg/m ²)	1. nap	-	-	4. nap	8. nap	11. nap	kezelési szünet	22. nap	25. nap	29. nap	32. nap	kezelési szünet
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	1. nap	2. nap	3. nap	4. nap	-	-	kezelési szünet	-	-	-	-	kezelési szünet
Bortezomib hetente egyszer (5-9. ciklus)												

Hét	1.				2.	3.	4.	5.	6.
B (1,3 mg/m ²)	1. nap	-	-	-	8. nap	kezelési szünet	22. nap	29. nap	kezelési szünet
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	1. nap	2. nap	3. nap	4. nap	-	kezelési szünet	-	-	kezelési szünet

B = bortezomib; 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 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-terápia esetén

Toxicitás	Adagolás módosítása vagy elhalasztása
Hematológiai toxicitás egy ciklus során • 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 adásának napján (kivéve az 1. napon)	A bortezomib-kezelést fel kell függeszteni.
• Ha egy ciklusban több bortezomib adagot nem adnak be (a hetente kétszeri alkalmazás során ≥ 3 adagot vagy a hetente egyszeri alkalmazás során ≥ 2 adagot)	A bortezomib 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).
3-as vagy magasabb fokozatú, nem hematológiai toxicitások	A bortezomib-terápiát fel kell függeszteni addig, amíg a toxicitás tünetei 1-es fokozatúra vagy a kiindulási értékre mérséklődnek. Majd a bortezomib-kezelés 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 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

Az elkészített Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg és 3,5 mg por oldatos injekcióhoz 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 11. napján. Ez a háromhetes időszak egy kezelési ciklus. A bortezomib egymást követő adagai között legalább 72 órának kell eltelnie.

A dexametazont a bortezomib 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 dexametazonnal és talidomiddal

Az elkészített Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg és 3,5 mg por oldatos injekcióhoz 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 11. napján. Ez a négyhetes időszak egy kezelési ciklus. A bortezomib egymást követő adagjai között legalább 72 órának kell eltelnie.

A dexametazont szájon át, 40 mg-os dózisban a bortezomib 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 bortezomib kombinációs terápia esetén a myeloma multiplexben szenvedő, korábban nem kezelt, haemopoetikus őssejt- transzplantációra alkalmas betegeknél*

B+Dx	1-4. ciklus			
	Hét	1	2	3
	B (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	-
B+Dx+T	1. ciklus			
	Hét	1	2	3
	B (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			
	B (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	-

B = bortezomib; Dx = dexametazon; T = talidomid

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

^b 6 ciklusig adható olyan betegeknél, akiknél legalább részleges remissziót sikerült elérni a 4. ciklust követően.

Adagmódosítások a transzplantációra alkalmas betegeknél

A bortezomib adagmódosításai esetén a monoterápiára vonatkozó dózismódosítási ajánlásokat kell követni. Továbbá, amikor a bortezomibot együtt adják más kemoterápiás gyógyszerekkel, toxicitás esetén ezen gyógyszerek alkalmazási előírásai ajánlásainak megfelelően meg kell fontolni az adagjaik megfelelő csökkentését is.

Adagolás korábban nem kezelt köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeknél

Rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel és prednizonnal kombinált kezelés (BR-CAP)

Az elkészített Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg és 3,5 mg por oldatos injekcióhoz beadása 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. napon, amit a 12-21. napokon egy 10 napos kezelési szünet követ. Ez a 3 hetes periódus egy kezelési ciklusnak felel meg. Hat bortezomib ciklus javasolt, bár azoknak a betegeknél, akiknél az első dokumentált válaszreakció a 6. ciklusban jelentkezik, két további bortezomib ciklus adható. A bortezomib egymást követő dózisaik 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 terápiás ciklus 1., 2., 3., 4. és 5. napján 100 mg/m² prednizon kerül beadásra, szájon át.

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

– A thrombocytaszám $\geq 100\ 000$ sejt/mikroliter és az abszolút neutrophilszám (ANC)

- ≥ 1500 sejt/mikroliter kell, hogy legyen.
- A thrombocytaszám $\geq 75\,000$ sejt/mikroliter 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 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 granulocyta kolóniasztimuláló faktorok adhatók. A kezelési ciklus ismételt késedelmes alkalmazása esetén meg kell fontolni a granulocyta kolóniasztimuláló faktorok profilaktikus adását. A thrombocytopenia kezelésére thrombocyta transzfúzió adása mérlegelendő, amikor arra klinikailag szükség van.

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

Toxicitás	Az adagolás módosítása vagy elhalasztása
Hematológiai toxicitás	
– ≥ 3 . fokozatú neutropenia lázzal, több mint 7 napig tartó, 4. fokozatú neutropenia, a thrombocytaszám $< 10\,000$ sejt/mikroliter.	A bortezomib-kezelést legfeljebb 2 hétig szüneteltetni kell, amíg a beteg abszolút neutrophilszáma ≥ 750 sejt/mikroliter, és a thrombocytaszáma $\geq 25\,000$ sejt/mikroliter nem lesz. – Ha a bortezomib-kezelés felfüggesztése után a toxicitás a fent meghatározott módon nem szűnik meg, akkor a bortezomib adását abba kell hagyni. – Ha a toxicitás megszűnik, azaz a beteg abszolút neutrophilszáma ≥ 750 sejt/mikroliter, és a thrombocytaszáma $\geq 25\,000$ sejt/mikroliter, akkor a bortezomib 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 adagolásának napján (minden ciklus 1. napját kivéve) a thrombocytaszám $< 25\,000$ sejt/mikroliter vagy az abszolút neutrophilszám < 750 sejt/mikroliter.	A bortezomib-kezelést fel kell függeszteni.
<i>A bortezomibbal összefüggőnek ítélt, ≥ 3. fokozatú nem hematológiai toxicitások</i>	A bortezomib-kezelést ki kell hagyni, amíg a toxicitási tünetek 2. vagy annál kisebb fokozatúra nem enyhülnek. Ezután a bortezomib 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 adását az 1. táblázatban ismertetett módon fel kell függeszteni 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 bizonyíték, hogy myeloma multiplexben vagy köpenysejtes lymphomában szenvedő, 65 évesnél idősebb betegeknél történő alkalmazáskor szükség lenne a dózis módosítására.

Nincsenek vizsgálatok idős, myeloma multiplexben szenvedő, korábban nem kezelt, nagy dózisu kemoterápia mellett haemopoetikus őssejt-transzplantációra alkalmas betegeknek adott bortezomibbal. Következésképpen erre a betegcsoportra vonatkozó adagolási ajánlás nem adható.

Korábban nem kezelt köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeknél végzett klinikai vizsgálatban bortezomib-kezelésben a 65-74 éves korcsoportba tartozó betegek 42,9%-a, illetve a ≥ 75 éves betegek 10,4%-a részesült. A ≥ 75 éves betegek kevésbé tolerálták a BR-CAP és az R-CHOP protokoll szerinti kezeléseket (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 bortezomibot 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 kezdő adagjának ajánlott módosítása májkárosodásban szenvedő betegeknél

A májkárosodás mértéke*	Bilirubinszint	SGOT- (ASAT-) szintek	A kezdő adag módosítása
Enyhe 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 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;

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

Gyermekek és serdülők

A bortezomib biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők 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

Az elkészített Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg por oldatos injekcióhoz készítmény kizárólag intravénás alkalmazásra való.

Az elkészített Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg por oldatos injekcióhoz készítmény intravénás vagy subcutan alkalmazásra való.

Az elkészített Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg por oldatos injekcióhoz készítmény intravénás vagy subcutan alkalmazásra való.

A bortezomibot más módokon nem szabad beadni. Az intrathecalis alkalmazás halált okozott.

Intravénás injekció

A Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg elkészített oldatot 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 egymást követő adagjai között legalább 72 órának kell eltelnie.

Subcutan injekció

A Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg elkészített oldatot 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 injekciónál.

Amennyiben a bortezomib subcutan injekció beadását követően helyi reakció alakul ki az injekció beadási helyén, akkor hígabb bortezomib oldat adható subcutan (a bortezomibot tartalmazó port 2,5 mg/ml helyett 1 mg/ml-re kell feloldani) vagy ajánlott az intravénás injekcióra váltás.

Amikor a bortezomib 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 bortezomibot más gyógyszerekkel kombináltan adják, a további ellenjavallatokat lásd a gyógyszerek alkalmazási előírásában.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Amikor a bortezomibot más gyógyszerekkel kombináltan adják, a további különleges figyelmeztetéseket és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedéseket el kell olvasni a gyógyszerek alkalmazási előírásában a kezelés megkezdése előtt. A talidomid alkalmazása során különös figyelmet kell fordítani a terhességi tesztre, és fogamzásgátlási intézkedések szükségesek (lásd 4.6 pont).

Intrathecalis alkalmazás

A bortezomib véletlen intrathecalis alkalmazása halálos kimenetelű eseteket eredményezett. Az elkészített Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg por oldatos injekcióhoz készítmény kizárólag intravénás alkalmazásra való. Az elkészített Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg és 3,5 mg por oldatos injekcióhoz készítmények intravénás vagy subcutan alkalmazásra valók. A bortezomibot tilos intrathecalisan adni.

Gastrointestinalis toxicitás

A gastrointestinalis toxicitás, beleértve a hányingert, hasmenést, hányást és székrekedést, nagyon gyakori a bortezomib-kezelés során. Mivel 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 betegekkel és a rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel és prednizzonnal kombinációban bortezomibbal (BR-CAP) kezelt, korábban nem kezelt köpenysejtes lymphomában szenvedő betegekkel végzett vizsgálatokban az egyik leggyakoribb hematológiai toxicitás az átmeneti thrombocytopenia volt. A thrombocytaszám az egyes bortezomib-kezelési ciklusok 11. napján volt a legalacsonyabb, 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 betegeknek a thrombocytopenia súlyossága összefüggésben állt a kezelés előtti thrombocytaszámmal: a kezelés előtti <75 000/mikroliter thrombocytaszám esetén 21 beteg 90%-ánál a vizsgálat során ≤25 000/mikroliteres thrombocytaszámot mértek, beleértve a betegek 14%-át, ahol a thrombocytaszám <10 000/mikroliter volt. Ezzel ellentétben, amikor a kezelés előtti thrombocytaszám >75 000/mikroliter volt, a 309 betegnek mindössze 14%-ánál mértek ≤25 000/mikroliteres értéket a vizsgálat során.

A köpenysejtes lymphomában (MCL) szenvedő betegeknek (LYM-3002 vizsgálat) magasabb volt a ≥ 3. fokozatú thrombocytopenia előfordulási gyakorisága (56,7%, ill. 5,8%) a bortezomib terápiás csoportban (BR-CAP), mint a bortezomibbal nem kezelt csoportban (rituximab, ciklofoszfamid, doxorubicin, vinkrisztin és prednizon [R-CHOP]). A két terápiás csoport az összes fokozatú vérzéses esemény (6,3% a BR-CAP-csoportban és 5,0% az R-CHOP-csoportban), valamint a 3. és magasabb fokozatú vérzéses esemény (BR-CAP: 4 beteg [1,7%]; R-CHOP: 3 beteg [1,2%]) teljes előfordulási gyakorisága tekintetében hasonló volt. A BR-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 ellenőrizni kell. A bortezomib-terápiát fel kell függeszteni, ha a thrombocytaszám <25 000/mikroliter, vagy ha melfalánnal és prednizzonnal történő kombináció esetén a thrombocytaszám ≤30 000/mikroliter (lásd 4.2 pont). A terápiás előny/kockázat alapos mérlegelése szükséges, különösképpen közepes fokú és súlyos thrombocytopenia, valamint vérzési kockázat esetén.

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

MCL-ben szenvedő betegeknek a ciklusok között reverzibilis tranziens neutropeniát észleltek, a kumulatív neutropeniára utaló bizonyíték nélkül. A neutrofilszám az egyes bortezomib-kezelési ciklusok 11. napján volt a legalacsonyabb, és a következő ciklusra típusosan visszatért a kiindulási szintre. A LYM-3002 vizsgálatban kolóniasztimuláló faktor szupportív kezelést adtak a BR-CAP karon lévő betegek 78%-ának, és az R-CHOP karon lévő betegek 61%-ának. Mivel a neutropeniás betegeknek emelkedett a fertőzések kockázata, monitorozni kell náluk a fertőzés okozta jeleket és tüneteket, és azonnal kezelni kell azt. Hematológiai toxicitás esetén a helyi, standard gyakorlat szerint granulocyta kolóniasztimuláló faktorok adhatók. A kezelési ciklus ismételt késedelmes alkalmazása esetén meg kell fontolni a granulocyta kolóniasztimuláló 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 betegeknek a herpes zoster reaktiváció összes előfordulása gyakoribb volt a bortezomib+melfalán+prednizon kombinációval kezelt betegek körében, mint a melfalán+prednizzonnal kezelt betegek között (sorrendben 14%, ill. 4%).

A köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeknek (LYM-3002 vizsgálat) a herpes zoster-fertőzés előfordulási gyakorisága 6,7% volt a BR-CAP karon, és 1,2% volt az 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 kockázatának kitett 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 jeleit. Vírusellenes szerekkel végzett profilaxis mérlegelendő. További információkért olvassa el a rituximab alkalmazási előírását.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)

Bortezomibbal kezelt betegeknél a John Cunningham (JC) vírusfertőzéssel nem tisztázott ok-okozati összefüggésben álló, progresszív multifokális leukoencephalopathiához és halálhoz vezető, nagyon ritka eseteket jelentettek. Azok a betegek, akiknél progresszív multifokális leukoencephalopathiát diagnosztizáltak, korábban vagy egyidejűleg immunszuppresszív kezelésben részesültek. A PML eseteinek többségét az első bortezomib adagot követő 12 hónapon belül diagnosztizálták. A betegeknél a központi idegrendszeri eltérések differenciál-diagnózisának részeként rendszeres időközönként ellenőrizni kell a PML-re utaló minden új vagy súlyosbodó neurológiai jelet vagy tünetet. A PML diagnózisának gyanúja esetén a beteget progresszív multifokális leukoencephalopathiával foglalkozó szakorvoshoz kell irányítani, és a PML diagnózis megállapítására alkalmas vizsgálati eljárásokat kell kezdeményezni. A PML diagnosztizálása 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 a megfigyelések szerint az 5. ciklus során éri el maximumát.

Ajánlatos a betegeket gondos megfigyelés alatt tartani a neuropathia olyan tünetei tekintetében, mint az égő érzés, hyperaesthesia, hypoaesthesia, paraesthesia, diszkomfortérzés, neuropathiás fájdalom vagy gyengeség.

