

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bortezomib SUN 3,5 mg por oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

2,5 mg bortezomibot tartalmaz 1 ml szubkután injekciós oldat a feloldást követően.

1 mg bortezomibot tartalmaz 1 ml intravénás injekciós oldat a feloldást követően.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1. pontban.

a

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos injekcióhoz.

Fehér-törtfehér liofilizált por vagy pogácsa.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Bortezomib SUN monoterápiában vagy pegilált liposzomális doxorubicinnal vagy dexametazonnal kombinálva javallott progresszív myeloma multiplex kezelésére olyan felnőtt betegeknél, akik korábban legalább 1 terápiás próbálkozáson átestek, és már részesültek haemopoetikus őssejt-transzplantációban, vagy arra alkalmatlanok.

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

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

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

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

Monoterápia

A Bortezomib SUN beadása intravénás vagy szubkután injekcióban történik 1,3 mg/testfelület m^2 ajánlott dózisban, hetente kétszer két héten át, egy 21 napos kezelési ciklus 1., 4., 8. és 11. napján. Ez a 3 hetes periódus jelent egy kezelési ciklust. Ajánlott, hogy a betegek a teljes remisszió megerősítését követően még 2 ciklusban kapjanak Bortezomib SUN-t. Ajánlott továbbá, hogy azok a betegek, akik reagálnak a kezelésre, de nem érik el a komplett remissziót, összesen 8 cikluson át részesüljenek Bortezomib SUN terápiában. A Bortezomib SUN egymást követő adagjai között legalább 72 órának kell eltelnie.

Dózismódosítások a kezelés során és a kezelés újrakezdése monoterápiában

A Bortezomib SUN-kezelést fel kell függeszteni, ha 3-as fokozatú nem-hematológiai toxicitás vagy 4-es fokozatú hematológiai toxicitás jelentkezik, kivéve a neuropathia kialakulását, amelyet az alábbiakban külön ismertetünk (lásd még 4.4. pont).

A toxikus tünetek megszűnését követően 25%-kal csökkentett adaggal (1,3 mg/m^2 -ről 1,0 mg/m^2 -re, 1,0 mg/m^2 -ről 0,7 mg/m^2 -re) újra lehet kezdeni a Bortezomib SUN-kezelést. Ha a toxikus tünetek nem szűnnek meg, vagy az alkalmazott legalacsonyabb dózis alkalmazásakor is visszatérnek, fontolóra kell venni a Bortezomib SUN-kezelés abbahagyását, kivéve, ha a várható terápiás haszon egyértelműen meghaladja a kezelés kockázatát.

Neuropathiás fájdalom és/vagy perifériás neuropathia

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

1. táblázat: Az adagolás ajánlott módosításai bortezomibkezeléssel összefüggésben kialakult neuropathia esetén*

A neuropathia súlyossága	Az adagolás módosítása
1-es fokozat (tünetmentes; mélyín-reflexek elvesztése vagy paraesthesia) fájdalom vagy funkcionális zavarok nélkül	Nem szükséges.
1-es fokozat fájdalommal vagy 2-es fokozat (közepes súlyosságú tünetek; az eszközöket igénylő napi tevékenységek [Activities of Daily Living – ADL]** korlátozva)	Csökkentse a Bortezomib SUN dózisát 1,0 mg/m^2 -re, vagy változtassa a Bortezomib SUN adagolási rendjét heti egyszeri 1,3 mg/m^2 -re.
2-es fokozat fájdalommal vagy 3-as fokozat (súlyos tünetek; az önellátáshoz szükséges mindennapi tevékenységek [ADL]*** korlátozva)	A toxikus tünetek megszűntéig fel kell függeszteni a Bortezomib SUN-kezelést. A toxikus mellékhatások megszűnte után a Bortezomib SUN-kezelés heti egyszeri, 0,7 mg/m^2 -re csökkentett adaggal újraindítható.
4-es fokozat (életveszélyes következmények; azonnali beavatkozást igényel) és/vagy súlyos vegetatív neuropathia	Abba kell hagyni a Bortezomib SUN adását.

* Myeloma multiplexben szenvedő betegeken végzett II. és III. fázisú vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően tapasztalt adagolási módosítások alapján. A besorolás az NCI Common Toxicity Criteria CTCAE 4.0-s változata alapján történt.

** Az eszközöket igénylő napi tevékenységek (Instrumental ADL): az ételkészítést, az élelmiszer- vagy ruházat vásárlását, a telefonhasználatot, a pénzhasználatot stb. jelenti.

*** Az önellátáshoz szükséges mindennapi tevékenységek (Self care ADL): a fürdést, a felöltözést és levetkőzést, az önálló étkezést, WC-használatot, a gyógyszerek bevételét és a nem ágyhoz kötöttséget jelenti.

Kombinált terápia pegilált liposzomális doxorubicinnal

A Bortezomib SUN beadása intravénás vagy szubkután 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 3 hetes periódus jelent egy kezelési ciklust. A Bortezomib SUN egymást követő adagjai között legalább 72 órának kell eltelnie.

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

Ez a kombinált terápia 8 cikluson keresztül alkalmazható, feltéve, hogy a betegnél nem lép fel progresszió, és a beteg tolerálja a kezelést. A teljes remissziót elérő betegek a teljes remisszió első megerősítését követően legalább 2 ciklussal tovább folytathatják a kezelést, akkor is, ha így 8 ciklusnál hosszabb kezelés válik szükségessé. Azok a betegek, akiknél a paraproteinszintek 8 ciklust követően is csökkennek, szintén folytathatják a kezelést, ameddig tolerálják és ameddig a válaszkészség fennáll.

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

Dexametazonnal együttes alkalmazás

A Bortezomib SUN beadása intravénás vagy szubkután 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 3 hetes periódus jelent egy kezelési ciklust. A Bortezomib SUN egymást követő adagjai között legalább 72 órának kell eltelnie.

A dexametazont a Bortezomib SUN-kezelési ciklus 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. és 12. napján alkalmazzák szájon át, 20 mg-os dózisban.

Azok a betegek, akiknél e kombinált terápia 4 kezelési ciklusát követően sikerült terápiás választ vagy a betegség stabil állapotát elérni, további legfeljebb 4 kezelési cikluson keresztül kaphatják ezt a kombinációt.

A dexametazonra vonatkozó további információkat lásd a megfelelő Alkalmazási előírásban.

Dózismódosítások kombinált terápia esetén, progresszív myeloma multiplexben szenvedő betegeknél

Kombinált terápia esetén a Bortezomib SUN dózisának módosítását illetően a monoterápia esetén fent leírt dózismódosítási ajánlásokat kell követni.

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

Kombinált terápia melfalánnal és prednizonnal

A Bortezomib SUN intravénás vagy szubkután injekció formájában alkalmazzák orálisan szedett melfalánnal és prednizonnal kombinációban, amint a 2. táblázat mutatja. Egy 6 hetes periódus jelent egy kezelési ciklust. Az 1–4. ciklusban a Bortezomib SUN-t hetente kétszer alkalmazzák az 1. és 4., a 8. és 11., a 22. és 25., a 29. és 32. napon. Az 5–9. ciklusban a Bortezomib SUN-t hetente egyszer alkalmazzák az 1., 8., 22. és 29. napon. A Bortezomib SUN egymást követő adagjai között legalább 72 órának kell eltelnie.

A szájon át szedendő melfalánt és prednizont egyaránt az egyes Bortezomib SUN-kezelési ciklusok első hetének 1., 2., 3. és 4. napján kell adni.

Ezzel a kombinált terápiával 9 kezelési ciklusra kerül sor.

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

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

Bzmb (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

Bzmb = Bortezomib SUN; m = melfalán, p = prednizon

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

Egy új terápiás ciklus megkezdése előtt:

- a thrombocytaszámnak $\geq 70 \times 10^9/l$ -nek és az abszolút neutrofilszámnak (absolute neutrophil count – ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/l$ -nek kell lennie,
- a nem hematológiai toxicitásoknak 1-es fokozatúra vagy a kezelés előtti szintűre kell enyhülniük.

3. táblázat: Az adagolás módosítása a későbbi ciklusokban melfalánnal és prednizzonnal kombinált Bortezomib SUN-terápia esetén

Toxicitás	Az adagolás módosítása vagy késleltetése
<i>Hematológiai toxicitás egy ciklus során</i> - Ha tartós, 4-es fokozatú neutropeniát, thrombocytopeniát vagy vérzéses thrombocytopeniát tapasztalnak az előző ciklusban	A következő ciklusban meg kell fontolni a melfalán adagjának 25%-os csökkentését.
- Ha a thrombocytaszám $\leq 30 \times 10^9/l$ vagy az ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ a Bortezomib SUN adásának napján (az 1. napot kivéve)	Fel kell függeszteni a Bortezomib SUN-terápiát.
- Ha egy ciklusban több Bortezomib SUN adagot nem adnak be (a hetente kétszeri alkalmazás során ≥ 3 adagot vagy a hetente egyszeri alkalmazás során ≥ 2 adagot)	A Bortezomib SUN adagot 1 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 fokozatú nem hematológiai toxicitások	A Bortezomib SUN-terápiát addig fel kell függeszteni, amíg a toxicitás tünetei 1-es fokozatúra vagy a kiindulási értékre mérséklődnek. Ezután a Bortezomib SUN adása egy dózisszinttel (1,3 mg/m ² -ről 1 mg/m ² -re vagy 1 mg/m ² -ről 0,7 mg/m ² -re) csökkentett adagban újrakezeshető. A bortezomibbal összefüggő neuropathiás fájdalom és/vagy perifériás neuropathia esetén a Bortezomib SUN-t az 1. táblázatban ismertetett módon ki kell hagyni vagy a dózist módosítani kell.

A melfalánnal és prednizzonnal kapcsolatosan a megfelelő Alkalmazási előírásban talál további információkat.

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

Kombinált terápia dexametazonnal

A Bortezomib SUN beadása intravénás vagy szubkután 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 3 hetes periódus jelent egy kezelési ciklust. A Bortezomib SUN egymást követő adagjai között legalább 72 órának kell eltelnie.

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

Ezzel a kombinált terápiával 4 kezelési ciklusra kerül sor.

Kombinált terápia dexametazonnal és talidomiddal

A Bortezomib SUN beadása intravénás vagy szubkután 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 4 hetes periódus jelent egy kezelési ciklust.

A Bortezomib SUN egymást követő adagjai között legalább 72 órának kell eltelnie.

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

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 2. ciklustól tovább növelhetik napi 200 mg-ra (lásd 4. táblázatot).

Ezzel a kombinált kezeléssel 4 kezelési ciklusra kerül sor. Javasolt, hogy a legalább részleges remissziót mutató betegek további 2 kezelési ciklust kapjanak.

4. táblázat: Adagolás kombinált Bortezomib SUN-terápia esetén myeloma multiplexben szenvedő, korábban nem kezelt, haemopoetikus őssejt-transzplantációra alkalmas betegeknél

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

Bzmb=Bortezomib SUN; Dx=dexametazon; T=talidomid

^a A talidomid 50 mg-os dózisa csak akkor emelhető az 1. ciklus 3. hetétől 100 mg-ra, illetve a 2. ciklustól 100 mg-ról 200 mg-ra, ha a beteg jól tolerálja az előző dózist.

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

Adag módosítások transzplantációra alkalmas betegeknél

A Bortezomib SUN adag módosításai esetén a monoterápiára vonatkozó dózismódosítási ajánlásokat kell követni.

Ha a Bortezomib SUN-t más kemoterápiás gyógyszerekkel együtt adják, toxicitás esetén meg kell fontolni, hogy az Alkalmazási előírásokban szereplő ajánlásoknak megfelelően csökkentse ezeknek a készítményeknek az adagjait.

Adagolás korábban nem kezelt köpenysejtes lymphomában (MCL) szenvedő betegeknél

Kombinált terápia rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnal és prednizzonnal (BzmbR-CAP)

A Bortezomib SUN beadása intravénás vagy szubkután injekcióban történik 1,3 mg/testfelület m² ajánlott dózisban, hetente kétszer két héten át, az 1., 4., 8. és 11. napján, amit a 12–21. napon 10 napos kezelési szünet követ. Ez a 3 hetes periódus jelent egy kezelési ciklust. Hat Bortezomib SUN ciklus javasolt, bár azoknak a betegeknél, akiknél az első dokumentált válaszreakció a 6. ciklusban

jelentkezik, két további Bortezomib SUN ciklus adható. A Bortezomib SUN egymást követő adagjai között legalább 72 órának kell eltelnie.

A következő gyógyszerek intravénás infúzióként történő beadására kerül sor minden 3 hetes Bortezomib SUN-kezelési ciklus 1. napján: rituximab 375 mg/m²-es, ciklofoszfamid 750 mg/m²-es és doxorubicin 50 mg/m²-es dózisban.

A prednizont az egyes Bortezomib SUN-kezelési ciklusok 1., 2., 3., 4. és 5. napján szájon át, 100 mg/m²-es dózisban adják be.

Dózismódosítások a korábban nem kezelt köpenysejtes lymphomában szenvedő betegek kezelése alatt

Egy új terápiás ciklus megkezdése előtt:

- a thrombocytaszámnak $\geq 100\ 000$ sejt/ μ l-nek és az abszolút neutrofilszámnak (ANC) ≥ 1500 sejt/ μ l-nek kell lennie,
- a thrombocytaszámnak $\geq 75\ 000$ sejt/ μ l-nek kell lennie csontvelő-infiltráció vagy lienalis sequestratio esetén,
- hemoglobin ≥ 8 g/dl,
- a nem hematológiai toxicitásoknak 1-es fokozatúra vagy a kezelés előtti szintűre kell enyhülniük.

A Bortezomib SUN-kezelést fel kell függeszteni, ha bármilyen ≥ 3 -as fokozatú, a bortezomibbal összefüggő nem hematológiai toxicitás (kivéve neuropathia) vagy ≥ 3 -as fokozatú hematológiai toxicitás jelentkezik (lásd még 4.4. pont). A dózismódosításokat lásd alább, az 5. táblázatban. Hematológiai toxicitás esetén a helyi, standard gyakorlat szerint granulocytá-kolónia stimuláló faktorok adhatók. Ha a kezelési ciklusok során többször is késleltetni kell a beadást, meg kell fontolni a granulocytá-kolónia stimuláló faktorok profilaktikus adását. A thrombocytopenia kezelésére klinikailag indokolt esetben mérlegelni kell a thrombocytá-transzfúzió adását.

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

Toxicitás	Az adagolás módosítása vagy késleltetése
<i>Hematológiai toxicitás</i>	
- ≥ 3 -as fokozatú neutropenia lázzal, több mint 7 napig tartó, 4-es fokozatú neutropenia, a thrombocytaszám $< 10\ 000$ sejt/ μ l.	A Bortezomib SUN-terápiát legfeljebb 2 hétig szüneteltetni kell, amíg a beteg abszolút neutrophilszáma eléri a ≥ 750 sejt/ μ l-t, thrombocytaszáma pedig a $\geq 25\ 000$ sejt/ μ l-t. - Ha a Bortezomib SUN kihagyása után a toxicitás nem szűnik meg a fent meghatározott módon, akkor abba kell hagyni a Bortezomib SUN adását. - Ha a toxicitás megszűnik, azaz a beteg abszolút neutrophilszáma ≥ 750 sejt/μl, és a thrombocytaszáma $\geq 25\ 000$ sejt/μl, akkor a bortezomib adása egy dózisszinttel csökkentett adagban (1,3 mg/m²-ről 1 mg/m²-re vagy 1 mg/m²-ről 0,7 mg/m²-re) újratekinthető.
- Ha a Bortezomib SUN adásának napján (a ciklusok 1. napját kivéve) a thrombocytaszám $< 25\ 000$ sejt/ μ l vagy az abszolút neutrophilszám < 750 sejt/ μ l	Fel kell függeszteni a Bortezomib SUN terápiát.
<i>A Bortezomib SUNbal összefüggőnek vélt, ≥ 3-as fokozatú, nem hematológiai toxicitások</i>	A Bortezomib SUN-terápiát addig fel kell függeszteni, amíg a toxicitás tünetei 2-es fokozatúra vagy kedvezőbbre mérséklődnek.

