VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml stungulyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af stungulyfi, lausn inniheldur 2,5 mg af bortezomibi (sem mannitólbóronsýruester).

Eitt hettuglas með 1 ml af stungulyfi, lausn inniheldur 2,5 mg af bortezomibi.
Eitt hettuglas með 1,4 ml af stungulyfi, lausn inniheldur 3,5 mg af bortezomibi.

Eftir þynningu inniheldur 1 ml af lausn til inndælingar í bláæð 1 mg af bortezomibi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær, litlaus lausn pH gildi sem nemur 4,0-7,0.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Bortezomib Accord sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með pegýleruðu liposomal doxorubicini eða dexametasoni er ætlað fullorðnum sjúklingum með versnandi mergæxli (multiple myeloma) sem hafa fengið a.m.k. eina fyrri meðferð og hafa þegar gengist undir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna eða ef hún hentar ekki.

Bortezomib Accord í samsettri meðferð með melfalani og prednisóni er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með áður ómeðhöndlað mergæxli, sem ekki hentar krabbameinslyfjameðferð í stórum skömmtum ásamt ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna.

Bortezomib Accord í samsettri meðferð með dexametasoni eða ásamt dexametasoni og thalidomíði er ætlað sem innleiðslumeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með áður ómeðhöndlað mergæxli, sem hentar krabbameinslyfjameðferð í stórum skömmtum ásamt ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna.

Bortezomib Accord í samsettri meðferð með rituximabi, cyclophosphamíði, doxorubicini og prednisóni er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með áður ómeðhöndlað möttulfrumu eitlaæxli þar sem ígræðsla blóðmyndandi stofnfrumna hentar ekki.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Bortezomib Accord á að hefja undir eftirliti læknis með reynslu í meðferð krabbameinssjúklinga, hins vegar má heilbrigðisstarfsmaður með reynslu í notkun krabbameinslyfja gefa Bortezomib Accord. Undirbúningur Bortezomib Accord á að vera í höndum heilbrigðisstarfsmanns (sjá kafla 6.6).

<u>Skömmtun við meðferð versnandi mergæxlis (sjúklingar sem hafa fengið a.m.k. eina meðferð áður)</u>
Einlyfjameðferð
Bortezomib Accord er gefið með inndælingu í bláæð eða undir húð í ráðlögðum skammti 1,3 mg/m^2 líkamsyfirborðs, tvisvar sinnum í viku í tvær vikur á 1., 4., 8. og 11. degi í 21 dags meðferðarlotu. Þetta 3 vikna tímabil er skilgreint sem meðferðarlota. Mælt er með því að sjúklingar fái

2 meðferðarlotur af bortezomibi eftir að staðfesting á fullnaðarsvörun liggur fyrir. Einnig er mælt með því að sjúklingar, sem svara meðferð en ná ekki fullum bata, fái samtals 8 meðferðarlotur af bortezomibi. Að minnsta kosti 72 klst. eiga að líða á milli bortezomib skammta.

Skammtaaðlögun meðan á meðferð stendur og þegar einlyfjameðferð er hafin að nýju
Gera verður hlé á meðferð með bortezomibi ef fram kemur einhver 3. stigs eiturverkun sem ekki varðar blóðmynd eða 4. stigs eiturverkun á blóðmynd, að undanskildum taugakvilla eins og fram kemur hér á eftir (sjá einnig kafla 4.4). Þegar einkenni eiturverkana eru horfin má hefja meðferð með bortezomibi að nýju með 25% minni skammti (1,3 mg/m^2 minnkuð í 1,0 mg/m^2; 1,0 mg/m^2 minnkuð í 0,7 mg/m^2). Hverfi eiturverkanir ekki eða ef þær koma aftur fram við minnsta skammt, verður að íhuga að hætta notkun bortezomibs, nema ávinningur vegi augljóslega þyngra en áhættan.

Taugaverkir og/eða útlægur taugakvilli
Sjúklinga, sem fá taugaverk og/eða útlægan taugakvilla í tengslum við bortezomib, á að meðhöndla eins og fram kemur í töflu 1 (sjá kafla 4.4). Sjúklinga, sem fyrir eru með alvarlegan taugakvilla, má einungis meðhöndla með bortezomibi eftir ítarlegt mat á áhættu gegn ávinningi.

Tafla 1: Ráðlagðar skammtabreytingar vegna taugakvilla í tengslum við Bortezomib Accord.*

Alvarleiki taugakvilla	**Skammtabreyting**
1. stig (án einkenna; missir djúpsinaviðbragða eða náladofi) án verks eða skerðingar á færni	Engin
1. stig með verk eða 2. stig (miðlungsmikil einkenni; sem takmarka almennar athafnir daglegs lífs)**	Minnka Bortezomib Accord í 1,0 mg/m^2 eða Breyta áætlun um meðferð með Bortezomib Accord í 1,3 mg/m^2 einu sinni í viku
2. stig með verk eða 3. stig (veruleg einkenni; sem takmarka getu til athafna daglegs lífs sem lúta að sjálfsumönnun***)	Gera hlé á meðferð með Bortezomib Accord þar til einkenni eiturverkana eru horfin. Þegar eiturverkanir eru horfnar skal hefja meðferð með Bortezomib Accord að nýju og minnka skammt í 0,7 mg/m^2 einu sinni í viku.
4. stig (lífshættulegar afleiðingar; brýn þörf á inngripi) og/eða alvarlegur taugakvilli í ósjálfráða taugakerfinu	Hætta notkun Bortezomib Accord

* Byggt á skammtabreytingum í II. og III. stigs rannsóknum á mergæxli og reynslu eftir markaðssetningu lyfsins. Stigun byggð á NCI Common Toxicity Criteria CTCAE útgáfu 4.0.

** *Almennar athafnir daglegs lífs*: Átt er við getu til að matbúa, kaupa inn matvöru eða föt, nota síma, fara með peninga o.s.frv.

*** *Athafnir daglegs líf sem lúta að sjálfsumönnun*: Átt er við getu til að baða, klæða og afklæða sig, matast, nota salerni, taka lyf og að viðkomandi sé ekki rúmfastur.

Samsett meðferð með pegýleruðu liposomal doxorubicini
Bortezomib Accord er gefið í bláæð eða undir húð í ráðlögðum skammti 1,3 mg/m^2 líkamsyfirborðs tvisvar í viku í tvær vikur á 1., 4., 8. og 11. degi í 21 dags meðferðarlotu. Þetta 3 vikna tímabil er skilgreint sem meðferðarlota. Að minnsta kosti 72 klst. eiga að líða á milli Bortezomib Accord skammta.
Pegýlerað liposomal doxorubicin er gefið sem 30 mg/m^2 á 4. degi í meðferðarlotu með Bortezomib Accord með 1 klst. innrennsli í bláæð á eftir inndælingu með Bortezomib Accord.
Gefa má allt að 8 lotur af þessari samsettu meðferð svo framarlega sem sjúkdómurinn hefur ekki versnað og sjúklingurinn þolir meðferðina. Sjúklingar sem ná fullkominni svörun geta haldið meðferð áfram í a.m.k. 2 lotur eftir fyrstu merki um fullkomna svörun, jafnvel þótt það krefjist meðferðar í meira en 8 lotur. Sjúklingar með paraprótеingildi sem fara áfram lækkandi eftir 8 lotur geta einnig haldið áfram svo lengi sem þeir þola meðferðina og þeir halda áfram að svara henni.

Viðbótarupplýsingar um pegýlerað liposomal doxorubicin, sjá samantekt á eiginleikum viðkomandi lyfs.

Samsett meðferð með dexametasoni
Bortezomib Accord er gefið í bláæð eða undir húð í ráðlögðum skammti 1,3 mg/m^2 líkamsyfirborðs tvisvar í viku í tvær vikur á 1., 4., 8. og 11. degi í 21 dags meðferðarlotu. Þetta 3 vikna tímabil er skilgreint sem meðferðarlota. Að minnsta kosti 72 klst. eiga að líða á milli Bortezomib Accord skammta.
Dexametason 20 mg til inntöku er gefið á 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. og 12. degi í meðferðarlotu með Bortezomib Accord.
Sjúklingar sem ná svörun eða stöðugleika sjúkdóms eftir 4 lotur af samsettu meðferðinni geta haldið áfram sömu samsettu meðferðinni í að hámarki 4 lotur til viðbótar.
Viðbótarupplýsingar um dexametason, sjá samantekt á eiginleikum viðkomandi lyfs.

Skammtaaðlögun fyrir samsetta meðferð fyrir sjúklinga með versnandi mergæxli
Varðandi skammtaaðlögun fyrir Bortezomib Accord í samsettri meðferð skal fylgja leiðbeiningum um skammtaaðlögun fyrir einlyfjameðferð hér að ofan.

<u>Skömmtun hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað mergæxli, sem hentar ekki ígræðsla blóðmyndandi stofnfrumna</u>
Samsett meðferð með melfalani og prednisóni
Bortezomib Accord er gefið með inndælingu í bláæð eða undir húð ásamt melfalani til inntöku og prednisóni til inntöku eins og sýnt er í töflu 2. Sex vikna tímabil er talið ein meðferðarlota. Í lotum 1-4 er Bortezomib Accord gefið tvisvar í viku á degi 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 og 32. Í lotum 5-9 er Bortezomib Accord gefið einu sinni í viku á degi 1, 8, 22 og 29. Að minnsta kosti 72 klst. eiga að líða á milli Bortezomib Accord skammta.
Gefa skal bæði melfalan og prednisón til inntöku á degi 1, 2, 3 og 4 í fyrstu viku hverrar Bortezomib Accord meðferðarlotu.
Gefnar eru níu meðferðarlotur af þessari samsettu meðferð.

Tafla 2: Ráðlagðir skammtar af Bortezomib Accord í samsettri meðferð með melfalani og prednisóni

Bortezomib Accord tvisvar í viku (lotur 1-4)												
Vika	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
Bz (1,3 mg/m^2)	Dag-ur 1	--	--	Dag ur 4	Dag ur 8	Dag ur 11	Hvíld	Dag-ur 22	Dag-ur 25	Dag ur 29	Dag-ur 32	Hvíld
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	Dag-ur 1	Dag ur 2	Dag ur 3	Dag ur 4	--	--	Hvíld	--	--	--	--	Hvíld
Bortezomib Accord einu sinni í viku (lotur 5-9)												
Vika	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
Bz (1,3 mg/m^2)	Dag-ur 1	--	--	--	Dagur 8		Hvíld	Dagur 22		Dagur 29		Hvíld
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	Dag-ur 1	Dag ur 2	Dag ur 3	Dag ur 4	--		Hvíld	--		--		Hvíld

Bz= Bortezomib Accord; M=melfalan, P= prednisón

Skammtaaðlögun meðan á meðferð stendur og þegar samsett meðferð með melfalani og prednisóni er hafin að nýju
Áður en byrjað er á nýrri meðferðarlotu:
- Blóðflagnafjöldi skal vera ≥ 70 x 10^9/l og heildarfjöldi daufkyrninga (absolute neutrophil count (ANC)) skal vera ≥ 1,0 x 10^9/l
- Eiturverkanir, sem ekki tengjast blóði, skulu hafa gengið til baka niður á 1. stig eða að grunngildi

Tafla 3: Skammtabreytingar í eftirfylgjandi meðferðarlotum með Bortezomib Accord í samsettri meðferð með melfalani og prednisóni

Eiturverkanir	**Skammtabreyting eða seinkun skammts**
Eiturverkanir á blóðmynd í meðferðarlotu • Ef langvarandi 4. stigs daufkyrningafæð eða blóðflagnafæð eða blóðflagnafæð með blæðingum kemur fram í fyrri lotu	Íhugið að minnka skammtinn af melfalani um 25% í næstu meðferðarlotu
• Ef blóðflagnafjöldi er ≤ 30 x 10^9/l eða ANC ≤ 0,75 x 10^9/l á degi sem Bortezomib Accord er gefið (öðrum en degi 1)	Sleppa skal meðferð með Bortezomib Accord
• Ef nokkrum skömmtum af Bortezomib Accord er sleppt í sömu meðferðarlotu (≥ 3 skammtar þegar gefa á tvo skammta á viku eða ≥ 2 skammtar þegar gefa á einn skammt á viku)	Minnka skal skammtinn af Bortezomib Accord um eitt skammtabil (úr 1,3 mg/m^2 í 1 mg/m^2 eða úr 1 mg/m^2 í 0,7 mg/m^2)
≥ 3. stigs eiturverkanir sem ekki tengjast blóði	Fresta skal meðferð með Bortezomib Accord þar til einkenni eiturverkana hafa gengið til baka niður á 1. stig eða að grunngildi. Þá má hefja meðferð með Bortezomib Accord að nýju með eins skammtabils minnkun (úr 1,3 mg/m^2 í 1 mg/m^2 eða úr 1 mg/m^2 í 0,7 mg/m^2). Varðandi taugaverki og/eða útlægan taugakvilla í tengslum við bortezomib, skal stöðva og/eða breyta meðferð með Bortezomib Accord eins og lýst er í töflu 1.

Frekari upplýsingar um melfalan og prednisón er að finna í samantekt á eiginleikum hvors lyfs fyrir sig (SPC).

<u>Skömmtun hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað mergæxli, sem hentar ígræðsla blóðmyndandi stofnfrumna (innleiðslumeðferð)</u>

Samsett meðferð með dexametasoni
Bortezomib Accord er gefið með inndælingu í bláæð eða undir húð í ráðlögðum skammti 1,3 mg/m^2 líkamsyfirborðs, tvisvar sinnum í viku í tvær vikur á 1., 4., 8. og 11. degi í 21 dags meðferðarlotu. Þetta 3 vikna tímabil er skilgreint sem meðferðarlota. Að minnsta kosti 72 klst. eiga að líða á milli Bortezomib Accord skammta.
Dexametason er gefið til inntöku í 40 mg skammti á 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. og 11. degi í meðferðarlotu með Bortezomib Accord.
Gefnar eru fjórar meðferðarlotur af þessari samsettu meðferð.

Samsett meðferð með dexametasoni og thalidomíði
Bortezomib Accord er gefið með inndælingu í bláæð eða undir húð í ráðlögðum skammti 1,3 mg/m^2 líkamsyfirborðs, tvisvar sinnum í viku í tvær vikur á 1., 4., 8. og 11. degi í 28 daga meðferðarlotu. Þetta 4 vikna tímabil er skilgreint sem meðferðarlota. Að minnsta kosti 72 klst. eiga að líða á milli Bortezomib Accord skammta.
Dexametason er gefið til inntöku í 40 mg skammti á 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. og 11. degi í meðferðarlotu með Bortezomib Accord.
Thalidomíð er gefið til inntöku í 50 mg skammti daglega á 1.-14. degi og ef sá skammtur þolist er skammturinn aukinn í 100 mg á 15.-28. degi og síðan má auka skammtinn í 200 mg daglega frá 2 lotu (sjá töflu 4).
Gefnar eru fjórar meðferðarlotur af þessari samsettu meðferð. Mælt er með því að sjúklingar sem svara að minnsta kosti að hluta til fái 2 lotur til viðbótar.

Tafla 4: Skömmtun Bortezomib Accord í samsettri meðferð hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað mergæxli, sem hentar ígræðsla blóðmyndandi stofnfrumna

Bz+ Dx	**Lotur 1 til 4**			
	Vika	**1**	**2**	**3**
	Bz (1,3 mg/m^2)	Dagur 1, 4	Dagur 8, 11	Hvíldartímabil
	Dx 40 mg	Dagur 1, 2, 3, 4	Dagur 8, 9, 10, 11	-

Bz+ Dx+T	**Lota 1**				
	Vika	**1**	**2**	**3**	**4**
	Bz (1,3 mg/m^2)	Dagur 1, 4	Dagur 8, 11	Hvíldartíma-bil	Hvíldartíma-bil
	T 50 mg	Daglega	Daglega	-	-
	T 100 mg[a]	-	-	Daglega	Daglega
	Dx 40 mg	Dagur 1, 2, 3, 4	Dagur 8, 9, 10, 11	-	-
	Lotur 2 til 4[b]				
	Bz (1,3 mg/m2)	Dagur 1, 4	Dagur 8, 11	Hvíldartíma-bil	Hvíldartíma-bil
	T 200 mg[a]	Daglega	Daglega	Daglega	Daglega
	Dx 40 mg	Dagur 1, 2, 3, 4	Dagur 8, 9, 10, 11	-	-

Bz= Bortezomib Accord; Dx=dexametason; T= thalidomíð
[a] Thalidomíð skammtur er einungis aukinn í 100 mg frá 3. viku í lotu 1 ef 50 mg þolast og í 200 mg frá lotu 2 ef 100 mg þolast.
[b] Sjúklingum sem svara að minnsta kosti að hluta til eftir 4 lotur má gefa allt að 6 lotur

Skammtaaðlögun hjá sjúklingum sem hentar ígræðsla
Varðandi skammtaaðlögun Bortezomib Accord skal fylgja leiðbeiningum um skammtaaðlögun fyrir einlyfjameðferð.
Þegar Bortezomib Accord er gefið í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum, skal auk þess íhuga viðeigandi skammtaminnkun þessara lyfja ef til eiturverkana kemur, í samræmi við ráðleggingar í samantekt á eiginleikum lyfjanna.

Skömmtun hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað möttulfrumu eitlaæxli (MCL)
Samsett meðferð með rituximabi, cyclophosphamíði, doxorubicini og prednisóni (BzR-CAP)
Bortezomib Accord er gefið með inndælingu í bláæð eða undir húð í ráðlögðum skammti 1,3 mg/m^2 líkamsyfirborðs, tvisvar sinnum í viku í tvær vikur á 1., 4., 8. og 11. degi og í kjölfarið er 10 daga hvíldartímabil á 12.-21. degi. Þetta 3 vikna tímabil er skilgreint sem meðferðarlota. Mælt er með sex bortezomib meðferðarlotum, þó að gefa megi tvær viðbótar bortezomib meðferðarlotur hjá sjúklingum sem svara fyrst meðferð í meðferðarlotu 6. Að minnsta kosti 72 klst. eiga að líða á milli Bortezomib Accord skammta.

Eftirfarandi lyf eru gefin með innrennsli í bláæð á 1. degi hverrar 3 vikna bortezomib meðferðarlotu: rituximab 375 mg/m^2, cyclophosphamíð 750 mg/m^2 og doxorubicin 50 mg/m^2.
Prednisón er gefið til inntöku í 100 mg/m^2 skammti á 1., 2., 3., 4. og 5. degi hverrar bortezomib meðferðarlotu.