A bortezomib intravénás és subcutan alkalmazását összehasonlító III. fázisú vizsgálatban a ≥ 2 -es súlyossági fokú perifériás neuropathiás események előfordulási gyakorisága 24% volt a subcutan és 41% volt az intravénásan kezelt csoportban ($p = 0,0124$). A ≥ 3 -as súlyossági fokú perifériás neuropathia fordult elő a subcutan csoport 6%-ánál, ill. 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, akiknél 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 neuropathiát okozó gyógyszerekkel (pl. talidomid) kezelt betegeknél a kezeléssel összefüggő neuropathia tüneteinek neurológiai vizsgálattal egybekötött korai és rendszeres monitorozása mérlegelendő, valamint szükség szerint meg kell fontolni az adag csökkentését vagy a kezelés megszakítását.

A perifériás neuropathián túlmenően a vegetatív neuropathia is hozzájárulhat egyes mellékhatásokhoz, ilyen például az orthostaticus hypotonia és a súlyos, ileusszal járó székrekedés. A vegetatív neuropathiára és annak a mellékhatásokhoz 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 kockázati tényezőjével rendelkező betegeknél fokozott odafigyelés szükséges.

Hypotonia

Bortezomib-kezelés kapcsán gyakran lép fel orthostaticus/posturalis hypotonia. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közép súlyos, és a kezelés során bármikor kialakulhat. Azoknál a betegeknél, akiknél az intravénásan alkalmazott bortezomib-kezelés során orthostaticus hypotonia alakult ki, a bortezomib-kezelés előtt nem volt jele az orthostaticus hypotóniának. A betegek többségénél az orthostaticus hypotóniát kezelni kellett. Az orthostaticus hypotóniában szenvedő betegek kis hányadánál ájulás is előfordult.

Az orthostaticus/posturalis hypotonia nem közvetlenül a bortezomib bólusz infúzió beadásakor jelentkezik. Az esemény hatásmechanizmusa ismeretlen, bár legalábbis részben okozhatja vegetatív neuropathiás hatás. A vegetatív neuropathia összefügghet a bortezomib-kezeléssel, vagy a bortezomib súlyosbíthatja az olyan társbetegségeket, mint pl. diabeteses neuropathia vagy amyloid neuropathia. Óvatosan kell eljárni olyan betegek kezelésekor, akiken korábban ájulásos tünetek jelentkeztek és ismerten hypotóniát okozó gyógyszeres kezelésben részesülnek, vagy akik dehidratálódtak az ismétlődő hányás vagy hasmenés miatt. Az orthostaticus/posturalis hypotonia kezelése kiterjedhet a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek adagjának megváltoztatására, rehidrációra, valamint mineralokortikoidok és/vagy szimpatomimetikumok alkalmazására. A beteg figyelmét fel kell hívni, hogy forduljon orvoshoz szédülés, kábultság 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, hypertonia, fejfájás, letargia, zavartság, vakság, valamint egyéb látási és neurológiai tünetek formájában. Agyi képkeltő 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.

Elektrokardiogram vizsgálatok

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

Tüdőbetegségek

Bortezomib-kezelésben részesülő betegeknél ritkán ismeretlen eredetű akut, diffúz, infiltratív tüdőbetegségről, úgymint pneumonitistről, interstitialis pneumoniáról, tüdő-beszűrődésről és akut respiratorikus distressz szindrómáról (ARDS) számoltak be (lásd 4.8 pont). Néhány eset fatális kimenetelű volt. A kezelést megelőzően mellkasröntgen-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 beteg közül) 2 beteg, akik akut myeloid leukaemia relapszusa miatt nagy dózisu (2 g/m² naponta) citarabint kaptak folyamatos infúzióban 24 órán keresztül, daunorubicinnel és bortezomibbal együtt, a kezelés elején ARDS-ben elhalálozott, és a vizsgálatot leállították. Ezért ez a

specifikus kezelési protokoll, a folyamatos, 24 órán keresztüli infúzióban, nagy dózisé (2 g/m² naponta) citarabinnal történő egyidejű alkalmazás nem ajánlott.

Vesekárosodás

Gyakoriak a veseszövődmények myeloma multiplexben szenvedő betegeknél. 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, a toxicitás szoros monitorozása mellett (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Hepatikus reakciók

Ritkán májelégtelenségről számoltak be olyan betegeknél, akiket egyidejűleg bortezomibbal és más 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).

Tumorfázis-szindróma

Mivel a bortezomib citotoxikus vegyület, és a malignus plazmasejtek és MCL sejtek gyors pusztulását okozhatja, a kezelés szövödményeként tumorfázis-szindróma alakulhat ki. A tumorfázis-szindróma kockázata azoknál a betegeknél áll fenn, akiknek tumorterhelése magas a kezelést megelőzően. Az ilyen betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani, és megfelelő óvintézkedéseket kell tenni.

Gyógyszerek együttadása

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 a bortezomib teljes diszpozícióját.

Egy gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálat adatai alapján a ketokonazol, egy erős CYP3A4-gátló, hatását értékelve az (intravénásan alkalmazott) bortezomib farmakokinetikájára, 12 beteg adatai alapján azt találták, hogy a bortezomib átlagos AUC-értéke 35%-kal emelkedett (90%-os CI [1,032 - 1,772]). Így azokat a betegeket, akiket bortezomibbal és erős CYP3A4-gátlókkal (pl. ketokonazol, ritonavir) egyidejűleg kezelnek, gondosan monitorozni kell.

Egy gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálat adatai alapján az omeprazol, egy erős CYP2C19-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, a rifampicin, egy erős CYP3A4-induktor hatását értékelve az intravénásan alkalmazott bortezomib farmakokinetikájára, a bortezomib

átlagos AUC-értékének 45%-os csökkenését találták 6 beteg adatai alapján. Ezért a bortezumib egyidejű alkalmazása erős CYP3A4-induktorokkal (pl. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál és közösleges orbáncfű) nem ajánlott, mivel a hatásosság csökkenhet.

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

A melfalán-prednizon kombinációnak az intravénásan alkalmazott bortezumib farmakokinetikájára gyakorolt hatását értékelő gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálat a bortezumib átlagos AUC-értékének 17%-os emelkedését mutatta 21 beteg adatai alapján. Ezt nem tekintik klinikailag relevánsnak.

A klinikai vizsgálatok során az orális antidiabetikumot szedő cukorbetegknél nem gyakran hypoglykaemiáról és gyakran hyperglykaemiáról számoltak be. Orális antidiabetikumot szedő betegeknek a bortezumib-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 bortezumib genotoxikus potenciálja miatt (lásd 5.3 pont) a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk, és kerülniük kell a teherbeesést a bortezumib-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 bortezumib-kezelést kapnak, valamint a kezelés befejezését követő 5 hónapban (lásd 5.3 pont).

Terhesség

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

Nem klinikai vizsgálatokban a bortezumib nem volt hatással patkányok és nyulak embrionális/foetalis fejlődésére az anyaállat által tolerált maximális dózisokban sem. Nem végeztek állatkísérleteket a bortezumib ellésre és postnatalis fejlődésre kifejtett hatásainak megállapítására (lásd 5.3 pont). A bortezumib nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha a beteg klinikai állapota szükségessé teszi a kezelést.

Amennyiben terhesség idején alkalmazzák a bortezumibot, 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 fejlődési rendellenességeket okoz. A talidomid ellenjavallt terhesség alatt, valamint fogamzóképes nőknél, kivéve, ha a talidomid terhességmegelőző program valamennyi feltétele teljesül. A bortezumibbal kombinált talidomid-kezelést kapó betegeknek be kell tartaniuk a talidomid terhességmegelőző programját. További információért olvassa el a talidomid alkalmazási előírását.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a bortezumib kiválasztódik-e az anyatejbe. Mivel a szoptatott csecsemőknél súlyos mellékhatások alakulhatnak ki, a bortezumib-kezelés ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Termékenységi vizsgálatokat nem végeztek a bortezumibbal (lásd 5.3 pont). A bortezumib genotoxikus potenciálja miatt (lásd 5.3 pont) a férfi betegek a hímvasejtek 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 borteomib közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A borteomib nagyon gyakran fáradtságot, gyakran szédülést, nem gyakran syncopét és gyakran orthostaticus/posturalis hypotoniát vagy homályos látást okozhat. Ezért a betegeknek óvatosságnak kell lenniük gépjárművezetésük vagy gépek kezelésük során, és azt kell tanácsolni nekik, 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 borteomib-kezelés alatt nem gyakran jelentett súlyos mellékhatások a szívelégtelenség, tumorlízis-szindróma, pulmonalis hypertonia, posterior reverzibilis encephalopathia szindróma, akut, diffúz, infiltratív tüdőbetegségek és ritkán vegetatív neuropathia. A borteomib-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-fertőzés és myalgia.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Myeloma multiplex

A 7. táblázat nemkívánatos hatásai a vizsgálok véleménye szerint legalább lehetséges vagy valószínű ok-okozati összefüggésben voltak a borteomibbal. Ezek a 7. táblázatban szereplő mellékhatások 5476 beteg egyesített adatain alapulnak, akik közül 3996-ot kezeltek 1,3 mg/m²-es dózisban alkalmazott borteomibbal. Összesítve, a borteomibot myeloma multiplex kezelésre 3974 beteg esetében alkalmazták.

A mellékhatások az alábbiak voltak szervrendszerek és előfordulási gyakoriság szerinti felosztásban. Az előfordulási gyakorisági kategóriák definíciói: 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 rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákban belül a nemkívánatos hatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A 7. táblázat a MedDRA 14.1 változata alapján készült.

Tartalmazza a forgalomba hozatal követően jelentett, a klinikai vizsgálatokban nem megfigyelt mellékhatásokat is.

7. táblázat: *Mellékhatások a klinikai vizsgálatokban borteomibbal kezelt myeloma multiplexes betegeknél és az összes, forgalomba hozatal után jelentett mellékhatás, indikációtól függetlenül[#]*

Szervrendszerek	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	gyakori	herpes zoster-fertőzés (beleértve: disszeminált és ophthalmicus formák), pneumonia*, herpes simplex-fertőzés*, gombás fertőzés*
	nem gyakori	fertőzés*, bakteriális fertőzés*, vírusfertőzés*, sepsis (beleértve: septicus shock)*, bronchopneumonia, herpes vírus okozta fertőzés*, meningoencephalitis herpetica [#] , bacteraemia (beleértve: Staphylococcus okozta), hordeolum, influenza, cellulitis, eszköz alkalmazásával összefüggésbe hozható fertőzés, bőrfertőzés*, fül-fertőzés*, Staphylococcus fertőzés, fogfertőzés*
	ritka	meningitis (beleértve: bakteriális), Epstein-Barr vírus okozta fertőzés, herpes genitalis, tonsillitis, mastoiditis, vírusfertőzést követő fáradtság-szindróma

Szervrendszerek	Gyakoriság	Mellékhatás
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	tumorlízis-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 -vitamin-hiány, köszvény, étváagnövekedés, alkoholintolerancia
Pszichiátriai kórképek	gyakori	hangulatzavarok és betegségek*, szorongásos zavar*, alvászavarok és alvászavarok*
	nem gyakori	mentális betegségek*, hallucináció*, pszichotikus betegségek*, 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, görcsrohammal járó betegségek*, herpes vírus okozta fertőzést követő neuralgia, beszédzavarok*, „nyugtalan-láb” szindróma, migrén, isiász, figyelemzavar, kóros reflexek*, parosmia

Szervrendszerek	Gyakoriság	Mellékhatás
	ritka	agyvérzés*, intracranialis haemorrhagia (beleértve: subarachnoidealis vérzés)*, agyödéma, tranziens ischaemiás 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 [#] , demyelinisations polyneuropathia [#]
Szembetegségek és szemészeti tünetek	gyakori	szemduzzanat*, látászavar*, conjunctivitis*
	nem gyakori	szem bevérvése*, szemhéjfertőzés*, jégárpa [#] , blepharitis [#] , szemgyulladás*, diplopia, szemszárazság*, szemirritáció*, szemfájdalom, fokozott könnyelválasztás, váladékképződés a szemnél
	ritka	cornea sérülése*, exophthalmia, retinitis, scotoma, szembetegségek (beleértve: szemhéjak betegségei) kmn., szerzett könnymirigygyulladás, photophobia, photopsia, opticus neuropathia [#] , különböző súlyosságú látáskárosodás (vakságig)*
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	gyakori	vertigo*
	nem gyakori	dysacusis (beleértve: tinnitus)*, halláskárosodás (süketségig és azt is beleértve), diszkomfortérzés a fülben*
	ritka	fülvérzés, vestibularis neuronitis, fülbetegségek kmn.
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	nem gyakori	szívtamponad [#] , 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 blokk*, cardiovascularis betegségek (beleértve: cardiogen shock), torsade de pointes, instabil angina, szívbillentyű betegség*, koszorúér-elégtelenség, sinus leállás
Érbetegségek és tünetek	gyakori	hypotonia*, orthostaticus hypotonia, hypertonia*
	nem gyakori	cerebrovascularis események [#] , mélyvénás thrombosis*, haemorrhagia*, thrombophlebitis (beleértve: felületes), keringés összeomlása (beleértve: hypovolaemiás shock), phlebitis, kipirulás*, 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 hypertonia, haemoptysis, hyperventilatio, orthopnoe, pneumonitis, respiratorikus alkalosis, tachypnoe, pulmonalis fibrosis, bronchialis betegségek*, hypocapnia*, intersticiális tüdőbetegség, infiltratív tüdőbetegség, szorító érzés a torokban, torokszárazság, fokozott felső légúti szekréció, torokirritáció, felső légúti köhögés szindróma

Szervrendszerek	Gyakoriság	Mellékhatás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	hányinger és hányás tünetei*, diarrhoea*, székrekedés
	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 diszkomfortérzés, szájnyálkahártya fekélyek*, enteritis*, gastritis*, fogínyvérzés, gastro-oesophagealis reflux betegség*, colitis (beleértve: <i>Clostridium difficile</i> fertőzés)*, ischaemiás colitis [#] , gastrointestinalis gyulladás*, dysphagia, irritabilis bél szindróma, gastrointestinalis betegség kmn., bevont nyelv, gastrointestinalis motilitás zavara*, nyálmirigyek betegsége*
	ritka	akut pancreatitis, peritonitis*, nyelvödéma*, ascites, oesophagitis, cheilitis, széklet inkontinencia, tónustalan anális záróizom, faecaloma*, gastrointestinalis fekély és 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*, hajleváltozások*, petechia, ecchymosis, bőrlézió, purpura, bőr terime*, psoriasis, hyperhidrosis, éjszakai izzadás, decubitus fekély [#] , acne*, hólyagok*, pigmentációs zavarok*
	ritka	bőrreakciók, Jessner-féle lymphocytás infiltratio, palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma, subcutan haemorrhagia, livedo reticularis, a bőr induratiója, papulák, fényérzékenységi reakciók, seborrhoea, hideg veríték, bőrbetegségek kmn., erythrosis, bőrfekély, köröm rendellenesség
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	nagyon gyakori	csont- és izomfájdalom*
	gyakori	izomgörcsök*, végtagfájdalom, 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	nem gyakori	vaginalis haemorrhagia, genitális fájdalom*, erectilis dysfunctio

Szervrendszerek	Gyakoriság	Mellékhatás
szervekkel és az emlőkkel 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*, fáradtságérzet, 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), többszervi elégtelenség, 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	testtömegcsökkenés
	nem gyakori	hyperbilirubinaemia*, kóros fehérje-értékek*, testtömeg-növekedés, kóros vérvizsgálati eredmények*, emelkedett C-reaktív protein-szint
	ritka	kóros vérgázértékek*, elektrokardiogram eltérések (beleértve: megnyúlt QT)*, kóros Nemzetközi Normalizációs Ráta (INR) érték*, csökkent gyomor pH-érték, fokozott thrombocytá-aggregáció, emelkedett troponin I-érték, vírusmeghatározás és szerológia*, kóros vizeletvizsgálati lelet*
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 = közelebbről meg nem határozott

* Egnél több preferált MedDRA kifejezés összevonva

A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások, indikációtól függetlenül.