	Ezután a Bortezomib SUN adása egy dózisszinttel (1,3 mg/m ² -ről 1 mg/m ² -re vagy 1 mg/m ² -ről 0,7 mg/m ² -re) csökkentett adagban újratezhető. A bortezomibbal összefüggő neuropathiás fájdalom és/vagy perifériás neuropathia esetén a Bortezomib SUN-t az 1. táblázatban ismertetett módon ki kell hagyni vagy a dózist módosítani kell.
--	---

Ha a Bortezomib SUN-t más kemoterápiás gyógyszerekkel együtt adják, toxicitás esetén meg kell fontolni, hogy a megfelelő Alkalmazási előírásokban szereplő ajánlásoknak megfelelően csökkentsék ezeknek a gyógyszereknek az adagjait.

Speciális betegcsoportok

Idősek

Nincs arra utaló adat, hogy a 65 évesnél idősebb, myeloma multiplexben vagy köpenysejtes lymphomában szenvedő betegek esetében módosítani kellene a dózist.

Nem történtek vizsgálatok az idős, korábban nem kezelt myeloma multiplexben szenvedő, nagy dózisú kemoterápia mellett haemopoetikus őssejt-transzplantációra alkalmas betegeknek adott bortezomibra vonatkozóan.

Következésképpen nem adható adagolási ajánlás erre a betegcsoportra vonatkozóan.

Egy, korábban nem kezelt köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeken végzett klinikai vizsgálatban a bortezomibot kapó betegek 42,9%-a, illetve 10,4% tartozott a 65–74 éves, illetve a ≥ 75 éves korcsoportba. A ≥ 75 éves betegek a BzmbR-CAP és az R-CHOP kezelési rendet egyaránt kevésbé tolerálták (lásd 4.8. pont).

Májkárosodás

Az enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeket a javasolt adaggal kell kezelni, nem szükséges az adag módosítása. A közepesen súlyos vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél a Bortezomib SUN-t az első kezelési ciklusban injekciónként 0,7 mg/m²-re csökkentett adagban kell alkalmazni, majd a beteg tolerabilitása alapján megfontolható az adag 1,0 mg/m²-re emelése vagy a dózis további, 0,5 mg/m²-re csökkentése (lásd 6. táblázat és 4.4. és 5.2. pont).

6. táblázat: A Bortezomib SUN kezdő dózisának ajánlott módosítása májkárosodásban szenvedő betegeknél

A májkárosodás mértéke*	Bilirubinszint	GOT-szint (ASAT-szint)	A kezdő dózis módosítása
Enyhe	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	Nem szükséges.
	$> 1,0\text{--}1,5 \times \text{ULN}$	Bármilyen	Nem szükséges.
Közepesen súlyos	$> 1,5\text{--}3 \times \text{ULN}$	Bármilyen	Az első kezelési ciklusban csökkentse a Bortezomib SUN adagot 0,7 mg/m ² -re. A további ciklusokban a beteg tolerabilitásának alapján mérlegelje a dózis 1,0 mg/m ² -re emelését vagy 0,5 mg/m ² -re történő további csökkentését.
Súlyos	$> 3 \times \text{ULN}$	Bármilyen	

Rövidítések: GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz;

ASAT = aszpartát-aminotranszferáz; ULN = a normál érték felső határa.

* Az NCI Organ Dysfunction Working Group májkárosodásra vonatkozó besorolási rendszere (enyhe, közepesen súlyos, súlyos) alapján

Veseelégtelenség

A bortezomib farmakokinetikája nem módosul enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance $[CrCL] > 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ezért ilyen betegeknél nem szükséges az adag módosítása. Nem ismert, hogy a bortezomib farmakokinetikája módosul-e súlyos vesekárosodásban szenvedő, nem dializált betegeknél ($CrCL < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Mivel a dialízis csökkentheti a bortezomib koncentrációját, a Bortezomib SUN-t a dialíziskezelés után kell beadni (lásd 5.2. pont).

Gyermekek és serdülők

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

Az alkalmazás módja

A Bortezomib SUN intravénás vagy szubkután módon alkalmazható.

A Bortezomib SUN-t más módon nem szabad beadni. Az intrathecalis alkalmazás halált okozott.

Intravénás injekció

A Bortezomib SUN elkészített oldatát 3–5 másodperc alatt, perifériás vagy centrális intravénás kanülön keresztül, intravénás bőlusinjekció formájában kell beadni, és ezt egy 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldatos öblítésnek kell követnie. A Bortezomib SUN egymást követő adagjai között legalább 72 órának kell eltelnie.

Szubkután injekció

A Bortezomib SUN elkészített oldatát szubkután a (jobb vagy bal) combba vagy a hasba (a jobb vagy bal oldalon) adják. Az oldatot szubkután 45–90°-os szögben kell beadni. Az egymást követő injekcióknál változtatni kell az injekció beadási helyét.

Ha a Bortezomib SUN szubkután injekció beadását követően helyi reakció alakul ki az injekció beadási helyén, akkor kevésbé koncentrált Bortezomib SUN oldat adható szubkután (a 3,5 mg bortezomibot 2,5 mg/ml helyett 1 mg/ml-re kell feloldani), vagy ajánlott intravénás injekcióra váltani.

Amikor a Bortezomib SUN-t más gyógyszerekkel kombináltan adják, 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 és a pericardium betegségei.

Amikor a Bortezomib SUN-t más gyógyszerekkel kombináltan adják, a további ellenjavallatokat lásd a gyógyszerek Alkalmazási előírásában.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Amikor a Bortezomib SUN-t más gyógyszerekkel kombináltan adják, Bortezomib SUN-kezelés elindítása előtt el kell olvasni ezeknek a gyógyszereknek az alkalmazási előírását. A talidomid alkalmazása során különös figyelmet kell fordítani a terhességi teszt elvégzésére és a fogamzásgátlási intézkedésekre (lásd 4.6. pont).

Intrathecalis alkalmazás

A bortezomib véletlen intrathecalis alkalmazása halálos kimenetelű esetekhez vezetett. A Bortezomib SUN intravénás vagy szubkután módon alkalmazható. A Bortezomib SUN-t tilos intrathecalisan beadni.

Gastrointesztinális toxicitás

A bortezomibkezelés során nagyon gyakran lép fel gastrointesztinális toxicitás – ideértve a hányingert, a hasmenést, a hányást és a székrekedést. Nem gyakran ileusos esetekről is beszámoltak (lásd 4.8. pont).

Ezért azokat a betegeket, akiknek székrekedésük van, fokozott megfigyelés alatt kell tartani.

Hematológiai toxicitás

A bortezomibkezelés nagyon gyakran jár hematológiai toxicitással (thrombocytopenia, neutropenia és anaemia).

A bortezomibbal kezelt, relapszusban lévő myeloma multiplexes betegekkal és a rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel és prednizzonnal kombinációban alkalmazott bortezomibbal (BzmbR-CAP) kezelt, korábban nem kezelt köpenysejtes lymphomában szenvedő betegekkal végzett vizsgálatokban az egyik leggyakoribb hematológiai toxicitás az átmeneti thrombocytopenia volt. A thrombocytaszám az egyes bortezomibkezelési ciklusok 11. napján volt a legalacsonyabb, és a következő ciklusra jellemzően visszatért a kiindulási szintre. Nem volt kumulálódó thrombocytopeniára utaló jel. A mért, átlagos legalacsonyabb thrombocytaszám a monoterápiával végzett myeloma multiplex vizsgálatokban a kiindulási érték körülbelül 40%-a, a köpenysejtes lymphoma vizsgálatban pedig 50%-a volt. Előrehaladott myelomában szenvedő betegeknél a thrombocytopenia súlyossága összefüggésben állt a kezelés előtti thrombocytaszámmal: a kezelés előtti thrombocytaszám 21 betegnél volt $< 75\,000/\mu\text{l}$, az ő 90%-uknál mértek a vizsgálat alatt $\leq 25\,000/\mu\text{l}$ -es thrombocytaszámot, 14%-uknál a thrombocytaszám $< 10\,000/\mu\text{l}$ volt; ezzel ellentétben a kezelés előtt $> 75\,000/\mu\text{l}$ -es thrombocytaszámú 309 beteg mindössze 14%-ánál mértek $\leq 25\,000/\mu\text{l}$ -es értéket a vizsgálat alatt.

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

A bortezomibkezeléssel összefüggésben gastrointestinalis és intracerebralis vérzésről számoltak be. Ezért a thrombocytaszámot minden egyes bortezomibdózist megelőzően monitorozni kell. A bortezomibterápiát fel kell függeszteni, ha a thrombocytaszám $< 25\,000/\mu\text{l}$, illetve a melfalánnal és prednizzonnal végzett kombinált kezelés esetén a thrombocytaszám $\leq 30\,000/\mu\text{l}$ (lásd 4.2. pont). Közepesen súlyos és súlyos thrombocytopenia, valamint vérzési kockázat esetén különösképpen fontos a terápiás előny/kockázat gondos mérlegelése.

A bortezomibbal végzett kezelés folyamán gyakran ellenőrizni kell a teljes vérképet (complete blood counts: CBC) és a minőségi vérképet, a thrombocytaszámot is ideértve. Klinikailag indokolt esetben mérlegelni kell a thrombocyta-transzfúzió adását (lásd 4.2. pont).

A köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeknél a ciklusok között reverzibilis tranziens neutropeniát észleltek, amelyet nem kísért kumulatív neutropeniára utaló jel. A neutrofilszám az egyes bortezomibkezelési ciklusok 11. napján volt a legalacsonyabb, és a következő ciklusra jellemzően visszatért a kiindulási szintre. A LYM-3002 vizsgálatban kolóniastimuláló faktor szupportív kezelést adtak a BzmbR-CAP-karon lévő betegek 78%-ának és az R-CHOP-karon lévő betegek 61%-ának. Mivel a neutropeniás betegeknél emelkedik a fertőzések kockázata, monitorozni kell, hogy nem jelentkeznek-e náluk fertőzés okozta panaszok és tünetek, és azonnal kezelni kell őket. Hematológiai toxicitás esetén a helyi, standard gyakorlat szerint granulocyta-kolónia stimuláló faktorok adhatók.

Ha a kezelési ciklusok során többször is késleltetni kell a beadást, meg kell fontolni a granulocytakolónia stimuláló faktorok profilaktikus adását (lásd 4.2. pont).

Herpes zoster vírus reaktiváció

A bortezomibbal kezelt betegek esetében javasolt az antivirális profilaxis. A III. fázisú vizsgálatban a korábban nem kezelt myeloma multiplexben szenvedő betegeknél a herpes zoster reaktiváció összesített előfordulási gyakorisága a bortezomibbal+melfalánnal+prednizonnal kezelt betegek körében gyakoribb volt (14%), mint a melfalánnal+prednizonnal kezelt betegek között (4%).

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

Hepatitis B-vírus (HBV) reaktiváció és fertőzés

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

Mérlegelni kell az antivirális profilaxis szükségességét. További információkért olvassa el a rituximab Alkalmazási előírását.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)

Bortezomibbal kezelt betegek esetében beszámoltak nagyon ritkán előforduló, a John Cunningham-vírusfertőzéssel (JCV-fertőzéssel) nem tisztázott ok-okozati összefüggésben álló, progresszív multifokális leukoencephalopathiához és halálhoz vezető esetekről. Azok a betegek, akiknél progresszív multifokális leukoencephalopathiát diagnosztizáltak, korábban vagy egyidejűleg immunszuppresszív kezelésben részesültek. A progresszív multifokális leukoencephalopathia eseteinek többségét az első bortezomibadagot követő 12 hónapon belül diagnosztizálták. A betegeknél a központi idegrendszeri eltérések differenciáldiagnózisának részeként rendszeres időközönként ellenőrizni kell a progresszív multifokális leukoencephalopathiára utaló minden új vagy súlyosbodó neurológiai panaszt vagy tünetet. A PML diagnózisának gyanúja esetén a beteget progresszív multifokális leukoencephalopathiával foglalkozó szakorvoshoz kell irányítani, és a PML diagnózisának megállapítására alkalmas vizsgálati eljárásokat kell kezdeményezni. A progresszív multifokális leukoencephalopathia diagnózisának igazolása esetén a bortezomibkezelést abba kell hagyni.

Perifériás neuropathia

A bortezomibkezeléssel összefüggésben nagyon gyakori a perifériás neuropathia kialakulása, amely többnyire szenzoros típusú. Jelentettek azonban súlyos motoros neuropathiás eseteket is szenzoros, perifériás neuropathiával vagy anélkül. A perifériás neuropathia előfordulási gyakorisága a kezelés kezdetén emelkedik, és az 5. ciklus során éri el a maximumát.

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

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

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

Ismerten neuropathiával járó gyógyszerek (pl. talidomid) és bortezomib kombinációjával kezelt betegeknél mérlegelni kell a kezeléssel összefüggő neuropathia tüneteinek – neurológia vizsgálatával egybekötött – korai és rendszeres monitorozását, és meg kell fontolni az adag megfelelő csökkentését vagy a kezelés megszakítását.

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

Görcsrohamok

Nem gyakran jelentettek görcsrohamokat olyan betegeknél, akiknek kórelőzményében nem szerepelt görcsroham vagy epilepszia.

Fokozott odafigyelés szükséges azoknak a betegeknél az esetében, akiknél fennáll a görcsroham bármilyen kockázata.

Hypotensio

A bortezomibkezelés kapcsán gyakran lép fel orthostaticus/posturalis hypotensio. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közép súlyos, és a kezelés során bármikor kialakulhat. Azoknál a betegeknél, akiknél (az intravénásan alkalmazott) bortezomibkezelés hatására orthostaticus hypotensio alakult ki, a bortezomibkezelés előtt nem volt jele az orthostaticus hypotensióknak. Az orthostaticus hypotensiót a betegek többségénél kezelni kellett. Az orthostaticus hypotensióban szenvedő betegek kis hányadánál ájulás is előfordult. Az orthostaticus/posturalis hypotensio nem közvetlenül a bortezomib bólusinfúzió beadásakor jelentkezett. Az esemény hatásmechanizmusa ismeretlen, de a kialakulásában valószínűleg közrejátszik a vegetatív neuropathiás hatás. A vegetatív neuropathia összefüggésbe hozható a bortezomibkezeléssel, vagy a bortezomib súlyosbíthatja az olyan alapbetegségeket, mint pl. a neuropathia diabetica vagy az amyloid neuropathia. Óvatosan kell eljárni olyan betegek kezelésekor, akiknél korábban ájulások tünetek jelentkeztek, és ismerten hypotensiót okozó gyógyszeres kezelésben részesülnek, vagy akik az ismétlődő hányás vagy hasmenés miatt dehidratálódtak. Az orthostaticus/posturalis hypotensio kezelése kiterjedhet a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek adagjának megváltoztatására, rehidrációra, valamint mineralokortikoidok és/vagy szimpatomimetikumok alkalmazására. A beteg figyelmét fel kell hívni, hogy forduljon orvoshoz szédülés, ájulásérzés vagy ájulás esetén.

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

A bortezomibot kapó betegek körében PRES eseteket jelentettek. A PRES ritka, gyakran reverzibilis, gyorsan kialakuló neurológiai állapot, amely görcsroham, hypertensio, fejfájás, letargia, zavartság, vakság, valamint egyéb látási és neurológiai tünetek formájában jelentkezhet. A diagnózis megerősítésére agyi képalkotó eljárásokat, elsősorban mágneses rezonancia (MR) vizsgálatot alkalmaznak. Azoknál a betegeknél, akiknél PRES jelentkezik, abba kell hagyni a bortezomibkezelést.

Szívelégtelenség

A bortezomibkezelés során jelentettek akut módon kialakuló vagy súlyosbodó pangásos szívelégtelenséget és/vagy a bal kamrai ejekciós frakció újonnan jelentkező, hirtelen csökkenését. A folyadékretenció predisponáló tényező lehet a szívelégtelenség jeleinek és tüneteinek kialakulásában. Szívbetegség kockázata esetén vagy fennálló szívbetegségben a beteget fokozott ellenőrzés alatt kell tartani.

Electrocardiogram-vizsgálatok

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

Tüdőbetegségek

A borteomibkezelésben részesülő betegeknél ritkán ismeretlen eredetű akut, diffúz, infiltratív tüdőbetegségről, például pneumonitisről, intersticiális pneumoniáról, tüdő-beszűrődésről és akut respiratorikus distressz szindrómáról (ARDS) számoltak be (lásd 4.8. pont). Néhány eset fatális kimenetelű volt. A kezelést megelőzően ajánlott mellkasröntgen-felvételt készíteni, ami a kezelés utáni esetleges tüdőelváltozások esetén a kiindulási állapot dokumentálására is szolgálhat.