Skammtaaðlögun meðan á meðferð stendur hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað möttulfrumu eitlaæxli
Áður en byrjað er á nýrri meðferðarlotu:
- Blóðflagnafjöldi skal vera ≥ 100.000 frumur/µl og heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) skal vera ≥ 1.500 frumur/µl
- Blóðflagnafjöldi skal vera ≥ 75.000 frumur/µl hjá sjúklingum með beinmergsíferð eða bindingu í milta (splenic sequestration)
- Blóðrauði ≥ 8 g/dl
- Eiturverkanir, sem ekki tengjast blóði, skulu hafa gengið til baka niður á 1. stig eða að grunngildi.

Gera verður hlé á meðferð með bortezomibi ef fram kemur einhver ≥ 3. stigs eiturverkun tengd bortezomibi sem ekki varðar blóðmynd (taugakvillar undanskildir) eða ≥ 3. stigs eiturverkun á blóðmynd (sjá einnig kafla 4.4). Skammtaaðlögun sést í töflu 5 hér á eftir.

Gefa má hvítkornavaxtarþætti (granulocyte colony stimulating factors) við eiturverkun á blóðmynd í samræmi við gildandi venjur. Íhuga skal fyrirbyggjandi meðferð með hvítkornavaxtarþáttum ef endurtekið þarf að fresta gjöf meðferðarlota. Íhuga skal gjöf blóðflagna sem meðferð við blóðflagnafæð þegar það er klínískt viðeigandi.

Tafla 5: Skammtaaðlögun meðan á meðferð stendur hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað möttulfrumu eitlaæxli

Eiturverkanir	**Skammtabreyting eða seinkun skammts**
Eiturverkanir á blóðmynd	
• ≥ 3. stigs daufkyrningafæð með hita, 4. stigs daufkyrningafæð sem varir lengur en 7 daga, blóðflagnafjöldi < 10.000 frumur/µl	Fresta skal Bortezomib Accord meðferð í allt að 2 vikur þar til sjúklingurinn hefur ANC ≥ 750 frumur/µl og blóðflagnafjölda ≥ 25.000 frumur/µl. • Ef eiturverkanir hverfa ekki eftir að Bortezomib Accord hefur verið frestað eins og lýst er að ofan, skal hætta Bortezomib Accord meðferð. • Ef eiturverkanir ganga til baka, þ.e. sjúklingurinn hefur ANC ≥ 750 frumur/µl og blóðflagnafjölda≥ 25.000 frumur/µl, má hefja meðferð með Bortezomib Accordað nýju með skammti sem er minnkaður um eitt skammtabil (úr 1,3 mg/m^2 í 1 mg/m^2 eða úr 1 mg/m^2 í 0,7 mg/m^2).
• Ef blóðflagnafjöldi er < 25.000 frumur/µl eða ANC < 750 frumur/µl á degi sem Bortezomib Accord skammtur er gefinn (fyrir utan 1. dag hverrar lotu)	Sleppa skal meðferð með Bortezomib Accord
≥ 3. stigs eiturverkanir sem ekki tengjast blóði og eru taldar tengjast Bortezomib Accord	Fresta skal meðferð með Bortezomib Accord þar til einkenni eiturverkana hafa gengið til baka niður á 2. stig eða neðar. Þá má hefja meðferð með Bortezomib Accord að nýju með skammti sem er minnkaður um eitt skammtabil (úr 1,3 mg/m^2 í 1 mg/m^2 eða úr 1 mg/m^2 í 0,7 mg/m^2). Varðandi taugaverki og/eða útlægan taugakvilla í tengslum við bortezomib, skal stöðva og/eða breyta meðferð með Bortezomib Accord eins og lýst er í töflu 1.

Þegar bortezomib er gefið í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum, skal auk þess íhuga viðeigandi skammtaminnkun þessara lyfja ef til eiturverkana kemur, í samræmi við ráðleggingar í samantekt á eiginleikum lyfjanna.

<u>Sérstakir sjúklingahópar</u>

Aldraðir

Engar vísbendingar eru um að aðlaga þurfi skammta hjá sjúklingum eldri en 65 ára með mergæxli eða möttulfrumu eitlaæxli.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun bortezomibs hjá öldruðum sjúklingum með áður ómeðhöndlað mergæxli, sem hentar krabbameinslyfjameðferð í stórum skömmtum ásamt ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna. Þess vegna er ekki hægt að veita neinar ráðleggingar um skammta hjá þessum sjúklingahópi.

Í rannsókn á sjúklingum með áður ómeðhöndlað möttulfrumu eitlaæxli sem fengu bortezomib, voru 42,9% sjúklinga á aldrinum 65-74 ára og 10,4% sjúklinga voru ≥ 75 ára. Sjúklingar sem voru ≥ 75 ára þoldu verr báðar meðferðirnar, BzR-CAP sem og R-CHOP (sjá kafla 4.8).

Skert lifrarstarfsemi
Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og skal meðhöndla sjúklingana með ráðlögðum skömmtum. Hefja skal meðferð hjá sjúklingum með í meðallagi mikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi með minni skammti af Bortezomib Accord, 0,7 mg/m^2 í hverri inndælingu í fyrstu meðferðarlotunni, og í kjölfarið má íhuga að auka skammtinn í 1,0 mg/m^2 eða minnka skammtinn í 0,5 mg/m^2 eftir því hversu vel sjúklingurinn þolir meðferðina (sjá töflu 6 og kafla 4.4 og 5.2).

Tafla 6: Ráðlagðar breytingar á upphafsskammti Bortezomib Accord hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi

Alvarleiki skerðingar á lifrarstarfsemi*	**Bilirúbín gildi**	**SGOT (AST) gildi**	**Breytingar á upphafsskammti**
Væg	≤ 1,0 x ULN	> ULN	Engin
	> 1,0 x–1,5 x ULN	Mælist	Engin
Í meðallagi mikil	> 1,5 x –3 x ULN	Mælist	Minnka Bortezomib Accord í 0,7 mg/m2 í fyrstu meðferðarlotunni. Íhuga skal að auka skammtinn í 1,0 mg/m2 eða minnka skammtinn í 0,5 mg/m2 í síðari meðferðarlotum miðað við hvernig sjúklingur þolir lyfið.
Veruleg	> 3 x ULN	Mælist	

Skammstafanir: SGOT = glútamín oxaloacetic transamínasi í sermi;
AST = aspartat amínótransferasi; ULN = efri mörk eðlilegra gilda (upper limit of the normal range).
* Byggt á flokkun NCI Organ Dysfunction Working Group á skerðingu á lifrarstarfsemi (væg, í meðallagi mikil, veruleg).

Skert nýrnastarfsemi
Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun [CrCl] > 20 ml/mín./1,73 m^2) koma ekki fram breytingar á lyfjahvörfum bortezomibs, og því er ekki þörf á skammtaaðlögun hjá þessum sjúklingum. Ekki er þekkt hvort lyfjahvörf bortezomibs breytast hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi sem ekki eru í skilun (CrCl < 20 ml/mín./1,73 m^2). Þar sem skilun getur lækkað þéttni bortezomibs skal gefa Bortezomib Accord eftir að skilun hefur farið fram (sjá kafla 5.2).

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun bortezomibs hjá börnum yngri en 18 ára (sjá kafla 5.1 og 5.2). Nýjustu upplýsingum sem liggja fyrir er lýst í kafla 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja skammta á grundvelli þeirra.

<u>Lyfjagjöf</u>

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml stungulyf, lausn fæst til notkunar undir húð, en einnig til notkunar í bláæð eftir þynningu.

Bortezomib Accord má ekki nota með öðrum íkomuleiðum. Gjöf í mænuvökva hefur valdið dauða.

Gjöf með inndælingu í bláæð
Bortezomib Accord 2,5 mg/ml stungulyf, lausn er fyrst þynnt í 1 mg/ml (sjá kafla 6.6) og eftir þynningu er það gefið með einni inndælingu í bláæð á 3-5 sekúndum um útlægan eða miðlægan æðalegg. Síðan þarf að skola með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn. Að minnsta kosti 72 klst. eiga að líða á milli Bortezomib Accord skammta.

Gjöf með inndælingu undir húð
Bortezomib Accord 2,5 mg/ml stungulyf, lausn er gefið undir húð í læri (hægra eða vinstra) eða kvið (hægra eða vinstra megin). Lausnina skal gefa með inndælingu undir húð við 45°-90° horn. Skipta á um stungustað í næstu inndælingum.

Ef fram koma staðbundin viðbrögð á stungustað í kjölfar inndælingar Bortezomib Accord undir húð er mælt með því annaðhvort að gefa vægari Bortezomib Accord lausn (1 mg/ml í stað 2,5 mg/ml) undir húð eða skipta yfir í inndælingu í bláæð.

Þegar Bortezomib Accord er gefið samhliða öðrum lyfjum skal fylgja leiðbeiningum um lyfjagjöf í samantekt á eiginleikum lyfjanna.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, fyrir bóri eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
Bráð, dreifð lungnaíferð eða sjúkdómur í gollurshúsi.

Þegar Bortezomib Accord er gefið samhliða öðrum lyfjum skal einnig skoða frábendingar í samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir hin lyfin.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þegar Bortezomib Accord er gefið samhliða öðrum lyfjum verður að taka mið af samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir hin lyfin áður en meðferð með Bortezomib Accord er hafin. Þegar thalidomíð er notað þarf sérstaklega að huga að þungunarprófum og nauðsyn þess að koma í veg fyrir þungun (sjá kafla 4.6).

Gjöf í mænuvökva
Orðið hafa dauðsföll vegna þess að bortezomib var gefið af vangá í mænuvökva. Bortezomib Accord 2,5 mg stungulyf, lausn er ætlað til notkunar í bláæð eða undir húð. Bortezomib má ekki gefa í mænuvökva.

Eiturverkanir á meltingarfæri
Eiturverkanir á meltingarfæri, þ.m.t. ógleði, niðurgangur, uppköst og hægðatregða, eru mjög algengar við meðferð með bortezomibi. Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá garnastíflu (sjá kafla 4.8), því skal fylgjast náið með sjúklingum sem fá hægðatregðu.

Eiturverkanir á blóðmynd
Meðferð með bortezomibi tengist mjög oft eiturverkunum á blóðmynd (blóðflagnafæð, daufkyrninga-fæð og blóðleysi). Ein algengasta eiturverkunin á blóðmynd í rannsóknum hjá sjúklingum með endurkomið mergæxli sem fengu meðferð með bortezomibi og hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað möttulfrumu eitlaæxli sem fengu meðferð með bortezomibi samhliða rituximabi, cyclophosphamíði, doxorubicini og prednisóni (BzR-CAP) var skammvinn blóðflagnafæð. Blóðflagnafjöldi var í lágmarki á 11. degi hverrar meðferðarlotu með bortezomibi og var almennt kominn upp í grunngildi í næstu lotu. Engin merki voru um að blóðflagnafæðin færi versnandi. Minnsti fjöldi blóðflagna mældist að meðaltali um 40% af grunngildi í rannsóknunum á mergæxli með stöku lyfi og 50% í rannsókninni á möttulfrumu eitlaæxli (MCL). Hjá sjúklingum með langt gengið mergæxli tengdist alvarleiki blóðflagnafæðar fjölda blóðflagna fyrir meðferð: Hvað varðar blóðflagnafjölda sem í upphafi með-ferðar var < 75.000/µl, voru 90% af 21 sjúklingi með fjölda ≤ 25.000/µl meðan á rannsókninni stóð, þar af 14% < 10.000/µl; af sjúklingum með blóðflagnafjölda sem í upphafi rannsóknar var > 75.000/µl, voru hins vegar aðeins 14% af 309 sjúklingum með fjölda ≤ 25.000/µl meðan á rann-sókninni stóð.

Hjá sjúklingum með MCL (rannsókn LYM-3002) var tíðni ≥ 3. stigs blóðflagnafæðar hærri (56,7% samanborið við 5,8%) hjá bortezomib meðferðarhópnum (BzR-CAP) samanborið við meðferðarhópinn sem fékk ekki bortezomib (rituximab, cyclophosphamíð, doxorubicin, vincristin og prednisón [R-CHOP]). Heildartíðni blæðinga af öllum stigum var sambærileg hjá báðum meðferðarhópunum (6,3% hjá BzR-CAP hópnum og 5,0% hjá R-CHOP hópnum) og einnig tíðni 3. stigs blæðinga og hærri (BzR-CAP: 4 sjúklingar [1,7%]; R-CHOP: 3 sjúklingar [1,2%]). Í BzR-CAP hópnum voru 22,5% sjúklinga gefnar blóðflögur samanborið við 2,9% sjúklinga í R-CHOP hópnum.

Greint hefur verið frá blæðingum í meltingarvegi og heila í tengslum við meðferð með bortezomibi. Því skal telja blóðflögur fyrir gjöf sérhvers skammts af bortezomibi. Bíða skal með meðferð með bortezomibi þegar fjöldi blóðflagna er < 25.000/µl eða í tilfellum þar sem fjöldi blóðflagna er ≤ 30.000/µl ef lyfið er gefið samhliða melfalani og prednisóni (sjá kafla 4.2). Meta skal vandlega mögulegan ávinning meðferðar gegn áhættu, sérstaklega ef um er að ræða í meðallagi alvarlega til alvarlega blóðflagnafæð og áhættuþætti fyrir blæðingu.

Heildarblóðkornatalningu, ásamt deilitalningu og að meðtalinni talningu á blóðflögum, skal framkvæma oft meðan á meðferð með bortezomibi stendur. Íhuga skal gjöf blóðflagna þegar það er klínískt viðeigandi (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum með MCL kom fram skammvinn daufkyrningafæð sem gekk til baka milli lota, en engin merki voru um uppsafnaða daufkyrningafæð. Daufkyrningar voru fæstir á 11. degi hverrar meðferðarlotu með bortezomibi og voru almennt komnir upp í grunngildi við næstu lotu. Í rannsókn LYM-3002 fengu 78% sjúklinga í BzR-CAP hópnum stuðning með vaxtarþáttum og 61% sjúklinga í R-CHOP hópnum. Þar sem sjúklingar með daufkyrningafæð eru í meiri hættu á að fá sýkingar skal fylgjast með þeim m.t.t. einkenna um sýkingu og meðhöndla tafarlaust. Gefa má hvítkornavaxtarþætti við eiturverkunum á blóðmynd í samræmi við gildandi venjur. Íhuga skal fyrirbyggjandi meðferð með hvítkornavaxtarþáttum ef endurtekið þarf að fresta gjöf meðferðarlota (sjá kafla 4.2).

Endurvirkjun herpes zoster veiru
Mælt er með fyrirbyggjandi meðferð með veirulyfjum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með bortezomibi.
Í III. stigs rannsókninni hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað mergæxli var heildartíðni endurvirkjunar *herpes zoster* hærri hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með bortezomibi+melfalani + prednisóni samanborið við melfalan + prednisón (14% miðað við 4%, talið í sömu röð).
Hjá sjúklingum með MCL (rannsókn LYM-3002) var tíðni herpes zoster sýkinga 6,7% í BzR-CAP hópnum og 1,2% í R-CHOP hópnum (sjá kafla 4.8).

Lifrarbólgu B veirusýking og endurvirkjun veirunnar
Þegar rituximab er notað í samsettri meðferð með bortezomibi verður alltaf að skima fyrir lifrarbólgu B veiru hjá sjúklingum sem eru í hættu á lifrarbólgu B veirusýkingu áður en meðferð hefst. Fylgjast verður náið með lifrarbólgu B smitberum og sjúklingum með sögu um lifrarbólgu B m.t.t. klínískra og mælanlegra einkenna virkrar lifrarbólgu B veirusýkingar á meðan samsettri meðferð með rituximabi og bortezomibi stendur, og eftir að meðferð lýkur. Íhuga skal fyrirbyggjandi meðferð með veirulyfjum. Frekari upplýsingar má finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir rituximab.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML))
Hjá sjúklingum á meðferð með bortezomibi hefur örsjaldan verið greint frá tilvikum John Cunningham veirusýkingar af óþekktum orsökum, sem leiddi til ágengrar fjölhreiðra innlyksu-heilabólgu og dauða. Sjúklingarnir sem greindust með ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu höfðu verið eða voru á ónæmisbælandi meðferð. Flest tilvik ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu greindust innan 12 mánaða frá fyrsta skammti bortezomibs. Fylgjast skal með sjúklingum með reglubundnu millibili með tilliti til nýrra eða vernsandi einkenna frá taugakerfi sem gætu bent til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu sem hluta af mismunagreiningu kvilla í miðtaugakerfi. Ef grunur er um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu skal vísa sjúklingum til sérfræðings í meðferð ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu og grípa til viðeigandi úrræða til greiningar ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu. Hættið meðferð með bortezomibi ef ágeng fjölhreiðra innlyksu-heilabólga greinist.

Útlægur taugakvilli
Mjög algengt er að meðferð með bortezomibi tengist útlægum taugakvilla sem er einkum í skyn-taugum. Hins vegar hefur verið greint frá alvarlegum tilvikum hreyfitaugakvilla með eða án útlægs skyntaugakvilla. Tíðni útlægs taugakvilla eykst snemma í meðferðinni og hefur reynst ná hámarki í 5. meðferðarlotu.

Mælt er með að vandlega sé fylgst með sjúklingum varðandi einkenni um taugakvilla, t.d. sviðatilfinningu, aukið húðskyn, skert húðskyn, náladofa, óþægindum, taugaverk eða máttleysi.

Í III. stigs rannsókninni, þar sem meðferð með bortezomibi í bláæð var borin saman við meðferð undir húð var tíðni tilvika úttaugakvilla af ≥ 2. stigi 24% í hópnum sem fékk lyfið með inndælingu undir húð og 41% hjá hópnum sem fékk það með inndælingu í bláæð (p=0,0124). Taugakvilli af ≥ 3. stigi kom fyrir hjá 6% sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk lyfið undir húð samanborið við 16% í meðferðarhópnum sem fékk lyfið í bláæð (p=0,0264). Tíðni úttaugakvilla af öllum stigum, þar sem bortezomib var gefið í bláæð, var lægri í eldri rannsóknunum á bortezomibi sem var gefið í bláæð samanborið við MMY-3021 rannsóknina.