Köpenysejtes lymphoma (MCL)

A bortezomib biztonságossági profilja 240 köpenysejtes lymphomában szenvedő, rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel és prednizzonnal kombinált, 1,3 mg/m²-es dózisban adott bortezomibbal (BR-CAP) kezelt betegnél, valamint 242 rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel, vinkrisztinnel és prednizzonnal [R-CHOP] kezelt betegnél viszonylag összhangban volt a myeloma multiplexes betegeknek megfigyelttel, az alább ismertetett fő különbségek kivételével. A kombinált kezelés (BR-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 részt vevő 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 hajleváltozások $\geq 5\%$ -kal nagyobb előfordulási gyakorisága.

Azok a gyógyszer okozta mellékhatások, melyeknek az előfordulási gyakorisága $\geq 1\%$, amelyeknek hasonló vagy nagyobb az előfordulási gyakorisága a BR-CAP karon, és legalább lehetséges vagy valószínű oki összefüggésben vannak a BR-CAP karon alkalmazott hatóanyagokkal, az alábbi, 8. táblázatban kerülnek felsorolásra. A táblázat azokat a BR-CAP karon azonosított, gyógyszer okozta mellékhatásokat is tartalmazza, amelyeknél a vizsgálatot végzők a myeloma multiplexben végzett vizsgálatokból származó korábbi adatok alapján legalább lehetségesnek vagy valószínűnek tartották a bortezomibbal való oki összefüggést.

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 ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); és nem ismert (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 BR-CAP-pal kezelt, köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeknél észlelt mellékhatások

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nagyon gyakori	pneumonia*
	Gyakori	sepsis (beleértve a septicus shockot is)*, herpes zoster-fertőzés (beleértve a disszemináltat és ophthalmicus is), herpes vírus fertőzés*, bakteriális fertőzések*, felső/alsó légúti fertőzés*, gombák okozta fertőzés*, herpes simplex-fertőzés*
	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	anafilaxiás reakció
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	csökkent étvágy
	Gyakori	hypokalaemia*, kóros vércukorszint*, hyponatraemia*, diabetes mellitus*, folyadékretenció
	Nem gyakori	tumorlízis-szindróma
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	alvászavarok és alvásproblémák*
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	vegetatív idegrendszeri egyensúlyzavar
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	látászavar*
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)

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
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 formát 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*, orális fekélyképződés*, hasi diszkomfortérzés, dysphagia, gastrointestinalis gyulladás*, hasi fájdalom (beleértve a gastrointestinalis és splenicus fájdalmat is)*, szájbetegség*
	Nem gyakori	colitis (beleértve a <i>Clostridium difficile</i> okozta 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	hajelváltozás*
	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 perifériás oedemát is), hidegrázás, reakció az injekció beadásának helyén*, rossz közérzet*
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	hyperbilirubinaemia*, kóros protein-vizsgálati eredmények*, testtömegcsökkenés, 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 B+M+P karon. A B+M+P kezelési csoportba tartozó betegek körében a herpes zoster-fertőzés 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 BR-CAP kar 240 betege közül 137-nél (57%). A herpes zoster-fertőzés előfordulási gyakorisága a BR-CAP kar betegeinél 10,7% volt azoknál a betegeknél, akiknél

nem alkalmaztak 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; R-CHOP) kapó betegek körében 0,8% (n = 2), míg a rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel és prednizzonnal kombinációban adott bortezomib (BR-CAP) kezelést kapó betegek körében 0,4% (n = 1) volt a végzetes kimenetelű HBV-fertőzés gyakorisága. A hepatitis B fertőzések teljes előfordulási gyakorisága a BR-CAP-pal vagy R-CHOP-pal kezelt betegeknél hasonló volt (0,8%, ill. 1,2%).

Perifériás neuropathia 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 szerint és a perifériás neuropathia miatt megszakított kezelések száma

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N = 239)	BDx (N = 239)	TDx (N = 126)	BTDX (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; BDx=bortezomib, dexametazon; TDx=talidomid, dexametazon; BTDX= bortezomib, talidomid, dexametazon; PN=perifériás neuropathia

Megjegyzés: a perifériás neuropathia magában foglalja a következő preferált kifejezéseket: perifériás neuropathia, perifériás motoros neuropathia, perifériás szenzoros neuropathia és polyneuropathia.

Köpenysejtes lymphoma

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

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

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

BR-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 BR-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 BR-CAP- és az R-CHOP-kezeléseket, a súlyos mellékhatások gyakorisága 68% volt a BR-CAP-, illetve 42% volt az R-CHOP-kezelést kapók körében.

A biztonságossági profil jelentős különbségei a bortezomib monoterápiaként intravénás illetve subcutan alkalmazásakor

A III. fázisú vizsgálatban a bortezomibot subcutan kapó betegeknél – az intravénás alkalmazáshoz viszonyítva – összességében 13%-kal kisebb volt a kezelés mellett előforduló, 3. vagy magasabb toxicitási fokú nemkívánatos reakciók incidenciája, és 5%-kal kisebb volt a bortezomib-kezelés abbahagyásának incidenciája. A hasmenés, gyomor-bélrendszeri és hasi fájdalom, legyengült állapotok, felső légúti fertőzések és perifériás neuropathiák összesített incidenciája 12-15%-kal kisebb volt a subcutan csoportban, mint az intravénás csoportban. Továbbá a 3. vagy magasabb súlyossági fokú perifériás neuropathiák előfordulási gyakorisága 10%-kal, a perifériás neuropathia miatti kezelés megszakítás előfordulási aránya 8%-kal volt alacsonyabb a subcutan csoportban az intravénás csoporthoz képest.

A betegek 6%-ánál fordult elő a subcutan alkalmazással szembeni helyi nemkívánatos reakció, többnyire bőrvörösség. Az esetek medián gyógyulási ideje 6 nap volt, és 2 betegnél volt szükség adagmódosításra. Két betegnél (1%) fordultak elő súlyos reakciók: 1 esetben viszketés, 1 esetben pedig bőrvörösség.

A kezelés melletti halálozás incidenciája 5% volt a subcutan kezelési csoportban, ill. 7% az intravénás kezelési csoportban. A betegség progressziója miatti halálozás incidenciája 18% volt a subcutan csoportban, ill. 9% az intravénás csoportban.

Myeloma multiplexben szenvedő, relapszusban lévő betegek ismételt kezelése

Egy vizsgálatban, amelyben 130 myeloma multiplexben szenvedő olyan relapszusban lévő betegnél alkalmazták újra a bortezomib-kezelést, akik korábban legalább részlegesen reagáltak a bortezomibot is tartalmazó kezelési protokoll szerinti kezelésre, a betegek legalább 25%-ánál a leggyakrabban előforduló, valamennyi súlyossági osztályban megfigyelt nemkívánatos hatások a következők voltak: thrombocytopenia (55%), neuropathia (40%), anaemia (37%), hasmenés (35%) és székrekedés (28%). Bármilyen súlyossági fokú perifériás neuropathiát a betegek 40%-ánál figyeltek meg, ill. ≥ 3 -as súlyossági fokú perifériás neuropathiát 8,5%-uknál.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a 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 hypotóniát és thrombocytopeniát okozott. Lásd az 5.3 pontban a preklinikai cardiovascularis biztonsági farmakológiai vizsgálatokról szóló fejezetet.

A bortezomib túlادagolás specifikus antidotuma nem ismert. Túlادagolás esetén a beteg vitális paramétereit monitorozni kell, és szükség esetén szupportív kezelést kell nyújtani a megfelelő vérnyomás (folyadékpótlás, vérnyomásemelő és/vagy inotrop hatású gyógyszerek 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 reakciót 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 jelsorozatot, ami végső soron a daganatsejt pusztulásához vezet.

A bortezomib nagyfokú szelektivitást mutat a proteaszóma iránt. 10 mikromoláris 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 nukleáris faktor kappa B (NF- κ B) aktivációt. A proteaszóma gátlása leállítja a sejtciklust és apoptosishoz vezet. Az NF- κ B egy transzkripció 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 esetében 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 tumorsejtekre, és hogy a daganatsejtek érzékenyebbek a proteaszóma-gátlás okozta proapoptotikus hatásokra, mint a normál sejtek. Több *in vivo* preklinikai tumormodellel, így myeloma multiplexben vizsgálva a bortezomib a tumor növekedésének redukciójához vezetett.

A bortezomib *in vitro*, *ex vivo* és állatkísérletes modelljeiből származó adatok arra utalnak, hogy a bortezomib fokozza az osteoblastok differenciálódását és aktivitását, valamint gátolja az osteoclast funkciót. Ezeket a hatásokat bortezomibbal kezelt, előrehaladott osteolyticus betegségben szenvedő, myeloma multiplexes betegekben is megfigyelték.

Klinikai hatásosság korábban nem kezelt myeloma multiplexben

Prospektív, III. fázisú, nemzetközi, randomizált (1:1), nyílt vizsgálatot (MMY-3002; VISTA) végeztek 682 betegnél annak megállapítására, hogy a korábban nem kezelt myeloma multiplexben szenvedő betegeknél a bortezomib (intravénásan alkalmazott 1,3 mg/m²) melfalánnal (9 mg/m²) és prednizzonnal (60 mg/m²) kombinációban javítja-e a progresszióig eltelt időt (TTP) melfalánnal (9 mg/m²) és prednizzonnal (60 mg/m²) összehasonlítva. A terápiát legfeljebb 9 ciklusig (kb. 54 hét) alkalmazták, és a betegség progressziója vagy elfogadhatatlan toxicitás esetén idő előtt leállították. A vizsgált 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 hemoglobinszint medián értéke 105 g/l, és a vérlemezkeszám medián értéke $221,5 \times 10^9/l$ volt. A ≤ 30 ml/perc kreatinin-clearance értéket mutató betegek aránya azonos volt (3% mindegyik terápiás karon).

Az előre meghatározott közbenső értékeléskor az elsődleges végpont, a progresszióig eltelt idő teljesült, és az M+P kar betegeinek B+M+P-terápiát ajánlottak fel. Az utánkövetés medián időtartama 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

B+M+P terápiás csoport javára a további kezelések ellenére is, melyek bortezomib-alapú kezelési protokoll szerinti kezeléseket is tartalmazhattak. A medián túlélés értéke összehasonlítva a B+M+P csoportban 56,4 hónap, míg az M+P kezelési csoportban 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	B + 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 időtartamának 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	

^aKaplan–Meier-becslés

^bA relatív hazárd becslése a béta-2-mikroglobulin, albumin és régió stratifikációs faktorokkal korrigált, Cox-féle arányos-kockázat modellen alapul. A BMP előnyét jelzi az 1-nél kisebb relatív hazárd.

^cA béta-2-mikroglobulin, albumin és régió stratifikációs faktorokkal korrigált rétegzett log-rank teszt névleges p-értéke.

^dA stratifikációs faktorokkal korrigált Cochran–Mantel–Haenszel khí-négyzet próbából származó válaszarány (teljes remisszió +részleges remisszió) p-értéke.

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

^fCR=Teljes remisszió, PR=Részleges remisszió. EBMT kritériumok.

^gMinden randomizált, szekretoros betegségben szenvedő beteg.

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

CI= Konfidenciaintervallum

Össejt-transzplantációra alkalmas betegek

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

Az IFM-2005-01 vizsgálatban bortezomib és dexametazon kombinációját (BDx, n = 240) hasonlították össze vinkrisztin-doxorubicin-dexametazon kombinációval (VDDx, n = 242). A BDx kezelési csoport betegei négy – egyenként 21 napig tartó – kezelési ciklus szerinti kezelésben részesültek, mindegyik tartalmazott bortezomibot (hetente kétszer iv. 1,3 mg/m² az 1., 4., 8. és 11. napon) és *per os* 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 össejt-beültetésben részesült 198 beteg (82%) a VDDx és 208 beteg (87%) a BDx csoportban. A betegek többsége egyetlen 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 BDx csoportban. A beadott kezelési ciklusok számának mediánja mindkét csoportban 4 volt.

A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja az indukció utáni válaszarány volt (CR+nCR). Statisztikailag szignifikáns különbség volt megfigyelhető a CR+nCR tekintetében a dexametazon-bortezomib kombináció 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	BDx	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 CR+nCR+VGPR+PR	37,5 (31,4 - 44,0)	23,1 (18,0 - 29,0)	1,98 (1,33 - 2,95); 0,001
% (95%-os CI)	79,6 (73,9 - 84,5)	74,4 (68,4 - 79,8)	1,34 (0,87 - 2,05); 0,179

CI=konfidenciaintervallum; CR=teljes remisszió; nCR=közel teljes remisszió; ITT=kezelt szándékozott; RR=válaszarány; B=bortezomib; BDx=bortezomib, dexametazon; VDDx=vinkrisztin, doxorubicin, dexametazon; VGPR=nagyon jó részleges remisszió; PR=részleges remisszió; HR=relatív hazárd; NE=nem becsülhető; OR=esélyhányados.

* Elsődleges végpont

^a Az OR a válaszarányokra 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 BDx csoportban és 52/242 [21%] a VDDx csoportban).

Megjegyzés: OR > 1 azt jelenti, hogy előnyösebb a B-tartalmú indukciós kombináció.

Az MMY-3010 vizsgálatban az indukciós kezelésként adott bortezomibot talidomiddal és dexametazonnal kombinációban [BTDx, n = 130] adva hasonlították össze a talidomid-dexametazonnal [TDx, n = 127]. A BTDx 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 kezelési szünet követ), dexametazont (*per os* 40 mg/nap az 1-4. és a 8-11. napokon) és talidomidot (*per os* 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.