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

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

Vesekárosodás

Myeloma multiplexben szenvedő betegeknél gyakoriak a veseszövődmények. A vesekárosodásban szenvedő betegeket fokozott megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.2. és 5.2. pont).

Májkárosodás

A borteomibot a máj enzimeit metabolizálják. A közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek borteomibexpozíciója emelkedett; ezeket a betegeket a borteomib csökkentett adagjaival kell kezelni, a toxicitás fokozott monitorozása mellett (lásd 4.2. és 5.2. pont).

Hepatikus reakciók

Ritkán májelégtelenségről számoltak be olyan betegek esetén, akiket egyidejűleg borteomibbal és kísérő gyógyszerekkel kezeltek, és súlyos alapbetegségeik voltak. Más hepatikus reakciókat is jelentettek, például a májenzimek emelkedését, hyperbilirubinaemiát és hepatitist. Ezek a változások/betegségek a borteomibkezelés abbahagyását követően reverzibilisek lehetnek (lásd 4.8. pont).

Tumorfízis-szindróma

Mivel a borteomib citotoxikus vegyület, és a malignus plazmasejtek és köpenysejtes lymphomasejtek gyors pusztulását okozhatja, a kezelés szövődményeként tumorfízis-szindróma alakulhat ki. A tumorfízis-szindróma kockázata nagyobb azoknál a betegeknél, akiknél a kezelést megelőzően magas a tumortömeg. Az ilyen betegeket fokozott megfigyelés alatt kell tartani, és meg kell tenni a megfelelő óvintézkedéseket.

Gyógyszerek együtt alkalmazása

Fokozott megfigyelés alatt kell tartani a beteget, ha a borteomibot erős CYP3A4-gátlókkal együtt kapja. Óvatosan kell eljárni borteomib 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, például a szérumbetegség típusú reakciót, kiütéssel járó polyarthritist, proliferatív glomerulonephritist. Súlyos túlérzékenységi reakciók esetén a bortezomibkezelést meg kell szakítani.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

Amikor egy gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálat adatai alapján értékelték az erős CYP3A4-gátló ketokonazol hatását az (intravénásan alkalmazott) bortezomib farmakokinetikájára, 12 beteg adatai alapján azt találták, hogy az átlag bortezomib AUC 35%-kal emelkedett (CI90% [1,032–1,772]). Így azokat a betegeket, akiket bortezomibbal és erős CYP3A4-gátlókkal (pl. ketokonazol, ritonavir) egyidejűleg kezelnek, fokozott megfigyelés alatt kell tartani.

Amikor egy gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálat adatai alapján értékelték az erős CYP2C19-gátló omeprazol hatását az (intravénásan alkalmazott) bortezomib farmakokinetikájára, 17 beteg adatai alapján nem mutattak ki szignifikáns hatást a bortezomib farmakokinetikájára.

Amikor egy gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálat adatai alapján értékelték az erős CYP3A4-induktor rifampicin hatását az (intravénásan alkalmazott) bortezomib farmakokinetikájára, 6 beteg adatai alapján azt találták, hogy az átlag bortezomib AUC 45%-kal csökkent. Ezért nem ajánlott a bortezomib egyidejű alkalmazása erős CYP3A4-induktorokkal (pl. rifampicinnel, karbamazepinnel, fenitoinnal, fenobarbitállal és orbáncfűvel), mivel csökkenhet a hatásosság.

Amikor ugyanazon gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálatban értékelték a gyengébb CYP3A4-induktor dexametazon hatását az (intravénásan alkalmazott) bortezomib farmakokinetikájára, 7 beteg adatai alapján nem mutattak ki szignifikáns hatást a bortezomib farmakokinetikájára.

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

A klinikai vizsgálatok során az orális antidiabetikumot szedő cukorbetegknél hypoglykaemiáról nem gyakran és hyperglykaemiáról gyakran számoltak be. Orális antidiabetikumot szedő betegeknek a bortezomibkezelés során szükség lehet a vércukorszint fokozott 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 SUN-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 SUN-et kapnak, valamint a kezelés befejezését követő 5 hónapban (lásd 5.3 pont).

Terhesség

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

Nem klinikai vizsgálatokban a bortezomib nem volt hatással patkányok és nyulak embrionális/foetalis fejlődésére az anyaállat által tolerált maximális dózisokban sem. Nem végeztek állatkísérleteket a bortezomibnak a parturitóra és a postnatalis fejlődésre kifejtett hatásainak megállapítására (lásd 5.3. pont). A bortezomib alkalmazása nem javallt terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a bortezomibkezelést.

Ha terhesség idején alkalmazzák a bortezomibot, vagy a gyógyszeres kezelés során a beteg teherbe esik, figyelmeztetni kell a beteget a potenciális magzatkárosító hatásra.

A talidomid az emberre nézve ismert teratogén hatású hatóanyag, amely súlyos és életveszélyes születési rendellenességeket okoz. A talidomid ellenjavallt terhesség alatt és fogamzóképes nőknek, kivéve, ha maradéktalanul teljesülnek a talidomidhoz kapcsolódó terhességmegelőző program feltételei. A bortezomibbal kombinált talidomidkezelést kapó betegeknek részt kell venniük a talidomidhoz kapcsolódó terhességmegelőző programban. További információért olvassa el a talidomid Alkalmazási előírását.

Szoptatás

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

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Myeloma multiplex

A 7. táblázatban felsorolt nemkívánatos hatások a vizsgálók véleménye szerint legalább lehetséges vagy valószínű összefüggésben voltak a bortezomibbal. Ezek a mellékhatások 5476 beteg egyesített adatain alapulnak, akik közül 3996-ot kezeltek 1,3 mg/m² bortezomibbal; ezek is szerepelnek a 7. táblázatban.

A bortezomibot összességében 3974 beteg esetében alkalmazták myeloma multiplex kezelésére.

A mellékhatásokat az alábbiakban szervrendszeri kategóriánként és gyakoriság szerint soroltuk fel. Az előfordulási gyakoriság definíciója: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatásokat csökkenő súlyosság szerint adtuk meg. A 7. táblázat a MedDRA 14.1-es változata alapján készült.

A forgalomba hozatal követően mutatózó mellékhatásokat is tartalmazza, amelyeket a klinikai vizsgálatokban nem lehetett megfigyelni.

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

Szervrendszer (MedDRA osztályozás)	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	gyakori	herpes zoster (a disszeminált és ophthalmicus formák is), pneumonia*, herpes simplex*, gombás fertőzés*
	nem gyakori	fertőzés*, bakteriális fertőzések*, vírusfertőzés*, sepsis (a septicus sokk is)*, bronchopneumonia, herpeszvírus-fertőzés*, meningoencephalitis herpetica [#] , bacteriaemia (a Staphylococcus okozta bacteriaemia is), hordeolum, influenza, cellulitis, eszköz alkalmazásával összefüggésbe hozható fertőzés, bőrfertőzés*, fül-fertőzés*, Staphylococcus-fertőzés, fogfertőzés*
	ritka	meningitis (a bakteriális is), Epstein-Barr-vírus okozta fertőzés, herpes genitalis, tonsillitis, mastoiditis, vírusfertőzést követő fáradtság szindróma
Jó- és rosszindulatú daganatok (a ciszták és polipok 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	disszeminált intravasculáris coagulatio, thrombocytosis*, hiperviszkozitás szindróma, thrombocyta betegségek kmn., thromboticus microangiopathia (beleértve a thrombocytopeniás purpurát is) [#] , vérképzőszervi betegségek kmn., haemorrhagiás diathesis, lymphocytás infiltratio
Immunrendszeri betegségek és tünetek	nem gyakori	angiooedema [#] , túlérzékenység*
	ritka	anaphylaxiás sokk, amyloidosis, III-as típusú immunkomplex mediálta reakció
Endokrin betegségek és tünetek	nem gyakori	Cushing-szindróma*, hyperthyreoidismus*, az antidiuretikus hormon nem megfelelő elválasztása
	ritka	hypothyreoidismus
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	nagyon gyakori	csökkent étvágy
	gyakori	dehydratio, hypokalaemia*, hyponatraemia*, kóros vércukorszint*, hypocalcaemia*, enzim eltérések*
	nem gyakori	tumorrólízis-szindróma, növekedési zavar*, hypomagnesaemia*, hypophosphataemia*, hyperkalaemia*, hypercalcaemia*, hypernatraemia*, kóros húgysavszint*, diabetes mellitus*,

Szervrendszer (MedDRA osztályozás)	Gyakoriság	Mellékhatás
		foliadékretenció
	ritka	hypermagnesaemia*, acidosis, az elektrolit-háztartás egyensúlyzavara*, folyadék-túlterhelés, hypochloraemia*, hypovolaemia, hyperchloraemia*, hyperphosphataemia*, metabolikus zavarok, B-vitamin komplex hiánya, B12-vitaminhiány, köszvény, étváagnövekedés, alkoholintolerancia
Pszichiátriai kórképek	gyakori	hangulatzavarok és -betegségek*, szorongásos zavar*, alvászavarok és alvásbetegségek*
	nem gyakori	mentális betegségek*, hallucináció*, pszichotikus betegség*, zavartság*, nyugtalanság
	ritka	öngyilkossági gondolatok*, alkalmazkodási zavar, delirium, csökkent libido
Idegrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	neuropathiák*, perifériás szenzoros neuropathia, dysaesthesia*, neuralgia*
	gyakori	motoros neuropathia*, eszméletvesztés (syncope is), szédülés*, dysgeusia*, letargia, fejfájás*
	nem gyakori	tremor, perifériás szenzomotoros neuropathia, dyskinesia*, kisagyi koordináció és egyensúly zavarai*, memóriaromlás (kivéve: dementia)*, encephalopathia*, posterior reverzibilis encephalopathia syndroma#, neurotoxicitás, görcsroham betegségek*, herpeszvírus-fertőzést követő neuralgia, beszédzavarok*, nyugtalan láb szindróma, migrén, isiász, figyelemzavar, kóros reflexek*, parosmia
	ritka	agyvérzés*, intracranialis haemorrhagia (a subarachnoidealis vérzés is)*, agyi ödéma, tranzienis ischaemias attack, kóma, vegetatív idegrendszer zavarai, vegetatív neuropathia, agyidegek bénulása*, paralysis*, paresis*, presyncope, agytörzsi szindrómák, cerebrovascularis betegség, ideggyöklézió, pszichomotoros hiperaktivitás, gerincvelő-kompresszió, kognitív zavar kmn., motoros dysfunctio, idegrendszeri betegségek kmn., radiculitis, nyáladás, hypotonia, Guillain-Barré-szindróma#, demielinizációs polyneuropathia#
Szembetegségek és szemészeti tünetek	gyakori	szemduzzanat*, abnormális látás*, conjunctivitis*
	nem gyakori	szem bevérvése*, szemhéjfertőzés*, jégárpa#, blepharitis#, szemgyulladás*, diplopia, száraz szem*, szemirritáció*, szemfájdalom, fokozott könnyelválasztás, szemváladék-képződés
	ritka	cornea elváltozása*, exophthalmia, retinitis, scotoma, szembetegségek (a szemhéj betegségei is) kmn., szerzett könnymirigygyulladás, photophobia, photopsia, opticus neuropathia#, a látáskárosodás különböző fokozatai (vakságig)*
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	gyakori	vertigo*
	nem gyakori	dysacusis (a tinnitus is)*, halláskárosodás (amely akár a sükettségig is fokozódhat), fül diszkomfort*
	ritka	fülvérzés, vestibularis neuronitis, fülbetegségek kmn.
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos	nem gyakori	szívtamponád#, keringés- és légzésleállás*, cardialis fibrillatio (az atrialis is), szívelégtelenség (a bal és jobb

Szervrendszer (MedDRA osztályozás)	Gyakoriság	Mellékhatás
tünetek		kamrai is)*, arrhythmia*, tachycardia*, palpitatio, angina pectoris, pericarditis (pericardialis folyadékgyülem is)*, cardiomyopathia*, ventricularis dysfunctio*, bradycardia
	ritka	pítvarlebegés, myocardialis infarctus*, atrioventricularis blokk*, cardiovascularis kórképek (a cardiogen sokk is), torsade de pointes, instabil angina, szívbillentyű-betegség*, koszorúér-elégtelenség, sinus blokk
Érbetegségek és tünetek	gyakori	hypotensio*, orthostaticus hypotensio, hypertensio*
	nem gyakori	cerebrovascularis események#, mélyvénás thrombosis*, haemorrhagia*, thrombophlebitis (a felületes is), a keringés összeomlása (a hypovolaemiás sokk is), phlebitis, kipurulás*, haematoma (a perirenalis is)*, gyenge perifériás keringés*, vasculitis, hyperaemia (az ocularis is)*
	ritka	perifériás embolia, lymphoedema, sápadtság, erythromelalgia, vasodilatatio, vénaelszíneződés, vénás elégtelenség
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	gyakori	dyspnoe*, epistaxis, felső/alsó légúti fertőzés*, köhögés*
	nem gyakori	tüdőembólia, pleuralis folyadékgyülem, tüdőödéma (az akut is), pulmonalis alveolaris vérzés#, bronchospasmus, krónikus obstruktív tüdőbetegség*, hypoxaemia*, légúti pangás*, hypoxia, pleuritis*, csuklás, rhinorrhoea, dysphonia, zihálás
	ritka	légzési elégtelenség, akut respiratorikus distress szindróma (ARDS), apnoe, pneumothorax, atelectasia, pulmonalis hypertensio, 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 (a mucosalis is)*, dyspepsia, stomatitis*, abdominalis distensio, oropharyngealis fájdalom*, hasi fájdalom (a gastrointestinalis és a lép fájdalom is)*, szájbetegségek*, flatulencia
	nem gyakori	pancreatitis (a krónikus is)*, haematemesis, ajaködéma*, gastrointestinalis obstructio (beleértve: vékonybél obstructio, ileus)*, hasi diszkomfort, szájnyalkahártya-fekélyek*, enteritis*, gastritis*, fogínyvérzés, gastro-oesophagealis reflux betegség*, colitis (a Clostridium difficile-fertőzés is)*, 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

Szervrendszer (MedDRA osztályozás)	Gyakoriság	Mellékhatás
		váladékozás, oropharyngealis hólyagok*, ajakfájdalom, periodontitis, anális fissura, székelési szokások megváltozása, proctalgia, rendellenes széklet
Máj- és epebetegségek és tünetek	gyakori	kóros májenzimértékek*
	nem gyakori	hepatotoxicitás (a májbetegségek is), hepatitis*, cholestasis
	ritka	májelégtelenség, hepatomegalia, Budd–Chiari-szindróma, citomegalovírus okozta hepatitis, hepatikus haemorrhagia, cholelithiasis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	gyakori	bőrkütiés*, pruritus*, erythema, száraz bőr
	nem gyakori	erythema multiforme, urticaria, akut és lázzal járó neutrophiliás dermatosis, toxikus bőrkütiések, toxikus epidermalis necrolysis [#] , Stevens–Johnson-szindróma [#] , dermatitis*, hajlcváltozások*, petechia, ecchymosis, bőrlézió, purpura, bőrterime*, psoriasis, hyperhidrosis, éjszakai izzadás, decubitus fekély [#] , acne*, hólyagok*, pigmentációs zavarok*
	ritka	bőrreakciók, Jessner-féle lymphocytás infiltratio, palmo-plantaris erythrodisaesthesia szindróma, szubkután haemorrhagia, livedo reticularis, a bőr induratiója, papulák, fényérzékenységi reakciók, seborrhoea, hideg veriték, bőrbetegségek kmn, erythrosis, bőrfekély, köröm-rendellenesség
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	nagyon gyakori	musculoskeletalis fájdalom*
	gyakori	izomgörcsök*, végtagfájdalom, izomgyengeség
	nem gyakori	izomrángás, ízületi duzzanat, arthritis*, ízületi merevség, myopathiák*, elnehezeds-érzet
	ritka	rhabdomyolysis, temporomandibularis ízület szindróma, fistula, ízületi folyadékgyülem, állkapocsfájdalom, csontbetegségek, musculoskeletalis és kötőszöveti 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, genitalis fájdalom*, erectilis dysfunctio
	ritka	testicularis zavarok*, prostatitis, nők emlőbetegsége, a 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	láz*, fáradtság, gyengeség
	gyakori	oedema (a perifériás is), hidegrázás, fájdalom*, rossz közérzet*
	nem gyakori	az általános egészségi állapot romlása*, arcödéma*, reakció az injekció beadási helyén*, nyálkahártya-