Leggja skal taugafræðilegt mat á sjúklinga sem fá úttaugakvilla í fyrsta sinn eða versnandi úttaugakvilla og vera má að breyta þurfi skammti, meðferðaráætlun eða íkomuleið yfir í gjöf undir húð (sjá kafla 4.2). Taugakvilli hefur verið meðhöndlaður með stuðningsmeðferð og öðrum meðferðum.

Hafa skal í huga að fylgjast snemma og reglulega með einkennum meðferðartengds taugakvilla með taugafræðilegu mati hjá sjúklingum sem fá bortezomib samhliða lyfjum sem vitað er að tengjast taugakvilla (t.d. thalidomíði) og íhuga skal viðeigandi skammtaminnkun eða stöðvun meðferðar.

Auk útlægs taugakvilla getur taugakvilli í ósjálfráða taugakerfinu valdið aukaverkunum, t.d. stöðubundnum lágþrýstingi og alvarlegri hægðatregðu með garnastíflu. Upplýsingar um taugakvilla í ósjálfráða taugakerfinu og hvaða áhrif hann hefur með tilliti til þessara aukaverkana eru takmarkaðar.

Flog
Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá flogum hjá sjúklingum sem ekki hafa sögu um flog eða flogaveiki. Sérstakrar varúðar þarf að gæta þegar verið er að meðhöndla sjúklinga með einhverja áhættuþætti floga.

Lágþrýstingur
Algengt er að meðferð með bortezomibi tengist réttstöðu-/stöðubundum lágþrýstingi. Flestar aukaverkanir eru vægar til í meðallagi alvarlegar og koma fram allan meðferðartímann. Sjúklingar, sem fengu réttstöðubundinn lágþrýsting meðan á meðferð með bortezomibi (gefið með inndælingu í bláæð) stóð, höfðu engin merki um réttstöðubundinn lágþrýsting fyrir meðferð með bortezomibi. Flestir sjúklingar þurftu meðferð við réttstöðubundna lágþrýstingnum. Lítill hluti sjúklinga með réttstöðubundinn lágþrýsting fann fyrir aðsvifum. Réttstöðu-/stöðubundinn lágþrýstingur kom ekki fram í beinu framhaldi af bortezomib innrennsli. Ekki er þekkt hvað liggur að baki þessari aukaverkun þótt einn þátturinn geti verið vegna taugakvilla í ósjálfráða taugakerfinu. Kvilli í ósjálfráða taugakerfinu getur tengst bortezomibi eða að bortezomib getur gert undirliggjandi ástand verra, svo sem sykursýkis- eða mýlildistaugakvilla. Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með sögu um yfirlið sem fá lyf sem vitað er að tengjast lágþrýstingi eða sem eru með vessaþurrð vegna endurtekins niðurgangs eða uppkasta. Meðhöndlun réttstöðu-/stöðubundins lágþrýstings getur falið í sér breytingar á skömmtum blóðþrýstingslyfja, vökvagjöf eða gjöf saltstera og/eða adrenvirkra lyfja. Leiðbeina á sjúklingum um að leita læknis ef þeir finna fyrir einkennum á borð við sundl, vægan svima eða yfirlið.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES))
Greint hefur verið frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni hjá sjúklingum sem fá bortezomib. Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni er ástand með einkennum frá taugakerfi sem er mjög sjaldgæft, oft afturkræft og þróast hratt. Því geta fylgt flog, háþrýstingur, höfuðverkur, svefnhöfgi, rugl, blinda og fleiri truflanir á sjón og í taugakerfi. Myndgreining af heila, einkum segulómun (MRI), er notuð til að staðfesta greininguna. Stöðva skal notkun bortezomibs hjá sjúklingum sem fá afturkræft aftara heilakvillaheilkenni.

Hjartabilun
Greint hefur verið frá bráðri hjartabilun eða versnun hennar og/eða nýjum tilvikum minnkaðs útfallsbrots vinstri slegils hjá sjúklingum meðan á meðferð með bortezomibi stóð. Vökvasöfnun getur aukið líkur á einkennum hjartabilunar. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem eru með hjartasjúkdóm eða áhættuþætti hjartasjúkdóma.

Rannsóknir á hjartalínuriti
Komið hafa fram einstaka tilvik lengingar QT-bils í klínískum rannsóknum en ekki hefur verið sýnt fram á orsakasamband.

Lungnakvillar
Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum bráðrar, dreifðrar lungnaíferðar af óþekktum orsökum, t.d. lungnabólgu, millivefslungnabólgu, lungnaíferð og brátt andnauðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome [ARDS]) hjá sjúklingum í meðferð með bortezomibi (sjá kafla 4.8). Sum þessara tilvika hafa reynst banvæn. Mælt er með að röntgenmynd af brjósti sé tekin fyrir meðferð til að nota sem grunnviðmið fyrir hugsanlegar breytingar sem verða á lungum eftir meðferð.

Komi fram ný einkenni eða versnun einkenna lungnasjúkdóms (t.d. hósti, mæði) skal tafarlaust fara fram sjúkdómsgreining og sjúklingarnir meðhöndlaðir í samræmi við hana. Meta skal ávinning og áhættu áður en meðferð með bortezomibi er haldið áfram.

Í klínískri rannsókn dóu tveir sjúklingar (af tveimur) úr bráðu andnauðarheilkenni snemma í meðferð þar sem þeir fengu háskammta cytarabin (2 g/m² á sólarhring), sem gefið var með samfelldu innrennsli á 24 klst. samhliða daunorubicini og bortezomibi, við endurkomnu bráðu kyrningahvítblæði, og rannsókninni var hætt. Því er ekki mælt með þessari tilteknu skömmtun samhliða háskammta cytarabini (2 g/m² á sólarhring) sem gefið er með samfelldu innrennsli á 24 klst.

Skert nýrnastarfsemi
Fylgikvillar í nýrum eru tíðir hjá sjúklingum með mergæxli. Fylgjast skal náið með sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi
Bortezomib er umbrotið af lifrarensímum. Útsetning fyrir bortezomibi eykst hjá sjúklingum með í meðallagi mikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi. Meðhöndla skal þessa sjúklinga með minni skömmtum af bortezomibi og fylgjast vel með eiturverkunum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Áhrif á lifur
Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum lifrarbilunar hjá sjúklingum sem fengu bortezomib samhliða öðrum lyfjum og voru með undirliggjandi alvarlega sjúkdóma. Aðrar aukaverkanir á lifur, sem greint hefur verið frá, eru aukning á lifrarensímum, gallrauðadreyri og lifrarbólga. Slíkar breytingar gætu gengið til baka þegar notkun bortezomibs er hætt (sjá kafla 4.8).

Æxlislýsuheilkenni
Vegna þess að bortezomib er frumuskemmandi lyf og getur drepið illkynja plasmafrumur og möttulfrumu eitlaæxlisfrumur hratt, geta fylgikvillar æxlislýsuheilkennis komið fram. Sjúklingar, sem eiga á hættu að fá æxlislýsuheilkenni, eru þeir sem eru með mikla æxlisbyrði fyrir meðferð. Fylgjast þarf vel með þessum sjúklingum og gera viðeigandi ráðstafanir.

Lyf sem notuð eru samhliða
Fylgjast skal vandlega með sjúklingum sem fá bortezomib ásamt öflugum CYP3A4-hemlum. Gæta skal varúðar þegar bortezomib er gefið ásamt hvarfefnum CYP3A4 eða CYP2C19 (sjá kafla 4.5).

Staðfesta skal eðlilega lifrarstarfsemi og gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá blóðsykurslækkandi lyf til inntöku (sjá kafla 4.5).

Möguleg viðbrögð fyrir tilstilli ónæmisfléttna
Greint hefur verið frá sjaldgæfum tilvikum viðbragða sem mögulega voru vegna ónæmisfléttna, t.d. viðbrögðum sem líkjast sermissótt, fjölliðagigt með útbrotum og gauklabólgu með frumufjölgun. Ef alvarleg viðbrögð koma fram skal hætta notkun bortezomibs.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

In vitro rannsóknir benda til þess að bortezomib sé vægur hemill cýtókróm P450 (CYP) ísóensímanna 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4. Á grundvelli þess hve CYP2D6 hefur lítil áhrif (7%) á umbrot bortezomibs er ekki búist við að svipgerð CYP2D6 með lítil umbrot hafi áhrif á heildardreifingu og -brotthvarf (disposition) bortezomibs.

Í rannsókn á lyfjamilliverkunum þar sem metin voru áhrif ketoconazols, öflugs CYP3A4-hemils, á lyfjahvörf bortezomibs (gefið með inndælingu í bláæð), var sýnt fram á 35% meðalaukningu á AUC fyrir bortezomib ($CI_{90\%}$ [1,032 til 1,772]), byggt á gögnum um 12 sjúklinga. Því skal fylgjast vandlega með sjúklingum sem fá bortezomib ásamt öflugum CYP3A4-hemlum (t.d. ketaconazol, ritonavir).

Í rannsókn á lyfjamilliverkunum þar sem metin voru áhrif omeprazols, öflugs CYP2C19-hemils, á lyfjahvörf bortezomibs (gefið með inndælingu í bláæð), var ekki sýnt fram á marktæk áhrif á lyfjahvörf bortezomibs, byggt á gögnum um 17 sjúklinga.

Í rannsókn á lyfjamilliverkunum þar sem metin voru áhrif rifampicins, öflugs CYP3A4-örva, á lyfjahvörf bortezomibs (gefið með inndælingu í bláæð), var sýnt fram á 45% meðallækkun á AUC fyrir bortezomib, byggt á gögnum um 6 sjúklinga. Því er ekki ráðlagt að nota bortezomib samhliða öflugum CYP3A4-örvum (t.d. rifampicin, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital og jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)) þar sem verkunin getur minnkað.

Í sömu rannsókn á lyfjamilliverkunum þar sem metin voru áhrif dexametasons, vægari CYP3A4-örva, á lyfjahvörf bortezomibs (gefið með inndælingu í bláæð), var ekki sýnt fram á marktæk áhrif á lyfjahvörf bortezomibs, byggt á gögnum um 7 sjúklinga.

Í rannsókn á lyfjamilliverkunum, sem er byggð á gögnum um 21 sjúkling, þar sem áhrif melfalans-prednisóns á lyfjahvörf bortezomibs (gefið með inndælingu í bláæð) voru metin, var sýnt fram á 17% hækkun á meðaltali AUC fyrir bortezomib. Þessar upplýsingar eru ekki taldar skipta máli klínískt.

Meðan á klínískum rannsóknum stóð var tilkynnt um sjaldgæf tilvik blóðsykurslækkunar og algeng tilvik blóðsykurshækkunar hjá sykursýkissjúklingum sem fengu blóðsykurslækkandi lyf til inntöku. Sjúklingar á sykursýkislyfjum til inntöku, sem fá meðferð með bortezomibi, geta þurft náið eftirlit með blóðsykursgildum og skammtastillingu sykursýkislyfja.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

<u>Getnaðarvarnir fyrir karla og konur</u>
Vegna mögulegra eiturverkana á erfðaefni af völdum bortezomibs (sjá kafla 5.3) þurfa konur sem geta orðið þungaðar að nota örugga getnaðarvörn og forðast þungun meðan á meðferð með Bortezomib Accord stendur og í 8 mánuði eftir að henni lýkur. Karlkyns sjúklingar skulu nota örugga getnaðarvörn og þeim skal ráðlagt að geta ekki börn meðan á notkun Bortezomib Accord stendur og í 5 mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 5.3).

<u>Meðganga</u>
Engar klínískar upplýsingar eru fyrirliggjandi um bortezomib varðandi útsetningu á meðgöngu. Vansköpunaráhrif bortezomibs hafa ekki verið rannsökuð að fullu.

Í rannsóknum, sem ekki voru klínískar, hafði bortezomib engin áhrif á þroska fósturvísa/fóstra í rottum og kanínum við stærstu skammta sem móðirin þoldi. Dýrarannsóknir til að ganga úr skugga um áhrif bortezomibs í fæðingu og á þroska eftir fæðingu voru ekki gerðar (sjá kafla 5.3). Ekki má nota bortezomib á meðgöngu nema meðferð með bortezomibi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.
Ef bortezomib er notað á meðgöngu eða ef kona verður þunguð meðan hún fær lyfið, skal gera henni kunnugt um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Thalidomíð er þekkt vansköpunarvaldandi virkt efni hjá mönnum sem veldur alvarlegum lífshættulegum fæðingargöllum. Ekki má nota thalidomíð á meðgöngu eða handa konum sem geta orðið þungaðar nema öll skilyrði áætlunarinnar um að koma í veg fyrir þungun („*thalidomide pregnancy prevention*“) séu uppfyllt. Sjúklingar sem fá bortezomib samhliða thalidomíði eiga að fylgja áætluninni fyrir thalidomíð til að koma í veg fyrir þungun. Vísað er í frekari upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir thalidomíð.

Brjóstagjöf
Ekki er þekkt hvort bortezomib skilst út í brjóstamjólk. Vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum af völdum bortezomibs hjá brjóstmylkingum skal hætta brjóstagjöf meðan á meðferð með bortezomibi stendur.

Frjósemi
Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á frjósemi með bortezomibi (sjá kafla 5.3). Vegna mögulegra eiturverkana á erfðaefni af völdum bortezomibs (sjá kafla 5.3) skulu karlkyns sjúklingar leita ráða varðandi varðveislu sæðis og konur sem geta orðið þungaðar skulu fá ráðgjöf varðandi frystingu eggfrumna áður en meðferð er hafin.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Bortezomib getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Bortezomib getur tengst þreytu, mjög algengt; sundli, algengt; yfirliði, sjaldgæft; og réttstöðu-/stöðubundum lágþrýstingi eða þokusýn, algengt. Því verða sjúklingar að sýna aðgæslu við akstur og stjórnun véla og skal ráðleggja þeim að aka ekki eða stjórna vélum ef þeir finna fyrir þessum einkennum (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi
Alvarlegar sjaldgæfar aukaverkanir, sem greint hefur verið frá við notkun bortezomibs, eru m.a. hjartabilun, æxlislýsuheilkenni, lungnaháþrýstingur, afturkræft aftara heilakvillaheilkenni, bráð dreifð lungnaíferð og í mjög sjaldgæfum tilvikum taugakvilli í ósjálfráða taugakerfinu.
Algengustu aukaverkanirnar, sem greint hefur verið frá við notkun bortezomibs, eru ógleði, niðurgangur, hægðatregða, uppköst, þreyta, sótthiti, blóðflagnafæð, blóðleysi, daufkyrningafæð, útlægur taugakvilli (þ.á m. skyntaugakvilli), höfuðverkur, náladofi, minni matarlyst, mæði, útbrot, ristill og vöðvaverkir.

Listi yfir aukaverkanir í töflu
Mergæxli
Rannsakendur töldu eftirtaldar aukaverkanir í töflu 7 hafa a.m.k. hugsanleg eða líkleg orsakatengsl við bortezomib. Þessar aukaverkanir eru byggðar á samantekt upplýsinga um 5.476 sjúklinga, en af þeim voru 3.996 sjúklingar meðhöndlaðir með bortezomibi 1,3 mg/m^2, og eru þær taldar upp í töflu 7.
Í heildina var bortezomib notað til meðferðar við mergæxli hjá 3.974 sjúklingum.

Aukaverkanir eru taldar upp hér að aftan og flokkaðar eftir líffærum og tíðni. Tíðniskilgreiningar: Mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Notuð var útgáfa 14.1 af MedDRA við gerð töflu 7.
Einnig eru meðtaldar aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum en greint hefur verið frá eftir markaðssetningu lyfsins.

Tafla 7: Aukaverkanir hjá sjúklingum með mergæxli sem meðhöndlaðir voru með bortezomibi í klínískum rannsóknum og allar aukaverkanir eftir markaðssetningu, óháð ábendingu[#]

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Ristill (þ.m.t. útbreiddur og í augum), lungnabólga*, herpes simplex*, sveppasýking*
	Sjaldgæfar	Sýking*, bakteríusýkingar*, veirusýkingar*, sýklasótt (þ.m.t. sýklasóttarlost)*, berkjulungnabólga, herpes veirusýking*, heilahimnu- og heilabólga vegna herpes veirusýkingar#, bakteríur í blóði (þ.m.t. stafýlókokkar), vogrís (hordeolum), inflúensa, húðnetjubólga, sýking sem tengist búnaði, sýking í húð*, sýking í eyra*, stafýlókokkasýking, sýking í tönn*
	Mjög sjaldgæfar	Heilahimnubólga (þ.m.t. vegna bakteríusýkingar), Epstein-Barr veirusýking, kynfæraáblástur, eitlubólga (tonsillitis), stikilbólga (mastoiditis), þreytuheilkenni eftir veirusýkingu
Æxli, góðkynja illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Mjög sjaldgæfar	Illkynja æxli, plasmafrumuhvítblæði (leukaemia plasmacytic), nýrnafrumukrabbamein, fyrirferð, húð-eitilvefjaæxli (mycosis fungoides), góðkynja æxli*
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðflagnafæð*, daufkyrningafæð*, blóðleysi*,
	Algengar	Hvítfrumnafæð*, eitilfrumnafæð*
	Sjaldgæfar	Blóðfrumnafæð*, daufkyrningafæð með hita, blóðstorkukvilli*, hvítfrumnafjölgun*, eitlakvilli, rauðalosblóðleysi#
	Mjög sjaldgæfar	Dreifð blóðstorknun (disseminated intravascular coagulation), blóðflagnafjölgun*, heilkenni ofseigju (hyperviscosity syndrome), blóðflagnakvilli sem ekki er nánara skilgreindur, segasmáæðakvilli (þ.m.t. blóðflagnafæðarpurpuri) #, röskun á blóðmynd sem ekki er nánara skilgreind, blæðingarhneigð, íferð eitilfrumna
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmisbjúgur#, ofnæmi*
	Mjög sjaldgæfar	Ofnæmislost, mýlildi, teg. III viðbrögð vegna ónæmisfléttna (type III immune complex mediated reaction)
Innkirtlar	Sjaldgæfar	Cushing's heilkenni*, ofvirkni skjaldkirtils*, óviðeigandi seyting þvagstemmuvaka
	Mjög sjaldgæfar	Vanvirkni skjaldkirtils
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Minnkuð matarlyst
	Algengar	Vökvaskortur, blóðkalíumlækkun*, blóðnatríumlækkun*, óeðlileg blóðsykursgildi*, blóðkalsíumlækkun*, ensím óeðlileg*
	Sjaldgæfar	Æxlislýsuheilkenni, vanþrif*, blóðmagnesíumlækkun*, blóðfosfatlækkun*, blóðkalíumhækkun*, blóðkalsíumhækkun*, blóðnatríumhækkun*, óeðlileg gildi þvagsýru*, sykursýki*, vökvasöfnun
	Mjög sjaldgæfar	Blóðmagnesíumhækkun*, blóðsýring, blóðsaltaójafnvægi*, vökvaóhóf, blóðklóríðlækkun*, blóðþurrð, blóðklóríðhækkun*, blóðfosfathækkun*, efnaskiptaröskun, allsherjar B vítamínskortur, B12 vítamínskortur, þvagsýrugigt, aukin matarlyst, óþol fyrir alkóhóli
Geðræn vandamál	Algengar	Lyndisraskanir og -truflanir*, kvíðaröskun*, svefnraskanir og -truflanir*
	Sjaldgæfar	Geðsjúkdómur*, ofskynjun*, geðrof*, ringlun*, eirðarleysi
	Mjög sjaldgæfar	Sjálfsvígshugleiðingar*, aðlögunarröskun, óráð, minnkuð kynhvöt
Taugakerfi	Mjög algengar	Taugakvillar*, útlægur skyntaugakvilli, tilfinningartruflun (dysaesthesia)*, taugaverkur*
	Algengar	Hreyfitaugakvilli*, meðvitundarmissir (þ.m.t. aðsvif), sundl*, bragðskynstruflun*, svefnhöfgi, höfuðverkur*