Egyetlen egyszeres autológ őssejt-transzplantációban részesült 105 beteg (81%) a BTDx és 78 beteg (61%) a TDx csoportban. A betegek demográfiai és kiindulási kórkép-jellemzői hasonlóak voltak a két kezelési csoportban. A BTDx és a TDx csoportban az életkor medián értéke 57, ill. 56 év volt, 99%, ill. 98%-uk volt fehérbőrű, és 58%, ill. 54%-uk volt férfi. A BTDx 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 medián értéke is 6,0 volt mindkét kezelési csoportban.

A vizsgálat elsődleges hatékonysági végpontja az indukció utáni és a transzplantáció utáni válaszarány volt (CR+nCR). Statisztikailag szignifikáns különbség volt megfigyelhető a CR+nCR tekintetében 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	BTDx	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=konfidenciaintervallum; CR=teljes remisszió; nCR=közel teljes remisszió; ITT=kezelendő; RR=válaszarány; B=bortezomib; BTDx=bortezomib, talidomid, dexametazon; TDx=talidomid, dexametazon; PR = részleges remisszió; OR=esélyhányados

*Elsődleges végpont

^aaz OR a válaszarányokra a leggyakrabban használt Mantel–Haenszel-féle becslés szerinti esélyhányados alapján készült; p-értékek a Cochran–Mantel–Haenszel teszt szerint

Megjegyzés: OR > 1 azt jelenti, hogy előnyösebb a bortezomib-tartalmú indukciós kombináció

Klinikai hatásosság relapszusban lévő vagy refrakter myeloma multiplexben

Az intravénásan alkalmazott bortezomib-kezelés 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 kezelési vonal szerinti kezelésben részesültek. A másik egy II. fázisú, egykarú vizsgálat volt, melybe 202 refrakter vagy relapszusban lévő myeloma multiplexes beteget vontak be, akik korábban legalább 2 kezelési vonal szerinti 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 kezelési vonal szerint kezelt 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 karon lévő betegeknek – a betegség státuszától függetlenül – bortezomib-kezelést ajánlottak fel. A korai váltásnak köszönhetően a túlélő betegek utánkövetésének medián ideje 8,3 hónap volt. A bortezomib-kezelési karon mind a korábbi terápia iránt rezisztens, mind az arra reagáló betegek esetében a teljes 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 béta-2-mikroglobulin szintjétől függetlenül, valamennyi hatásosságot jellemző paraméter (a progresszióig eltelt idő, teljes túlélés, valamint a terápiára reagáló betegek aránya) a bortezomib-karon szignifikánsan javult.

A II. fázisú vizsgálatokban a refrakter betegek esetében a terápiás válasz mértékét független értékelő bizottság határozta meg, az EBMT (Európai Vér- és Csontvelő-transzplantációs Csoport) értékelési kritériumai alapján. A vizsgálatba bevont betegek túlélési idejének medián értéke 17 hónap (<1->36 hónap tartományban) volt. Ez a túlélési idő hosszabb volt, mint a konzultáló klinikai vizsgálók által egy hasonló populációban várt, átlagosan 6-9 hónapos túlélési idő. Multivariációs analízis alapján a terápiás válaszarány független volt a myeloma típusától, a teljesítmény státuszától, a 13-as kromoszóma deletiosztól vagy a korábbi kezelések számától és típusától. Azok a betegek, akik korábban 2-3 kezelési protokoll szerinti kezelést kaptak, 32%-ban (10/32) reagáltak a kezelésre, míg akik 7 kezelési protokoll szerinti kezelést kaptak, 31%-ban (21/67).

14. táblázat: A III. fázisú (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 vonalbeli kezelés		Korábban több mint egy vonalbeli kezelés		Korábban kettő vagy annál több vonalbeli kezelés
Az eltelt idővel összefüggő események	B n=333 ^a	Dex n=336 ^a	B n=132 ^a	Dex n=119 ^a	B n=200 ^a	Dex n=217 ^a	B n=202 ^a
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 (%)	B n=315 ^c	Dex n=312 ^c	B n=128	Dex n=110	B n=187	Dex n=202	B 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 medián értéke 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 Rétegzett 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 betegek a kezelés megkezdésekor kimutatható betegségben szenvedtek, és legalább 1 adag vizsgálati gyógyszert kaptak.

^d A stratifikációs faktorok vizsgálatára módosított Cochran–Mantel–Haenszel ká-négyzet 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 = Konfidenciaintervallum

B = bortezomib; Dex = dexametazon

CR: teljes remisszió, nCR: közel teljes remisszió,

PR: részleges remisszió, MR: a terápiára minimálisan reagált

A II. fázisú vizsgálatban részt vevő azon betegek, akiknél a bortezomib-monoterápia 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 ért el vagy mutatott javulót [MR (11%) vagy PR (7%)] terápiás választ a kombinációs kezelés mellett.

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. Ebben a vizsgálatban 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 intravénásan beadva. 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/mikroliter 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 eseményig eltelt idővel összefüggő hatásossági végpontjai konzekvens 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 utáni válaszarány 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 utáni válaszarány n (%)			
ORR (CR + PR)	38 (52)		76 (52)
p-érték ^a		0,0001	

	Bortezomib intravénás kar	Bortezomib subcutan kar
Értékelhető választ adó betegcsoport	n = 73	n = 145
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Kezelendő 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 választárány a subcutan karon legalább az intravénás kar választárányának a 60%-a marad – tartozó p-érték

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

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

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

^e A követési idő medián értéke 11,8 hónap

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

Egy III. fázisú, randomizált, párhuzamos csoportos, 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, Európai Vér- és Csontvelő-transzplantációs Csoport) kritériumainak felhasználásával.

A protokollban meghatározott időközi analízis (249 TTP esemény alapján) a vizsgálat hatékonyság miatti korai befejezéséhez vezetett. Az időközi analízis a TTP 45%-os kockázatcsökkenését 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, és 33,0 hónap (95%-os CI; 28,9 - 37,1 hónap) a bortezomib plusz pegilált liposzomális doxorubicin kombinált kezelést kapó betegeknek.

Bortezomib-dexametazon kombinált kezelés

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, dexametazon

bortezomib kombinációs kezelési 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. bortezomib-dexametazon kombináció) és az összehasonlító csoportban lévő betegeket (pl. bortezomib) a vizsgálatban résztvevők 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 szerint 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; $p = 0,008$) és a TTP (relatív hazard 0,385; 95%-os CI 0,212 - 0,698; $p = 0,001$) a bortezomib-dexametazon kombináció esetében javulást mutatott a bortezomib monoterápiához viszonyítva.

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a relapszáló myeloma multiplexes betegek újbóli bortezomibbal történő kezelésére vonatkozóan.

Az MMY-2036-os (RETRIEVE) vizsgálat, egy II. fázisú, egykarú, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amelyet úgy terveztek, hogy a megismételt bortezomib-kezelés hatásosságát és biztonságosságát állapítsák meg. 130 myeloma multiplexben szenvedő, olyan bortezomib tartalmú protokoll szerint kezelt (18 évnél idősebb) beteget 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 az utoljára tolerált $1,3 \text{ mg/m}^2$ ($n = 93$) vagy $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$ dózissal ($n = 37$) az 1., 4., 8. és 11. napokon, 3 hetenként, maximum 8 ciklusban, vagy monoterápiaként vagy dexametazonnal kombinációban, a szokásos kezelési protokollal összhangban. A dexametazont bortezomibbal kombinációban 83 beteg kapta az 1. ciklusban, és még további 11 beteg kapott dexametazont az ismételt bortezomib-kezelési ciklusok során.

Az elsődleges végpont a megismételt kezelésre adott – EBMT feltételek szerinti – igazoltan legjobb válasz volt. A 130 beteg megismételt kezelésre adott teljes legjobb válaszára (CR+PR) 38,5% (95%-os CI: 30,1 - 47,4) volt.

Klinikai hatásosság a korábban nem kezelt köpenysejtes lymphomában (MLC) szenvedő betegeknél

A LYM-3002 vizsgálat egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, ami a bortezomib, rituximab, ciklofoszfamid, doxorubicin és prednizon kombináció (BR-CAP; $n = 243$) hatásosságát és biztonságosságát hasonlította össze a rituximab, ciklofoszfamid, doxorubicin, vinkrisztin és prednizon (R-CHOP; $n = 244$) kombinációval, korábban nem kezelt, köpenysejtes lymphomában szenvedő, felnőtt betegeknél (II., III. vagy IV. stádium). A BR-CAP terápiás kar betegei bortezomibot ($1,3 \text{ mg/m}^2$; az 1., 4., 8., 11. napon, kezelési szünet a 12-21. napokon), 375 mg/m^2 iv. rituximabot az 1. napon; 750 mg/m^2 iv. ciklofoszfamidot az 1. napon; 50 mg/m^2 iv. doxorubicint az 1. napon és 100 mg/m^2 prednizont kaptak *per os* a 21 napos bortezomib kezelési ciklus 1. napjától az 5. napjáig. Azoknak a betegeknél, 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 végpontokhoz 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) aránya, 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%-ánál volt a nemzetközi prognosztikai index (International Prognostic Index - IPI) pontszáma ≥ 3 , és 76%-ának volt IV. stádiumú a betegsége. A kezelés időtartama (17 hét, medián érték) és a követés időtartama (40 hónap, medián érték) hasonló volt mindkét terápiás kar esetében. Mindkét terápiás kar betegei 6 ciklust kaptak (medián érték), és a BR-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 BR-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	BR-CAP	R-CHOP	
n: ITT betegek	243	244	
Progressziómentes túlélés (IRC)^a			
Események n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR ^b (95% CI)=0,63 (0,50 - 0,79) p-érték ^d < 0,001
Medián ^c (95% 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% 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% 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 rétegzett Cox-féle modellen alapul. Az < 1 relatív hazard a BR-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 rétegzett lograng-próbán alapul.

^e A rétegzett 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 (OR) a BR-CAP előnyét mutatja.

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

^g A p-érték a Cochran–Mantel–Haenszel-féle khí-négyszeg 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 által adott összes radiológiai CR+CRu+PR-t, tekintet nélkül a csontvelő és LDH szerinti véleményezésre.

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

A vizsgáló által megállapított PFS medián értéke 30,7 hónap volt a BR-CAP csoportban és 16,1 hónap volt az R-CHOP csoportban (relatív hazard [HR] = 0,51; p < 0,001). A BR-CAP terápiás csoport javára statisztikailag szignifikáns előnyt figyeltek meg a TTP (medián érték 30,5, ill. 16,0 hónap), TNT (medián érték 44,5, ill. 24,8 hónap) és a TFI (medián érték 40,6, ill. 20,5 hónap) esetén az R-CHOP terápiás csoporthoz képest. A teljes remisszió medián időtartama 42,1 hónap volt a BR-CAP csoportban és 18 hónap az R-CHOP csoportban. A teljes válaszadás időtartama 21,4 hónappal hosszabb volt a BR-CAP-csoportban (medián értéke 36,5 hónap, ill. 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 BR-CAP-csoportban, szemben az R-CHOP-csoportban észlelt 55,7 hónappal (HR = 0,66; p = 0,001). A két terápiás csoport között a teljes túlélésben megfigyelt végső medián különbség 35 hónap volt.

Könnyű láncú (AL) amyloidosisban szenvedő, korábban már kezelt betegek

A bortezomib biztonságosságának és hatásosságának megállapítására nyílt elrendezésű, nem randomizált, I./II. fázisú vizsgálatot végeztek könnyű láncú (AL) amyloidosisban szenvedő, korábban már kezelt betegeknél. A vizsgálat alatt nem figyeltek meg új biztonságossági aggályt, és a bortezomib különösen nem súlyosbította a célszervek károsodását (szív, vese és máj). Egy feltáró hatékonysági

analízisben a 49 értékelhető, a maximálisan megengedhető heti $1,6 \text{ mg/m}^2$ és hetente kétszer $1,3 \text{ mg/m}^2$ 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 gyermekek és serdülők 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 gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtt betegeknél értékelte a bortezomibnak egy több hatóanyagot tartalmazó, reindukciós kemoterápiához történő hozzáadásának aktivitását. Egy hatásos, több hatóanyagot tartalmazó, reindukciós kemoterápiás protokoll szerinti kezelést alkalmaztak 3 blokkban. A bortezomibot 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).

140 ALL-ás vagy LL-ás beteget vontak be, és értékelték a biztonságosság szempontjából. A medián életkor 10 év volt (szélsőértékek 1-26). Nem észleltek új biztonságossági aggályokat, amikor a bortezomibot a pre-B-sejtes akut lymphoblastos leukaemia standard gyermekgyógyászati kemoterápiája gerincét alkotó kezeléshez adták. Az alábbi mellékhatásokat (≥ 3 . fokozatú) észlelték magasabb előfordulási gyakorisággal a bortezomibot tartalmazó kezelési protokoll esetén, szemben a korábbi kontroll vizsgálatokkal, amelyekben a terápia 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 SGPT (ALAT)-szint (17% versus 8% a 2. blokkban), hypokalaemia (18% versus 6% az 1. blokkban és 21% versus 12% a 2. blokkban) és hyponatraemia (12% versus 5% az 1. blokkban és 4% versus 0 a 2. blokkban) esetén.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Bortezomib $1,0 \text{ mg/m}^2$ dózisé, intravénás bólusz adagolását követően a bortezomib első dózist követő átlagos, maximális plazmakoncentráció 57 ng/ml volt míg $1,3 \text{ mg/m}^2$ esetében ez az érték 112 ng/ml volt 11 myeloma multiplexben szenvedő és 50 ml/percnél nagyobb kreatinin-clearance-ű betegnél. A következő adagoknál a megfigyelt átlagos maximális plazmakoncentráció $67\text{-}106 \text{ ng/ml}$ között változott az $1,0 \text{ mg/m}^2$ -es, illetve $89\text{-}120 \text{ ng/ml}$ között az $1,3 \text{ mg/m}^2$ -es dózis esetén.

Myeloma multiplexben szenvedő ($n = 14$ az intravénás csoportban és $n = 17$ a subcutan csoportban) betegeknél adott $1,3 \text{ mg/m}^2$ dózisé intravénás bólusz vagy a subcutan injekciót követően az ismételt dózisé adagolás teljes szisztémás expozíciója ($\text{AUC}_{\text{utolsó}}$) azonos volt a subcutan, illetve intravénás

adagolás esetén. A subcutan alkalmazást követően a $c_{\max}$ értéke kisebb (20,4 ng/l) volt, mint az intravénás érték (223 ng/l). Az $AUC_{\text{utolsó}}$ geometriai átlag aránya 0,99 volt, 80,18% - 122,80% 90%-os konfidencia intervallumokkal.