Szervrendszer (MedDRA osztályozás)	Gyakoriság	Mellékhatás
		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 (a hirtelen is), többszervi elégtelenség, vérzés az injekció beadási helyén*, hernia (a hiatus hernia is)*, elhúzódó sebgyógyulás*, gyulladás, phlebitis az injekció beadási helyén*, nyomásérzékenységi, fekély, irritabilitás, nem kardiális eredetű mellkasi fájdalom, fájdalom a katéter alkalmazási helyén, idegtestérzés
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	gyakori	testsúlycsökkenés
	nem gyakori	hyperbilirubinaemia*, kóros fehérjeelemzési értékek*, testsúlynövekedés, kóros vérvizsgálati értékek*, a C-reaktív protein emelkedett szintje
	ritka	kóros vérgázértékek*, elektrokardiogram-eltérések (a megnyúlt QT is)*, kóros INR-értékek*, csökkent gyomor pH, fokozott thrombocyt-aggregáció, emelkedett troponin I-érték, víruskimutatás és szerológia*, kóros vizeletvizsgálati értékek*
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	nem gyakori	elesés, contusio
	ritka	transzfúzióval kapcsolatos reakció, törések*, fokozott izomtónus*, arc sérülése, ízületek sérülése*, égések, laceratio, beavatkozással kapcsolatos fájdalom, besugárzással összefüggő sérülések*
Sebészeti és egyéb orvosi beavatkozások és eljárások	ritka	macrophag activatio

kmn. = közelebből meg nem határozott

* A MedDRA által preferált több szakkifejezés összevonva

A forgalomba hozatalt követően megismert mellékhatások, indikációtól függetlenül

Köpenysejtes lymphoma (MCL)

A bortezomib biztonságossági profilja 240, rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel és prednizonnal kombinált, 1,3 mg/m²-es adagban adott bortezomibbal (BzmbR-CAP) kezelt betegnél, valamint 242, rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel, vinkrisztinnel és prednizonnal [R-CHOP] kezelt betegnél viszonylag konzisztens volt a myeloma multiplex betegeknek megfigyelttel, a fő különbségeket alább ismertetjük. A kombinált terápia (BzmbR-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 hipertensio, a láz, a pneumonia, a stomatitis és a hajbetegségek ≥ 5%-kal magasabb előfordulási gyakorisága.

Azokat a gyógyszer okozta mellékhatásokat, amelyek előfordulási gyakorisága ≥ 1%, amelyeknek hasonló vagy magasabb az előfordulási gyakorisága a BzmbR-CAP-karon, és legalább lehetséges vagy valószínű oki összefüggésben vannak a BzmbR-CAP-kar összetevőivel, az alábbi, 8. táblázatban soroltuk fel. A táblázat azokat a BzmbR-CAP-karon azonosított gyógyszer okozta mellékhatásokat is tartalmazza, amelyeket a vizsgálatot végzők a myeloma multiplexben végzett vizsgálatokból

származó korábbi adatok alapján legalább lehetségesen vagy valószínűleg oki összefüggésben lévőnek tartottak a bortezomibbal.

A mellékhatásokat az alábbiakban szervrendszeri kategóriánként és gyakoriság szerint soroltuk fel. Az előfordulási gyakoriság definíciója: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatásokat csökkenő súlyosság szerint adtuk meg. A 8. táblázat a MedDRA 16-os változata alapján készült.

8. táblázat: Egy klinikai vizsgálatban mellékhatások a BzmbR-CAP-val kezelt, köpenysejtes lymphomában szenvedő betegekénél

Szervrendszer (MedDRA osztályozás)	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	nagyon gyakori	pneumonia*
	gyakori	sepsis (a septicus sokk is)*, herpes zoster (a disszeminált és az ophthalmicus is), herpeszvírus-fertőzés*, bakteriális fertőzések*, felső/alsó légúti fertőzés*, gombás fertőzés*, herpes simplex*
	nem gyakori	hepatitis B-fertőzés*, bronchopneumonia
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	thrombocytopenia*, lázas neutropenia, neutropenia*, leukopenia*, anaemia*, lymphopenia*
	nem gyakori	pancytopenia*
Immunrendszeri betegségek és tünetek	gyakori	túlérzékenység*
	nem gyakori	anaphylaxiás reakció
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	nagyon gyakori	csökkent étvágy
	gyakori	hypokalaemia*, kóros vércukorszint*, hyponatraemia*, diabetes mellitus*, folyadékretenció
	nem gyakori	tumorlízis-szindróma
Pszichiátriai kórképek	gyakori	alvászavarok és alvási problémák*
Idegrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	perifériás szenzoros neuropathia, dysaesthesia*, neuralgia*
	gyakori	neuropathiák*, motoros neuropathia*, tudatvesztés (az ájulás is), encephalopathia*, perifériás szenzomotoros neuropathia, szédülés*, dysgeusia*, vegetatív neuropathia
	nem gyakori	vegetatív idegrendszeri egyensúlyzavar
Szembetegségek és szemészeti tünetek	gyakori	kóros látás*
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	gyakori	dysacusis (a tinnitus is)*
	nem gyakori	vertigo*, halláskárosodás (amely akár a sükettség is fokozódhat)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	gyakori	cardialis fibrillatio (az atrialis is), arrhythmia*, szívégtelenség (a bal és jobb kamrai is)*, myocardialis ischaemia, ventricularis dysfunctio*
	nem gyakori	cardiovascularis kórképek (a cardiogen sokk is)
Érbetegségek és tünetek	gyakori	hypertensio*, hypotensio*, orthostaticus hypotensio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	gyakori	dyspnoe*, köhögés*, csuklás
	nem gyakori	akut respiratorikus distress szindróma, tüdőembólia, pneumonitis, pulmonalis hypertensio, pulmonalis oedema (az akut is)
Emésztőrendszeri	nagyon	hányinger és hányás tünetei*, diarrhoea*, stomatitis*,

Szervrendszer (MedDRA osztályozás)	Gyakoriság	Mellékhatás
betegségek és tünetek	gyakori	székrekedés
	gyakori	gastrointestinalis vérzés (a mucosalis is)*, hasi distensio, dyspepsia, oropharyngealis fájdalom*, gastritis*, szájnyálkahártya-fekélyek*, hasi diszkomfort, dysphagia, gastrointestinalis gyulladás*, hasi fájdalom (a gastrointestinalis és a lép fájdalom is)*, szájbetegségek*
	nem gyakori	colitis (a Clostridium difficile-fertőzés is)*
Máj- és epebetegségek és tünetek	gyakori	hepatotoxicitás (a májbetegségek is)
	nem gyakori	májelégtelenség
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	nagyon gyakori	hajbetegség*
	gyakori	pruritus*, dermatitis*, bőrkiütés*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	gyakori	izomgörcsök*, musculoskeletális 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 (a perifériás is), hidegrázás, reakció az injekció beadási helyén*, rossz közérzet*
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	gyakori	hyperbilirubinaemia*, kóros fehérjeelemzési értékek*, testsúlycsökkenés, testsúlynövekedés

* A MedDRA által preferált több szakkifejezés összevonva

Egyes mellékhatások leírása

Herpes zoster vírus reaktiváció

Myeloma multiplex

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

Köpenysejtes lymphoma

A BzmbR-CAP-kar 240 betege közül 137-nél (57%) alkalmaztak antivirális profilaxist. A BzmbR-CAP-kar betegei körében 10,7% volt a herpes zoster előfordulási gyakorisága azok között, akik nem részesültek antivirális profilaxisban, szemben az antivirális profilaxisban részesülők között tapasztalt 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 (BzmbR-CAP) kezelést kapó betegek körében 0,4% (n = 1) volt a végzetes kimenetelű HBV-fertőzés gyakorisága. A BzmbR-CAP-vel és az R-CHOP-vel kezelt betegeknél hasonló volt a hepatitis B-fertőzések összesített előfordulási gyakorisága (0,8%, illetve 1,2%).

Perifériás neuropathia kombinált kezelés esetén

Myeloma multiplex

Az alábbi táblázat mutatja be a perifériás neuropathia kombinált kezelése során megfigyelt előfordulási gyakoriságát azokban a vizsgálatokban, amelyekben a bortezomibot indukciós

kezelésként dexametazonnal (IFM-2005-01 vizsgálat), illetve dexametazonnal és talidomiddal (MMY-3010 vizsgálat) kombináltan alkalmazták:

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

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (n = 239)	BzmbDx (n = 239)	TDx (n = 126)	BzmbTDx (n = 130)
A PN incidenciája (%)				
Összes fokozatú PN	3	15	12	45
≥ 2-es súlyossági fokú PN	1	10	2	31
≥ 3-as súlyossági fokú PN	< 1	5	0	5
PN miatt megszakított kezelés (%)	< 1	2	1	5

VDDx = vinkrisztin, doxorubicin, dexametazon; BzmbDx = bortezomib, dexametazon; TDx = talidomid, dexametazon; BzmbTDx = bortezomib, talidomid, dexametazon; PN = perifériás neuropathia

Megjegyzés: A perifériás neuropathia név alatt a következőket értettük: perifériás neuropathia, motoros perifériás neuropathia, perifériás szenzoros neuropathia és polyneuropathia.

Köpenysejtes lymphoma

Az alábbi táblázat mutatja a perifériás neuropathia kombinált rezsim melletti előfordulási gyakoriságát a LYM-3002 vizsgálatban, amelyben a betegek rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel és prednizzonnal kombinált bortezomibkezelést (R-CAP) kaptak:

10. táblázat: A perifériás neuropathia előfordulási gyakorisága a LYM-3002 vizsgálatban a toxicitás mértéke és a perifériás neuropathia miatt megszakított kezelések száma szerint

	BzmbR-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
PN miatt megszakított kezelés (%)	2	< 1

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

A perifériás neuropathia név alatt a következőket értettük: perifériás szenzoros neuropathia, perifériás neuropathia, perifériás motoros neuropathia és perifériás szenzomotoros neuropathia.

Idős, köpenysejtes lymphomában szenvedő betegek

A BzmbR-CAP-karon a betegek 42,9%-a volt 65–74 éves, és 10,4%-a volt ≥ 75 éves. Bár a ≥ 75 éves betegek a BzmbR-CAP és az R-CHOP kezelési rendet is kevésbé tolerálták, a BzmbR-CAP-kezelést kapók körében 68%, az R-CHOP kezelést kapók körében pedig 42% volt a súlyos mellékhatások gyakorisága.

A biztonságossági profil jelentős különbségei a bortezomib monoterápiás szubkután és intravénás alkalmazásakor

A III. fázisú vizsgálatban a bortezomibot szubkután kapó betegeknél a bortezomibot intravénásan kapó betegekhez képest 13%-kal volt alacsonyabb a kezeléssel összefüggő, toxicitás szempontjából 3-as vagy magasabb súlyossági fokú mellékhatások összesített előfordulási gyakorisága, és 5%-kal volt alacsonyabb a bortezomibkezelést abbahagyók aránya. A szubkután csoportban az intravénás csoporthoz képest 12–15%-kal volt alacsonyabb a diarrhoea, gastrointestinalis és hasi fájdalom,

astheniás állapotok, felső légúti fertőzések és perifériás neuropathiák összesített előfordulási gyakorisága. A szubkután csoportban az intravénás csoporthoz képest emellett 10%-kal volt alacsonyabb a 3-as vagy magasabb súlyossági fokú perifériás neuropathiák előfordulási gyakorisága, és 8%-kal volt alacsonyabb a kezelést perifériás neuropathia miatt megszakító betegek aránya.

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

A kezelés alatti halálozás incidenciája 5% volt a szubkután és 7% az intravénás kezelési csoportban. A betegség progressziója miatti halálozás incidenciája 18% volt a szubkután és 9% az intravénás csoportban.

Myeloma multiplexben szenvedő, visszaeső betegek ismételt kezelése

Egy vizsgálatban, amelyben 130 olyan, myeloma multiplexben szenvedő, visszaeső betegnél alkalmazták a megismételt bortezomibkezelést, akik korábban legalább részlegesen reagáltak a bortezomibot is tartalmazó kezelésre, a betegek legalább 25%-ánál előforduló, valamennyi súlyossági osztályban megfigyelt leggyakoribb nemkívánatos hatás a thrombocytopenia (55%), a neuropathia (40%), az anaemia (37%), a hasmenés (35%) és a székrekedés (28%) volt. Bármilyen súlyossági fokú perifériás neuropathiát a betegek 40%-ánál, ≥ 3 -as súlyossági fokút pedig a betegek 8,5%-ánál figyeltek meg.

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. Túladagolás

Az ajánlott dózis több mint kétszeres adagja akut, halálos kimenetelű szimptomás hypotensiót és thrombocytopeniát okozott. A preklinikai kardiovaszkuláris biztonsági farmakológiai vizsgálatokra vonatkozóan lásd az 5.3. pontot.

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1. Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

A bortezomib proteaszóma inhibitor, amelyet speciálisan az emlősök sejtjeiben jelen lévő 26S proteaszóma kimotripszinszerű aktivitásának gátlására fejlesztettek ki. A 26S proteaszóma egy nagyméretű fehérjekomplex, amely lebontja azokat a fehérjéket, amelyekhez ubikvitin kötődött. Az ubikvitin-proteaszóma reakcióút esszenciális szerepet játszik a specifikus fehérjék ciklusának szabályozásában, ezáltal a sejteken belüli homeostasis fenntartásában. A 26S proteaszóma gátlása megakadályozza ezt a célzott proteolysist, és befolyásolja a sejten belüli többszörös jelsorozatot, ami végső soron a daganatsejt pusztulásához vezet.

A bortezomib nagyfokú szelektivitást mutat a proteaszómára. 10 μ M koncentrációnál a bortezomib nem gátolja a nagyszámú, különféle vizsgált receptort és proteáz enzimet, és 1500-szor nagyobb aktivitást mutat a proteaszóma iránt, mint a soron következő preferált enzim iránt. A proteaszómagátlás 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 proteaszómagátlás sokféle módon befolyásolja a daganatsejteket, a teljesség igénye nélkül ideértve a sejtciklust és a nuclearis faktor kappa B (NF- κ B) aktivációt szabályozó regulációs fehérjék megváltoztatását. 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 esetén a bortezomib a myelomasejteknek 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 tumor modellen, így myeloma multiplexben vizsgálva a bortezomib a tumor növekedésének redukciójához vezetett.

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

Klinikai hatásosság korábban nem kezelt myeloma multiplexben

Prospektív, III. fázisú, nemzetközi, randomizált (1:1), nyílt vizsgálatot (MMY-3002; VISTA) végeztek 682 betegen annak megállapítására, hogy a korábban nem kezelt myeloma multiplexben szenvedő betegeken a bortezomib (intravénásan alkalmazott 1,3 mg/m²) melfalánnal (9 mg/m²) és prednizonnal (60 mg/m²) kombinációban javítja-e a progresszióig tartó időt (TTP) a melfalánnal (9 mg/m²) és prednizonnal (60 mg/m²) végzett terápiával összehasonlítva. A terápiát legfeljebb 9 ciklusig (kb. 54 hét) alkalmazták, és idő előtt a betegség progressziója vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitás miatt állították le. A vizsgálat betegeinek medián-életkora 71 év, a férfiak aránya 50%, a fehérbőrűek aránya 88% és a Karnofsky-féle teljesítményszám mediánértéke 80 volt. Az IgG / IgA / könnyű lánc myeloma aránya 63%/25%/8%, a hemoglobín mediánja 105 g/l, a thrombocytaszám mediánértéke pedig 221,5 x 10⁹/l volt. Hasonló volt azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a kreatinin-clearance $\leq$ 30 ml/perc (3% az egyes terápiás ágakon).