	Sjaldgæfar	Skjálfti, útlægur skynhreyfitaugakvilli, hreyfingatregða*, truflun á samhæfingar- og jafnvægistjórn litla heila*, minnisleysi (ekki vitglöp)*, heilakvilli*, afturkræft aftara heilakvillaheilkenni#, eiturverkun á taugar, krampasjúkdómar*, verkur eftir ristil, taltruflun*, fótaóeirð, mígreni, settaugarbólga, truflun á athygli, óeðlileg viðbrögð*, truflun á lyktarskyni
	Mjög sjaldgæfar	Heilablæðing*, innankúpublæðing (þ.m.t. innanskúmsblæðing)*, heilabjúgur, skammvinn blóðþurrðarköst, dá, ójafnvægi í ósjálfráða taugakerfinu, taugakvilli í ósjálfráða taugakerfinu, heilalömun (Cranial palsy)*, lömun*,lömunarsnertur*, yfirliðstilfinning, heilastofnsheilkenni, truflanir á blóðflæði til heila, taugarótarskemmd, skynhreyfiofvirkni, þrýstingur á mænu (spinal cord compression), vitsmunaröskun sem ekki er skilgreind nánar, hreyfitruflun, kvilli í taugakerfi sem ekki er skilgreindur nánar, taugarótarbólga (radiculitis), slef, minnkuð vöðvaspenna, heilkenni bráðrar fjöltaugabólgu (Guillain-Barré heilkenni)#, afmýlandi fjöltaugakvilli#
Augu	Algengar	Augnbólga*, óeðlileg sjón*, tárubólga*
	Sjaldgæfar	Augnblæðing*, sýking í augnloki*, augnaþrymill#, hvarmabólga#, augnbólga*, tvísýni, augnþurrkur*, erting í auga*, augnverkur, aukin táramyndun, útferð úr auga
	Mjög sjaldgæfar	Sár á glæru*, útstæð augu (exophthalmos), sjónhimnubólga, sjónsviðseyða, augnkvilli (þ.m.t. í augnloki) sem er ekki nánara skilgreindur, áunnin tárakirtilsbólga, ljósfælni, sjúklingur sé ljósblossa (photopsia), sjóntaugarkvilli#, mismunandi stig sjónskerðingar (allt að blindu)*
Eyru og völundarhús	Algengar	Svimi*
	Sjaldgæfar	Hljóðkvöl (þ.m.t. eyrnasuð)*, heyrnarskerðing (allt að og þ.m.t. heyrnarleysi), óþægindi í eyra*
	Mjög sjaldgæfar	Eyrnablæðing, andartaugarbólga (vestibular neuronitis), eyrnakvilli sem er ekki nánara skilgreindur
Hjarta		
	Sjaldgæfar	Gollurshússþrenging#, hjarta- og öndunarstopp*, hjartatif (þ.m.t. gáttatif), hjartabilun (þ.m.t. vinstri og hægri slegilsbilun)*, hjartsláttaróregla*, hraðsláttur*, hjartsláttarónot, hjartaöng, gollurshússbólga (þ.m.t. gollurshússvökvi)*, hjartavöðvakvilli*, vanstarfsemi slegils*, hægsláttur
	Mjög sjaldgæfar	Gáttaflökt, hjartadrep*, gátta-slegla rof*, hjarta- og æðasjúkdómur (þ.m.t. hjartalost), Torsade de pointes, hvikul hjartaöng, hjartalokukvillar*, kransæðabilun, sínusstöðvun (sinus arrest)
Æðar	Algengar	Lágþrýstingur*, stöðubundinn lágþrýstingur, háþrýstingur*
	Sjaldgæfar	Heilaslag#, djúpbláæðasegi*, blæðing*, segabláæðabólga (þ.m.t. yfirborðsbláæðabólga), blóðrásarbilun (þ.m.t. lost vegna minnkaðs blóðmagns), bláæðarbólga, andlitsroði*, margúll (þ.m.t. við nýra)*, lélegt blóðflæði í útlimum*, æðabólga, blóðsókn (þ.m.t. blóðsókn í auga (ocular hyperaemia))*
	Mjög sjaldgæfar	Útlægt segarek, sogæðabjúgur, fölvi, roði og verkir í útlimum (erythromelalgia), æðavíkkun, mislitun sem tengist bláæðum, skert blóðflæði í bláæðum
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Mæði*, blóðnasir, sýking í efri/neðri öndunarvegi*, hósti*
	Sjaldgæfar	Lungnasegarek, fleiðruvökvi, lungnabjúgur (þ.m.t. bráður), blæðing í lungnablöðrum#, berkjukrampi, langvinn lungnateppa*, súrefnisskortur í blóði*, teppa í öndunarvegi*, súrefnisskortur, brjósthimnubólga*, hiksti, nefrennsli, raddtruflun, hvæsandi öndun

	Mjög sjaldgæfar	Öndunarbilun, heilkenni bráðrar andnauðar, öndunarstopp, loftbrjóst, samfall á lunga, lungnaháþrýstingur, blóðhósti, oföndun, leguandköf, lungnabólga, öndunarlýting (respiratory alkalosis), hröð öndun, bandvefsmyndun í lungum, berkjukvillar*, koltvísýringslækkun*, millivefslungnasjúkdómur, íferð í lunga, herpingur í koki, þurrkur í kverkum, aukin slímmyndun í efri öndunarvegi, erting í kverkum, hóstaheilkenni í efri öndunarvegi
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði og uppköst*, niðurgangur*, hægðatregða
	Algengar	Blæðing í meltingarvegi (þ.m.t. í slímhúð)*, meltingartruflanir, munnbólga*, þaninn kviður, verkur í munnkoki*, kviðverkur (þ.m.t. verkur í meltingarvegi og milta)*, kvilli í munni*, vindgangur
	Sjaldgæfar	Brisbólga (þ.m.t. langvinn)*, blóðuppköst, þroti á vörum*, teppa í meltingarvegi (þ.m.t. teppa í mjógirni, garnastífla)*, óþægindi í kvið, sáramyndun í munni*, garnabólga*, magabólga*, tannholdsblæðing, vélindabakflæðissjúkdómur*, ristilbólga (þ.m.t. vegna clostridium difficile)*, blóðþurrðarristilbólga[#], bólga í meltingarvegi*, kyngingartregða, heilkenni ristilertingar, sjúkdómur í meltingarvegi sem ekki er nánar skilgreindur, skán á tungu, röskun á maga- og þarmahreyfingum*, munnvatnskirtilskvilli*
	Mjög sjaldgæfar	Bráð brisbólga, lífhimnubólga*, bjúgur á tungu*, kviðarholsvökvi, vélindabólga, varabólga, hægðaleki, spennuleysi í hringvöðva endaþarms, hægðaköggull*, sáramyndun og rof í meltingarfærum*, ofholdgun tannholds, risaristill, útferð frá endaþarmi, blöðrumyndun í munnkoki*, verkur í vör, tannholdsbólga, sprungur við endaþarmsop, breyting á hægðavenjum, verkur í endaþarmi, óeðlilegar hægðir
Lifur og gall	Algengar	Óeðlileg gildi lifrarensíma*
	Sjaldgæfar	Eiturverkun á lifur (þ.m.t. röskun á lifrarstarfsemi), lifrarbólga*, gallteppa
	Mjög sjaldgæfar	Lifrarbilun, lifrarstækkun, Budd-Chiari heilkenni, lifrarbólga af völdum cytomegaloveiru, lifrarblæðing, gallsteinar
Húð og undirhúð	Algengar	Útbrot*, kláði*, roði, húðþurrkur
	Sjaldgæfar	Regnbogaroðasótt, ofsakláði, bráður daufkyrningahúðsjúkdómur með hita (acute febrile neutrophilic dermatosis), eitrunarútþot, eitrunardrep í húðþekju[#], Stevens-Johnson heilkenni[#], húðbólga*, breyting á hári*, depilblæðingar, flekkblæðingar, sár á húð, purpuri, massi í húð*, psoriasis, ofsvitnun, nætursviti, legusár[#], þrymlabólur*, blöðrur*, röskun á húðlit*
	Mjög sjaldgæfar	Húðviðbrögð, Jessner's eitilfrumuíferð, handa- og fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome), blæðing undir húð, marmarahúð (livedo reticularis), hersli í húð, nabbar, ljósnæmisviðbrögð, flasa, kaldur sviti, húðkvilli sem er ekki nánar skilgreindur, blóðríkisroði, húðsár, naglakvilli
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Verkir í stoðkerfi*
	Algengar	Vöðvakrampar*, verkur í útlim, vöðvaslappleiki
	Sjaldgæfar	Vöðvakippir, liðbólga, liðagigt*, stirðleiki í liðum, vöðvakvillar*, þyngslatilfinning
	Mjög sjaldgæfar	Rákvöðvalýsa, heilkenni kjálkaliðsröskunar, fistill, vökvi í lið, verkur í kjálka, beinkvilli, sýkingar og bólgur í stoðkerfi og bandvef*, hálahimnubelgur (synovial cyst)
Nýru og þvagfæri	Algengar	Skert nýrnastarfsemi*

	Sjaldgæfar	Bráð nýrnabilun, langvinn nýrnabilun*, þvagfærasýking*, einkenni frá þvagfærum*, blóð í þvagi*, þvagteppa, röskun á þvaglátum*, prótein í þvagi, blóðniturhækkun (azotaemia), þvagþurrð*, óeðlilega tíð þvaglát
	Mjög sjaldgæfar	Erting í þvagblöðru
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar	Blæðing frá leggöngum, verkur í kynfærum*, ristruflun
	Mjög sjaldgæfar	Kvilli í eistum*, blöðruhálskirtilsbólga, brjóstakvilli hjá konum, viðkvæmni í eistalyppum, eistalyppubólga, verkur í grindarholi, sáramyndun á sköpum
Meðfætt og fjölskyldubundið/ arfgengt ástand	Mjög sjaldgæfar	Vanmyndun frumna, vansköpun á meltingarvegi, hreisturhúð
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Hiti*, þreyta, þróttleysi
	Algengar	Bjúgur (þ.m.t. útlægur), hrollur, verkur*, lasleiki*
	Sjaldgæfar	Versnun almenns líkamlegs heilsufars*, bjúgur í andliti*, viðbrögð á stungustað*, slímhúðarkvilli*, brjóstverkur, truflun á göngulagi, kuldatilfinning, lyfið berst út fyrir æð*, fylgikvillar sem tengjast æðalegg*, breyting á þorsta*, óþægindi fyrir brjósti, tilfinning um breytingu á líkamshita*, verkur á stungustað*
	Mjög sjaldgæfar	Dauði (þ.m.t. skyndidauði), fjöllíffærabilun, blæðing á stungustað*, kviðslit (þ.m.t. þindarslit)*, truflun á gróanda*, bólga, bláæðabólga á stungustað*, viðkvæmni, sár, skapstyggð, brjóstverkur sem ekki stafar frá hjarta, verkur við æðalegg, tilfinning um að aðskotahlutur sé til staðar
Rannsókna-niðurstöður	Algengar	Þyngdartap
	Sjaldgæfar	Bilirúbínhækkun í blóði*, óeðlilegar niðurstöður mælinga á próteini*, þyngdaraukning, óeðlilegar niðurstöður blóðrannsókna*, hækkun á CRP (C-reactive protein)
	Mjög sjaldgæfar	Óeðlilegar niðurstöður mælinga á blóðgösum*, óeðlilegt hjartalínurit (þ.m.t. lenging QT-bils)*, INR gildi (international normalised ratio) óeðlilegt*, lækkað sýrustig í maga, aukin samloðun blóðflagna, troponin I hækkun, veirur og mótefni greinast*, óeðlilegar niðurstöður þvagrannsóknar*
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Sjaldgæfar	Fall, mar
	Mjög sjaldgæfar	Viðbrögð við blóðgjöf, beinbrot*, stífleiki*, áverkar í andliti, liðáverkar*, bruni, svöðusár, verkur vegna aðgerðar, skaði vegna geislunar*
Skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir	Mjög sjaldgæfar	Virkjun stórátfrumna

* Á við um heiti þar sem fleiri en eitt heiti samkvæmt MedDRA flokkun er meðtalið

\# Tilkynningar eftir markaðssetningu, óháð ábendingu

Möttulfrumu eitlaæxli

Öryggi bortezomibs hjá 240 sjúklingum með möttulfrumu eitlaæxli (MCL) sem fengu bortezomib 1,3 mg/m^2 í samsettri meðferð með rituximabi, cyclophosphamíði, doxorubicini og prednisóni (BzR -CAP) samanborið við 242 sjúklinga sem fengu meðferð með rituximabi, cyclophosphamíði, doxorubicini, vincristini og prednisóni [R-CHOP] var tiltölulega sambærilegt við það sem sést hjá sjúklingum með mergæxli en helsta muninum er lýst hér á eftir. Viðbótar aukaverkanir sem komu fram og voru tengdar við notkun samsettrar meðferðar (BzR-CAP) voru lifrarbólgu B sýking (< 1%) og hjartavöðvablóðþurrð (1,3%). Svipuð tíðni þessara aukaverkana í báðum meðferðarhópum bendir til þess að aukaverkanirnar séu ekki eingöngu rekjanlegar til bortezomibs. Merkjanlegur munur hjá MCL sjúklingunum samanborið við sjúklinga í rannsóknunum á mergæxli var ≥ 5% hærri tíðni aukaverkana á blóðmynd (daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, blóðleysi, eitilfrumnafæð), útlægs skyntaugakvilla, háþrýstings, hita, lungnabólgu, munnbólgu og breytinga á hári.

Aukaverkanir sem greindust með tíðni ≥ 1%, sambærilega eða hærri tíðni í BzR-CAP hópnum og með að minnsta kosti hugsanleg eða líkleg orsaktengsl við lyfjasamsetningu BzR-CAP hópsins eru taldar upp í töflu 8 hér á eftir. Einnig eru meðtaldar aukaverkanir sem komu fram í BzR-CAP hópnum og rannsakendur töldu að hefðu að minnsta kosti hugsanleg eða líkleg orsaktengsl við bortezomib út frá eldri gögnum í rannsóknunum á mergæxli.

Aukaverkanir eru taldar upp hér að aftan og flokkaðar eftir líffærum og tíðni. Tíðniskilgreiningar: Mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Notuð var útgáfa 16 af MedDRA við gerð töflu 8.

Tafla 8: Aukaverkanir hjá sjúklingum með möttulfrumu eitlaæxli sem fengu meðferð með BzR-CAP í klínískri rannsókn

Líffæraflokkur	**Tíðni**	**Aukaverkun**
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Lungnabólga*
	Algengar	Sýklasótt (þ.m.t. sýklasóttarlost) *, ristill (þ.m.t. útbreiddur og í augum), herpes veirusýking*, bakteríusýkingar*, sýking í efri/neðri öndunarvegi*, sveppasýking*, herpes simplex*
	Sjaldgæfar	Lifrarbólgu B sýking*, berkjulungnabólga
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðflagnafæð*, daufkyrningafæð með hita, daufkyrningafæð*, hvítfrumnafæð*, blóðleysi*, eitilfrumnafæð*
	Sjaldgæfar	Blóðfrumnafæð*
Ónæmiskerfi	Algengar	Ofnæmi*
	Sjaldgæfar	Ofnæmisviðbrögð
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Minnkuð matarlyst
	Algengar	Blóðkalíumlækkun*, óeðlileg blóðsykursgildi*, blóðnatríumlækkun*, sykursýki*, vökvasöfnun
	Sjaldgæfar	Æxlislýsuheilkenni
Geðræn vandamál	Algengar	Svefnraskanir og -truflanir*
Taugakerfi	Mjög algengar	Útlægur skyntaugakvilli, tilfinningatruflun (dysaesthesia)*, taugaverkur*
	Algengar	Taugakvillar*, hreyfitaugakvilli*, meðvitundarmissir (þ.m.t. aðsvif), heilakvilli*, útlægur skynhreyfitaugakvilli, sundl*, bragðskynstruflun*, taugakvilli í ósjálfráða taugakerfinu
	Sjaldgæfar	Ójafnvægi í ósjálfráða taugakerfinu
Augu	Algengar	Óeðlileg sjón*
Eyru og völundarhús	Algengar	Hljóðkvöl (þ.m.t. eyrnasuð)*
	Sjaldgæfar	Svimi*, heyrnarskerðing (allt að og þ.m.t. heyrnarleysi)
Hjarta	Algengar	Hjartatif (þ.m.t. gáttatif), hjartsláttaróregla*, hjartabilun (þ.m.t. vinstri og hægri slegilsbilun)*, hjartavöðvablóðþurrð, vanstarfsemi slegils*
	Sjaldgæfar	Hjarta- og æðasjúkdómur (þ.m.t. hjartalost)
Æðar	Algengar	Háþrýstingur*, lágþrýstingur*, stöðubundinn lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmætti	Algengar	Mæði*, hósti*, hiksti
	Sjaldgæfar	Heilkenni bráðrar andnauðar, lungnasegarek, lungnabólga, lungnaháþrýstingur, lungnabjúgur (þ.m.t. bráður)
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði og uppköst*, niðurgangur*, munnbólga*, hægðatregða
	Algengar	Blæðing í meltingarvegi (þ.m.t. í slímhúð)*, þaninn kviður, meltingartruflanir, verkur í munnkoki*, magabólga*, sáramyndun í munni*, óþægindi í kvið, kyngingartregða, bólga í meltingarvegi*, kviðverkur (þ.m.t. verkur í meltingarvegi og milta)*, kvilli í munni*
	Sjaldgæfar	Ristilbólga (þ.m.t. vegna clostridium difficile)*
Lifur og gall	Algengar	Eiturverkun á lifur (þ.m.t. röskun á lifrarstarfsemi)

	Sjaldgæfar	Lifrarbilun
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Breyting á hári*
	Algengar	Kláði*, húðbólga*, útbrot*
Stoðkerfi og bandvefur	Algengar	Vöðvakrampar*, verkir í stoðkerfi*, verkur í útlim
Nýru og þvagfæri	Algengar	Þvagfærasýking*
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Hiti*, þreyta, þróttleysi
	Algengar	Bjúgur (þ.m.t. útlægur), hrollur, viðbrögð á stungustað*, lasleiki*
Rannsókna-niðurstöður	Algengar	Bilirúbínhækkun í blóði*, óeðlilegar niðurstöður mælinga á próteini*, þyngdartap, þyngdaraukning

* Á við um heiti þar sem fleiri en eitt heiti samkvæmt MedDRA flokkun er meðtalið.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Endurvirkjun herpes zoster-veiru
Mergæxli
Í Bz+M+P meðferðarhópnum fengu 26% sjúklinga fyrirbyggjandi meðferð með veirulyfjum. Tíðni *herpes zoster* hjá sjúklingum í Bz+M+P meðferðarhópnum var 17% hjá sjúklingum, sem fengu ekki fyrirbyggjandi meðferð með veirulyfjum, samanborið við 3% hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með veirulyfjum.