Eloszlás

A bortezomib átlagos megoszlási térfogata (V_d) 1659-3294 l között változott egyszeri vagy ismételt, 1,0 mg/m² vagy 1,3 mg/m² dózisú, 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 mikrogramm/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 azt mutatták, hogy a bortezomib elsősorban oxidatíván metabolizálódik a citokróm P450 3A4, 2C19 és 1A2 izoenzimek útján. A fő metabolikus út a bórsav leválasztása két bórmentes metabolit képződésével, melyek hidroxilezéssel tovább bomlanak több metabolittá. A bórmentes bortezomib metabolitok inaktívak mint 26S proteaszóma gátlók.

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 teljes test-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, különböző fokú májkárosodásban szenvedő betegnél tanulmányozták.

A bortezomib adagra normalizált AUC értéke enyhe májkárosodásban nem különbözött a normál májfunkciójú betegektől. Azonban az adagra normalizált átlagos AUC értékek megközelítőleg 60%-kal emelkedtek a közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. Alacsonyabb kezdő adag ajánlott a közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, és 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 $\geq$ 60 ml/perc/1,73 m², n = 12), enyhe (CrCl = 40-59 ml/perc/1,73 m², n = 10), közepes fokú (CrCl = 20-39 ml/perc/1,73 m², n = 9) és súlyos (CrCl < 20 ml/perc/1,73 m², n = 3). Dializált betegek egy csoportját is (n = 8) bevonták a vizsgálatba, 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 gyermeknél és serdülőnél. 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 nem, nem voltak klinikailag jelentős hatással a bortezomib clearance-ére. A gyermekeknél és a serdülőknél a bortezomib testfelszínre korrigált clearance-e hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

Patkányon és nyúlön végzett teratológiai vizsgálatokban embryo-foetalis letalitás mutatkozott az anyára nézve toxikus dózisokban, de ennél kisebb adagok nem okoztak közvetlen embryo-foetalis toxicitást. Fertilitási vizsgálatokat nem végeztek, de az elvégzett általános toxicitási kísérletekben értékelték a reprodukív szöveteket. Hat hónapos patkányon végzett kísérletben mind a testisen, mind az ovariumon degeneratív hatásokat figyeltek meg. Ezért valószínűsíthető a bortezomib hím és nőstény egyedek fertilitására gyakorolt potenciális 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-atrófiát és a vérképző csontvelőben hipocellularitást, a szenzoros idegek axonjait érintő perifériás neuropathiát (majomban, egérben és kutyában figyelték meg) és a vesékben enyhe elváltozásokat eredményezett. A terápia megszakítását követően mindezen célszervek részleges vagy teljes felépülését tapasztalták.

Állatokon végzett kísérletek eredményei szerint, ha a bortezomib egyáltalán átjut a vér-agy gáton, az átjutás limitált mértékűnek tűnik, 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, hypotóniával és elhullással jár. A kutyánál jelentkező csökkent kardiális kontraktilitás és a hypotonia 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 (E421)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

2 év

Elkészített oldat

Az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitását 1 mg/ml-es és 2,5 mg/ml-es koncentrációk esetén, az eredeti injekciós üvegben tárolva, 25°C-on 96 órán át, 2-8°C-on pedig 8 napon át igazolták.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatot az elkészítés után azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásig az eltartási idő és a tárolási körülmények a felhasználó felelőssége. Az elkészített oldat alkalmazását megelőző teljes tárolási időtartam nem haladhatja meg a 96 órát (25°C-on történő tárolás esetén), illetve a 8 napot (2-8°C-on történő tárolás esetén).

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási hőmérsékletet.

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 Fresenius Kabi 2,5 mg por oldatos injekcióhoz

2,5 mg bortezomib szürke brómbutil gumidugóval és sárga lepattintható koronggal ellátott alumínium kupakkal lezárt, 10 ml-es, I. típusú átlátszó injekciós üvegben.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg por oldatos injekcióhoz

3,5 mg bortezomib szürke brómbutil gumidugóval és kék lepattintható koronggal ellátott alumínium kupakkal lezárt, 10 ml-es, I. típusú átlátszó injekciós üvegben.

Az injekciós üveg zsugorfóliázva (tálca nélkül) vagy borítóval ellátott tálcán helyezkedik el. 1 db egyszerhasználatos injekciós üveg egy dobozban.

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

Általános óvintézkedések

A bortezomib citotoxikus anyag, ezért a bortezomib kezelése és előkészítése során óvatossággal kell eljárni. Kesztyű és védőöltözet viselete ajánlott a bőrrel való érintkezés kivédésére és a felhasználó védelmére.

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

A bortezomib véletlen intrathecalis alkalmazása halálos kimenetelű eseteket eredményezett. Az elkészített Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg por oldatos injekcióhoz készítmény kizárólag intravénás alkalmazásra való. Az elkészített Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg és 3,5 mg por oldatos injekcióhoz készítmények intravénás vagy subcutan alkalmazásra valók. A bortezomibot tilos intrathecalisan adni.

Elkészítési utasítások

A bortezomib-injekciót kizárólag egészségügyi szakember készítheti el.

Intravénás injekció

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg por oldatos injekcióhoz

Minden 10 ml-es Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg por oldatos injekcióhoz üveg tartalmát 2,5 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióban kell óvatosan feloldani, amit egy megfelelő méretű fecskendő segítségével 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, és végleges pH-ja 4-7 között van.

Az elkészített oldatot alkalmazás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy lebegő részecskéket tartalmaz-e vagy elszíneződött-e. Elszíneződés vagy részecskék jelenléte esetén az elkészített oldatot meg kell semmisíteni.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg por oldatos injekcióhoz

Minden 10 ml-es Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg por oldatos injekcióhoz üveg tartalmát 3,5 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióban kell óvatosan feloldani, amit egy megfelelő méretű fecskendő segítségével 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, és végleges pH-ja 4-7 között van.

Az elkészített oldatot alkalmazás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy lebegő részecskéket tartalmaz-e vagy elszíneződött-e. Elszíneződés vagy részecskék jelenléte esetén az elkészített oldatot meg kell semmisíteni.

Subcutan injekció

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg por oldatos injekcióhoz

Minden 10 ml-es Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg por oldatos injekcióhoz üveg tartalmát 1,0 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os), nátrium-klorid oldatos injekcióban 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, és végleges pH-ja 4-7 között van.

Az elkészített oldatot alkalmazás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy lebegő részecskéket tartalmaz-e vagy elszíneződött-e. Elszíneződés vagy részecskék jelenléte esetén az elkészített oldatot meg kell semmisíteni.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg por oldatos injekcióhoz

Minden 10 ml-es Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg por oldatos injekcióhoz üveg tartalmát 1,4 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os), nátrium-klorid oldatos injekcióban 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, és végleges pH-ja 4-7 között van.

Az elkészített oldatot alkalmazás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy lebegő részecskéket tartalmaz-e vagy elszíneződött-e. Elszíneződés vagy részecskék jelenléte esetén az elkészített oldatot meg kell semmisíteni.

Megsemmisítés

A bortezomib-injekció kizárólag egyszeri alkalmazásra való.

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/19/1397/002
EU/1/19/1397/001

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. november 14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg,
Németország

vagy

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

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

Erre a készítményre a PSUR-okat 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. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai 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

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg por oldatos injekcióhoz
bortezomib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannit (E421)

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

por oldatos injekcióhoz
1 injekciós üveg

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag intravénás alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri felhasználásra.

Más módon alkalmazva halált okozhat.

Intravénás alkalmazásra: Adjon hozzá 1 ml 0,9%-os nátrium-klorid oldatot, 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

Kezelje óvatosan!

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**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1397/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**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:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

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

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg por oldatos injekcióhoz
bortezomib
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus
Más módon alkalmazva halált okozhat.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg por oldatos injekcióhoz
bortezomib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg bortezomibot tartalmaz (mannit-boronsavészter formájában) injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannit (E421)

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

por oldatos injekcióhoz
1 injekciós üveg

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag subcutan vagy intravénás alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri felhasználásra.

Más módon alkalmazva halált okozhat.

Subcutan alkalmazásra: adjon hozzá 1 ml 0,9%-os nátrium-klorid oldatot, hogy a végső koncentráció 2,5 mg/ml legyen.

Intravénás alkalmazásra: adjon hozzá 2,5 ml 0,9%-os nátrium-klorid oldatot, 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
Kezelje óvatosan!

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**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1397/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**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:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

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

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 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 SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2,5 mg

6. EGYB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus
Más módon alkalmazva halált okozhat.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg por oldatos injekcióhoz
bortezomib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannit (E421)

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

por oldatos injekcióhoz
1 injekciós üveg

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag subcutan vagy intravénás alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri felhasználásra.

Más módon alkalmazva halált okozhat.

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

Intravénás alkalmazásra: adjon hozzá 3,5 ml 0,9%-os nátrium-klorid oldatot, 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
Kezelje óvatosan!

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**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1397/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**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:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

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

Bortezomib Fresenius Kabi 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 SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

3,5 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus
Más módon alkalmazva halált okozhat.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Bortezomib Fresenius Kabi 1 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 erről 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 Fresenius Kabi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Bortezomib Fresenius Kabi alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Bortezomib Fresenius Kabi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Bortezomib Fresenius Kabi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

Ez a gyógyszer bortezomib hatóanyagot tartalmaz, mely egy úgynevezett „proteaszóma inhibitor”. A proteaszómák a sejtműködés és a sejtszaporodás szabályozásában játszanak fontos szerepet. Működésük gátlásával a bortezomib el tudja pusztítani a daganatsejteket.

A bortezomibot a csontvelő daganatos betegségeiben (mielóma multiplex) szenvedő 18 évesnél idősebb betegek kezelésére alkalmazzák:

- önmagában vagy a pegilált liposzómás doxorubicinnel, vagy dexametazonnal együtt olyan betegeknél, akiknek állapota rosszabbodott legalább egy korábbi terápiás kezelést követően, és akiknél a vér eredetű őssejt-átültetés sikertelen volt, vagy akik arra alkalmatlanok.
- melfalánnal és prednizonnal kombinációban olyan betegeknél, 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 dexametazonnal és talidomiddal kombinációban (indukciós kezelés), olyan betegeknél, akiknek a betegségét korábban nem kezelték.

A bortezomibot a köpenysejtes limfóma (egy, a nyirokcsomókat érintő rosszindulatú daganat) kezelésére alkalmazzák 18 éves vagy idősebb betegeknél, a rituximabnak, ciklofoszfamidnak, doxorubicinnel és prednizonnal nevezett gyógyszerekkel kombinálva, azoknál a betegeknél, akiknek a betegségét korábban még nem kezelték, és akik nem alkalmasak a vérből származó őssejtek átültetésére.

2. Tudnivalók a Bortezomib Fresenius Kabi alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Bortezomib Fresenius Kabi-t

- 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:

- ha alacsony a vörösvértest- vagy a fehérvérsejtszáma,
- ha vérzéssel kapcsolatos problémák állnak fenn Önnél és/vagy alacsony a vérlemezkeszám a vérében,
- ha hasmenés, székrekedés, hányinger vagy hányás áll fenn Önnél,
- ha ájulás, szédülés vagy kábultság fordult elő korábban Önnél,
- ha Ön vesebetegségben szenved,
- ha Ön közepesen súlyos vagy súlyos májbetegségben szenved,
- ha előfordult Önnél korábban a kezekben vagy a lábfejekben bizsergéssel, zsibbadással vagy fájdalommal járó idegbántalom (neuropátia),
- ha szívpanaszok vagy vérnyomással kapcsolatos problémák állnak fenn Önnél,
- ha légszomj vagy köhögés áll fenn Önnél,
- ha görcsrohamokat tapasztal,
- ha övsömörben szenved (helyi, beleértve a szemek körülit, vagy a szervezet egészére kiterjedőt),
- ha a tumorlízis-szindróma tüneteit tapasztalja, mint például az izomgörcsök, izomgyengeség, zavartság, látásvesztés vagy látászavar és légszomj,
- ha emlékezetkiesés, gondolkodási zavar, járási nehézség vagy látásvesztés áll fenn Önnél. Ezek az agy súlyos fertőzésének jelei lehetnek, és kezelőorvosa további vizsgálatokat és ellenőrzést javasolhat.

A bortezomib-kezelés előtt és alatt rendszeresen vérvizsgálatokat fognak végezni Önnél, hogy ellenőrizzék vérképét.

Ha Önnek köpenysejtes limfómája van, és a bortezomib mellett rituximabnak nevezett gyógyszert is kap, mondja el kezelőorvosának:

- ha Ön úgy gondolja, hogy fertőző májgyulladás (hepatitisz) van vagy volt valaha. Néhány esetben azoknál a betegeknél, akiknek hepatitisz B fertőzésük volt, ismételten fellángolhat a hepatitisz, ami végzetes kimenetelű is lehet. Ha Önnél már korábban előfordult hepatitisz B fertőzés, kezelőorvosa körültekintően ellenőrizni fogja Önnél az aktív hepatitisz B jeleit.

A bortezomib-kezelés elkezdése előtt Önnek el kell olvasnia minden olyan gyógyszer betegtájékoztatóját, amelyet a bortezomibbal együtt alkalmaz, hogy tájékozódjon ezekről a gyógyszerekről.

Amennyiben talidomidot is szed, fokozott körültekintés szükséges a terhességi tesztre, illetve a terhesség megelőzésére vonatkozó előírásokkal kapcsolatban (lásd a Terhesség és szoptatás c. fejezetet).

Gyermekek és serdülők

Ezt a gyógyszert nem szabad alkalmazni gyermekeknél és serdülőknél, mert nem ismert, hogy milyen hatással van rájuk.

Egyéb gyógyszerek és a Bortezomib Fresenius Kabi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen arról tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerek bármelyikét szedi:

- ketokonazol, amelyet gombás fertőzések kezelésére alkalmaznak;
- ritonavir, amelyet a HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak;
- rifampicin, egy antibiotikum, melyet bakteriális fertőzések kezelésére alkalmaznak;
- karbamazepin, fenitoin vagy fenobarbitál, melyeket epilepszia kezelésére alkalmaznak;
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*), melyet depresszió vagy egyéb betegségek kezelésére alkalmaznak;
- szájon át alkalmazott vércukorszint-csökkentő gyógyszerek.

Terhesség és szoptatás

Ezt a gyógyszert terhesség alatt nem szabad alkalmazni, csak ha feltétlenül szükséges.

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 a bortezomib alkalmazása alatt, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelés befejezését követően 5 hónapig. Beszéljen kezelőorvosával, ha a kezelés elkezdése előtt szeretné eltávolítani a hímivarsejtjeit.

A bortezomib-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 bortezomibot talidomiddal együtt adják, Önnek a talidomidra vonatkozó terhességmegelőző programot kell követnie (lásd a talidomid betegájékoztatóját).

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A bortezomib fáradtságot, szédülést, ájulást vagy homályos látást okozhat. Ha ezen mellékhatások bármelyikét észleli, ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen szerszámokat és gépeket. Amennyiben nem érzi ezeket a hatásokat, akkor is óvatosnak kell lennie.