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

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

Hatásossági végpont	Bzmb+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	15,0 hónap

Hatásossági végpont	Bzmb+M+P n=344	M+P n=338
	(17,6; 24,7)	(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 (nCR) n (%)	5 (1)	0
Teljes + részleges remisszió (CR+PR) ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
p-érték ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Szérum M-proteinszint csökkenés populáció ^g n=667	n=336	n=331
>= 90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Az első válaszig eltelt idő teljes+részleges remisszióban		
Medián	1,4 hónap	4,2 hónap
A válasz tartamának mediánja^a		
Teljes remisszió (CR) ^f	24,0 hónap	12,8 hónap
Teljes+részleges remisszió (CR+PR) ^f	19,9 hónap	13,1 hónap
A következő kezelésig eltelt idő		
Események n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Medián ^a (95%-os CI)	27,0 hónap (24,7; 31,1)	19,2 hónap (17,0; 21,0)
Relatív hazard ^b (95%-os CI)	0,557 (0,462; 0,671)	
p-érték ^c	< 0,000001	

^a Kaplan–Meier-becslés.

^b A relatív hazard becslése a β_2 -mikroglobulin, albumin és régió stratifikációs faktorokkal korrigált, Cox-féle arányos-kockázat modellen alapul. A VMP előnyét jelzi az 1-nél kisebb relatív hazard.

^c A β_2 -mikroglobulin, albumin és régió stratifikációs faktorokkal korrigált stratifikált lograng próba névleges p-értéke

^d A stratifikációs faktorokkal korrigált Cochran–Mantel–Haenszel-féle khi-négyzet próbából származó válaszarány (CR+PR) p-értéke

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

^f CR = teljes remisszió; PR = részleges remisszió. EBMT kritériumok.

^g Minden randomizált, szekretoros betegségben szenvedő beteg

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

CI = Konfidencia-intervallum

Össejt-transzplantációra alkalmas betegek

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

Az IFM-2005-01-es vizsgálatban bortezomib és dexametazon kombinációját (BzmbDx, n=240) hasonlították össze vinkrisztin-doxorubicin-dexametazon kombinációval (VDDx, n=242). A BzmbDx kezelési csoport betegei négyciklusos, ciklusonként 21 napos kezelésben részesültek, mindegyik ciklus tartalmazott bortezomibot (intravénásan 1,3 mg/m² adagban hetente kétszer, az 1., 4., 8. és 11. napon alkalmazva) és orális dexametazont (40 mg/nap adagban, az 1. és 2. ciklusban az 1–4. és a 9–12. napon, a 3. és 4. ciklusban pedig az 1–4. napon).

A VDDx csoportban 198 beteg (82%), a BzmbDx csoportban pedig 208 beteg (87%) részesült autológ össejtbeültetésben; a betegek többsége egyetlen transzplantáción esett keresztül. A betegek demográfiai és kiindulási kórképjellemzői hasonlóak voltak a két kezelési csoportban. A betegek életkorának mediánja 57 év volt, 55%-uk volt férfi, és a betegek 48%-a volt citogenetikai szempontból magas kockázatú. A kezelés időtartamának mediánja 13 hét volt a VDDx csoportban és 11 hét a BzmbDx csoportban. A kezelési ciklusok számának mediánja mindkét csoportban 4 volt. A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja az indukció utáni válaszarány volt (CR+nCR). A CR+nCR-ben statisztikailag szignifikáns különbség volt megfigyelhető a dexametazonnal kombinált bortezomib javára. A vizsgálat másodlagos hatásossági végpontjai közé tartoztak a transzplantáció utáni válaszarányok, (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), a progressziómentes túlélés és a teljes túlélés. A fő hatásossági eredményeket a 12. táblázat mutatja be.

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

Végpontok	BzmbDx	VDDx	OR; 95%-os CI; p-érték ^a
IFM-2005-01	n=240 (ITT populáció)	n=242 (ITT populáció)	
<i>RR (indukció utáni)</i> *CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95%-os CI)	14,6 (10,4; 19,7) 77,1 (71,2; 82,2)	6,2 (3,5; 10,0) 60,7 (54,3; 66,9)	2,58 (1,37; 4,85); 0,003 2,18 (1,46; 3,24); < 0,001
<i>RR (transzplantáció utáni)^b</i> 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 = konfidencia-intervallum; CR = teljes remisszió; nCR = közel teljes remisszió; ITT = kezelni szándékozott; RR = válaszadási arány; Bzmb = bortezomib; BzmbDx = bortezomib, dexametazon; VDDx = vinkrisztin, doxorubicin, dexametazon; VGPR = nagyon jó részleges remisszió; PR = részleges remisszió; OR = esélyhányados.

* Elsődleges végpont

^a A válaszarányokhoz tartozó OR 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 második transzplantációban is részesültek (42/240 [18%] a BzmbDx csoportban és 52/242 [21%] a VDDx csoportban).

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

Az MMY-3010 vizsgálatban az indukciós kezelésként, talidomiddal és dexametazonnal kombinációban adott bortezomibot [BzmbTDx, n=130] hasonlították össze a talidomid-dexametazon kombinációval [TDx, n=127]. A BzmbTDx csoportban lévő betegek hatciklusos, ciklusonként 4 hetes kezelésben részesültek, mindegyik ciklus tartalmazott bortezomibot (1,3 mg/m² adagban hetente kétszer, az 1., 4., 8. és 11. napon, amit a 12. naptól a 28. napig tartó 17 napos kezelési szünet követ), dexametazont (orálisan 40 mg/nap adagban az 1–4. és a 8–11. napon) és talidomidot (orálisan 50 mg/nap adagban az 1–14. napon, amelyet a 15–28. napon 100 mg-ra emeltek, majd azt követően napi 200 mg-ra).

A BzmbTDx csoportban 105 beteg (81%), a TDx csoportban 78 beteg (61%) részesült egyetlen autológ őssejt-transzplantációban. A betegek demográfiai és kiindulási kórképjellemzői hasonlóak voltak a két kezelési csoportban. A BzmbTDx és a TDx csoportba tartozó betegek adatai a következők voltak: életkoruk mediánja 57, illetve 56 év volt, 99, illetve 98%-uk volt fehérbőrű, és 58, illetve 54%-uk volt férfi. A BzmbTDx csoportban a betegek 12%-a tartozott a citogenetikai szempontból magas kockázatú csoportba, míg a TDx csoportban ez az arány 16% volt. A kezelés időtartamának mediánja 24,0 hét volt, és a kapott kezelési ciklusok mediánja is 6,0 volt mindkét kezelési csoportban.

A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja az indukció utáni és a transzplantáció utáni válaszok aránya volt (CR+nCR). A CR+nCR-ben statisztikailag szignifikáns különbség volt megfigyelhető a dexametazonnal és talidomiddal kombinált bortezomib javára. A progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (OS) másodlagos hatásossági végpont volt. A fő hatásossági eredményeket a 13. táblázat mutatja be.

13. táblázat: Az MMY-3010 vizsgálat hatásossági eredményei

Végpontok	BzmbTDx	TDx	OR; 95%-os CI; p-érték ^a
MMY-3010	n=130 (ITT populáció)	n=127 (ITT populáció)	
<i>*RR (indukció utáni)</i>			
CR+nCR	49,2 (40,4; 58,1)	17,3 (11,2; 25,0)	4,63 (2,61; 8,22); < 0,001 ^a
CR+nCR+PR% (95%-os CI)	84,6 (77,2; 90,3)	61,4 (52,4; 69,9)	3,46 (1,90; 6,27); < 0,001 ^a
<i>*RR (transzplantáció utáni)</i>			
CR+nCR	55,4 (46,4; 64,1)	34,6 (26,4; 43,6)	2,34 (1,42; 3,87); 0,001 ^a
CR+nCR+PR% (95%-os CI)	77,7 (69,6; 84,5)	56,7 (47,6; 65,5)	2,66 (1,55; 4,57); < 0,001 ^a

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

* Elsődleges végpont

^a A válaszarányokhoz tartozó OR a leggyakrabban használt Mantel–Haenszel-féle becslés szerinti esélyhányados alapján készült; p-értékek a Cochran–Mantel–Haenszel-teszt szerint.

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

Klinikai hatásosság relapszusban lévő vagy refrakter myeloma multiplexben

A bortezomibkezelés (intravénás alkalmazás) hatásosságát és biztonságosságát 2 vizsgálatban értékelték az ajánlott 1,3 mg/m² dózisban: az egyik egy III. fázisú, randomizált, összehasonlító vizsgálat (APEX) volt, ahol dexametazonnal (Dex) szemben vizsgálták, 669 olyan, refrakter vagy relapszusban lévő myeloma multiplexes beteg bevonásával, akik korábban már részesültek 1–3 kezelésben; a másik egy II. fázisú, egykarú vizsgálat volt, amelybe 202 olyan, refrakter vagy relapszusban lévő myeloma multiplexes beteget vontak be, akik korábban legalább 2 kezelésben részesültek, és a legutóbbi terápia során a betegségük progresszióba került.

A III. fázisú vizsgálatban a bortezomibkezelés minden beteg esetében – a korábban már 1 terápiás próbálkozáson átesett betegeket is ideértve – szignifikánsan hosszabb progresszióig eltelt időt, szignifikánsan hosszabb túlélést és szignifikánsan magasabb terápiás válaszarányt eredményezett a dexametazonkezeléshez viszonyítva (lásd 14. táblázat). Egy előre megtervezett, közbenső értékelés

eredményeként, az adatokat ellenőrző bizottság ajánlására a dexametazon-kart leállították, majd a dexametazon-kezelésre randomizált betegeknek, a betegség státuszától függetlenül, bortezomibkezelést ajánlottak fel. A korai váltásnak köszönhetően a túlélő betegek követésének mediánja 8,3 hónap volt. A bortezomibkezelési karban mind a korábbi terápiával szemben rezisztens, mind az arra reagáló betegek esetében szignifikánsan hosszabb volt az összesített túlélés, és szignifikánsan magasabb a terápiás válasz aránya.

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

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

14. táblázat: A III. 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 1 terápiás kezelés		Korábban > 1 terápiás kezelés		Korábban ≥ 2 terápiás kezelés
Az eltelt idővel összefüggő események	Bzmb n=333 ^a	Dex n=336 ^a	Bzmb n=132 ^a	Dex n=119 ^a	Bzmb n=200 ^a	Dex n=217 ^a	Bzmb n=202 ^a
TTP, nap [95%-os CI]	189 ^b [148; 211]	106 ^b [86; 128]	212 ^d [188; 267]	169 ^d [105; 191]	148 ^b [129; 192]	87 ^b [84; 107]	210 [154; 281]
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 (%)	Bzmb n=315 ^c	Dex n=312 ^c	Bzmb n=128	Dex n=110	Bzmb n=187	Dex n=202	Bzmb n=193
CR	20 (6) ^b	2 (< 1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
A terápiás válasz időtartamának mediánja Nap (hónap)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
A terápiás	43	43	44	46	41	27	38*

	III. fázisú vizsgálat		III. fázisú vizsgálat		III. fázisú vizsgálat		II. fázisú vizsgálat
	Összes beteg		Korábban 1 terápiás kezelés		Korábban > 1 terápiás kezelés		Korábban ≥ 2 terápiás kezelés
válasz kialakulásáig eltelt idő CR+PR (nap)							

^a Kezelni szándékozott (ITT) populáció

^b Stratifikált lograng próbából meghatározott p-érték; a terápiás vonal szerinti elemzés kizárja a terápiás előzmények (stratifikáció) zavaró hatását; $p < 0,0001$

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

^d A stratifikációs faktorok vizsgálatára módosított Cochran–Mantel–Haenszel-féle khi-négyzet próbából meghatározott p-érték; a terápiás vonal analízise kizárja a terápiás előzmények (stratifikáció) zavaró hatását

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

NA = nem alkalmazható, NE = nem becsülhető

TTP = A progresszióig eltelt idő

CI = Konfidencia-intervallum

Bzmb = 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 bortezomibterápia önmagában nem váltott ki optimális terápiás hatást, a bortezomibkezeléshez 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. E betegek 18%-a mutatott kedvező [MR (11%) vagy PR (7%)] terápiás választ a kombinációs terápiára.

Klinikai hatásosság a bortezomib szubkután alkalmazása esetén relapszusban lévő / refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegeken

A bortezomibkezelés szubkután vagy intravénás alkalmazásának hatásosságát és biztonságosságát egy nyílt, randomizált, III. fázisú, non-inferioritási vizsgálatban hasonlították össze. Ebbe a vizsgálatba 222, relapszusban lévő vagy refrakter myeloma multiplexben szenvedő beteget vontak be, akiket 2:1 arányban randomizáltak, és akik 8 cikluson át $1,3 \text{ mg/m}^2$ bortezomibot kaptak szubkután vagy intravénás módon. Azok a betegek, akiknél a monoterápiás bortezomibkezelés nem váltott ki optimális választ (a válasz a teljes remissziónál [CR] alacsonyabb szintű volt), 4 ciklust követően a bortezomib beadásának napján és az azt követő napon napi 20 mg dexametazont kaphattak. Kizárták azokat a betegeket, akiknek a kiinduláskor a perifériás neuropathiája ≥ 2 -es fokozatú vagy thrombocytaszáma $< 50\,000/\mu\text{l}$ volt. Összesen 218 beteg esetében lehetett értékelni az adott választ.

Ez a vizsgálat teljesítette az elsődleges célját, a 4 ciklust követő válaszarány (CR+PR) non-inferioritásának igazolását a szubkután és az intravénásan alkalmazott bortezomib monoterápia esetén, ami mindkét csoportban 42% volt. A másodlagos válasszal és az eltelt idővel összefüggő események hatásossági végpontjai is konzisztens eredményeket mutattak a szubkután és intravénás alkalmazás esetén (lásd 15. táblázat).

15. táblázat: A bortezomib szubkután és intravénás alkalmazásának hatásosságára vonatkozó elemzések összefoglalása

	Bortezomib intravénás kar	Bortezomib szubkután kar
Értékelhető válaszu betegcsoport	n=73	n=145
Válaszarány 4 ciklust követően, 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)
Válaszarány 8 ciklust követően, n (%)			
ORR (CR+PR)	38 (52)		76 (52)
p-érték ^a		0,0001	
CR, n (%)	9 (12)		15 (10)
PR, n (%)	29 (40)		61 (42)
nCR, n (%)	7 (10)		14 (10)
Kezelni szándékozott betegcsoport^b	n=74		n=148
TTP, hónap	9,4		10,4
(95%-os CI)	(7,6; 10,6)		(8,5; 11,7)
Relatív hazard (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 hazard (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 non-inferioritási hipotézishez tartozó p-érték; a hipotézis szerint a szubkután (SC) karon a válaszarány legalább az intravénás (IV) kar válaszarányának a 60%-a marad.

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

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

d ISS stádiumbeosztás és megelőző terápiás vonal stratifikációs faktorokkal korrigált Cox-féle modellen alapul

e A követési idő mediánja 11,8 hónap.

Pegilált liposzomális doxorubicinnal kombinált bortezomibkezelés (DOXIL-MMY-3001 vizsgálat)

Egy III. fázisú, randomizált, párhuzamos csoportú, nyílt, multicentrikus vizsgálatot végeztek 646 beteggel, a bortezomib plusz pegilált liposzomális doxorubicin és a bortezomib monoterápia biztonságosságának és hatásosságának összehasonlítására olyan, myeloma multiplexben szenvedő betegeknek, akik legalább 1 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 válaszási arány ORR (CR+PR) volt, a European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) kritériumainak felhasználásával.

A protokollban meghatározott időközi analízis (249 TTP-esemény alapján) a vizsgálat hatásosság miatti korai befejezéséhez vezetett. Az időközi analízis a TTP 45%-os kockázatsökkenését mutatta (95%-os CI; 29–57%, $p < 0,0001$) a bortezomib és pegilált liposzomális doxorubicin kombinált terápiával kezelt betegeknek. A medián TTP 6,5 hónap volt a bortezomib monoterápiával kezelt betegeknek, szemben a bortezomib plusz pegilált liposzomális doxorubicin kombinált terápiát kapó betegeknek tapasztalt 9,3 hónappal. Ezek az eredmények alkották a protokollban meghatározott végső analízist (bár nem voltak végleges eredmények).

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 terápiát kapó betegeknek.

Dexametazonnal kombinált bortezomibkezelés

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

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

127 megfelelő betegpárt sikerült azonosítani. Az analízis a dexametazonnal kombinált bortezomib esetén a bortezomib monoterápiához viszonyítva kedvezőbb ORR (CR+PR) (esélyhányados 3,769; 95%-os CI 2,045–6,947; $p < 0,001$), PFS (relatív hazard 0,511; 95%-os CI 0,309–0,845; $p = 0,008$) és TTP (relatív hazard 0,385; 95%-os CI 0,212–0,698; $p = 0,001$) értékeket mutatott.