Möttulfrumu eitlaæxli
Fyrirbyggjandi meðferð með veirulyfjum var gefin 137 af 240 sjúklingum (57%) í BzR-CAP hópnum. Tíðni ristils í BzR-CAP-hópnum var 10,7% hjá sjúklingum sem ekki fengu fyrirbyggjandi meðferð með veirulyfjum samanborið við 3,6% hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með veiurlyfjum (sjá kafla 4.4).

Lifrarbólgu B veirusýking og endurvirkjun veirunnar
Möttulfrumu eitlaæxli
Lifrarbólgu B veirusýkingar sem leiddu til dauða komu fram hjá 0,8% (n=2) sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk ekki bortezomib (rituximab, cyclophosphamíð, doxorubicin, vincristin og prednisón; R-CHOP) og 0,4% (n=1) sjúklinga sem fengu bortezomib í samsettri meðferð með rituximabi, cyclophosphamíði, doxorubicini og prednisóni (BzR-CAP). Heildartíðni lifrarbólgu B sýkinga var sambærileg hjá sjúklingum sem fengu meðferð með BzR-CAP og sjúklingum sem fengu meðferð með R-CHOP (0,8% samanborið við 1,2%, talið í sömu röð).

Útlægur taugakvilli við samsetta meðferð
Mergæxli
Í rannsóknum þar sem bortezomib var gefið sem innleiðslumeðferð ásamt dexametasoni (rannsókn IFM-2005-01), og dexametasoni-thalidomíði (rannsókn MMY-3010), var tíðni útlægs taugakvilla við samsetta meðferð eins og fram kemur í töflunni hér fyrir neðan:

Tafla 9: Tíðni útlægs taugakvilla meðan á innnleiðslumeðferð stóð, eftir stigi eiturverkana og stöðvun meðferðar vegna útlægs taugakvilla

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BzDx (N=239)	TDx (N=126)	BzTDx (N=130)
Tíðni PN (%)				
PN af öllum stigum	3	15	12	45
≥ stig 2 PN	1	10	2	31
≥ stig 3 PN	< 1	5	0	5
Stöðvun meðferðar vegna PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx=vincristin, doxorubicin, dexametason; BzDx= bortezomib, dexametason; TDx=thalidomíð, dexametason; BzTDx= bortezomib, thalidomíð, dexametason; PN=útlægur taugakvilli
Athugið: Útlægur taugakvilli fól í sér valin sjúkdómsheiti sem voru: útlægur taugakvilli, útlægur hreyfitaugakvilli, útlægur skyntaugakvilli og fjöltaugakvilli.

Möttulfrumu eitlaæxli
Í rannsókn LYM-3002, þar sem bortezomib var gefið ásamt rituximabi, cyclophosphamíði, doxorubicini og prednisóni (R-CAP), kemur tíðni útlægs taugakvilla við samsetta meðferð fram í töflunni hér á eftir:

Tafla 10: Tíðni útlægs taugakvilla í rannsókn LYM-3002 eftir stigi eiturverkana og stöðvun meðferðar vegna útlægs taugakvilla

	BzR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Tíðni PN (%)		
PN af öllum stigum	30	29
≥ stig 2 PN	18	9
≥ stig 3 PN	8	4
Stöðvun meðferðar vegna PN (%)	2	< 1

BzR-CAP=bortezomib, rituximab, cyclophosphamíð, doxorubicin og prednisón; R-CHOP= rituximab, cyclophosphamíð, doxorubicin, vincristin og prednisón; PN=útlægur taugakvilli
Útlægur taugakvilli fól í sér valin sjúkdómsheiti sem voru: útlægur skyntaugakvilli, útlægur taugakvilli, útlægur hreyfitaugakvilli og útlægur skynhreyfitaugakvilli.

Aldraðir sjúklingar með möttulfrumu eitlaæxli
42,9% sjúklinga í BzR-CAP hópnum var á aldrinum 65-74 ára og 10,4% var ≥ 75 ára. Þó að sjúklingar sem voru ≥ 75 ára þoldu verr bæði BzR-CAP og R-CHOP, var tíðni alvarlegra aukaverkana í BzR-CAP hópnum 68% samanborið við 42% í R-CHOP hópnum.

Eftirtektarverður munur á öryggi bortezomibs þegar það var gefið undir húð samanborið við í bláæð sem einlyfjameðferð
Hjá sjúklingum í III. stigs rannsókninni sem fengu bortezomib undir húð, samanborið við þá sem fengu lyfið í bláæð, var heildartíðni meðferðartengdra aukaverkana, sem voru af 3. stigi eða hærra stigi eiturverkana, 13% lægri og tíðni stöðvunar bortezomib meðferðar var 5% lægri. Heildartíðni niðurgangs, verkja í meltingarvegi og kvið, þróttleysisástands, sýkinga í efri öndunarvegi og úttaugakvilla var 12-15% lægri í hópnum sem fékk lyfið undir húð samanborið við hópinn sem fékk það í bláæð. Auk þess var tíðni 3. stigs eða hærra stigs úttaugakvilla 10% lægri og tíðni stöðvunar meðferðar vegna úttaugakvilla var 8% lægri í hópnum sem fékk lyfið undir húð samanborið við hópinn sem fékk það í bláæð.

Greint var frá staðbundnum aukaverkunum hjá 6% sjúklinga sem fengu lyfið undir húð, oftast roða. Að miðgildi 6 dagar liðu þangað til bati náðist, breyta þurfti skammti hjá tveimur sjúklingum. Tveir (1%) sjúklingar fengu slæm viðbrögð; 1 tilvik kláða og 1 tilvik roða.

Tíðni dauða á meðan meðferð stóð var 5% í meðferðarhópnum sem fékk lyfið undir húð og 7% í meðferðarhópnum sem fékk lyfið í bláæð. Tíðni dauða vegna „ágengi sjúkdóms“ var 18% í hópnum sem fékk lyfið undir húð og 9% í hópnum sem fékk lyfið í bláæð.

Endurmeðferð hjá sjúklingum við endurkomu mergæxlis
Í rannsókn þar sem 130 sjúklingum var gefin endurmeðferð með bortezomibi við endurkomu mergæxlis, sem höfðu áður svarað að minnsta kosti að hluta til meðferð sem innihélt bortezomib, voru algengustu aukaverkanirnar af öllum alvarleikastigum sem komu fram hjá a.m.k. 25% sjúklinga blóðflagnafæð (55%), taugakvilli (40%), blóðleysi (37%), niðurgangur (35%) og hægðatregða (28%). Útlægur taugakvilli af öllum alvarleikastigum kom fram hjá 40% sjúklinga og útlægur taugakvilli ≥ stig 3 kom fram hjá 8,5% sjúklinga.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Hjá sjúklingum hefur ofskömmtun, sem er meiri en tvöfaldur ráðlagður skammtur, verið tengd við bráð einkenni lágþrýstings og blóðflagnafæð sem leitt hefur til dauðsfalla. Upplýsingar um forklínískar lyfjafræðilegar rannsóknir á öryggi fyrir hjarta má finna í kafla 5.3.

Ekkert þekkt sértækt mótefni er til við ofskömmtun bortezomibs. Komi til ofskömmtunar skal fylgjast með lífsmörkum og veita viðeigandi stuðning til að viðhalda blóðþrýstingi (svo sem vökva, blóðþrýstingshækkandi lyf og/eða lyf sem breyta samdráttarkrafti hjartans) og líkamshita (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishemjandi lyf, önnur æxlishemjandi lyf, ATC flokkur: L01XG01.

Verkunarháttur
Bortezomib er próteasómhemill. Það er sérstaklega hannað til að hamla chymotrypsin-líkri virkni 26S-próteasómsins í frumum spendýra. 26S-próteasómið er stór próteinflétta sem brýtur niður ubiquitin-merkt prótein. Ubiquitin-próteasóm ferlið gegnir mikilvægu hlutverki í stjórnun endurnýjunar sértækra próteina og viðheldur þannig jafnvægi innan frumna. Hömlun á 26S-próteasóminu kemur í veg fyrir próteinsundrun sem stefnt var að og hefur áhrif á margþátta keðjuverkun boða innan frumunnar, sem að lokum veldur dauða krabbameinsfrumu.

Bortezomib er afar sértækt fyrir próteasómið. Við 10 µM þéttni hamlar bortezomib ekki neinum af þeim fjölda viðtaka og próteasa, sem rannsakaðir voru við kembileit, og er meira en 1.500 sinnum sértækara fyrir próteasómið en fyrir næsta markensím. Lyfjahvörf próteasómhömlunar voru metin *in vitro* og reyndist bortezomib klofna frá próteasóminu á helmingunartíma sem nam 20 mínútum, sem sýnir að próteasómhömlun fyrir tilstilli bortezomibs gengur til baka.

Próteasómhömlun fyrir tilstilli bortezomibs hefur margvísleg áhrif á krabbameinsfrumur, þar á meðal, en ekki eingöngu, með því að breyta stýripróteinum sem stjórna framvindu frumuferils og nuclear factor kappa B (NF kB) örvun. Hömlun próteasómsins veldur stöðvun á frumuferli og stýrðum frumudauða. NF-kB er umritunarþáttur sem þarf að virkja til margra þátta æxlismyndunar, að meðtöldum frumuvexti og lifun, æðamyndun, frumumilliverkunum og meinvörpum. Í mergæxlum hefur bortezomib áhrif á hæfni mergæxlisfrumna til að milliverka við nánasta umhverfi beinmergs.

Í rannsóknum hefur verið sýnt fram á að bortezomib er frumuskemmandi fyrir margs konar krabbameinsfrumugerðir og að krabbameinsfrumur eru viðkvæmari fyrir áhrifum stýrðs frumudauða próteasóm-hömlunar en eðlilegar frumur. Bortezomib dregur úr æxlisvexti *in vivo* í mörgum forklínískum æxlislíkönum, þar á meðal mergæxli.

Gögn úr *in vitro* og *ex vivo* líkönum og dýralíkönum með bortezomibi benda til þess að það auki sérhæfingu og virkni beinkímfrumna og hemji starfsemi beinætufrumna. Þessi áhrif hafa komið fram hjá sjúklingum með mergæxli sem einnig hafa langt genginn beineyðingarsjúkdóm og eru meðhöndlaðir með bortezomibi.

Klínísk verkun hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað mergæxli
Framsýn, alþjóðleg, slembiröðuð (1:1), opin, III. stigs klínísk rannsókn (MMY-3002 VISTA) á 682 sjúklingum var framkvæmd til að ákvarða hvort bortezomib (1,3 mg/m^2 gefin með inndælingu í

bláæð) ásamt melfalani (9 mg/m^2) og prednisóni (60 mg/m^2) leiddi til hægari framrásar sjúkdóms samanborið við melfalan (9 mg/m^2) og prednisón (60 mg/m^2) hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað mergæxli. Meðferð var gefin að hámarki í 9 meðferðarlotur (um það bil 54 vikur) og var hætt snemma ef um var að ræða versnun sjúkdóms eða óásættanlegar eiturverkanir. Miðgildi aldurs sjúklinganna í rannsókninni var 71 ár, 50% voru karlar, 88% af hvíta kynstofninum og miðgildi skors samkvæmt Karnofsky mælikvarða á færni var 80. Sjúklingar sem voru með IgG/IgA/léttkeðju mergæxli í 63%/25%/8%/ tilvika, miðgildi blóðrauða var 105 g/l og miðgildi blóðflagnafjölda 221,5 x 10^9/l. Svipað hlutfall sjúklinga var með kreatínínúthreinsun ≤ 30 ml/mín. (3% í hvorum armi).
Þegar greining var gerð fyrir áður ákvarðað tímabil (pre-specified interim analysis) var fyrsta endapunkti, tíma að framrás sjúkdóms, náð og sjúklingum í M+P hópnum var boðin Bz+M+P meðferð. Miðgildi eftirfylgni var 16,3 mánuðir. Lokauppfærsla greiningar á lifun var gerð með 60,1 mánaðar miðgildi tímalengdar eftirfylgni. Sýnt var fram á að lifun var tölfræðilega marktækt hagstæðari hjá Bz+M+P meðferðarhópnum (áhættuhlutfall=0,695; p=0,00043) þrátt fyrir síðari meðferðir, þ.á m. meðferðaráætlanir byggðar á bortezomibi. Miðgildi lifunar í Bz+M+P meðferðarhópnum var 56,4 mánuðir samanborið við 43,1 mánuðir í M+P meðferðarhópnum. Virkniniðurstöður er að finna í töflu 11:

Tafla 11: Virkniniðurstöður eftir lokauppfærslu með tilliti til lifunar í VISTA-rannsókninni

Endapunktur virkni	**Bz+M+P n=344**	**M+P n=338**
Tími að framrás sjúkdóms Tilfelli n (%)	101 (29)	152 (45)
Miðgildi[a] (95% CI)	20,7 mán. (17,6; 24,7)	15,0 mán. (14,1; 17,9)
Áhættuhlutfall[b] (95% CI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-gildi[c]	0,000002	
Lifun án framrásar sjúkdóms Tilfelli n (%)	135 (39)	190 (56)
Miðgildi[a] (95% CI)	18,3 mán. (16,6; 21,7)	14,0 mán. (11,1; 15,0)
Áhættuhlutfall[b] (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-gildi[c]	0,00001	
Heildarlifun* Tilfelli (dauði) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Miðgildi[a] (95% CI)	56,4 mán. (52,8; 60,9)	43,1 mán. (35,3; 48,3)
Áhættuhlutfall[b] (95% CI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p- gildi[c]	0,00043	
Svarhlutfall þýði[e] n=668	n=337	n=331
CR[f] n (%)	102 (30)	12 (4)
PR [f] n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR[f] n (%)	238 (71)	115 (35)
p-gildi[d]	<10-^{10}	
Lækkun M-próteina í sermi þýði[g] n=667	n=336	n=331
≥90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Tími að fyrstu svörun í CR + PR		
Miðgildi	1,4 mán.	4,2 mán.
Miðgildi svörunarlengdar		
CR[f]	24,0 mán.	12,8 mán.
CR+PR[f]	19,9 mán.	13,1 mán.

Tími að næstu meðferð Tilfelli n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Miðgildi[a] (95% CI)	27,0 mán. (24,7, 31,1)	19,2 mán. (17,0; 21,0)
Áhættuhlutfall[b] (95% CI)	0,557 (0,462; 0,671)	
p-gildi[c]	<0,000001	

[a] Kaplan-Meier mat
[b] Mat á áhættuhlutfalli er byggt á Cox-hlutfallalíkani þar sem leiðrétt er fyrir lagskiptandi þáttum: β_2-míkróglóbúlín, albúmín og svæði. Áhættuhlutfall minna en 1 gefur til kynna yfirburði VMP
[c] Reiknað p-gildi byggt á lagskiptu log-rank prófi þar sem leiðrétt er fyrir lagskiptandi þáttum: β_2-míkróglóbúlín, albúmín og svæði
[d] p-gildi fyrir svarhlutfall (CR+PR) fengið með Cochran Mantel-Haenszel kí-kvaðrat prófi þar sem leiðrétt er fyrir lagskiptandi þáttum
[e] Svörunarþýði nær yfir sjúklinga sem höfðu mælanlegan sjúkdóm í upphafi
[f] CR = fullnaðarsvörun (complete response), PR = hlutasvörun (partial response). EBMT viðmið
[g] Allir slembiraðaðir sjúklingar með seytingarsjúkdóm
* Uppfærð lifun byggð á miðgildi tímalengdar eftirfylgni sem var 60,1 mánuðir
mán.: mánuðir
CI = öryggisbil (confidence interval)

Sjúklingar sem hentar ígræðsla stofnfrumna
Tvær slembaðar, opnar, fjölsetra III. stigs rannsóknir (IFM-2005-01, MMY-3010) voru gerðar til að sýna fram á öryggi og verkun bortezomibs í tveggja og þriggja lyfja samsetningum með öðrum krabbameinslyfjum, sem innleiðslumeðferð fyrir ígræðslu stofnfrumna hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað mergæxli.