3. Hogyan kell alkalmazni a Bortezomib Fresenius Kabi-t?

A bortezomib adagot testtömegének és magasságának (testfelszín) ismeretében kezelőorvosa fogja meghatározni. A bortezomib 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 az Ön alapbetegségei (pl. májbetegségek) függvényében.

Előrehaladott mielóma multiplex

Ha a bortezomibot önmagában adják, Ön 4 bortezomib adagot fog kapni intravénásan az 1., 4., 8. és 11. napon, melyet egy 10 napos szünet követ, amikor nem részesül kezelésben. Ez a 21 napos (3 hét) időszak egy kezelési ciklusnak felel meg. Ön legfeljebb 8 kezelési ciklust kaphat (24 hét).

Lehet, hogy a bortezomibot a pegilált liposzómás doxorubicinnel vagy dexametazonnal együtt adják Önnek.

Amikor a bortezomibot pegilált liposzómás doxorubicinnel adják együtt Önnek, a bortezomibot intravénásan, 21 napos kezelési ciklusnak megfelelően adják, és intravénás infúzióban 30 mg/m² pegilált liposzómás doxorubicint adnak a 21 napos bortezomib kezelési ciklus 4. napján, a bortezomib injekció után.

Legfeljebb 8 kezelési ciklust kaphat (24 hét).

Amikor a bortezomibot dexametazonnal adják együtt Önnek, a bortezomibot intravénásan, 21 napos kezelési ciklusnak megfelelően adják, és a dexametazont 20 mg-os adagban szájon át adják a 21 napos bortezomib kezelési ciklus 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. és 12. napján.

Legfeljebb 8 kezelési ciklust kaphat (24 hét).

Korábban nem kezelt mielóma multiplex

Ha korábban még nem kezelték mielóma multiplex betegségét és **Ön nem alkalmas** vér eredetű őssejt-átültetésre, Ön a bortezomibot intravénásan, két másik gyógyszerrel: melfalánnal és prednizonnal 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 bortezomibot hetente kétszer adják az 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. és 32. napon.
- Az 5-9. ciklusban a bortezomibot 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 őssejt-transzplantációra, akkor Ön úgynevezett indukciós kezelésként fog bortezomibot intravénásan kapni más gyógyszerekkel: dexametazonnal vagy dexametazonnal és talidomiddal együtt.

Amikor a bortezomibot dexametazonnal együtt adják, a bortezomibot intravénásan, 21 napos kezelési ciklusnak megfelelően adják, és a dexametazont 40 mg -os adagban, szájon át, a 21 napos bortezomib kezelési ciklus 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. és 11. napján kapja.

Ön 4 kezelési ciklust (12 hét) kap.

Amikor a bortezomibot talidomiddal és dexametazonnal együtt adják, a kezelési ciklus hossza 28 nap (4 hét).

40 mg dexametazont adnak szájon át a bortezomib 28 napos kezelési ciklus 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. és 11. napján, és a talidomidot napi 50 mg -os adagban, szájon át adják, legfeljebb az első ciklus 14. napjáig. Amennyiben Ön 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 legfeljebb 6 kezelési ciklust (24 hét) kaphat.

Korábban nem kezelt köpenysejtes limfóma

Ha Önt korábban még nem kezelték köpenysejtes limfóma miatt, akkor Ön intravénásan fog bortezomibot kapni, rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel és prednizonnal együtt.

A bortezomibot intravénásan adják az 1., 4., 8. és 11. napon, amit egy kezelés nélküli 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 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 terápiás ciklus 1., 2., 3., 4. és 5. napján 100 mg/m^2 prednizont is adnak szájon át.

Hogyan alkalmazzák a bortezomibot?

Ez a gyógyszer kizárólag intravénás alkalmazásra való. A bortezomibot olyan egészségügyi szakember fogja beadni, akinek a citotoxikus gyógyszerek alkalmazásában tapasztalata van. Beadás előtt a bortezomib port fel kell oldani. Ezt egy egészségügyi szakember fogja elvégezni. Az elkészített oldatot ezt követően egy vénába adják be injekcióban, gyorsan, 3-5 másodperc alatt.

Ha túl sok bortezomibot 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 Önt, az esetleges mellékhatások észlelése érdekében.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Némelyik mellékhatás súlyos lehet.

Ha Ön mielóma multiplex vagy köpenysejtes limfóma kezelésére kapja a bortezomibot, haladéktalanul közölje 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-kezelés nagyon gyakran okozhatja a vörösvértestek és fehérvérsejtek, valamint a vérlemezék számának csökkenését a vérben. Ezért a bortezomib-kezelés előtt és alatt rendszeresen vérvizsgálatokat fognak végezni Önnél, hogy ellenőrizzék vérszámát. Önnél előfordulhat:

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

Ha Önnek bortezomibot adnak a mielóma multiplex kezelésére, a lehetséges mellékhatásokat az alábbi felsorolás tartalmazza:

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

- érzékenység, zsibbadás, bizsergő, égő 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 (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- alacsony vérnyomás, felálláskor bekövetkező hirtelen vérnyomásesés, mely ájuláshoz vezethet;
- magas vérnyomás;
- csökkent veseműködés;
- fejfájás;
- általános betegségérzet, fájdalom, forgó jellegű szédülés, kábultság, gyengeségérzet vagy öntudatvesztés;
- hidegrázás;
- fertőzések, beleértve a tüdőgyulladást, légúti fertőzéseket, hörghurutot, gombás fertőzéseket, köpetürítéssel járó köhögést, influenza-szerű megbetegedést;
- övsömör (beleértve a szem körüli vagy testszerte szétszórtan megjelenő formákat);
- mellkasi fájdalom vagy légszomj erő kifejtéskor;
- bőrkiütés különböző típusai;
- bőrvizketés, csomók a bőrön, száraz bőr;
- az arc kipirulása, elpattant apró hajszálerek;
- a bőr kivörösödése;
- kiszáradás;
- gyomorégés, puffadás, böfögés, fokozott bélgázképződés, hasi fájdalom, a bélből vagy gyomorból eredő vérzés;
- a májműködés megváltozása;
- seb a szájban vagy ajakon, szájszárazság, a szájnyálkahártya kifeléelyesedése, torokfájdalom;
- a testtömeg 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,

- nyugalanság vagy izgatottság, az elmeállapot megváltozása, tájékozódási zavar;
- a test duzzanata, beleértve a szem körül és a test más részein.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- szívelégtelenség, szívroham, mellkasi fájdalom, mellkasi diszkomfort érzés, gyors vagy lassú szívverés;
- veseelégtelenség;
- vénagyulladás, vérrögök kialakulása a vénákban és a tüdőben;
- véralvadási problémák;
- keringési elégtelenség;
- szívburkokgyulladás vagy folyadékgyülem a szív körül;
- fertőzések, beleértve a húgyúti fertőzést, influenzát, herpesz vírus okozta fertőzést, fülfertőzést és a bőr alatti kötőszövet gyulladását (cellulitisz);
- véres széklet vagy nyálkahártya-vérzés, pl. szájüreg, hüvely;
- agyi érbetegségek;
- bénulás, görcsrohamok, elesés, mozgászavarok, rendellenes vagy megváltozott, vagy csökkent érzékelés (tapintás, hallás, ízlelés, szaglás), figyelemzavar, remegés, izomrángás;
- ízületi gyulladás, beleértve a kezujjak, a lábujjak és az állkapocs ízületeinek gyulladásait is;
- tüdőt érintő rendellenességek, amelyek megakadályozzák, hogy szervezete elég oxigénhez jusson. Ezek közé tartozik a légzési nehézség, a légszomj, a légszomj nyugalmi állapotban, a felszínes vagy nehézlégzés, amely légzésmegálláshoz vezethet, valamint zihálás;
- csuklás, beszédzavarok;
- megnövekedett vagy csökkent vizelettermelődés (vesekárosodás következtében), fájdalommal járó vizeletürítés, vér vagy fehérje jelenléte a vizeletben, folyadék-visszatartás;
- az öntudat megváltozott szintje, zavartság, az emlékezőképesség károsodása vagy elvesztése;
- túlérzékenység;
- halláskárosodás, sükettség vagy fülcsengés, kellemetlen érzés a fülben;
- kóros hormonszintek, amelyek befolyásolhatják a só és víz felszívódását;
- pajzsmirigy-túlműködés;
- a szervezet nem képes elegendő inzulin termelésére vagy az inzulin normális szintjeivel szembeni rezisztencia;
- szemirritáció vagy gyulladt szemek, túlzottan nedves szem, szemfájdalom, szemszárazság, szemfertőzések, duzzanat a szemhéjban (jégárpa), piros és duzzadt szemhéjak, váladékozó szem, látászavar, a szem bevérvése;
- nyirokcsomók duzzanata;
- ízületi vagy izommerevség, nehézségérzet, lágyékfájdalom;
- hajhullás és kóros hajszerkezet;
- allergiás reakciók;
- az injekció beadási 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), kellemetlen érzés a hasban vagy a nyelőcsőben, nyelési nehézség, vérhányás;
- bőrfertőzések;
- bakteriális és vírusfertőzések;
- fogfertőzés;
- hasnyálmirigy-gyulladás, az epevezeték elzáródása;
- a külső nemi szervek fájdalma, merevedési zavar;
- testtömeg-növekedés;
- szomjúság;
- májgyulladás;
- az injekció beadási helyével vagy az injekciós eszközzel kapcsolatos problémák;
- bőrreakciók és bőrbetegségek (amelyek súlyosak és akár életveszélyesek is lehetnek), bőrfekély;
- zúzódások, esések és sérülések;
- érgyulladás vagy vérzés, ami a bőrön kicsi, vörös vagy bíborszínű pontoktól (általában a lábon)

a bőr alatt vagy szövetekben megjelenő véraláfutásra hasonlító foltokig terjedő rendellenességként jelentkezhet;

- jóindulatú ciszták;
- súlyos, visszafordítható agyi állapotok, beleértve a görcsöket, magas vérnyomást, fejfájást, fáradtságot, zavartságot, vakságot vagy más látásproblémákat.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- szívproblémák, beleértve a szívrohamot, mellkasi szorító érzést (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;
- a szem és a bőr sárga elszíneződése (sárgaság);
- súlyos allergiás reakció (anafilaxiás sokk), melynek jelei a következők lehetnek: nehézlégzés, mellkasi fájdalom vagy mellkasi szorító érzés, 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;
- hüvelyi folyás;
- a külső nemi szervek duzzanata;
- megszűnt alkoholtűrő-képesség;
- testtömegcsökkenés;
- fokozott étvágy;
- sipoly;
- ízületi folyadékgyülem;
- ciszták az ízületi hártában;
- törések;
- izomrostok szétesése, mely egyéb szövődményekhez vezet;
- májduzzanat, vérzés a májból;
- vesedaganat;
- a bőr pikkelysömör (pszoriázis)-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 szexuális vágy;
- nyáladás;
- kidülledt szemek;
- fényérzékenység;
- gyors légzés;
- végbélfájdalom;
- epekövek;
- sérv;
- sérülések,
- törékeny vagy gyenge körmök;
- kóros fehérje-felhalmozódás az Ön életfontosságú szerveiben;
- kóma;

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

Ha Önnek más gyógyszerekkel együtt bortezomibot adnak köpenysejtes limfóma kezelésére, a lehetséges mellékhatásokat az alábbi felsorolás tartalmazza:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több, mint 1 beteget érinthet)

- 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 (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- övsömör (körülírt, beleértve a szemek körül is, vagy a szervezet egészére terjedő);
- herpeszvírus-fertőzések;
- baktérium- és vírusfertőzések;
- légúti fertőzések, hörghurut, köpetürítéssel járó köhögés, influenzaszerű betegség;
- gombás fertőzések;
- túlérzékenység (allergiás reakció);
- a szervezet nem képes elegendő mennyiségű inzulin termelésére, vagy az inzulin normális szintje nem elegendő a megfelelő hatás kiváltásához (rezisztencia);
- folyadékfelhalmozódás;
- alvászavar vagy alvásproblémák;
- tudatvesztés;
- megváltozott tudatszint, zavartság;
- szédülés;
- emelkedett szívverésszám, magas vérnyomás, verejtékezés;
- kóros látás, homályos látás;
- szívégtelenség, szívroham, mellkasi fájdalom, mellkasi diszkomfort érzés, emelkedett vagy csökkent szívverésszám;
- magas vagy alacsony vérnyomás;
- felálláskor jelentkező hirtelen vérnyomásesés, ami ájuláshoz vezethet;
- mozgáskor jelentkező légszomj;
- köhögés;
- csuklás;
- fülcsengés, kellemetlen érzés a fülben;
- bélvérzés vagy gyomorvérzés;
- gyomorégés;
- hasi fájdalom, puffadás;
- nyelési nehézség;
- 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;
- hidegrázás;
- az injekció beadási helyén kialakuló vörösség és fájdalom;
- általános betegségérzet;
- testtömegcsökkenés;
- testtömeg-növekedés.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- májgyulladás;
- súlyos allergiás reakció (anafilaxiás reakció) tünetei, amelyek közé tartozhat a nehézlégzés, a mellkasi fájdalom vagy mellkasi szorító érzés és/vagy a szédülés/ájulásérzés, az erős bőrviszketés, a kiemelkedő duzzanatok a bőrön, az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a garat feldagadása, ami nyelési nehézséget okozhat, ájulás;
- mozgászavarok, bénulás, izomrángás;
- 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, nehezzé váló légzés vagy a légzés leállása, a zihálás;
- vérrögök a tüdőben;
- a szemek és a bőr sárgás elszíneződése (sárgaság),
- duzzanat a szemhéjban (jégárpa), piros és duzzadt szemhéjak.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

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

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. 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 Fresenius Kabi-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási hőmérsékletet. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Az elkészített 1 mg/ml-es koncentrációjú oldat kémiai és fizikai stabilitását az eredeti injekciós üvegben tárolva, 25°C-on 96 órán át, 2-8°C-on pedig 8 napon át igazolták.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatot az elkészítés után azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásig az eltartási idő és a tárolási körülmények a

felhasználó felelőssége. Az elkészített oldat alkalmazását megelőző teljes tárolási időtartam nem haladhatja meg a 96 órát (25°C-on történő tárolás esetén), illetve a 8 napot (2-8°C-on történő tárolás esetén).

A bortezomib injekció kizárólag egyszeri alkalmazásra való.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírásoknak megfelelően kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Bortezomib Fresenius Kabi?

- A készítmény hatóanyaga a bortezomib. 1 mg bortezomibot tartalmaz (mannit-boronsav-észter formájában) injekciós üvegenként. Elkészítés után az intravénás beadásra szánt injekciós oldat 1 mg bortezomibot tartalmaz milliliterenként.
- Egyéb összetevő: mannit (E421).