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

A II. fázisú, egykarú, nyílt MMY-2036 (RETRIEVE) vizsgálatot a megismételt bortezomibkezelés hatásosságának és biztonságosságának megállapítására hajtották végre. 130, myeloma multiplexben szenvedő (≥ 18 éves) beteget vontak be a vizsgálatba, akiket korábban bortezomibtartalmú kombinációval kezeltek, és akik a korábbi kezelés során legalább részleges remissziót mutattak, azonban állapotuk progrediált. Az előző kezelés után legalább 6 hónappal kezdték a bortezomibkezelést a legutóbb tolerált $1,3 \text{ mg/m}^2$ dózissal ($n=93$) vagy $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$ dózissal ($n=37$) a 3 hetes ciklusok 1., 4., 8. és 11. napján, legfeljebb 8 cikluson keresztül, monoterápiásan vagy dexametazonnal kombinációban, a szokásos ellátásnak megfelelően. Az 1. ciklusban 83 beteg kapott dexametazont bortezomibbal kombinációban, és további 11 beteg kapott dexametazont a megismételt bortezomibkezelési 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 (MCL) szenvedő betegeknél

A LYM-3002 vizsgálat egy III. fázisú, randomizált, nyílt vizsgálat, amely a bortezomib, rituximab, ciklofoszfamid, doxorubicin és prednizon kombináció (BzmbR-CAP; $n=243$) hatásosságát és biztonságosságát hasonlítja össze a rituximab, ciklofoszfamid, doxorubicin, vinkrisztin és prednizon (R-CHOP; $n=244$) kombinációval, korábban nem kezelt, köpenysejtes lymphomában szenvedő, felnőtt betegeknél (II., III. vagy IV. stádium). A BzmbR-CAP terápiás kar betegei bortezomibot kaptak ($1,3 \text{ mg/m}^2$ adagban az 1., 4., 8. és 11. napon, kezelési szünet a 12–21. napon), valamint a 21 napos bortezomibkezelési ciklus 1. napján 375 mg/m^2 rituximabot intravénásan, 1. napján 750 mg/m^2 ciklofoszfamidot intravénásan, 1. napján 50 mg/m^2 doxorubicint intravénásan, továbbá a bortezomibkezelési ciklus 1–5. napján 100 mg/m^2 prednizont kaptak szájon át. Azoknak a betegeknél, akiknél az első dokumentált válaszreakció a 6. ciklusban jelentkezett, két további kezelési ciklust adtak.

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

A demográfiai jellemzők és a betegség kiindulási jellemzői 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 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 (medián = 17 hét) és a követés időtartama (medián = 40 hónap) hasonló volt a két terápiás kar esetén. Mindkét terápiás kar betegei 6 ciklust kaptak (mediánérték), és a BzmbR-CAP csoport betegeinek 14%-a, míg az R-CHOP csoport betegeinek 17%-a kapott 2 további ciklust. Mindkét csoport betegeinek többsége befejezte a kezelést, BzmbR-CAP csoportban a betegek 80%-a, az R-CHOP csoportban 82%-a. A hatásossági eredményeket a 16. táblázat mutatja:

16. táblázat: A LYM-3002 vizsgálat hatásossági eredményei

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

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

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

^c A Kaplan–Meier-féle túlélési analízis alapján

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

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

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

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

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

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

A vizsgáló által megállapított PFS mediánértéke a BzmbR-CAP csoportban 30,7 hónap volt, az R-CHOP csoportban pedig 16,1 hónap (relatív hazard [HR] = 0,51; $p < 0,001$). Statisztikailag szignifikáns előnyt ($p < 0,001$) figyeltek meg a BzmbR-CAP terápiás csoport javára az R-CHOP terápiás csoporthoz képest a TTP-t (mediánérték 30,5, illetve 16,1 hónap), a TNT-t (mediánérték 44,5, illetve 24,8 hónap) és a TFI-t (mediánérték 40,6, illetve 20,5 hónap) illetően. A BzmbR-CAP csoportban 42,1 hónap volt a teljes remisszió medián időtartama, az R-CHOP csoportban pedig 18 hónap. Az összes válaszadás időtartama 21,4 hónappal hosszabb volt a BzmbR-CAP-csoportban (a mediánérték 36,5 hónap volt, az R-CHOP csoportban tapasztalt 15,1 hónappal szemben). A teljes túlélés végső analízisét 82 hónapos medián követési idő után végezték. A medián teljes túlélés 90,7 hónap volt a VcR-CAP-csoportban, szemben az R-CHOP-csoportban észlelt 55,7 hónappal (HR = 0,66; $p = 0,001$). A 2 terápiás csoport között a teljes túlélésben megfigyelt végső medián különbség 35 hónap volt.

Könnyű láncú (AL) amyloidosisissal korábban már kezelt betegek

A bortezomib biztonságosságának és hatásosságának megállapítására nyílt, nem randomizált, I/II. fázisú vizsgálatot végeztek könnyű láncú (AL) amyloidosisissal korábban már kezelt betegeken. A vizsgálat alatt nem figyeltek meg új biztonságossági veszélyt, és főképp, a bortezomib nem súlyosbította a célszervek (szív, vese és máj) károsodását. Egy feltáró hatásossági analízisben – a

hematológiai válasz (M-fehérje) alapján – 67,3%-os válaszarányról számoltak be (benne 28,6%-os CR-aránnyal) annál a 49 értékelhető betegnél, akiket a maximálisan megengedett heti 1,6 mg/m² és heti kétszeri 1,3 mg/m² adaggal kezeltek. Ezeknek a dózisoknak az alkalmazása esetén a kombinált 1 éves túlélési arány 88,1% volt.

Gyermekek és serdülők

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

Egy fázis II, egykaros aktivitási, biztonságossági és farmakokinetikai vizsgálatot végeztek a Children's Oncology Group vezetésével, amely lymphoid malignitásokban (pre-B-sejtes akut lymphoblastos leukaemia [ALL] T-sejtes ALL és T-sejtes lymphoblastos lymphoma [LL]) szenvedő gyermekgyógyászati és fiatal felnőtt betegeknek értékelte a bortezomibnak egy több hatóanyagot tartalmazó, reindukciós kemoterápiához történő hozzáadásának aktivitását. Egy hatásos, több hatóanyagot tartalmazó, reindukciós kemoterápiás rezsimet alkalmaztak 3 blokkban. A bortezomib-t 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 betegeknek (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 betegeknek (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 betegeknek (n = 22) a teljes remisszió aránya 68% volt (95%-os CI: 45, 86), és a 4 hónapos eseménymentes túlélés aránya 67% volt (95%-os CI: 42, 83). A jelentett hatásossági adatokat nem tekintik egyértelműnek (lásd 4.2 pont).

Száznegyven ALL-ás vagy LL-ás beteget vontak be, és értékelték a biztonságosság szempontjából. A medián életkor 10 év volt (szélső értékek 1 - 26). Nem észleltek új biztonságossági aggályokat, amikor a bortezomib-t a pre-B-sejtes akut lymphoblastos leukaemia standard gyermekgyógyászati kemoterápiája gerincéhez adták. Az alábbi mellékhatásokat (≥ 3 . fokozatú) észlelték magasabb előfordulási gyakorisággal a bortezomib-t tartalmazó terápiás rezsim esetén, szemben a historikus kontroll vizsgálatokkal, amelyekben a rezsim 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 ALAT (17% versus 8% a 2. blokkban), hypokalaemia (18% versus 6% 1 blokkban és 21% versus 12% a 2. blokkban) és hyponatraemia (12% versus 5% 1 blokkban és 4% versus 0 a 2. blokkban) esetén.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

1,0 mg/m² és 1,3 mg/m² dózisú, intravénás bólus beadását követően 11, myeloma multiplexben szenvedő és 50 ml/perc-nél nagyobb kreatinin-clearance-ű betegben a bortezomib első dózist követő átlagos, maximális plazmakoncentrációja 57, ill. 112 ng/ml volt. A következő adagoknál a megfigyelt, átlagos, maximális plazmakoncentráció az 1,0 mg/m² dózis esetében 67–106 ng/ml volt, az 1,3 mg/m² dózis esetében pedig 89–120 ng/ml.

A myeloma multiplexben szenvedő betegeknek (az intravénás csoportban n=14, a szubkután csoportban n=17) adott 1,3 mg/m² dózisú intravénás bólust vagy szubkután injekciót követően a szubkután és az intravénás beadás esetében azonos volt az ismételt dózisú adagolás teljes szisztémás

expozíciója ($AUC_{\text{utolsó}}$). A C_{max} értéke szubkután alkalmazást követően alacsonyabb (20,4 ng/l) volt, mint az intravénás érték (223 ng/l). Az $AUC_{\text{utolsó}}$ mértani közép aránya 0,99 volt, a 90%-os konfidencia-intervallumok a 80,18–122,80% tartományba estek.

Eloszlás

A bortezomib átlagos megoszlási térfogata (V_d) myeloma multiplexben szenvedő betegeknél az egyszeri vagy az ismételt, 1,0 mg/m² vagy 1,3 mg/m² dózisú, intravénás bortezomibbeadásként követően az 1659–3294 l tartományban volt. Ez a bortezomib perifériás szövetekben történő nagyfokú eloszlására utal. Humán plazmával végzett *in vitro* vizsgálatokban a bortezomib a 0,01–1,0 µg/ml-es koncentrációtartományban átlagosan 82,9%-ban kötődött plazmafehérjékhez. A plazmafehérjékhez kötött bortezomib-frakció nem volt dózisfüggő.

Biotranszformáció

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

Elimináció

A bortezomib átlagos eliminációs felezési ideje ($t_{1/2}$) ismételt adagokat követően a 40–193 órás tartományban volt. A bortezomib gyorsabban ürül az első, mint a további adagok után. Az átlagos teljesítésclearance az első 1,0 mg/m²-es, illetve 1,3 mg/m²-es dózist követően 102, illetve 112 l/óra volt, a további 1,0 mg/m²-es, illetve 1,3 mg/m²-es dózisokat követően 15 és 32 l/óra, illetve 18 és 32 l/óra között változott.

Speciális betegcsoportok

Májkárosodás

A májkárosodásnak a bortezomib farmakokinetikájára gyakorolt hatását egy I. fázisú vizsgálatban tanulmányozták az első kezelési ciklus során; a vizsgálatba 61, elsődlegesen szolid tumorban és különféle fokú májkárosodásban szenvedő beteget vontak be, akik 0,5–1,3 mg/m² adagban kaptak bortezomibot.

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

Vesekárosodás

Farmakokinetikai vizsgálatot végeztek különböző fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél, akiket kreatinin-clearance-értékük (CrCl) alapján a következő csoportokba soroltak:

normál ($CrCl \geq 60$ ml/min/1,73 m², n=12), enyhe ($CrCl = 40–59$ ml/min/1,73 m², n=10), közepes fokú ($CrCl = 20–39$ ml/min/1,73 m², n=9) és súlyos ($CrCl < 20$ ml/min/1,73 m², n=3). Bevonták a vizsgálatba dializált betegek egy csoportját is (n=8), akik a gyógyszert a dialízis után kapták. A betegek intravénásan hetente kétszer 0,7–1,3 mg/m² dózisú bortezomibot kaptak. A bortezomibexpozíció (dózis-normalizált AUC- és C_{max} -érték) minden csoportnál hasonló volt (lásd 4.2. pont).

Életkor

A bortezomib farmakokinetikai tulajdonságait 1,3 mg/m²-es dózisok heti kétszeri intravénás bolusban történő adását követően jellemezték 104 (2–16 éves), akut lymphoblastos leukaemiában (ALL) vagy akut myeloid leukaemiában (AML) szenvedő gyermekgyógyászati betegnél. A populációs farmakokinetikai analízis alapján a bortezomib-clearance a testfelszín növekedésével együtt növekedett. A geometriai átlag (%CV) clearance 7,79 l/óra/m² (25%), a dinamikus egyensúlyi

állapotú eloszlási térfogat 834 l/m^2 (39%), és az eliminációs felezési idő 100 óra (44%) volt. A testfelszín hatásának korrekciója után más demográfiai jellemzők, mint például az életkor, a testtömeg és a nemi hovatartozás nem voltak klinikailag jelentős hatással a bortezomib clearance-ére. A gyermekgyógyászati betegeknél a bortezomib testfelszínre korrigált clearance-e hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A bortezomib genotoxikus potenciált mutatott. Aranyhörcsög ovarium (CHO) sejteken végzett *in vitro* kromoszómaaberrációs vizsgálatokban a bortezomib pozitív klasztogénaktivitást mutatott (strukturális kromoszómaaberrációk) a mindössze $3,125 \text{ µg/ml}$ -es koncentrációnál is, ami a legalacsonyabb vizsgált koncentráció volt. A bortezomib nem mutatott pozitívítást az *in vitro* mutagenitási vizsgálatban (Ames-teszt) és egészen végzett *in vivo* micronucleus tesztben.

Patkányon és nyúlön végzett teratológiai vizsgálatokban embryo-foetalis letalitás mutatkozott az anyára nézve toxikus dózisokban, de ennél alacsonyabb adagok nem okoztak közvetlen embryo-foetalis toxicitást. Fertilitási vizsgálatokat nem végeztek, de az elvégzett általános toxicitási vizsgálatokban értékelték a reprodukív szöveteket. A 6 hónapos patkánykísérletben mind a testisen, mind az ovariumon degeneratív hatások voltak megfigyelhetők. Ezért valószínűsíthető a bortezomib hím és nőstény egyedek fertilitására gyakorolt hatása. Peri- és postnatalis fejlődési vizsgálatok nem történtek.

A patkányokon és majmokon végzett, többsiklusú, általános toxicitási vizsgálatokban az elsődleges célszervek között volt a gastrointestinalis traktus: a toxicitás hányást és/vagy hasmenést okozott; a vérképző- és nyirokszövetek: a perifériás vérben citopéniákat, nyirokszövet atrofíát és a vérképző csontvelőben hipocellularitást, a szenzoros idegek axonjait érintő perifériás neuropathiát (majomban, egerben és kutyában figyelték meg) okozott; valamint a vesék: enyhe elváltozást okozott. A kezelés megszakítását követően mindezen célszervek részleges vagy teljes felépülését tapasztalták.

Az állatkísérletek eredményei szerint a bortezomib korlátozott mértékben jut át az ép vér-agy gáton, ha egyáltalán átjut, és ennek humán jelentősége nem ismert.

A majmokon és kutyákon végzett kardiovaszkuláris biztonságossági farmakológiai vizsgálatok azt mutatják, hogy a mg/m^2 alapon számolt, ajánlott klinikai intravénás dózison kb. a két-háromszorosa jár a szívfrekvencia fokozódásával, a kontraktilitás csökkenésével, hypotensióval és elhullással. A kutyáknál jelentkező csökkent kardiális kontraktilitás és hypotensio reagált a pozitív inotróp vagy vérnyomásemelő szerek akut adására.

A kutyákon végzett vizsgálatokban ezenfelül a korrigált QT-intervallum kismértékű megnyúlását is megfigyelték.

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

3 év.

Elkészített oldat

Az elkészített oldatot – a mikrobiológiai szempontból – az elkészítés után azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolás idejére és körülményeire vonatkozó felelősség a felhasználót terheli. Igazolták azonban, hogy az elkészített oldat az eredeti injekciós üvegben és/vagy a fecskendőben 25 °C-on 8 órán át fizikailag és kémiaiilag stabil marad. A beadás előtt az elkészített gyógyszer teljes tárolási ideje nem haladhatja meg a 8 órát.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

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

3,5 mg borteomibot tartalmazó, 10 ml-es I. típusú, színtelen, hengeres injekciós üveg szürke brómbutil gumidugóval, világoszöld, lepattintható alumínium zárófoliával lezárva.

Az injekciós üveg átlátszó buboréksomagolásban, borítóval ellátott tálcában helyezkedik el. Minden csomagolás 1 db injekciós üveget tartalmaz. Az injekciós üvegek műanyag védőburkolattal (hüvellyel) vagy anélkül kerülnek forgalomba.

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

Általános óvintézkedések

A borteomib citotoxikus anyag. Ezért a Borteomib SUN bal végzett műveletek és a feloldása során fokozott óvatossággal kell eljárni. A bőrrel való érintkezés kivédésére kesztyű és védőöltözet viselése ajánlott.

A Borteomib SUN-injekciót szigorúan aszeptikus körülmények között kell előkészíteni és kezelni, mivel nem tartalmaz tartósítószert.