Í rannsókn IFM-2005-01 var bortezomib í samsettri meðferð með dexametasoni [BzDx, n=240] borið saman við meðferð með vincristini- doxorubicini-dexametasoni [BzDx, n=242]. Sjúklingarnir í BzDx hópnum fengu fjórar 21 dags meðferðarlotur, sem hver fyrir sig samanstóð af bortezomibi (1,3 mg/m^2 gefið í bláæð tvisvar í viku á 1., 4., 8. og 11. degi) og dexametasoni til inntöku (40 mg/dag á 1. til 4. dags og 9. til 12. dags, í 1. og 2. lotu, og á 1. til 4. dags í 3. og 4. lotu).
Samgena stofnfrumuígræðsla var gerð hjá 198 (82%) sjúklingum í VDDx hópnum og 208 (87%) sjúklingum í BzDx hópnum. Meirihluti sjúklinganna gekkst undir eina staka ígræðslu. Lýðfræðilegar breytur og sjúkdómsbreytur við grunnlínu voru svipaðar í meðferðarhópunum. Miðgildi aldurs sjúklinganna í rannsókninni var 57 ár, 55% voru karlar og 48% sjúklinganna voru frumuerfðafræðilega séð í mikilli áhættu. Miðgildi meðferðartíma var 13 vikur í VDDx hópnum og 11 vikur í BzDx hópnum. Miðgildi fjölda meðferðarlota í báðum hópunum var 4 lotur.
Aðalendapunktur verkunar var svarhlutfall eftir innleiðslu (CR+nCR). Tölfræðilega marktækur munur á CR+nCR kom fram sem var í hag hópnum sem fékk samsetta meðferð með bortezomibi ásamt dexametasoni. Aukaendapunkar verkunar voru m.a. svarhlutföll eftir innleiðslu (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun. Helstu niðurstöður varðandi verkun er að finna í töflu 12.

Tafla 12: Niðurstöður varðandi verkun í rannsókn IFM-2005-01

Endapunktar	**BzDx**	**VDDx**	**OR; 95% CI; P-gildi[a]**
IFM-2005-01	N=240 (ITT sjúklinga-hópur)	N=242 (ITT sjúklinga-hópur)	
Svarhlutfall (eftir innleiðslu) *CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	 14,6 (10,4; 19,7) 77,1 (71,2; 82,2)	 6,2 (3,5; 10,0) 60,7 (54,3, 66,9)	 2,58 (1,37; 4,85); 0,003 2,18 (1,46; 3,24); < 0,001
Svarhlutfall (eftir ígræðslu)[b] CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	 37,5 (31,4; 44,0) 79,6 (73,9; 84,5)	 23,1 (18,0; 29,0) 74,4 (68,4; 79,8)	 1,98 (1,33; 2,95); 0,001 1,34 (0,87; 2,05); 0,179

CI=öryggisbil; CR=fullnaðarsvörun; nCR=nálægt fullnaðarsvörun; ITT=sem á að meðhöndla (intent to treat); Bz= bortezomib; BzDx= bortezomib, dexametason; VDDx=vincristin, doxorubicin, dexametason; VGPR=mjög góð hlutasvörun; PR=hlutasvörun; OR=líkindahlutfall
* Aðalendapunktur
[a] OR fyrir svörunarhlutföll byggt á Mantel-Haenszel áætlun á almennu líkindahlutfalli fyrir lagskiptar töflur; p-gildi fengin með Cochran Mantel-Haenszel prófi.
[b] Vísar til svarhlutfalls eftir aðra ígræðslu hjá sjúklingum sem fengu aðra ígræðslu (42/240 [18%] í BzDx hópnum og 52/242 [21%] í VDDx hópnum).
Athugið: OR > 1 bendir til þess að innleiðslumeðferð með Bz sé hagstæðari.

Í rannsókn MMY-3010 var gerður samanburður á samsettri innleiðslumeðferð með bortezomibi ásamt thalidomíði og dexametasoni [BzTDx, n=130] og meðferð með thalidomíði-dexametasoni [TDx, n=127]. Sjúklingarnir í BzTDx hópnum fengu sex 4-vikna meðferðarlotur, sem hver fyrir sig samanstóð af bortezomibi (1,3 mg/m^2 gefið tvisvar í viku á 1., 4., 8. og 11. degi, með 17 daga hvíldartímabili frá 12. degi til 28. dags), dexametasoni (40 mg til inntöku á 1. til 4. dags og 8. til 11. dags) og thalidomíði (til inntöku 50 mg daglega á 1.-14. dags, skammtahækkun í 100 mg á 15.-28. dags og eftir það í 200 mg daglega).
Ein stök samgena stofnfrumuígræðsla var gerð hjá 105 (81%) sjúklingum í BzTDx hópnum og 78 (61%) sjúklingum í TDx hópnum. Lýðfræðilegar breytur og sjúkdómsbreytur við grunnlínu voru svipaðar í meðferðarhópunum. Hjá BzTDx og TDx hópunum, talið í sömu röð, var miðgildi aldurs 57 á móti 56 ár, 99% á móti 98% sjúklinga voru af hvíta kynstofninum og 58% á móti 54% voru karlar. Í BzTDx hópnum voru 12% sjúklinga fumuerfðafræðilega séð skilgreindir í mikilli áhættu á móti 16% sjúklinga í TDx hópnum. Miðgildi meðferðartíma var 24,0 vikur og miðgildi fjölda meðferðarlota var 6,0 og var það eins í báðum meðferðarhópunum.
Aðalendapunktar verkunar voru svarhlutföll eftir innleiðslu og eftir ígræðslu (CR+nCR). Tölfræðilega marktækur munur á CR+nCR kom fram sem var í hag hópnum sem fékk samsetta meðferð með bortezomibi ásamt dexametasoni og thalidomíði. Aukaendapunktar verkunar voru m.a. lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun. Helstu niðurstöður varðandi verkun er að finna í töflu 13.

Tafla 13: Niðurstöður varðandi verkun í rannsókn MMY-3010

Endapunktar	**BzTDx**	**TDx**	**OR; 95% CI; P-gildi[a]**
MMY-3010	N=130 (ITT sjúklingahópur)	N=127 (ITT sjúklingahópur)	
**Svarhlutfall (eftir innleiðslu)* CR+nCR CR+nCR +PR % (95% CI)	 49,2 (40,4; 58,1) 84,6 (77,2; 90,3)	 17,3 (11,2; 25,0) 61,4 (52,4; 69,9)	 4,63 (2,61; 8,22); < 0,001[a] 3,46 (1,90; 6,27); < 0,001[a]
**Svarhlutfall (eftir ígræðslu)* CR+nCR CR+nCR +PR % (95% CI)	 55,4 (46,4; 64,1) 77,7 (69,6; 84,5)	 34,6 (26,4; 43,6) 56,7 (47,6; 65,5)	 2,34 (1,42; 3,87); 0,001[a] 2,66 (1,55; 4,57); < 0,001[a]

CI=öryggisbil; CR=fullnaðarsvörun; nCR=nálægt fullnaðarsvörun; ITT=sem á að meðhöndla (intent to treat); Bz= bortezomib; BzTDx= bortezomib, thalidomíð, dexametason; TDx=thalidomíð, dexametason; PR=hlutasvörun; OR=líkindahlutfall
* Aðalendapunktur
[a] OR fyrir svörunarhlutföll byggt á Mantel-Haenszel áætlun á almennu líkindahlutfalli fyrir lagskiptar töflur; p-gildi fengin með Cochran Mantel-Haenszel prófi.
Athugið: OR > 1 bendir til þess að innleiðslumeðferð með Bz sé hagstæðari.

Klínísk verkun hjá sjúklingum með endurtekið eða illviðráðanlegt mergæxli
Öryggi og verkun bortezomibs (gefið með inndælingu í bláæð) var metin í 2 rannsóknum við ráðlagðan skammt 1,3 mg/m^2: í III. stigs, slembaðri, samanburðarrannsókn (APEX) með dexametasoni (Dex) á 669 sjúklingum með endurtekið eða illviðráðanlegt mergæxli sem höfðu fengið 1-3 meðferðartegundir og II. stigs rannsókn á einum hópi 202 sjúklinga með endurtekið eða illviðráðanlegt mergæxli, sem höfðu fengið minnst 2 meðferðartegundir og versnaði við síðustu meðferð.

Í III. stigs rannsókninni leiddi meðferð með bortezomibi til marktækt lengri tíma fram að versnun, marktækt lengri lifunar og marktækt hærra svörunarhlutfalls samanborið við meðferð með dexametasoni (sjá töflu 14), hjá öllum sjúklingum sem og sjúklingum sem áður höfðu fengið

1 meðferðartegund. Vegna fyrirfram áætlaðrar milligreiningar, var dexametason-hópurinn stöðvaður samkvæmt ráðleggingum umsjónarnefndarinnar og öllum sjúklingum, sem var slembiraðað á dexametason, var síðan boðið bortezomib, óháð sjúkdómsástandi. Vegna þessarar snemmbæru víxlunar er miðgildi tímalengdar, vegna eftirlits á lifun sjúklinga, 8,3 mánuðir. Bæði hjá sjúklingum, sem fengu sjúkdóminn aftur eftir síðustu meðferð, og þeim sem ekki fengu sjúkdóminn aftur eftir síðustu meðferð, var heildarlifun marktækt lengri og svörunarhlutfall marktækt hærra í bortezomib-hópnum.

Af 669 sjúklingum, sem tóku þátt, voru 245 (37%) 65 ára eða eldri. Svörunarbreytur sem og tími fram að versnun (TTP) héldust marktækt betri fyrir bortezomib óháð aldri. Óháð grunngildi β_2-míkróglóbúlíns voru allar virknibreytur (tími fram að versnun og heildarlifun, sem og svörunarhlutfall) marktækt betri í bortezomib-hópnum.

Í hópnum með illviðráðanlegan sjúkdóm í II. stigs rannsókninni var svörun ákvörðuð af óháðri umsagnarnefnd og svörunarviðmið voru þau sömu og hjá European Bone Marrow Transplant Group. Miðgildi lifunar allra sjúklinga, sem þátt tóku, var 17 mánuðir (á bilinu < 1 til 36+ mánuðir). Þessi lifun var hærri en það sex til níu mánaða miðgildi lifunar sem klínískir rannsóknarráðgjafar gera ráð fyrir að gildi um svipaðan sjúklingahóp. Með fjölbreytugreiningu var svörunartíðnin óháð gerð mergæxlis, líkamlegu ástandi sjúklings, hvort um var að ræða brottfellingu á æxlislitningi 13 eða fjölda og gerð fyrri meðferða. Hjá sjúklingum, sem höfðu fengið 2 til 3 fyrri meðferðartegundir, var svörunartíðnin 32% (10/32) og hjá sjúklingum, sem fengu meira en 7 fyrri meðferðartegundir, var svörunartíðnin 31% (21/67).

Tafla 14: Samantekt á útkomu sjúkdóms úr III. stigs (APEX) og II. stigs rannsóknum

	III. stig		**III. stig**		**III. stig**		**II. stig**
	Allir sjúklingar		**1 fyrri meðferð**		**> 1 fyrri meðferð**		**≥ 2 fyrri meðferðir**
Tímatengdir atburðir	**Bz n=333[a]**	**Dex n=336[a]**	**Bz n=132[a]**	**Dex n=119[a]**	**Bz n=200[a]**	**Dex n=217[a]**	**Bz n=202[a]**
TTP, dagar [95% CI]	189[b] [148, 211]	106[b] [86, 128]	212[d] [188, 267]	169[d] [105, 191]	148[b] [129, 192]	87[b] [84, 107]	210 [154, 281]
1 árs lifun, % [95% CI]	80[d] [74,85]	66[d] [59,72]	89[d] [82,95]	72[d] [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Besta svörun (%)	**Bz n=315[c]**	**Dex n=312[c]**	**Bz n=128**	**Dex n=110**	**Bz n=187**	**Dex n=202**	**Bz n=193**
CR	20 (6) [b]	2 (<1) [b]	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13) [b]	5 (2) [b]	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) [b]	56 (18) [b]	57 (45) [d]	29 (26) [d]	64 (34) [b]	27 (13) [b]	(27)**
CR+nCR+ PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Miðgildi tímalengdar Dagar (mánuðir)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Tími fram að svörun CR+PR (dagar)	43	43	44	46	41	27	38*

[a] Sjúklingahópur sem á að meðhöndla (ITT)
[b] p-gildi úr lagskiptu log-rank prófi; greining eftir meðferðartegund útilokar lagskiptingu m.t.t. meðferðarsögu; p < 0,0001
[c] Í svarþýði eru sjúklingar sem voru með mælanlegan sjúkdóm við grunnlínu og fengu a.m.k. 1 skammt af rannsóknarlyfi
[d] p-gildi úr Cochran Mantel-Haenszel kí-kvaðrat prófi aðlagað með tilliti til lagskiptingarþátta; greining eftir meðferðartegund útilokar lagskiptingu m.t.t. meðferðarsögu.
* CR+PR+MR **CR=CR, (IF-); nCR=CR (IF+)
TTP = tími að framrás sjúkdóms (time to progression)
CI = öryggisbil (confidence interval)
Bz = bortezomib; Dex = dexametason
CR = fullnaðarsvörun; nCR = nánast fullnaðarsvörun (near complete response)
PR = hlutasvörun; MR = lágmarkssvörun (minimal response)

Sjúklingar, sem náðu ekki ákjósanlegri svörun við meðferð með bortezomibi einu sér í II. stigs rannsókninni, gátu fengið háskammta dexametason samhliða bortezomibi. Aðferðarlýsingin heimilaði sjúklingum að fá dexametason ef þeir sýndu ekki hagstæða svörun við bortezomibi einu sér. Alls var 74 sjúklingum gefið dexametason samhliða bortezomibi. Átján prósent sjúklinga sýndu árangur [MR (11%) eða PR (7%)] við samsetta meðferð.

Klínísk verkun bortezomibs sem gefið er undir húð hjá sjúklingum með endurtekið eða illviðráðanlegt mergæxli
Í opinni, slembaðri III. stigs jafngildisrannsókn var verkun og öryggi gjafar bortezomibs undir húð borin saman við gjöf lyfsins með inndælingu í bláæð. Þátttakendur í rannsókninni voru 222 sjúklingar með endurtekið eða illviðráðanlegt mergæxli, sem var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá 1,3 mg/m^2 af bortezomibi, annaðhvort með gjöf undir húð eða í bláæð í 8 lotum. Sjúklingar sem ekki náðu ákjósanlegri svörun (minna en fullnaðarsvörun [CR]) við meðferð með bortezomibi eingöngu eftir 4 lotur máttu fá dexametason 20 mg ásólarhring daginn sem bortezomib var gefið og eftir það. Sjúklingar með ≥ 2. stigs úttaugakvilla eða blóðflagnafjölda <50.000/µl við grunnlínu voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni. Í heild var hægt að meta svörun hjá 218 sjúklingum.

Í rannsókninni náðist aðalmarkmiðið, jafngildi með tilliti til svörunarhlutfalls (fullnaðarsvörun + svörun að hluta til (CR+PR)) eftir 4 lotur með bortezomibi eingöngu, bæði gefnu undir húð og í bláæð, 42% í báðum hópunum. Auk þess voru niðurstöður varðandi verkun með tilliti til aukaviðmiða svörunar og tíma fram að verkunartengdu tilviki í samræmi hvað varðar gjöf undir húð og gjöf í bláæð (tafla 15).

Tafla 15: Samantekt á greiningum á verkun þar sem borin er saman gjöf bortezomibs undir húð og í bláæð

	Bortezomib hópur sem fékk lyfið í bláæð (i.v.)	**Bortezomib hópur sem fékk lyfið undir húð (s.c.)**
Metanlegt þýðim.t.t. svörunar	**n=73**	**n=145**
Svörunarhlutfall eftir 4 lotur n (%)		
Hlutlægt svörunarhlutfall (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-gildi[a]	0,00201	
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Svörunarhlutfall eftir 8 lotur n (%)		
Hlutlægt svörunarhlutfall (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
p-value[a]	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Þýðið sem ætlunin var að meðhöndla[b]	**n=74**	**n=148**
Tími að framrás sjúkdóms, mánuðir	9,4	10,4
(95% CI)	(7,6; 10,6)	(8,5; 11,7)
Áhættuhlutfall (95% CI)[c]	0,839 (0,564,1,249)	
p-gildi[d]	0,38657	
Lifun án versnunar sjúkdóms, mánuðir	8,0	10,2
(95% CI)	(6,7; 9,8)	(8,1; 10,8)
Áhættuhlutfall (95% CI)[c]	0,824 (0,574; 1,183)	
p-gildi[d]	0,295	
1. árs heildarlifun (%)[e]	76,7	72,6

(95% CI)	(64,1; 85,4)	(63,1; 80,0)

[a] p-gildi á við um jafngildistilgátuna að hópurinn með lyfjagjöf undir húð nái að minnsta kosti 60% af svörunarhlutfalli í hópnum með lyfjagjöf í bláæð

[b] 222 einstaklingar voru valdir til þátttöku í rannsókninni; 221 einstaklingur var meðhöndlaður með bortezomibi

[c] Áætlað áhættuhlutfall byggir á Cox módeli aðlöguðu að lagskiptingarþáttum: ISS-stigun (International Staging System) og fjöldi fyrri meðferða

[d] Log-rank próf aðlagað að stigunarþáttum: ISS stigun og fjöldi fyrri meðferða

[e] Miðgildi eftirfylgni er 11,8 mánuðir

Bortezomib í samsettri meðferð með pegýleruðu liposomal doxorubicini (rannsókn DOXIL MMY 3001)

Í III. stigs slembaðri, opinni, fjölsetra rannsókn með samhliða hópum með 646 sjúklingum var gerður samanburður á öryggi og verkun bortezomibs ásamt pegýleruðu liposomal doxorubicini og bortezomibi einlyfjameðferð hjá sjúklingum með mergæxli sem höfðu fengið a.m.k. eina meðferð áður og þar sem sjúkdómurinn hafði ekki versnað við meðferð sem byggist á anthracyclini.
Aðalendapunktur verkunar var tími fram að versnun (TTP) og aukaendapunktar verkunar var heildarlifun (OR) og hlutlægt svörunarhlutfall (CR+PR) samkvæmt EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) viðmiði.
Milligreining skilgreind samkvæmt rannsóknaráætluninni (byggð á 249 TTP tilvikum) varð til þess að hætta þurfti rannsókninni með tilliti til hluta verkunar. Þessi milligreining sýndi 45% áhættuminnkun varðandi TTP (95 % CI; 29-57 %, p < 0,0001) hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með bortezomibi og pegýleruðu liposomal doxorubicini. Miðgildi tíma fram að versnun var 6,5 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu bortezomib einlyfjameðferð samanborið við 9,3 mánuði hjá sjúklingum sem fengu bortezomib ásamt pegýleruðu liposomal doxorubicini. Þessar niðurstöður sýna, þótt þær séu ekki fullmótaðar, endanlega greiningu samkvæmt skilgreiningu rannsóknaráætlunarinnar.
Í endanlegri greiningu á heildarlifun, sem framkvæmd var eftir eftirfylgni sem var að miðgildi 8,6 ár, varð ekki vart við neinn marktækan mun á heildarlifun í meðferðarörmunum tveimur. Miðgildi heildarlifunar var 30,8 mánuðir (95% CI; 25,2 36,5 mánuðir) hjá sjúklingum sem fengu bortezomib sem einlyfjameðferð og 33,0 mánuðir (95% CI; 28,9 37,1 months) hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með bortezomib og pegýleruðu liposomal doxorubicini.