Milyen a Bortezomib Fresenius Kabi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Bortezomib Fresenius Kabi por oldatos injekcióhoz fehér-törtfehér liofilizált korong vagy por.

A Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg por oldatos injekcióhoz készítmény 1 mg bortezomibot tartalmaz szürke brómbutil gumidugóval és zöld lepattintható koronggal ellátott alumínium kupakkal lezárt, 5 ml-es, I. típusú átlátszó injekciós üvegben.

Az injekciós üveg zsugorfóliázva (tálca nélkül) vagy borítóval ellátott tálcán helyezkedik el. 1 db egyszerhasználatos injekciós üveg egy dobozban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg,
Németország

vagy

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjához.

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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

<----->

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

1. ELKÉSZÍTÉS INTRAVÉNÁS ALKALMAZÁSRA

Figyelem: a Bortezomib Fresenius Kabi citotoxikus anyag. Ezért a kezelés és elkészítés során fokozott óvatossággal kell eljárni. Kesztyű és védőöltözet viselete ajánlott a bőrrel való érintkezés kivédésére.

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

- 1.1 Az 1 mg-os injekciós üveg tartalmának beadás előtti elkészítése:** a Bortezomib Fresenius Kabi port tartalmazó injekciós üveg tartalmához **óvatosan adjon 1 ml** steril, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót egy megfelelő méretű fecskendővel 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 között 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 meg kell semmisíteni. Bizonyosodjon meg arról, hogy az **intravénás** alkalmazáskor a megfelelő adagot alkalmazzák (1 mg/ml).

- 1.3** Az elkészített 1 mg/ml-es koncentrációjú oldat kémiai és fizikai stabilitását az eredeti injekciós üvegben tárolva, 25°C-on 96 órán át, 2-8°C-on pedig 8 napon át igazolták.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatot az elkészítés után azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásig az eltartási idő és a tárolási körülmények a felhasználó felelőssége. Az elkészített oldat alkalmazását megelőző teljes tárolási időtartam nem haladhatja meg a 96 órát (25°C-on történő tárolás esetén), illetve a 8 napot (2-8°C-on történő tárolás esetén).

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 intravénás bólusz injekció formájában kell beadni vénába.
- A perifériás vagy intravénás kanült steril, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal kell átöblíteni.

A Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg por oldatos injekcióhoz KIZÁRÓLAG INTRAVÉNÁS ALKALMAZÁSRA VALÓ. Nem adható más módokon. Intratekális alkalmazása halált okozott.

3. MEGSEMISÍTÉS

Az injekciós üveg kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál, a megmaradt oldatot meg kell semmisíteni.

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

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg por oldatos injekcióhoz Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg por oldatos injekcióhoz bortezomib

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

Ez a gyógyszer bortezomib hatóanyagot tartalmaz, mely egy úgynevezett „proteaszóma inhibitor”. A proteaszómák a sejtműködés és a sejtszaporodás szabályozásában játszanak fontos szerepet. Működésük gátlásával a bortezomib el tudja pusztítani a daganatsejteket.

A bortezomibot a csontvelő daganatos betegségeiben (mielóma multiplex) szenvedő 18 évesnél idősebb betegek kezelésére alkalmazzák:

- önmagában vagy a pegilált liposzómás doxorubicinnel, vagy dexametazonnal együtt olyan betegeknél, akiknek állapota rosszabbodott legalább egy korábbi terápiás kezelést követően, és akiknél a vér eredetű őssejt-átültetés sikertelen volt, vagy akik arra alkalmatlanok.
- melfalánnal és prednizonnal kombinációban olyan betegeknél, 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 dexametazonnal és talidomiddal kombinációban (indukciós kezelés), olyan betegeknél, akiknek a betegségét korábban nem kezelték.

A bortezomibot a köpenysejtes limfóma (egy, a nyirokcsomókat érintő rosszindulatú daganat) kezelésére alkalmazzák 18 éves vagy idősebb betegeknél, a rituximabnak, ciklofoszfamidnak, doxorubicinnel és prednizonnal nevezett gyógyszerekkel kombinálva, azoknál a betegeknél, akiknek a betegségét korábban még nem kezelték, és akik nem alkalmasak a vérből származó őssejt átültetésére.

2. Tudnivalók a Bortezomib Fresenius Kabi alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Bortezomib Fresenius Kabi-t

- 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:

- ha alacsony vörösvértest- vagy fehérvérsejtszáma,
- ha vérzéssel kapcsolatos problémák állnak fenn Önnél és/vagy alacsony a vérlemezkeszám a vérében,
- ha hasmenés, székrekedés, hányinger vagy hányás áll fenn Önnél,
- ha ájulás, szédülés vagy kábultság fordult elő korábban Önnél,
- ha Ön vesebetegségben szenved,
- ha Ön közepesen súlyos vagy súlyos májbetegségben szenved,
- ha előfordult Önnél korábban a kezekben vagy a lábfejekben bizsergéssel, zsibbadással vagy fájdalommal járó idegbántalom (neuropátia),
- ha szívpanaszok vagy vérnyomással kapcsolatos problémák állnak fenn Önnél,
- ha légszomj vagy köhögés áll fenn Önnél,
- ha görcsrohamokat tapasztal,
- ha övsömörben szenved (helyi, beleértve a szemek körülit, vagy a szervezet egészére kiterjedőt),
- ha a tumorlízis-szindróma tüneteit tapasztalja, mint például az izomgörcsök, izomgyengeség, zavartság, látásvesztés vagy látászavar és légszomj,
- ha emlékezetkiesés, gondolkodási zavar, járási nehézség vagy látásvesztés áll fenn Önnél. Ezek az agy súlyos fertőzésének jelei lehetnek, és kezelőorvosa további vizsgálatokat és ellenőrzést javasolhat.

A bortezomib-kezelés előtt és alatt rendszeresen vérvizsgálatokat fognak végezni Önnél, hogy ellenőrizzék vérképét.

Ha Önnél köpenysejtes limfómája van, és a bortezomib mellett rituximabnak nevezett gyógyszert is kap, mondja el kezelőorvosának:

- ha Ön úgy gondolja, hogy fertőző májgyulladás (hepatitisz) van vagy volt valaha. Néhány esetben azoknál a betegeknél, akiknek hepatitisz B fertőzésük volt, ismételten fellángolhat a hepatitisz, ami végzetes kimenetelű is lehet. Ha Önnél már korábban előfordult hepatitisz B fertőzés, kezelőorvosa körültekintően ellenőrizni fogja Önnél az aktív hepatitisz B jeleit.

A bortezomib-kezelés elkezdése előtt Önnel el kell olvasnia minden olyan gyógyszer betegtájékoztatóját, amelyet a bortezomibbal együtt alkalmaz, hogy tájékozódjon ezekről a gyógyszerekről.

Amennyiben talidomidot is szed, fokozott körültekintés szükséges a terhességi tesztre, illetve a terhesség megelőzésére vonatkozó előírásokkal kapcsolatban (lásd a Terhesség és szoptatás c. fejezetet).

Gyermekek és serdülők

Ezt a gyógyszert nem szabad alkalmazni gyermekeknél és serdülőknél, mert nem ismert, hogy milyen hatással van rájuk.

Egyéb gyógyszerek és a Bortezomib Fresenius Kabi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen arról tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerek bármelyikét szedi:

- ketokonazol, amelyet gombás fertőzések kezelésére alkalmaznak;
- ritonavir, amelyet a HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak;

- rifampicin, egy antibiotikum, melyet bakteriális fertőzések kezelésére alkalmaznak;
- karbamazepin, fenitoin vagy fenobarbitál, melyeket epilepszia kezelésére alkalmaznak;
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*), melyet depresszió vagy egyéb betegségek kezelésére alkalmaznak;
- szájon át alkalmazott vércukorszint-csökkentő gyógyszerek.

Terhesség és szoptatás

Ezt a gyógyszert terhesség alatt nem szabad alkalmazni, csak ha feltétlenül szükséges.

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 a bortezomib alkalmazása alatt, 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-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 bortezomibot talidomiddal együtt adják, Önnek a talidomidra vonatkozó terhességmegelőző programot kell követnie (lásd a talidomid betegájékoztatóját).

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A bortezomib fáradtságot, szédülést, ájulást vagy homályos látást okozhat. Ha ezen mellékhatások bármelyikét észleli, ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen szerszámokat és gépeket. Amennyiben nem érzi ezeket a hatásokat, akkor is óvatosnak kell lennie.

3. Hogyan kell alkalmazni a Bortezomib Fresenius Kabi-t?

A bortezomib adagot testtömegének és magasságának (testfelszín) ismeretében kezelőorvosa fogja meghatározni. A bortezomib 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 az Ön alapbetegségei (pl. májbetegségek) függvényében.

Előrehaladott mielóma multiplex

Ha a bortezomibot önmagában adják, Ön 4 bortezomib adagot fog kapni intravénásan vagy szubkután (a bőr alá) az 1., 4., 8. és 11. napon, melyet egy 10 napos szünet követ, amikor nem részesül kezelésben. Ez a 21 napos (3 hét) időszak egy kezelési ciklusnak felel meg. Ön legfeljebb 8 kezelési ciklust kaphat (24 hét).

Lehet, hogy a bortezomibot a pegilált liposzómás doxorubicinnel vagy dexametazonnal együtt adják Önnek.

Amikor a bortezomibot pegilált liposzómás doxorubicinnel adják együtt Önnek, a bortezomibot intravénásan, illetve szubkután (a bőr alá) 21 napos kezelési ciklusnak megfelelően adják, és intravénás infúzióban 30 mg/m² pegilált liposzómás doxorubicint adnak a 21 napos bortezomib kezelési ciklus 4. napján, a bortezomib injekció után. Legfeljebb 8 kezelési ciklust kaphat (24 hét).

Amikor a bortezomibot dexametazonnal adják együtt Önnek, a bortezomibot 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 kezelési ciklus 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. és 12. napján. Legfeljebb 8 kezelési ciklust kaphat (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 bortezomibot két másik gyógyszerrel: melfalánnal és prednizzonnal 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 bortezomibot hetente kétszer adják az 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. és 32. napon.
- Az 5-9. ciklusban a bortezomibot 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 bortezomibot intravénásan vagy szubkután (a bőr alá) kapni más gyógyszerekkel: dexametazonnal vagy dexametazonnal és talidomiddal együtt.

Amikor a bortezomibot dexametazonnal együtt adják, a bortezomibot 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 kezelési ciklus 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. és 11. napján kapja.

Ön 4 kezelési ciklust (12 hét) kap.

Amikor a bortezomibot talidomiddal és dexametazonnal együtt adják, a kezelési ciklus hossza 28 nap (4 hét).

40 mg dexametazont adnak szájon át a bortezomib 28 napos kezelési ciklus 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. és 11. napján, és a talidomidot napi 50 mg-os adagban, szájon át adják, legfeljebb az első ciklus 14. napjáig. Amennyiben Ön 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 legfeljebb 6 kezelési ciklust (24 hét) kaphat.

Korábban nem kezelt köpenysejtes limfóma

Ha Önt korábban még nem kezelték köpenysejtes limfóma miatt, akkor Ön intravénásan vagy szubkután (a bőr alá) fog bortezomibot kapni, rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel és prednizzonnal együtt.

A bortezomibot intravénásan vagy szubkután (a bőr alá) adják az 1., 4., 8. és 11. napon, amit egy kezelés nélküli 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 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 terápiás ciklus 1., 2., 3., 4. és 5. napján 100 mg/m^2 prednizont is adnak szájon át.

Hogyan alkalmazzák a bortezomibot?

Ez a gyógyszer intravénás vagy szubkután (bőr alá) alkalmazásra való. A bortezomibot olyan egészségügyi szakember fogja beadni, akinek a citotoxikus gyógyszerek alkalmazásában tapasztalata van.

Beadás előtt a bortezomib port fel kell oldani. Ezt egy egészségügyi szakember fogja elvégezni. Az elkészített oldatot ezt követően vagy a vénájába, vagy a bőre alá adják be injekcióban. A vénába adott injekció gyors, 3-5 másodpercet vesz igénybe. A bőr alá beadás vagy a comb, vagy a has területén történik.

Ha túl sok bortezomibot 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 Önt, az esetleges mellékhatások észlelése érdekében.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Némelyik mellékhatás súlyos lehet.

Ha Ön mielóma multiplex vagy köpenysejtes limfóma kezelésére kapja a bortezomibot, haladéktalanul közölje 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-kezelés nagyon gyakran okozhatja a vörösvértestek és fehérvérsejtek, valamint a vérlemezék számának csökkenését a vérben. Ezért a bortezomib-kezelés előtt és alatt rendszeresen vörvizekvizsgálatokat fognak végezni Önnél, hogy ellenőrizzék vérszámát. Önnél előfordulhat:

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

Ha Önnek bortezomibot adnak a mielóma multiplex kezelésére, a lehetséges mellékhatásokat az alábbi felsorolás tartalmazza:

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

- érzékenység, zsibbadás, bizsergő, égő 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 (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- alacsony vérnyomás, felálláskor bekövetkező hirtelen vérnyomásesés, mely ájuláshoz vezethet;
- magas vérnyomás;
- csökkent veseműködés;
- fejfájás;
- általános betegségérzet, fájdalom, forgó jellegű szédülés, kábultság, gyengeségérzet vagy öntudatvesztés;
- hidegrázás;
- fertőzések, beleértve a tüdőgyulladást, légúti fertőzéseket, hörghurutot, gombás fertőzéseket, köpetürítéssel járó köhögést, influenza-szerű megbetegedést;
- övsömör (beleértve a szem körüli 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, puffadság, böfögés, fokozott bélgázképződés, hasi fájdalom, a bélből vagy gyomorból eredő vérzés;
- a májműködés megváltozása;
- seb a szájban vagy ajakon, szájszárazság, a szájnyálkahártya kifeléelyesedése, torokfájdalom;
- a testtömeg 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 (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- szívelégtelenség, szívroham, mellkasi fájdalom, mellkasi diszkomfort érzés, gyors vagy lassú szívverés;
- veseelégtelenség;
- vénagyulladás, vérrögök kialakulása a vénákban és a tüdőben;
- véralvadási problémák;
- keringési elégtelenség;
- szívburokgyulladás vagy folyadékgyülem a szív körül;
- fertőzések, beleértve a húgyúti fertőzést, influenzát, herpesz vírus okozta fertőzést, fülfertőzést és a bőr alatti kötőszövet gyulladását (cellulitisz);
- véres széklet vagy nyálkahártya-vérzés, pl. szájüreg, hüvely;
- agyi érbetegségek;
- bénulás, görcsrohamok, elesés, mozgászavarok, rendellenes vagy megváltozott, vagy csökkent érzékelés (tapintás, hallás, ízlelés, szaglás), figyelemzavar, remegés, izomrángás;
- ízületi gyulladás, beleértve a kezujjak, a lábujjak és az állkapocs ízületeinek gyulladásait is;
- tüdőt érintő rendellenességek, amelyek megakadályozzák, hogy szervezete elég oxigénhez jusson. Ezek közé tartozik a légzési nehézség, a légszomj, a légszomj nyugalmi állapotban, a felszínes vagy nehézlégzés, amely légzésmegálláshoz vezethet, valamint zihálás;
- csuklás, beszédzavarok;
- megnövekedett vagy csökkent vizelettermelődés (vesekárosodás következtében), fájdalommal járó vizeletürítés, vér vagy fehérje jelenléte a vizeletben, folyadék-visszatartás;
- az öntudat megváltozott szintje, zavartság, az emlékezőképesség károsodása vagy elvesztése;
- túlérzékenység;
- halláskárosodás, sükettség vagy fülcsengés, kellemetlen érzés a fülben;
- kóros hormonszintek, amelyek befolyásolhatják a só és víz felszívódását;
- pajzsmirigy-túlműködés;
- a szervezet nem képes elegendő inzulin termelésére vagy az inzulin normális szintjeivel szembeni rezisztencia;
- szemirritáció vagy gyulladt szemek, túlzottan nedves szem, szemfájdalom, szemszárazság, szemfertőzések, duzzanat a szemhéjban (jégárpa), piros és duzzadt szemhéjak, váladékozó szem, látászavar, a szem bevérvése;
- nyirokcsomók duzzanata;
- ízületi vagy izommerevség, nehézségérzet, lágyékfájdalom;
- hajhullás és kóros hajszerkezet;
- allergiás reakciók;
- az injekció beadási 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), kellemetlen érzés a hasban vagy a nyelőcsőben, nyelési nehézség, vérhányás;
- bőrfertőzések;
- bakteriális és vírusfertőzések;