A borteomib véletlen intrathecalis alkalmazása halálos kimenetelű esetekhez vezetett. A Borteomib SUN intravénás vagy szubkután módon alkalmazható. A Borteomib SUN-t tilos intrathecalisan beadni.

Elkészítési utasítások

A Borteomib SUN-t kizárólag egészségügyi szakember oldhatja fel.

Intravénás injekció

A 10 ml-es, Borteomib SUN-t tartalmazó injekciós üveg tartalmát 3,5 ml 9 mg/ml-es koncentrációjú (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal kell óvatosan feloldani, amit egy megfelelő méretű fecskendőből kell hozzáadni, az injekciós üveg gumidugójának eltávolítása nélkül. A liofilizált por feloldódása 2 percen belül befejeződik. Elkészítés után az oldat milliliterenként 1 mg borteomibot tartalmaz. Az elkészített oldat tiszta, színtelen, végső pH-ja a 4–7 tartományban van. A beadás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell az elkészített oldatot, hogy nincsenek-e benne lebegő részecskék, és nem színeződött-e el. Elszíneződés vagy részecskék jelenléte esetén az elkészített oldatot ki kell önteni.

Szubkután injekció

A 10 ml-es, Borteomib SUN-t tartalmazó injekciós üveg tartalmát 1,4 ml 9 mg/ml-es koncentrációjú (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal kell óvatosan feloldani, amit egy megfelelő

méretű fecskendőből kell hozzáadni, az injekciós üveg gumidugójának eltávolítása nélkül. A liofilizált por feloldódása 2 percen belül befejeződik. Elkészítés után az oldat milliliterenként 2,5 mg bortezomibot tartalmaz. Az elkészített oldat tiszta, színtelen, végső pH-ja a 4–7 tartományban van. A beadás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell az elkészített oldatot, hogy nincsenek-e benne lebegő részecskék, és nem színeződött-e el. Elszíneződés vagy részecskék jelenléte esetén az elkészített oldatot ki kell önteni.

Megsemmisítés

A Bortezomib SUN 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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1102/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. július 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. június 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

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

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH HOOFFDORP
HOLLANDIA

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

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

Erre a készítményre 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. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező 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 SUN 3,5 mg por oldatos injekcióhoz
bortezomib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyag: mannit (E421)

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz

1 injekciós üveg

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag egyszeri felhasználásra.

Kizárólag szubkután vagy intravénás alkalmazásra.

Más módokon alkalmazva halált okozhat.

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

CITOTOXIKUS. Speciális kezelési utasítások

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

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

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A megsemmisítést a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1102/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

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

Bortezomib SUN 3,5 mg por oldatos injekcióhoz
bortezomib
Kizárólag szubkután vagy intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

3,5 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kizárólag egyszeri felhasználásra.
Más módokon alkalmazva halált okozhat.

Szubkután alkalmazás: Adjon hozzá 1,4 ml 0,9%-os nátrium-klorid oldatot, hogy a végső koncentráció 2,5 mg/ml legyen.
Intravénás alkalmazás: Adjon hozzá 3,5 ml 0,9%-os nátrium-klorid oldatot, hogy a végső koncentráció 1 mg/ml legyen.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

CITOTOXIKUS

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Bortezomib SUN 3,5 mg por oldatos injekcióhoz bortezomib

Mielőtt elkezdni 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 Önnél 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 SUN, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Bortezomib SUN beadása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Bortezomib SUN-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Bortezomib SUN-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

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

A Bortezomib SUN-t a következő betegségek kezelésére használják:

- **mielóma multiplex** (a csontvelő daganatos betegsége), 18 évesnél idősebb betegeknél:
 - önmagában (monoterápiásan) vagy a pegilált liposzomális doxorubicin vagy a dexametazon nevű gyógyszerrel együtt olyan betegeknél, akiknek állapota rosszabbodott a legalább egy korábbi kezelést követően, és akiknél a vér eredetű őssejtátültetés sikertelen volt vagy akik arra alkalmatlanok;
 - a melfalán és a prednizon nevű gyógyszerrel kombinációban olyan betegeknél, akiknek a betegségét korábban még nem kezelték, és akik alkalmatlanok a nagy adagú kemoterápiás kezeléssel kombinált vér eredetű őssejtátültetésre;
 - a nagy adagú kemoterápiás kezeléssel kombinált, vér eredetű őssejtátültetést megelőzően, a dexametazon vagy a dexametazon és a talidomid nevű gyógyszerrel kombinációban (indukciós kezelés), olyan betegeknél, akiknek a betegségét korábban nem kezelték.
- **köpenysejtes limfóma** (egy, a nyirokcsomókat érintő rákos daganat), 18 éves vagy idősebb betegeknél, a rituximab, a ciklofoszfamid, a doxorubicin és a prednizon nevű gyógyszerrel kombinálva, azoknál a betegeknél, akiknek a betegségét korábban még nem kezelték, és akik nem alkalmasak a vérből származó őssejtek átültetésére.

2. Tudnivalók a Bortezomib SUN beadása előtt

Nem kaphat Bortezomib SUN-t:

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak közül bármelyik vonatkozik Önre:

- alacsony vörösvértest- vagy fehérvérsejtszám
- vérzéssel kapcsolatos problémák és/vagy alacsony vérlemezkeszám a vérben
- hasmenés, székrekedés, hányinger vagy hányás
- korábban előfordult ájulás, szédülés vagy szédülékenységi
- vesebetegség
- közepesen súlyos vagy súlyos fokú májbetegségek
- neuropátia, azaz a kezekben vagy a lábakban bizsergéssel, zsibbadással vagy fájdalommal járó idegbántalom korábbi előfordulása
- szívpanaszok vagy vérnyomással kapcsolatos problémák
- légszomj vagy köhögés
- görcsrohamok
- övsömör (a lokalizált – például a szem körüli – vagy a szervezet egészére kiterjedő forma is)
- a tumorlízis-szindróma tünetei, például izomgörcsök, izomgyengeség, zavartság, látásvesztés vagy látászavar és légszomj
- emlékezetkiesés, gondolkodási zavar, járás nehézsége vagy látásvesztés. Ezek az agy súlyos fertőzésének jelei lehetnek, és kezelőorvosa további vizsgálatokat és ellenőrzést javasolhat.

A Bortezomib SUN-kezelés előtt és alatt rendszeresen vérvizsgálatokat fognak végezni Önnél, hogy ellenőrizzék a vérsejtjei számát.

Ha Önnek köpenysejtes limfómája van, és a Bortezomib SUN mellé rituximab nevű gyógyszert adnak, mondja el kezelőorvosának:

- ha úgy gondolja, hogy jelenleg fertőző májgyulladás (hepatitisze) van, vagy volt valamikor. Néha előfordulhat, hogy azoknál a betegeknél, akiknek hepatitisz B-fertőzésük volt, ismételt fellángol a hepatitisz, ami végzetes kimenetelű is lehet. Ha az Ön körülményében szerepel hepatitisz B-fertőzés, kezelőorvosa körültekintően ellenőrizni fogja Önnél az aktív hepatitisz B tüneteit.

A Bortezomib SUN-nal végzett kezelés elkezdése előtt Önnek el kell olvasnia minden olyan gyógyszer beteg tájékoztatóját, amelyet a Bortezomib SUN-nal együtt szed, hogy tájékozódjon ezekről a gyógyszerekről. Ha talidomidot is szed, fokozott körültekintés szükséges a terhességi teszt, illetve a terhesség megelőzésére vonatkozó előírásokkal kapcsolatban (lásd a „Terhesség és szoptatás” című részt).

Gyermekek és serdülők

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

Egyéb gyógyszerek és a Bortezomib SUN

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

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

- ketokonazol, amelyet gombás fertőzések kezelésére használnak;
- ritonavir, amelyet a HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak;
- rifampicin, amely bakteriális fertőzések kezelésére használt antibiotikum;
- karbamazepin, fenitoin vagy fenobarbitál, amelyeket az epilepszia kezelésére használnak;
- orbáncfű (*Hypericum perforatum*), amelyet depresszió vagy egyéb betegségek kezelésére használnak;
- szájon át alkalmazott vércukorszint-csökkentők.

Terhesség és szoptatás

Terhesség esetén nem szabad alkalmazni a Bortezomib SUN-t, csak nagyon indokolt esetben.

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

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

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

A talidomid születési rendellenességeket és magzati halált okoz. Ha a Bortezomib SUN-t talidomiddal együtt kapja, 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 SUN fáradtságot, szédülést, ájulást vagy homályos látást okozhat. Ha ezen mellékhatások bármelyikét észleli, ne vezessen gépjárművet, és kerülje a szerszámok és gépek kezelését; ha nem érzi ezeket a mellékhatásokat, akkor is óvatosnak kell lennie.

3. Hogyan kell alkalmazni a Bortezomib SUN-t?

A Bortezomib SUN adagját kezelőorvosa fogja meghatározni az Ön testsúlyának és testmagasságának (testfelszínének) ismeretében. A Bortezomib SUN szokásos kezdő adagja hetente kétszer 1,3 mg/testfelület m².

Az adagot és a kezelési ciklusok teljes számát a kezelőorvosa változtathatja attól függően, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre, jelentkeznek-e bizonyos mellékhatások, és vannak-e alapelbetegségei (pl. májbetegségek).

Előrehaladott mielóma multiplex

- Ha a Bortezomib SUN-t önmagában adják, 4 Bortezomib SUN-adagot fog kapni intravénásan vagy szubkután (a bőr alá) az 1., 4., 8. és 11. napon, majd egy 10 napos kezelési szünet következik, amikor nem részesül kezelésben. Ez a 21 napos (3 hetes) időszak jelent egy kezelési ciklust. Ön legfeljebb 8 ciklust kaphat (24 hét).

Lehet, hogy a Bortezomib SUN-t a pegilált liposzomális doxorubicin vagy a dexametazon nevű gyógyszerekkel együtt adják Önnek:

- Ha a Bortezomib SUN-t pegilált liposzomális doxorubicinnal együtt adják, a Bortezomib SUN-t intravénásan vagy szubkután (a bőr alá) kapja 21 napos kezelési ciklusokban. 30 mg/m² pegilált liposzomális doxorubicint adnak intravénás infúzióban a 21 napos Bortezomib SUN kezelési ciklus 4. napján, a Bortezomib SUN-injekció után. Ön legfeljebb 8 ciklust kaphat (24 hét).
- Ha a Bortezomib SUN-t dexametazonnal együtt adják, a Bortezomib SUN-t intravénásan vagy szubkután (a bőr alá) kapja 21 napos kezelési ciklusokban. A 20 mg dóziséű dexametazont a 21 napos Bortezomib SUN kezelési ciklus 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. és 12. napján kell megkapnia szájon át. Ön legfeljebb 8 ciklust kaphat (24 hét).

Korábban nem kezelt mielóma multiplex

Ha korábban még nem kezelték mielóma multiplex betegségét, és Ön **nem alkalmas** vér eredetű őssejtátültetésre, a Bortezomib SUN-t két másik gyógyszerrel, a melfalánnal és a prednizzonnal együtt fogja kapni.

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

- Az 1–4. ciklusban a Bortezomib SUN-t hetente kétszer adják az 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. és 32. napon.
- Az 5–9. ciklusban a Bortezomib SUN-t 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** vér eredetű összejtátültetésre, akkor Ön indukciós kezelésként fog intravénásan vagy szubkután (a bőr alá) Bortezomib SUN-t kapni más gyógyszerekkel, dexametazonnal vagy dexametazonnal és talidomiddal együtt:

- Ha a Bortezomib SUN-t dexametazonnal együtt adják, a Bortezomib SUN-t intravénásan vagy szubkután (a bőr alá) kapja 21 napos kezelési ciklusokban. A 40 mg dózisú dexametazont a 21 napos Bortezomib SUN kezelési ciklus 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. és 11. napján kell megkapnia szájon át.
Ön 4 kezelési ciklust fog kapni (12 hét).
- Amikor a Bortezomib SUN-t talidomiddal és dexametazonnal adják együtt, a kezelési ciklus hossza 28 nap (4 hét).
A 40 mg dózisú dexametazont a 28 napos Bortezomib SUN kezelési ciklus 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. és 11. napján kell megkapnia szájon át. A talidomidot 50 mg -os adagban, szájon át adják, legfeljebb az első ciklus 14. napjáig, és ha jól tűri, akkor a talidomidadagot a 15–28. napon 100 mg -ra emelik, és ezt a második kezelési ciklustól tovább emelhetik napi 200 mg -ra.
Ön legfeljebb 6 ciklust kaphat (24 hét).

Korábban nem kezelt köpenysejtes limfóma

Ha Önt korábban még nem kezelték köpenysejtes limfóma miatt, akkor Ön intravénásan vagy szubkután (a bőr alá) fog Bortezomib SUN-t kapni, a rituximab, ciklofoszfamid, doxorubicin és prednizon nevű gyógyszerrel együtt.

A Bortezomib SUN-t intravénásan vagy szubkután adják az 1., 4., 8. és 11. napon, majd egy kezelési szünet következik. A kezelési ciklus időtartama 21 nap (3 hét). Ön legfeljebb 8 ciklust kaphat (24 hét).

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

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

A szájon át alkalmazandó 100 mg/m^2 prednizont a Bortezomib SUN kezelési ciklus 1., 2., 3., 4. és 5. napján adják.

Hogyan adják a Bortezomib SUN-t?

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

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

Ha túl sok Bortezomib SUN-et kapott

Mivel ezt a gyógyszert kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek, nem valószínű, hogy túl sokat kapna.

Abban a kevésbé valószínű esetben, ha túlادagolás történne, kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önnél a mellékhatásokat.

4. Lehetséges mellékhatások

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

Ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli, haladéktalanul közölje a kezelőorvosával:

- 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 SUN-kezelés nagyon gyakran okozhatja a vörösvértestek és fehérvérsejtek, valamint a vérlemezkék számának a csökkenését a vérben. Ezért a Bortezomib SUN-kezelés előtt és alatt rendszeresen vérvizsgálatokat fognak végezni Önnél, hogy ellenőrizzék a vérszámát.

Tapaszthat:

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

Mielóma multiplex

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

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

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

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- alacsony vérnyomás, felálláskor bekövetkező hirtelen vérnyomásesés, amely ájuláshoz vezethet
- magas vérnyomás
- csökkent veseműködés
- fejfájás
- általános betegségérzet, fájdalom, forgó jellegű szédülés, ájulásérzés, gyengeségérzet vagy öntudatvesztés
- hidegrázás
- fertőzések, beleértve a tüdőgyulladást, a légúti fertőzéseket, a hörghurutot, a gombás fertőzéseket, a köpetürítéssel járó köhögést, az influenzaszerű megbetegedést
- övsömör (a lokalizált – például a szem körüli – vagy a szervezet egészére kiterjedő forma is)
- mellkasi fájdalom vagy légszomj erő kifejtéskor
- a bőrkiütés különböző típusai
- bőrviszketés, csomók a bőrön, száraz bőr
- az arc kipirulása, elpattant apró hajszálerek
- a bőr kivörösödése

- kiszáradás
- gyomorégés, puffadság, böfögés, szélgörcsök, gyomorfájdalom, a bélből vagy gyomorból kiinduló vérzés
- a májműködés megváltozása
- pállott száj vagy ajak, szájszárazság, szájüregi fekélyek, torokfájdalom
- testsúlycsökkenés, az ízérzékelés 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 vizenyője, beleértve a szemeket és a szervezet egyéb részeit is.