Bortezomib í samsettri meðferð með dexametasoni

Þar sem ekki er beinn samanburður fyrir hendi á bortezomibi og bortezomibi í samsettri meðferð með dexametasoni hjá sjúklingum með versnandi mergæxli var tölfræðileg þöruð greining gerð til að bera saman niðurstöður frá óslembuðum hóp sem fékk bortezomib í samsettri meðferð með dexametasoni (opin II. stigs rannsókn MMY 2045) við niðurstöður frá bortezomib hópnum sem fékk einlyfjameðferð í öðrum III. stigs slembuðum rannsóknum (M34101 039 [APEX] og DOXIL MMY 3001) við sömu ábendingu.
Paraða greiningin er tölfræðiaðferð þar sem sjúklingar í meðferðarhópnum (t.d. bortezomib í samsettri meðferð með dexametasoni) og sjúklingar í samanburðarhópnum (t.d. bortezomib) eru gerðir sambærilegir með tilliti til truflandi þátta með einstaklingsbundinni þörun. Þetta dregur úr áhrifum truflandi þátta sem komu fram þegar meta á áhrif meðferðarinnar með því að nota óslembaðar niðurstöður.
Eitt hundrað tuttugu og sjö sjúklingapör voru skilgreind. Greiningin sýndi bætt hlutlægt svörunarhlutfall (CR+PR) (líkindahlutfall 3,769; 95% CI 2,045-6,947; p < 0,001), lifun án versnunar (áhættuhlutfall 0,511; 95% CI 0,309-0,845; p=0,008), tími fram að versnun (áhættuhlutfall 0,385; 95% CI 0,212-0,698; p=0,001) fyrir bortezomib í samsettri meðferð með dexametasoni fram yfir bortezomib einlyfjameðferð.

Takmarkaðar upplýsingar eru til um endurmeðferð með bortezomibi við endurkomu mergæxlis.
II. stigs rannsóknin MMY-2036 (RETRIEVE), einarma, opin rannsókn var gerð til að ákvarða verkun og öryggi endurmeðferðar með bortezomibi. Hundrað og þrjátíu sjúklingum (≥ 18 ára) með mergæxli, sem höfðu áður svarað að minnsta kosti að hluta til meðferð sem innihélt bortezomib, voru meðhöndlaðir aftur þegar sjúkdómurinn versnaði. A.m.k. 6 mánuðum eftir fyrri meðferð, var meðferð með bortezomibi hafin með skammtinum sem þoldist seinast, sem var 1,3 mg/m^2 (n=93) eða ≤ 1,0 mg/m^2 (n=37) og gefinn á 1., 4., 8. og 11. degi á 3 vikna fresti í hámark 8 lotur, annaðhvort sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með dexametasoni í samræmi við venjubundna umönnun

(standard of care). Dexametason var gefið í samsettri meðferð með bortezomibi hjá 83 sjúklingum í 1. lotu og 11 sjúklingar til viðbótar fengu dexametason á meðan endurmeðferðlotum með bortezomibi stóð.
Aðalendapunkturinn var besta staðfesta svörun við endurmeðferð sem var metin með EBMT viðmiði. Besta heildarsvarhlutfallið (CR+PR) við endurmeðferð hjá 130 sjúklingum var 38,5% (95% CI: 30,1; 47,4).

Klínísk verkun hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað möttulfrumu eitlaæxli (MCL)
Rannsókn LYM-3002 var III. stigs, slembuð, opin rannsókn sem bar verkun og öryggi samsetningar með bortezomibi, rituximabi, cyclophosphamíði, doxorubicini og prednisóni (BzR-CAP, n=243) saman við samsetningu með rituximabi, cyclophosphamíði, doxorubicini, vincristini og prednisóni (R-CHOP, n=244) hjá fullorðnum sjúklingum með áður ómeðhöndlað MCL (II., III. eða IV. stigs). Sjúklingar í BzR-CAP hópnum fengu bortezomib (1,3 mg/m^2 á 1., 4., 8. og 11. degi, hvíldardagar á 12.-21. degi), rituximab 375 mg/m^2 í bláæð á 1. degi, cyclophosphamíð 750 mg/m^2 í bláæð á 1. degi, doxorubicin 50 mg/m^2 í bláæð á 1. degi og prednison 100 mg/m^2 til inntöku á 1. til 5. degi 21 dags bortezomib meðferðarlotunnar. Gefnar voru tvær viðbótar bortezomib meðferðarlotur hjá sjúklingum sem svara fyrst í meðferðarlotu 6.
Aðalendapunktur fyrir virkni var lifun án versnunar byggt á mati óháðrar umsagnarnefndar (IRC). Aukaendapunktar fólu í sér tíma að framrás sjúkdóms, tíma að næstu meðferð við eitilfrumukrabbameini, lengd tímabils án meðferðar, heildarsvörunarhlutfall og hlutfall fullnaðarsvörunar (CR/CRu), heildarlifun og svörunarlengd.

Almennt voru lýðfræðilegar breytur og sjúkdómsbreytur við grunnlínu í góðu jafnvægi á milli meðferðarhópanna tveggja: miðgildi aldurs sjúklinganna var 66 ár, 74% voru karlar, 66% voru af hvítum kynþætti og 32% af asískum kynþætti, 69% sjúklinga voru með jákvætt beinmergssýni og/eða jákvætt beinmergs vefjasýni fyrir MCL, 54% sjúklinga höfðu ≥ 3 á IPI (International Prognostic Index) skala og 76% voru með sjúkdóm á IV. stigi. Meðferðarlengd (miðgildi=17 vikur) og lengd eftirfylgni (miðgildi=40 mánuðir) voru sambærileg í báðum meðferðarhópunum. Miðgildi fjölda meðferðarlota var 6 í báðum meðferðarhópunum, þar sem 14% sjúklinga í BzR-CAP hópnum og 17% sjúklinga í R-CHOP hópnum fengu 2 viðbótar meðferðarlotur. Meirihluti sjúklinga í báðum hópunum lauk meðferðinni, eða 80% í BzR-CAP hópnum og 82% í R-CHOP hópnum. Niðurstöður um virkni eru birtar í töflu 16:

Tafla 16: Niðurstöður um virkni úr rannsókn LYM-3002

Endapunktur virkni	**BzR-CAP**	**R-CHOP**	
n: ITT sjúklingar	243	244	
Lifun án versnunar (IRC)[a]			
Tilfelli n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR[b] (95% CI)=0,63 (0,50;0,79)
Miðgildi[c] (95% CI) (mánuðir)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	p-gildi[d] < 0,001
Svörunarhlutfall			
n: sjúklingar þar sem hægt var að meta svörun	229	228	
Heildarfullnaðarsvörun (CR+CRu)[f] n(%)	122 (53,3%)	95(41,7%)	OR[e] (95% CI)=1,688 (1,148; 2,481) p-gildi[g]=0,007
Heildarsvörun (CR+CRu+PR)[h] n(%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR[e] (95% CI)=1,428 (0,749; 2,722) p-gildi[g]=0,275

[a] Byggt á mati óháðrar umsagnarnefndar (Independent Review Committee (IRC)) (einungis gögn um geislagreiningu).

[b] Mat á áhættuhlutfalli er byggt á Cox líkani sem er lagskipt eftir IPI áhættu og stigi sjúkdóms. Áhættuhlutfall < 1 gefur til kynna yfirburði BzR-CAP.

[c] Byggt á Kaplan-Meier product limit mati.

[d] Byggt á Log rank prófi sem er lagskipt eftir IPI áhættu og stigi sjúkdóms.

[e] Mantel-Haenszel mat á almennu líkindahlutfalli (OR) fyrir lagskiptar töflur er notað, lagskipt er eftir IPI áhættu og stigi sjúkdóms. Líkindahlutfall > 1 gefur til kynna yfirburði BzR-CAP.

[f] Meðtalin öll CR + Cru, út frá IRC, beinmerg og LDH.

[g] P-gildi úr Cochran Mantel-Haenszel kí-kvaðrat prófi, lagskipt er eftir IPI og stigi sjúkdóms.

[h] Meðtalin öll CR+CRu+PR við geislagreiningu, út frá IRC, óháð staðfestingu með beinmerg og LDH.

CR=fullnaðarsvörun; CRu=fullnaðarsvörun óstaðfest; PR=hlutasvörun; CI=öryggisbil, HR=áhættuhlutfall; OR=líkindahlutfall; ITT=sem á að meðhöndla (intent to treat)

Miðgildi lifunar án versnunar að mati rannsakenda var 30,7 mánuðir hjá BzR-CAP hópnum og 16,1 mánuðir hjá R-CHOP hópnum (áhættuhlutfall [HR]=0,51; p < 0,001). Tölfræðilega marktækur ávinningur (p < 0,001) fyrir BzR-CAP hópinn fram yfir R-CHOP hópinn kom fram fyrir tíma að framrás sjúkdóms (miðgildi 30,5 samanborið við 16,1 mánuð), tíma að næstu meðferð við eitilfrumukrabbameini (miðgildi 44,5 samanborið við 24,8 mánuðir) og lengd tímabils án meðferðar (miðgildi 40,6 samanborið við 20,5 mánuðir). Miðgildi lengdar fullnaðarsvörunar var 42,1 mánuður hjá BzR-CAP hópnum samanborið við 18 mánuði í R-CHOP hópnum. Lengd heildarsvörunar var 21,4 mánuðum lengri hjá BzR-CAP hópnum (miðgildi 36,5 mánuðir samanborið við 15,1 mánuður í R-CHOP hópnum). Lokagreining á heildarlifun var gerð eftir eftirfylgni í 82 mánuði (miðgildi). Miðgildi heildarlifunar var 90,7 mánuðir hjá BzR-CAP hópnum samanborið við 55,7 mánuði hjá R-CHOP hópnum (áhættuhlutfall=0,66; p=0,001). Lokamunurinn á heildarlifun (miðgildi) sem kom fram milli meðferðarhópanna tveggja var 35 mánuðir.

Sjúklingar með áður meðhöndlað léttkeðju (AL) mýlildi (amyloidosis)

Opin I./II. stigs rannsókn, sem ekki var slembiröðuð, var framkvæmd til að ákvarða öryggi og verkun bortezomibs hjá sjúklingum með áður meðhöndlað léttkeðju (AL) mýlildi. Engin ný öryggisatriði komu fram í rannsókninni og sérstaklega olli bortezomib ekki versnun á skemmdum í marklíffærum (hjarta, nýru og lifur). Í rannsóknarvirknigreiningu (exploratory efficacy analysis) var greint frá 67,3% svarhlutfalli (með 28,6% CR hlutfalli) sem var mælt með blóðsvörun (M-prótein) hjá 49 sjúklingum, sem hægt var að meta, meðhöndlaðir með hámarksleyfilegum skammti sem var 1,6 mg/m^2 vikulega og 1,3 mg/m^2 tvisvar í viku. Hjá hópunum, sem fengu þessa skammta, var sameinað eins árs lifunarhlutfall 88,1%.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á bortezomibi hjá öllum undirhópum barna við mergæxli og við möttulfrumu eitlaæxli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Samtökin Children's Oncology Group gerðu II. stigs rannsókn í einum hópi (single-arm) á virkni, öryggi og lyfjahvörfum til að meta áhrif þess að gefa bortezomib sem viðbót við endurtekna fjöllyfja krabbameinslyfjameðferð hjá börnum og ungum fullorðnum sjúklingum með illkynja eitilfrumu-sjúkdóma (B-frumuforvera bráðaeitilfrumuhvítblæði [ALL], T-frumu ALL og T-frumu eitilfrumuhvítblæði [LL]). Virk endurtekin fjöllyfja krabbameinslyfjameðferð var gefin í 3 samsetningum (blocks). Bortezomib Accord var einungis gefið í samsetningum 1 og 2 til að forðast hugsanlega skörun eiturverkunar við lyf gefin samhliða í samsetningu 3.

Við lok samsetningar 1 var fullnaðarsvörun (complete response) metin. Hjá B-ALL sjúklingum sem fengu bakslag innan 18 mánaða frá sjúkdómsgreiningu (n = 27) var tíðni fullnaðarsvörunar 67% (95% CI: 46; 84); tíðni fjögurra mánaða lifunar án tilvika var 44% (95% CI: 26; 62). Hjá B-ALL sjúklingum sem fengu bakslag 18-36 mánuðum frá sjúkdómsgreiningu (n = 33) var tíðni fullnaðarsvörunar 79% (95% CI: 61; 91) og tíðni fjögurra mánaða lifunar án tilvika var 73% (95% CI: 54; 85). Tíðni fullnaðarsvörunar hjá sjúklingum með fyrsta bakslag af T-frumu ALL (n = 22) var 68% (95% CI: 45; 86) og tíðni fjögurra mánaða lifunar án tilvika var 67% (95% CI: 42; 83). Upplýsingarnar um virkni sem greint var frá eru taldar vera ófullnægjandi (sjá kafla 4.2).

Það voru 140 sjúklingar með ALL eða LL teknir með við mat á öryggi; miðgildi aldurs var 10 ár (aldursbil 1 til 26). Engin ný öryggisatriði komu fram þegar Bortezomib Accord var bætt við viðtekna grunnmeðferð með krabbameinslyfjum hjá börnum með B-frumuforvera ALL. Tíðni eftirfarandi aukaverkana (stig ≥ 3) var hærri í meðferðaráætluninni sem innihélt Bortezomib Accord samanborið við eldri samanburðarrannsókn þar sem eingöngu grunnmeðferðin var gefin: í samsetningu 1, útlægur skyntaugakvilli (3% samanborið við 0%); garnastífla (2,1% samanborið við 0%); súrefnisskortur (8% samanborið við 2%). Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi í þessari rannsókn um mögulegar afleiðingar útlægs taugakvilla eða um tíðni þess að hann gangi til baka. Einnig kom fram hærri tíðni sýkinga með daufkyrningafæð af stigi ≥ 3 (24% samanborið við 19% í samsetningu 1 og 22% samanborið við 11% í samsetningu 2), aukning á ALT (17% samanborið við 8% í samsetningu 2), blóðkalíumlækkun (18% samanborið við 6% í samsetningu 1 og 21% samanborið við 12% í samsetningu 2) og blóðnatríumlækkun (12% samanborið við 5% í samsetningu 1 og 4% samanborið við 0% í samsetningu 2).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir inndælingu í bláæð, þar sem 11 sjúklingum með mergæxli og kreatínínúthreinsun yfir 50 ml/mín. var gefinn 1,0 mg/m² eða 1,3 mg/m² skammtur, var hámarksþéttni bortezomibs í plasma eftir fyrsta skammt að meðaltali 57 og 112 ng/ml, tilgreint í sömu röð. Við síðari skammta voru meðaltalsgildi hámarksþéttni í plasma á bilinu 67 til 106 ng/ml þegar gefinn var 1,0 mg/m² skammtur og 89 til 120 ng/ml þegar gefinn var 1,3 mg/m² skammtur.

Eftir inndælingu 1,3 mg/m^2 skammts í bláæð eða undir húð hjá sjúklingum með mergæxli (n = 14 í hópnum sem fékk lyfið í bláæð, n = 17 í hópnum sem fékk lyfið undir húð) var altæk útsetning í heild eftir endurtekna skammta (AUC_{last}) jafngild fyrir gjöf undir húð og gjöf í bláæð. C_{max} eftir gjöf undir húð (20,4 ng/ml) var lægri en eftir gjöf í bláæð (223 ng/ml). Hlutfall faldmeðaltals (geometric mean ratio) AUC_{last} var 0,99 og 90% öryggisbila voru 80,18%-122,80%.

Dreifing

Meðaltalsgildi dreifingarrúmmáls (V_d) bortezomibs var á bilinu 1.659 l til 3.294 l eftir staka og endurtekna 1,0 mg/m² og 1,3 mg/m² skammta með gjöf í bláæð handa sjúklingum með mergæxli. Þetta bendir til þess að bortezomib dreifist mikið til útvefja. Við þéttni bortezomibs á bilinu 0,01 til 1,0 míkróg/ml var próteinbinding *in vitro* að meðaltali 82,9% í plasma manna. Hlutfall bortezomibs, sem bundið var plasmapróteinum, var ekki háð þéttni.

Umbrot

In vitro rannsóknir á lifrarfrymisögnum manna og cDNA-tjáðum cýtókróm P450 ísóensímum manna benda til þess að bortezomib umbrotni einkum með oxun fyrir tilstilli cýtókróm P450 ensímanna 3A4, 2C19 og 1A2. Helsta umbrotaleiðin er bórsvipting sem gefur af sér tvö bórsvipt umbrotsefni sem síðan umbrotna í ýmis umbrotsefni með hýdroxýtengingu. Bórsvipt umbrotsefni bortezombibs eru óvirk hvað varðar hömlun á 26S-próteasómi.

Brotthvarf

Meðalhelmingunartími ($t_{1/2}$) brotthvarfs bortezomibs eftir endurtekna skammta var á bilinu 40-193 klst. Brotthvarf bortezomibs er hraðara eftir fyrsta skammtinn en eftir síðari skammta. Heildarúthreinsun úr líkamanum eftir fyrsta skammtinn var að meðaltali 102 l/klst. eftir 1,0 mg/m^2 skammt og 112 l/klst. eftir 1,3 mg/m^2 skammt. Eftir síðari skammta var hún á bilinu 15 til 32 l/klst. eftir 1,0 mg/m^2 skammt og á bilinu 18 til 32 l/klst. eftir 1,3 mg/m^2 skammt.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf bortezomibs voru metin í I. stigs rannsókn í fyrstu meðferðarlotu hjá 61 sjúklingi, aðallega með föst æxli (solid tumors) og mismunandi mikið skerta lifrarstarfsemi, sem fengu bortezomib skammta á bilinu 0,5 til 1,3 mg/m^2.