- fogfertőzés;
- hasnyálmirigy-gyulladás, az epevezeték elzáródása;
- a külső nemi szervek fájdalma, merevedési zavar;
- testtömeg-növekedés;
- szomjúság;
- májgyulladás;
- az injekció beadási helyével vagy az injekciós eszközzel kapcsolatos problémák;
- bőrreakciók és bőrbetegségek (amelyek súlyosak és akár életveszélyesek is lehetnek), bőrfekély;
- zúzódások, esések és sérülések;
- érgyulladás vagy vérzés, ami a bőrön kicsi, vörös vagy bíborszínű pontoktól (általában a lábon) a bőr alatt vagy szövetekben megjelenő véraláfutásra hasonlító foltokig terjedő rendellenességként jelentkezhet;
- jóindulatú ciszták;
- súlyos, visszafordítható agyi állapotok, beleértve a görcsöket, magas vérnyomást, fejfájást, fáradtságot, zavartságot, vakságot vagy más látásproblémákat.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- szívproblémák, beleértve a szívrohamot, mellkasi szorító érzést (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;
- a szem és a bőr sárga elszíneződése (sárgaság);
- súlyos allergiás reakció (anafilaxiás sokk), melynek jelei a következők lehetnek: nehézlégzés, mellkasi fájdalom vagy mellkasi szorító érzés, 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;
- hüvelyi folyás;
- a külső nemi szervek duzzanata;
- megszűnt alkoholtűrő-képesség;
- testtömegcsökkenés;
- fokozott étvágy;
- sipoly;
- ízületi folyadékgyülem;
- ciszták az ízületi hártában;
- törések;
- izomrostok szétesése, mely egyéb szövődményekhez vezet;
- májduzzanat, vérzés a májból;
- vesedaganat;
- a bőr pikkelysömör (pszoriázis)-szerű állapota;
- bőrrák;
- bőrszápadtság;
- 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 szexuális vágy;
- nyáladzás;

- kidülledt szemek;
- fényérzékenység;
- gyors légzés;
- végbélfájdalom;
- epekövek;
- sérv;
- sérülések,
- törékeny vagy gyenge körmök;
- kóros fehérje-felhalmozódás az Ön életfontosságú szerveiben;
- kóma;
- bélfekély;
- több szervet érintő elégtelenség;
- halál.

Ha Önnek más gyógyszerekkel együtt bortezomibot adnak köpenysejtes limfóma kezelésére, a lehetséges mellékhatásokat az alábbi felsorolás tartalmazza:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több, mint 1 beteget érinthet)

- 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;
- szájjüregi fekélyek;
- székrekedés;
- izomfájdalom, csontfájdalom;
- hajhullás és kóros hajszerkezet;
- fáradtság, gyengeségérzés;
- láz.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- övsömör (körülrít, beleértve a szemek körülit is, vagy a szervezet egészére terjedő);
- herpeszvírus-fertőzések;
- baktérium- és vírusfertőzések;
- légúti fertőzések, hörghurut, köpetürítéssel járó köhögés, influenzaszerű betegség;
- gombás fertőzések;
- túlérzékenység (allergiás reakció);
- a szervezet nem képes elegendő mennyiségű inzulin termelésére, vagy az inzulin normális szintje nem elegendő a megfelelő hatás kiváltásához (rezisztencia);
- folyadékfelhalmozódás;
- alvászavar vagy alvásproblémák;
- tudatvesztés;
- megváltozott tudatszint, zavartság;
- szédülés;
- emelkedett szívverésszám, magas vérnyomás, verejtékezés;
- kóros látás, homályos látás;
- szívégtelenség, szívroham, mellkasi fájdalom, mellkasi diszkomfort érzés, emelkedett vagy csökkent szívverésszám;
- magas vagy alacsony vérnyomás;
- felálláskor jelentkező hirtelen vérnyomáscsökkenés, ami ájuláshoz vezethet;
- mozgáskor jelentkező légszomj;
- köhögés;
- csuklás;

- fülszengés, kellemetlen érzés a fülben;
- bélvérzés vagy gyomorvérzés;
- gyomorfégés;
- hasi fájdalom, puffadás;
- nyelési nehézség;
- 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;
- hidegrázás;
- az injekció beadási helyén kialakuló vörösség és fájdalom;
- általános betegségérzet;
- testtömegcsökkenés;
- testtömeg-növekedés.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- májgyulladás;
- súlyos allergiás reakció (anafilaxiás reakció) tünetei, amelyek közé tartozhat a nehézlégzés, a mellkasi fájdalom vagy mellkasi szorító érzés és/vagy a szédülés/ájulásérzés, az erős bőrviszketés, a kiemelkedő duzzanatok a bőrön, az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a garat feldagadása, ami nyelési nehézséget okozhat, ájulás;
- mozgászavarok, bénulás, izomrángás;
- 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 légzés vagy a légzés leállása, a zihálás;
- vérrögök a tüdőben;
- a szemek és a bőr sárgás elszíneződése (sárgaság),
- duzzanat a szemhéjban (jégárpa), piros és duzzadt szemhéjak.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

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

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. 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 Fresenius Kabi-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási hőmérsékletet. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Az elkészített 1 mg/ml-es és 2,5 mg/ml-es koncentrációjú oldat kémiai és fizikai stabilitását az eredeti injekciós üvegben tárolva, 25°C-on 96 órán át, 2-8°C-on pedig 8 napon át igazolták.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatot az elkészítés után azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásig az eltartási idő és a tárolási körülmények a felhasználó felelőssége. Az elkészített oldat alkalmazását megelőző teljes tárolási időtartam nem haladhatja meg a 96 órát (25°C-on történő tárolás esetén), illetve a 8 napot (2-8°C-on történő tárolás esetén).

A bortezomib injekció kizárólag egyszeri alkalmazásra való.
Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírásoknak megfelelően kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Bortezomib Fresenius Kabi?

- A készítmény hatóanyaga a bortezomib.
- Egyéb összetevő: mannit (E421).

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg por oldatos injekcióhoz

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

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg por oldatos injekcióhoz

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

Intravénás oldat elkészítése:

Elkészítés után az oldat 1 mg bortezomibot tartalmaz milliliterenként.

Szubkután oldat elkészítése:

Elkészítés után az oldat 2,5 mg bortezomibot tartalmaz milliliterenként.

Milyen a Bortezomib Fresenius Kabi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Bortezomib Fresenius Kabi por oldatos injekcióhoz (por injekcióhoz) fehér-törféheér liofilizált korong vagy por.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg por oldatos injekcióhoz

A Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg por oldatos injekcióhoz készítmény 2,5 mg bortezomibot tartalmaz szürke brómbutil gumidugóval és sárga lepattintható koronggal ellátott alumínium kupakkal lezárt, 10 ml-es, I. típusú átlátszó injekciós üvegben.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg por oldatos injekcióhoz

A Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg por oldatos injekcióhoz készítmény 3,5 mg bortezomibot tartalmaz szürke brómbutil gumidugóval és kék lepattintható koronggal ellátott alumínium kupakkal lezárt, 10 ml-es, I. típusú átlátszó injekciós üvegben.

Az injekciós üveg zsugorfóliázva (tálca nélkül) vagy borítóval ellátott tálcán helyezkedik el. 1 db egyszerhasználatos injekciós üveg egy dobozban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,

61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Németország

Gyártó

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg,
Németország

vagy

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjához.

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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

<----->

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

1. ELKÉSZÍTÉS INTRAVÉNÁS ALKALMAZÁSRA

Figyelem: a Bortezomib Fresenius Kabi citotoxikus anyag. Ezért a kezelés és elkészítés során fokozott óvatossággal kell eljárni. Kesztyű és védőöltözet viselete ajánlott a bőrrel való érintkezés kivédésére.

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

1.2 A 2,5 mg-os injekciós üveg tartalmának beadás előtti elkészítése: a Bortezomib Fresenius Kabi port tartalmazó injekciós üveg tartalmához **óvatosan adjon 2,5 ml** steril, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót egy megfelelő méretű fecskendővel az injekciós üveg gumidugójának eltávolítása nélkül. A liofilizált por feloldódása kevesebb mint 2 perc alatt befejeződik.

A 3,5 mg-os injekciós üveg tartalmának beadás előtti elkészítése: a Bortezomib Fresenius Kabi port tartalmazó injekciós üveg tartalmához **óvatosan adjon 3,5 ml** steril, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót egy megfelelő méretű fecskendővel 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 között 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 meg kell semmisíteni. Bizonyosodjon meg arról, hogy az **intravénás** alkalmazáskor a megfelelő adagot alkalmazzák (1 mg/ml).

- 1.3** Az elkészített 1 mg/ml-es és 2,5 mg/ml-es koncentrációjú oldat kémiai és fizikai stabilitását az eredeti injekciós üvegben tárolva, 25°C-on 96 órán át, 2-8°C-on pedig 8 napon át igazolták.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatot az elkészítés után azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásig az eltartási idő és a tárolási körülmények a felhasználó felelőssége. Az elkészített oldat alkalmazását megelőző teljes tárolási időtartam nem haladhatja meg a 96 órát (25°C-on történő tárolás esetén), illetve a 8 napot (2-8°C-on történő tárolás esetén).

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 intravénás bólusz injekció formájában kell beadni vénába.
- A perifériás vagy intravénás kanült steril, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal kell átöblíteni.

A Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg és 3,5 mg por oldatos injekcióhoz KIZÁRÓLAG SZUBKUTÁN VAGY INTRAVÉNÁS ALKALMAZÁSRA VALÓ. Nem adható más módokon. Intratekális alkalmazása halált okozott.

3. MEGSEMMISÍTÉS

Az injekciós üveg kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál, a megmaradt oldatot meg kell semmisíteni.

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

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak.

Kizárólag a 2,5 mg-os és a 3,5 mg-os injekciós üveg feloldott tartalma alkalmazható szubkután, az alábbiakban leírtak szerint.

1. ELKÉSZÍTÉS SZUBKUTÁN ALKALMAZÁSRA

Figyelem: a bortezomib citotoxikus anyag. Ezért a kezelés és elkészítés során fokozott óvatossággal kell eljárni. Kesztyű és védőöltözet viselete ajánlott a bőrrel való érintkezés kivédésére.

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

- 1.1 A 2,5 mg-os injekciós üveg tartalmának beadás előtti elkészítése:** a bortezomib port tartalmazó injekciós üveg tartalmához **óvatosan adjon 1 ml** steril, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot egy megfelelő méretű fecskendő segítségével az injekciós üveg gumidugójának eltávolítása nélkül. A liofilizált por feloldódása kevesebb mint 2 perc alatt bejeződik.

A 3,5 mg-os injekciós üveg tartalmának beadás előtti elkészítése: a bortezomib port

tartalmazó injekciós üveg tartalmához **óvatosan adjon 1,4 ml** steril, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot egy megfelelő méretű fecskendő segítségével az injekciós üveg gumidugójának eltávolítása nélkül. A liofilizált por feloldódása kevesebb mint 2 perc alatt bejeződik.

A kapott oldat koncentrációja 2,5 mg/ml. Az elkészített oldat tiszta, színtelen, végső pH-ja 4-7 között 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 meg kell semmisíteni. Bizonyosodjon meg arról, hogy **a szubkután alkalmazáskor** a megfelelő adagot alkalmazzák (2,5 mg/ml).
- 1.3 Az elkészített 1 mg/ml-es és 2,5 mg/ml-es koncentrációjú oldat kémiai és fizikai stabilitását, az eredeti injekciós üvegben tárolva, 25°C-on 96 órán át, 2-8°C-on pedig 8 napon át igazolták.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatot az elkészítés után azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásig az eltartási idő és a tárolási körülmények a felhasználó felelőssége. Az elkészített oldat alkalmazását megelőző teljes tárolási időtartam nem haladhatja meg a 96 órát (25°C-on történő tárolás esetén), illetve a 8 napot (2-8°C-on történő tárolás esetén).

Az elkészített oldatot nem szükséges fénytől védve tárolni.

2. ALKALMAZÁS

- 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, hogy a fecskendő szubkután alkalmazásra van-e jelölve).
- Az oldatot szubkután 45-90°-os szögben kell beadni.
- Az elkészített oldatot szubkután a comb (jobb vagy bal) vagy a has (jobb vagy bal oldali) területébe adják.
- Az injekció beadási helyét változtatni kell az egymást követő injekcióknál.
- Amennyiben a bortezomib szubkután injekció beadását követően helyi reakció alakul ki az injekció beadási helyén, akkor a kevésbé koncentrált bortezomib oldat (1 mg/ml-es a 2,5 mg/ml-es helyett) szubkután alkalmazása, vagy az intravénás injekcióra váltás ajánlott.

A Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg és 3,5 mg por oldatos injekcióhoz SZUBKUTÁN VAGY INTRAVÉNÁS ALKALMAZÁSRA VALÓ. Nem adható más módokon. Intratekális alkalmazása halált okozott.

3. MEGSEMMISÍTÉS

Az injekciós üveg kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál, a megmaradt oldatot meg kell semmisíteni. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.