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

- szívelégtelenség, szívroham, mellkasi fájdalom, mellkastáji eredetű rossz közérzet; gyors vagy lassú szívverés
- veseműködési zavar
- vénagyulladás, vérrögök kialakulása a vénákban és tüdőben
- véralvadási problémák
- keringési elégtelenség
- szívburokgyulladás vagy folyadékgyülem a szív körül
- fertőzések, beleértve a húgyúti fertőzést, az influenzát, a herpeszvírus okozta fertőzéseket, a fülfertőzést és a bőr alatti kötőszövet gyulladását (cellulitisz)
- véres széklet vagy a nyálkahártyák – pl. a szájüreg, a hüvely – vérzése
- agyi érbetegségek
- bénulás, görcsrohamok, elesés, mozgászavarok, rendellenes, megváltozott vagy csökkent érzékelés (tapintás, hallás, ízlelés, szaglás), figyelemzavar, remegés, izomrángás
- ízületi gyulladás, beleértve a kezujjak, a lábujjak és az állkapocs ízületeinek gyulladását is
- a tüdőt érintő zavarok, amelyek megakadályozzák, hogy a szervezete elég oxigénhez jusson; néhány ezek a közül: légzési nehézség, légszomj, légszomj nyugalomban, felszínessé vagy nehezzé váló légzés, amely légzésmegálláshoz vezethet, 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
- képtelenség elegendő inzulin termelésére vagy az inzulin normális szintjeivel szembeni rezisztencia
- szemirritáció vagy gyulladt szem, túlzottan nedves szem, fájdalmas szem, szemszárazság, szemfertőzések, duzzanat a szemhéjban (jégárpa), piros és duzzadt szemhéjak, váladékozó szem, látászavar, a szem bevérvése
- a nyirokcsomók duzzanata
- ízületi- vagy izommerevség, nehézségérzet, lágyékfájdalom
- hajhullás és abnormális hajszerkezet
- allergiás reakciók
- az injekció helyén kialakuló vörösség vagy fájdalom
- szájüregi fájdalom
- a száj fertőzései vagy gyulladása, szájüregi fekélyek, a 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 nemi szervek fájdalma, merevedési zavar
- testsúlynövekedés
- szomjúság
- májgyulladás
- az injekció beadási helyével vagy az injekciós eszközzel kapcsolatos problémák
- bőrreakciók és bőrbetegségek (amelyek súlyosak és akár életet veszélyeztetőek is lehetnek), bőrfekély
- zúzódások, esések és sérülések
- érgyulladás vagy érvérzés, amelynek megjelenése a bőrön (általában a lábon) keletkező kicsi, vörös vagy bíborszínű pontoktól a bőr alatt vagy a szövetekben jelentkező, véraláfutásra hasonlító foltokig terjedhet
- jóindulatú ciszták
- súlyos, visszafordítható agyi állapot, amely a görcsökkel, magas vérnyomással, fejfájással, fáradtsággal, zavartsággal, vaksággal vagy más látásproblémákkal jár.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- szívproblémák, beleértve a szívroham, mellkasi szorító érzés (angina)
- súlyos ideggyulladás, ami bénulást és légzési nehézséget okozhat (Guillain–Barré-szindróma)
- kipirulás
- a vénák elszíneződése
- a gerincvelői ideg gyulladása
- fülproblémák, vérzés a fülből
- a pajzsmirigy alulműködése
- Budd–Chiari-szindróma (a májból kivezető vénák elzáródása által okozott klinikai tünetek)
- változások a bélműködésben vagy rendellenes bélműködés
- vérzés az agyban
- a szem és a bőr sárgás elszíneződése (sárgaság)
- súlyos allergiás reakció (anafiliás sokk) jelei, amelyek lehetnek nehézlégzés, mellkasi fájdalom vagy mellkasi szorító érzés és/vagy szédülés/ájulás, erős bőrviszketés, kiemelkedő duzzanatok a bőrön, az arc, ajkak, nyelv és/vagy torok duzzanata, amely nyelési nehézséget okozhat, összeesés
- az emlő megbetegedései
- hüvelyfolyás
- a külső nemi szervek duzzanata
- az alkoholfogyasztás tolerálásának képtelensége
- erős fogyás vagy testsúlycsökkenés
- fokozott étvágy
- sipoly
- ízületi folyadékgyülem
- ciszták az ízületi hártában
- törések
- az izomrostok szétesése, amely egyéb szövődményekhez vezet
- májduzzanat, vérzés a májból
- veserák
- a bőr pikkelysömörszerű (psoriasis-szerű) állapota
- bőrrák
- bőrsápadtság
- a vérlemezkék vagy a plazmasejtek (a fehérvérsejtek egyik típusa) számának növekedése a vérben
- vérrög a kiserekben (trombotikus mikroangiopátia)
- vérártómlószűkítésre adott kóros válasz
- a látás részleges vagy teljes elvesztése

- csökkent szexuális vágy
- nyáladzás
- kidagadó szemek
- fényérzékenység
- gyors légzés
- végbélfájdalom
- epekövek
- sérv
- sérülések
- kemény vagy gyenge körmök
- kóros fehérjelerakódás a létfontosságú szervekben
- kóma
- bélfekély
- többszervi elégtelenség
- halál.

Köpenysejtes limfóma

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

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

- tüdőgyulladás
- étvágytalanság
- érzékenység, zsibbadás, bizsergő, égető érzés a bőrön vagy fájdalom a végtagokban idegkárosodás miatt
- hányinger és hányás
- hasmenés
- szájüregi fekélyek
- székrekedés
- izomfájdalom, csontfájdalom
- hajhullás és abnormális hajszerkezet
- fáradtság, gyengeségérzés
- láz.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- övsömör (a lokalizált – például a szem körüli – vagy a szervezet egészére kiterjedő forma is)
- herpeszvírus-fertőzés
- bakteriális és vírusfertőzések
- légúti fertőzések, hörghurut, köpetürítéssel járó köhögés, influenzaszerű betegség
- gombás fertőzések
- túlérzékenység (allergiás reakció)
- képtelenség elegendő inzulin termelésére vagy az inzulin normális szintjeivel szembeni rezisztencia
- folyadék-visszatartás
- alvászavar vagy alvásproblémák
- tudatvesztés
- megváltozott tudatszint, zavartság
- szédülés
- emelkedett szívverésszám, magas vérnyomás, verejtékezés
- kóros látás, homályos látás
- szívégtelenség, szívroham, mellkasi fájdalom, mellkastáji eredetű rossz közérzet; gyors vagy lassú szívverés
- magas vagy alacsony vérnyomás
- felálláskor jelentkező hirtelen vérnyomáscsökkenés, amely ájuláshoz vezethet
- testmozgásra jelentkező légszomj

- köhögés
- csuklás
- fülcsengés, kellemetlen érzés a fülben
- bélvérzés vagy gyomorvérzés
- gyomorégés
- hasfájás, puffadás
- nyelési nehézség
- a gyomor és a belek fertőzése vagy gyulladása
- hasfájás
- szájüregi vagy ajaksebek, torokfájás
- a májműködés megváltozása
- bőrviszketés
- bőrpír
- bőrküti
- izomgörcsök
- húgyúti fertőzés
- végtagfájdalom
- a test vízenyője, beleértve a szemeket és a szervezet egyéb részeit is
- hidegrázás
- az injekció beadásának helyén kialakuló vörösség és fájdalom
- általános betegségérzet
- fogyás
- testsúlynövekedés.

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

- májgyulladás
- súlyos allergiás reakció (anafilaxiás reakció) jelei, amelyek lehetnek nehézlégzés, mellkasi fájdalom vagy mellkasi szorító érzés és/vagy szédülés/ájulás, erős bőrviszketés, kiemelkedő duzzanatok a bőrön, az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a torok duzzanata, amely nyelési nehézséget okozhat, összeesés
- mozgászavarok, bénulás, izomrángások
- forgó jellegű szédülés
- halláscsökkenés, sükettség
- a tüdőt érintő zavarok, amelyek megakadályozzák, hogy a szervezete elég oxigénhez jusson; néhány ezek közül: légzési nehézség, légszomj, légszomj nyugalomban, felszínessé vagy nehézzé váló légzés, amely légzésmegálláshoz vezethet, zihálás
- vérrögök a tüdőben
- a szem és a bőr sárgás elszíneződése (sárgaság)
- duzzanat a szemhéjban (jégárpa), piros és duzzadt szemhéjak.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

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

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a következő hatóság részére kell 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 SUN-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Az elkészített oldatot – a mikrobiológiai szempontból – az elkészítés után azonnal fel kell használni. Ha az elkészített oldatot nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolás idejére és körülményeire vonatkozó felelősség a felhasználót terheli. Az elkészített oldat azonban az eredeti injekciós üvegben és/vagy a fecskendőben 25 °C-on 8 órán át stabil, de az elkészített gyógyszer teljes, a beadásig tartó tárolási ideje nem haladhatja meg a 8 órát.

A Bortezomib SUN kizárólag egyszeri alkalmazásra való. Bármilyen fel nem használt termék, illetve hulladékanyag megsemmisítését a vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Bortezomib SUN?

- A készítmény hatóanyaga a bortezomib. Injekciós üvegenként 3,5 mg bortezomibot tartalmaz (mannit-bórsav-észter formájában).
- Egyéb összetevő: mannit (E421).

Az oldat elkészítése intravénás alkalmazáshoz:

A feloldást követően 1 ml intravénás injekciós oldat 1 mg bortezomibot tartalmaz.

Az oldat elkészítése szubkután alkalmazáshoz:

A feloldást követően 1 ml szubkután injekciós oldat 2,5 mg bortezomibot tartalmaz.

Milyen a Bortezomib SUN külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Bortezomib SUN 3,5 mg por oldatos injekcióhoz készítmény fehér-törtfehér por vagy pogácsa.

A Bortezomib SUN készítménydoboz a egy átlátszó üvegből készült, 10 ml-es, világoszöld alumíniumkupakkal lezárt injekciós üveget tartalmaz, átlátszó buboréksomagolásban. Az injekciós üvegek műanyag védőburkolattal (hüvellyel) vagy anélkül kerülnek forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Hollandia

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

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Eesti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/Κύπρος/
Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/
Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/

Nederlandene/Holland/Oλλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/Oλλανδία/
Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/
L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Países Baixos/
Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna
Tel./тел./tlf./τηλ./Σίμι/τηλ./Tlf./Puh./
+31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Deutschland
tel. +49 (0) 214 403 99 0

España

Sun Pharma Laboratorios, S.L.
Rambla de Catalunya 53-55
08007 Barcelona
España
tel. +34 93 342 78 90

France

Sun Pharma France
31 Rue des Poissonniers
92200 Neuilly-sur-Seine
France
tel. +33 1 41 44 44 50

Italia

Sun Pharma Italia Srl
Viale Giulio Richard, 1
20143 Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

Polska

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Idzikowskiego 16
00-710 Warszawa
Polska
Tel. +48 22 642 07 75

România

Terapia S.A.
Str. Fabricii nr 124
Cluj-Napoca, Județul Cluj
România
Tel. +40 (264) 501 500

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

1. ELKÉSZÍTÉS INTRAVÉNÁS INJEKCIÓHOZ

Megjegyzés: A Bortezomib SUN citotoxikus anyag. Ezért a vele végzett műveletek és a feloldása során fokozott óvatossággal kell eljárni. A bőrrel való érintkezés kivédésére kesztyű és védőöltözet viselése ajánlott.

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

- 1.1 **A 3,5 mg-os injekciós üveg elkészítése: óvatosan adjon 3,5 ml** steril, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot a Bortezomib SUN port tartalmazó injekciós üveg tartalmához egy megfelelő méretű fecskendőből, az injekciós üveg gumidugójának eltávolítása nélkül. A liofilizált por feloldódása 2 percen belül befejeződik.

A kapott oldat koncentrációja 1 mg/ml. Az oldat tiszta, színtelen, végső pH-ja a 4–7 tartományban van. Az injekciós oldat pH-ját nem kell ellenőrizni.

- 1.2 A beadás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell az oldatot, hogy nincsenek-e benne lebegő részecskék, és nem színeződött-e el. Elszíneződés vagy részecskék jelenléte esetén az oldatot ki kell önteni. Bizonyosodjon meg arról, hogy **az intravénás alkalmazáskor** megfelelő adagot adjon be (1 mg/ml).
- 1.3 Az elkészített oldat nem tartalmaz tartósítószer, ezért az elkészítés után azonnal fel kell használni. Igazolták azonban, hogy az eredeti injekciós üvegben és/vagy a fecskendőben, 25 °C-on 8 órán át fizikailag és kémiaiilag stabil marad. A beadás előtt az elkészített gyógyszer teljes tárolási ideje nem haladhatja meg a 8 órát. Ha az elkészített oldatot nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolás idejére és körülményeire vonatkozó felelősség a felhasználót terheli.

Az elkészített oldatot nem szükséges fénytől védve tárolni.

2. BEADÁS

- A feloldást követően vegyen ki a beteg testfelülete alapján kiszámított dózisnak megfelelő mennyiségű elkészített oldatot.
- A beadás előtt ellenőrizze a fecskendőben az injekció adagját és koncentrációját (ellenőrizze, hogy a fecskendő intravénás beadásra van-e jelölve).
- Az elkészített oldatot 3–5 másodperc alatt, perifériás vagy centrális intravénás kanülön keresztül, intravénás bőlusinjekció formájában kell a vénába beadni.
- A perifériás vagy intravénás kanült steril, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal kell átöblíteni.

A Bortezomib SUN 3,5 mg por oldatos injekcióhoz készítmény SZUBKUTÁN VAGY INTRAVÉNÁS MÓDON ALKALMAZHATÓ. Nem adható más módokon. Az intrathecalis alkalmazás halált okozott.

3. MEGSEMMISÍTÉS

Az injekciós üveg kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál, a megmaradt oldatot ki kell dobni.

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

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Kizárólag a 3,5 mg-os injekciós üveg használható szubkután az alábbiakban leírtak szerint.

1. ELKÉSZÍTÉS SZUBKUTÁN INJEKCIÓHOZ

Megjegyzés: A Bortezomib SUN citotoxikus anyag. Ezért a vele végzett műveletek és a feloldása során fokozott óvatossággal kell eljárni. A bőrrel való érintkezés kivédésére kesztyű és védőöltözet viselése ajánlott.

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

- 1.1 **A 3,5 mg-os injekciós üveg elkészítése: óvatosan adjon 1,4 ml** steril, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot a Bortezomib SUN port tartalmazó injekciós üveg tartalmához egy megfelelő méretű fecskendőből, az injekciós üveg gumidugójának eltávolítása nélkül. A liofilizált por feloldódása 2 percen belül befejeződik.

A kapott oldat koncentrációja 2,5 mg/ml. Az oldat tiszta, színtelen, végső pH-ja a 4–7 tartományban van. Az injekciós oldat pH-ját nem kell ellenőrizni.

- 1.2 A beadás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell az oldatot, hogy nincsenek-e benne lebegő részecskék, és nem színeződött-e el. Elszíneződés vagy részecskék jelenléte esetén az oldatot ki kell önteni. Bizonyosodjon meg arról, hogy **a szubkután alkalmazáskor** megfelelő adagot adja be (2,5 mg/ml).
- 1.3 Az elkészített termék nem tartalmaz tartósítószer, ezért az elkészítés után azonnal fel kell használni. Igazolták azonban, hogy az eredeti injekciós üvegben és/vagy a fecskendőben, 25 °C-on 8 órán át fizikailag és kémiaiilag stabil marad. A beadás előtt az elkészített gyógyszer teljes tárolási ideje nem haladhatja meg a 8 órát. Ha az elkészített oldatot nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolás idejére és körülményeire vonatkozó felelősség a felhasználót terheli.

Az elkészített oldatot nem szükséges fénytől védve tárolni.

2. BEADÁS

- A feloldást követően vegyen ki a beteg testfelülete alapján kiszámított dózisonak megfelelő mennyiségű elkészített oldatot.
- A beadás előtt ellenőrizze a fecskendőben az injekció adagját és koncentrációját (ellenőrizze, hogy a fecskendő szubkután beadásra van-e megjelölve).
- Az oldatot szubkután, 45–90°-os szögben kell beadni.
- Az elkészített oldatot szubkután a (jobb vagy bal) combba vagy a hasba (a jobb vagy bal oldalon) kell beadni.
- Az egymást követő injekcióknál váltogatni kell az injekció beadási helyét.
- Ha a Bortezomib SUN injekció szubkután beadását követően helyi reakció alakul ki az injekció beadási helyén, akkor kevésbé koncentrált (a 2,5 mg/ml helyett 1 mg/ml koncentrációjú) Bortezomib SUN oldat adható szubkután, vagy ajánlott az intravénás injekcióra váltani.

A Bortezomib SUN 3,5 mg por oldatos injekcióhoz készítmény SZUBKUTÁN VAGY INTRAVÉNÁS MÓDON ALKALMAZHATÓ. Nem adható más módokon. Az intrathecalis alkalmazás halált okozott.

3. MEGSEMMISÍTÉS

Az injekciós üveg kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál, a megmaradt oldatot ki kell dobni. Bármilyen fel nem használt termék, illetve hulladékanyag megsemmisítését a vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.