Í samanburði við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi breytti væg skerðing á lifrarstarfsemi ekki AUC fyrir bortezomib, sem var leiðrétt fyrir skammta. Hins vegar stækkaði meðaltal AUC, sem var leiðrétt fyrir skammta, um u.þ.b. 60% hjá sjúklingum með í meðallagi mikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi. Mælt er með minni upphafsskammti hjá sjúklingum með í meðallagi mikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi og fylgjast skal vel með þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2, töflu 6).

Skert nýrnastarfsemi
Rannsókn á lyfjahvörfum var framkvæmd hjá sjúklingum með hin ýmsu stig skertrar nýrnastarfsemi, sem voru skilgreind í samræmi við gildi kreatínínúthreinsunar (CrCl) í eftirfarandi hópa: eðlileg nýrnastarfsemi (CrCl ≥ 60 ml/mín./1,73 m^2, n=12), væg skerðing (CrCl=40-59 ml/mín./1,73 m^2, n=10), í meðallagi mikil skerðing (CrCl=20-39 ml/mín./1,73 m^2, n=9) og veruleg skerðing (CrCl < 20 ml/mín./1,73 m^2, n=3). Hópur sjúklinga, sem var í skilun og fékk skammta eftir skilun, var einnig með í rannsókninni (n=8). Sjúklingum voru gefnir 0,7 til 1,3 mg/m^2 skammtar af bortezomibi í bláæð tvisvar á viku. Útsetning fyrir bortezomibi (AUC og Cmax, leiðrétt fyrir skammta) var sambærileg milli allra hópanna (sjá kafla 4.2).

Aldur
Lyfjahvörf bortezomibs voru greind eftir gjöf staks 1,3 mg/m^2 skammts í bláæð tvisvar sinnum á viku hjá 104 sjúklingum á barnsaldri (2-16 ára) með bráðaeitilfrumuhvítblæði (ALL) eða brátt kyrningahvítblæði (AML). Á grundvelli lyfjahvarfagreiningar þýðis jókst úthreinsun bortezomibs með stækkandi flatarmáli líkamsyfirborðs. Margfeldismeðaltal (%CV) úthreinsunar var 7,79 (25%) l/klst./m^2, dreifingarrúmmál við jafnvægi var 834 (39%) l/m^2 og helmingunartími brotthvarfs var 100 (44%) klst. Eftir að leiðrétt hafði verið fyrir áhrifum flatarmáls líkamsyfirborðs höfðu aðrir lýðfræðilegir þættir svo sem aldur, líkamsþyngd og kyn ekki klínískt marktæk áhrif á úthreinsun bortezomibs. Úthreinsun bortezomibs, stöðluð fyrir áhrifum flatarmáls líkamsyfirborðs, hjá sjúklingum á barnsaldri var svipuð og hjá fullorðnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Bortezomib hefur sýnt eiturverkun á erfðaefni. Bortezomib sýndi litningasundrandi virkni (frávik á uppbyggingu litninga) í *in vitro* prófun á litningafrávikum þar sem frumur úr eggjastokkum kínverskra hamstra voru notaðar við þéttni niður í 3,125 míkróg/ml sem var lægsta þéttni sem metin var. Bortezomib sýndi ekki jákvæða svörun þegar það var prófað í *in vitro* stökkbreytingarprófi (Ames-prófi) og *in vivo* smákjarnaprófi á músum.

Í rannsóknum á eiturverkunum á þroska hjá rottum og kanínum hefur verið sýnt fram á fósturvísa- og fósturdauða við skammta sem voru eitraðir fyrir móðurina, en enga beina eiturverkun á fósturvísa og fóstur í skömmtum sem voru undir þeim skömmtum sem voru eitraðir fyrir móðurina. Frjósemis-rannsóknir voru ekki gerðar en æxlunarvefir voru metnir í almennum rannsóknum á eiturverkunum. Í 6 mánaða rannsókn á rottum komu bæði fram hrörnunaráhrif í eistum og eggjastokkum. Því er líklegt að bortezomib geti hugsanlega haft áhrif, hvort sem er, á frjósemi karl- eða kvendýra. Ekki voru gerðar rannsóknir á burðarmáls- og eftirburðarþroska.

Í rannsóknum á almennum eiturverkunum, sem samanstóðu af mörgum lotum og gerðar voru á rottum og öpum, voru helstu marklíffæri meltingarvegur, sem leiddi til uppkasta og/eða niðurgangs; blóð-myndandi vefir og eitilvefir, en það olli frumufæð í útæðablóði, rýrnun eitilvefs og frumufæð í blóðmyndandi beinmerg; útlægir taugakvillar (kom fram hjá öpum, músum og hundum) sem náði til skyntaugaþráða; og vægar nýrnabreytingar. Í öllum þessum marklíffærum hefur orðið bati að einhverju eða öllu leyti eftir að meðferð var hætt.

Á grundvelli dýrarannsókna virðist flæði bortezomibs yfir blóðheilaþröskuld vera takmarkað ef eitthvað og mikilvægi þess hjá mönnum er óþekkt.

Lyfjafræðilegar rannsóknir á öryggi fyrir hjarta- og æðakerfi hjá öpum og hundum sýna að skammtar gefnir í bláæð, sem eru tvö- til þrefaldir ráðlagðir klínískir skammtar á grundvelli mg/m^2 tengjast aukningu á hjartsláttartíðni, minni samdráttarhæfni, lágþrýstingi og dauða. Hjá hundum svaraði minnkuð samdráttarhæfni hjartans og lágþrýstingur bráðum inngripum með lyfjum sem auka

samdráttarkraft hjartans eða blóðþrýstingshækkandi lyfjum. Ennfremur sást í rannsóknum á hundum smávægileg aukning á leiðréttu QT-bili.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól (E 421)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas
2 ár

Eftir þynningu
Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika þynntrar lausnar við þéttni sem nemur 1 mg/ml í 24 klst. við 20°C-25°C. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota blönduðu lausnina strax og hún er tilbúin, nema aðferðin sem notuð er við opnun/þynningu komi í veg fyrir örverumengun. Ef hún er ekki notuð strax er geymslutími meðan á notkun stendur og geymsluskilyrðin fyrir notkun á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C til 8 °C).

Geymið hettuglasið í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir opnun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr glæru gleri af gerð I með gráum brómóbútýl gúmmítappa og álinnsigli með appelsínugulri hettu, sem inniheldur 1 ml af stungulyfi, lausn.

Hettuglas úr glæru gleri af gerð I með gráum brómóbútýl gúmmítappa og álinnsigli með rauðri hettu, sem inniheldur 1,4 ml af stungulyfi, lausn.

Pakkningastærðir
1 x 1 ml hettuglas
4 x 1 ml hettuglös
1 x 1,4 ml hettuglas
4 x 1,4 ml hettuglös

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Almennar varúðarráðstafanir
Bortezomib er frumuskemmandi lyf. Því skal gæta varúðar við meðhöndlun og blöndun Bortezomib Accord. Mælt er með notkun hanska og annars hlífðarfatnaðar til að koma í veg fyrir að lyfið snerti húð.

Fyllsta **smitgát** skal viðhöfð við alla meðhöndlun Bortezomib Accord þar sem það inniheldur ekkert rotvarnarefni.

Orðið hafa dauðsföll vegna þess að bortezomib var gefið af vangá í mænuvökva. Bortezomib Accord 2,5 mg/ml stungulyf, lausn er ætlað til notkunar undir húð, en einnig til notkunar í bláæð eftir þynningu.. Bortezomib má ekki gefa í mænuvökva.

Leiðbeiningar um undirbúning og lyfjagjöf
Undirbúningur Bortezomib Accord á að vera í höndum heilbrigðisstarfsmanns.

Inndæling í bláæð
Innihald hvers hettuglass af Bortezomib Accord á að þynna varlega með af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf til notkunar í bláæð, *með því að nota sprautu í viðeigandi stærð, án þess að fjarlægja tappann úr hettuglasinu*. Eftir þynningu inniheldur hver ml af lausn 1 mg af bortezomibi. Hvert hettuglas inniheldur 0,1 ml yfirmagn. Því inniheldur hvert 1 ml og 1,4 ml hettuglas 2,75 mg og 3,75 mg af Bortezomib, tilgreint í sömu röð.

Hvert 1 ml hettuglas skal þynna með 1,6 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn.
Hvert 1,4 ml hettuglas skal þynna með 2,2 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn.

Þynnt lausnin er tær og litlaus. Fyrir notkun verður að skoða þynntu lausnina m.t.t. agna og mislitunar. Verði vart við einhverja mislitun eða agnir, verður að farga þynntu lausninni.

Inndæling undir húð
Hvert hettuglas með Bortezomib Accord er tilbúið til notkunar fyrir inndælingu undir húð. Hver ml af lausn inniheldur 2,5 mg af bortezomibi. Lausnin er tær og litlaus, með pH gildi á bilinu 4,0 til 7,0 og fyrir notkun verður að skoða hana m.t.t. agna og mislitunar. Verði vart við einhverja mislitun eða agnir, verður að farga lausninni.

Förgun
Bortezomib Accord er einungis einnota.
Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. júlí 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu https://www.ema.europa.eu.

1. HEITI LYFS

Bortezomib Accord 1 mg stungulyfsstofn, lausn.
Bortezomib Accord 3,5 mg stungulyfsstofn, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Bortezomib Accord 1 mg stungulyfsstofn, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 1 mg af bortezomibi (sem mannitólbóronsýruester).

Bortezomib Accord 3,5 mg stungulyfsstofn, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 3,5 mg af bortezomibi (sem mannitólbóronsýruester).

Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausn til inndælingar undir húð 2,5 mg af bortezomibi.

Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausn til inndælingar í bláæð 1 mg af bortezomibi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn, lausn.

Hvít til beinhvít kaka eða duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Bortezomib Accord sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með pegýleruðu liposomal doxorubicini eða dexametasoni er ætlað fullorðnum sjúklingum með versnandi mergæxli (multiple myeloma) sem hafa fengið a.m.k. eina fyrri meðferð og hafa þegar gengist undir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna eða ef hún hentar ekki.

Bortezomib Accord í samsettri meðferð með melfalani og prednisóni er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með áður ómeðhöndlað mergæxli, sem ekki hentar krabbameinslyfjameðferð í stórum skömmtum ásamt ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna.

Bortezomib Accord í samsettri meðferð með dexametasoni eða ásamt dexametasoni og thalidomíði er ætlað sem innleiðslumeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með áður ómeðhöndlað mergæxli, sem hentar krabbameinslyfjameðferð í stórum skömmtum ásamt ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna.

Bortezomib Accord í samsettri meðferð með rituximabi, cyclophosphamíði, doxorubicini og prednisóni er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með áður ómeðhöndlað möttulfrumu eitlaæxli þar sem ígræðsla blóðmyndandi stofnfrumna hentar ekki.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Bortezomib Accord á að hefja undir eftirliti læknis með reynslu í meðferð krabbameinssjúklinga, hins vegar má heilbrigðisstarfsmaður með reynslu í notkun krabbameinslyfja gefa Bortezomib Accord. Blöndun Bortezomib Accord á að vera í höndum heilbrigðisstarfsmanns (sjá kafla 6.6).

Skömmtun við meðferð versnandi mergæxlis (sjúklingar sem hafa fengið a.m.k. eina meðferð áður)
Einlyfjameðferð
Bortezomib Accord er gefið með inndælingu í bláæð eða undir húð í ráðlögðum skammti 1,3 mg/m^2 líkamsyfirborðs, tvisvar sinnum í viku í tvær vikur á 1., 4., 8. og 11. degi í 21 dags meðferðarlotu. Þetta 3 vikna tímabil er skilgreint sem meðferðarlota. Mælt er með því að sjúklingar fái 2 meðferðarlotur af bortezomibi eftir að staðfesting á fullnaðarsvörun liggur fyrir. Einnig er mælt með því að sjúklingar, sem svara meðferð en ná ekki fullum bata, fái samtals 8 meðferðarlotur af bortezomibi. Að minnsta kosti 72 klst. eiga að líða á milli bortezomib skammta.

Skammtaaðlögun meðan á meðferð stendur og þegar einlyfjameðferð er hafin að nýju
Gera verður hlé á meðferð með bortezomibi ef fram kemur einhver 3. stigs eiturverkun sem ekki varðar blóðmynd eða 4. stigs eiturverkun á blóðmynd, að undanskildum taugakvilla eins og fram kemur hér á eftir (sjá einnig kafla 4.4). Þegar einkenni eiturverkana eru horfin má hefja meðferð með bortezomibi að nýju með 25% minni skammti (1,3 mg/m^2 minnkuð í 1,0 mg/m^2; 1,0 mg/m^2 minnkuð í 0,7 mg/m^2). Hverfi eiturverkanir ekki eða ef þær koma aftur fram við minnsta skammt, verður að íhuga að hætta notkun bortezomibs, nema ávinningur vegi augljóslega þyngra en áhættan.

Taugaverkir og/eða útlægur taugakvilli
Sjúklinga, sem fá taugaverk og/eða útlægan taugakvilla í tengslum við bortezomib, á að meðhöndla eins og fram kemur í töflu 1 (sjá kafla 4.4). Sjúklinga, sem fyrir eru með alvarlegan taugakvilla, má einungis meðhöndla með bortezomibi eftir ítarlegt mat á áhættu gegn ávinningi.

Tafla 1: Ráðlagðar skammtabreytingar vegna taugakvilla í tengslum við Bortezomib Accord.*

Alvarleiki taugakvilla	**Skammtabreyting**
1. stig (án einkenna; missir djúpsinaviðbragða eða náladofi) án verks eða skerðingar á færni	Engin
1. stig með verk eða 2. stig (miðlungsmikil einkenni; sem takmarka almennar athafnir daglegs lífs)**	Minnka Bortezomib Accord í 1,0 mg/m^2 eða Breyta áætlun um meðferð með Bortezomib Accord í 1,3 mg/m^2 einu sinni í viku
2. stig með verk eða 3. stig (veruleg einkenni; sem takmarka getu til athafna daglegs lífs sem lúta að sjálfsumönnun***)	Gera hlé á meðferð með Bortezomib Accord þar til einkenni eiturverkana eru horfin. Þegar eiturverkanir eru horfnar skal hefja meðferð með Bortezomib Accord að nýju og minnka skammt í 0,7 mg/m^2 einu sinni í viku.
4. stig (lífshættulegar afleiðingar; brýn þörf á inngripi) og/eða alvarlegur taugakvilli í ósjálfráða taugakerfinu	Hætta notkun Bortezomib Accord

* Byggt á skammtabreytingum í II. og III. stigs rannsóknum á mergæxli og reynslu eftir markaðssetningu lyfsins. Stigun byggð á NCI Common Toxicity Criteria CTCAE útgáfu 4.0.

** *Almennar athafnir daglegs lífs*: Átt er við getu til að matbúa, kaupa inn matvöru eða föt, nota síma, fara með peninga o.s.frv.

*** *Athafnir daglegs líf sem lúta að sjálfsumönnun*: Átt er við getu til að baða, klæða og afklæða sig, matast, nota salerni, taka lyf og að viðkomandi sé ekki rúmfastur.

Samsett meðferð með pegýleruðu liposomal doxorubicini
Bortezomib Accord er gefið í bláæð eða undir húð í ráðlögðum skammti 1,3 mg/m^2 líkamsyfirborðs tvisvar í viku í tvær vikur á 1., 4., 8. og 11. degi í 21 dags meðferðarlotu. Þetta 3 vikna tímabil er skilgreint sem meðferðarlota. Að minnsta kosti 72 klst. eiga að líða á milli Bortezomib Accord skammta.
Pegýlerað liposomal doxorubicin er gefið sem 30 mg/m^2 á 4. degi í meðferðarlotu með Bortezomib Accord með 1 klst. innrennsli í bláæð á eftir inndælingu með Bortezomib Accord.
Gefa má allt að 8 lotur af þessari samsettu meðferð svo framarlega sem sjúkdómurinn hefur ekki versnað og sjúklingurinn þolir meðferðina. Sjúklingar sem ná fullkominni svörun geta haldið meðferð áfram í a.m.k. 2 lotur eftir fyrstu merki um fullkomna svörun, jafnvel þótt það krefjist meðferðar í

meira en 8 lotur. Sjúklingar með parapróteingildi sem fara áfram lækkandi eftir 8 lotur geta einnig haldið áfram svo lengi sem þeir þola meðferðina og þeir halda áfram að svara henni.

Viðbótarupplýsingar um pegýlerað liposomal doxorubicin, sjá samantekt á eiginleikum viðkomandi lyfs.

Samsett meðferð með dexametasoni
Bortezomib Accord er gefið í bláæð eða undir húð í ráðlögðum skammti 1,3 mg/m^2 líkamsyfirborðs tvisvar í viku í tvær vikur á 1., 4., 8. og 11. degi í 21 dags meðferðarlotu. Þetta 3 vikna tímabil er skilgreint sem meðferðarlota. Að minnsta kosti 72 klst. eiga að líða á milli Bortezomib Accord skammta.
Dexametason 20 mg til inntöku er gefið á 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. og 12. degi í meðferðarlotu með Bortezomib Accord.
Sjúklingar sem ná svörun eða stöðugleika sjúkdóms eftir 4 lotur af samsettu meðferðinni geta haldið áfram sömu samsettu meðferðinni í að hámarki 4 lotur til viðbótar.
Viðbótarupplýsingar um dexametason, sjá samantekt á eiginleikum viðkomandi lyfs.

Skammtaaðlögun fyrir samsetta meðferð fyrir sjúklinga með versnandi mergæxli
Varðandi skammtaaðlögun fyrir Bortezomib Accord í samsettri meðferð skal fylgja leiðbeiningum um skammtaaðlögun fyrir einlyfjameðferð hér að ofan.

<u>Skömmtun hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað mergæxli, sem hentar ekki ígræðsla blóðmyndandi stofnfrumna</u>
Samsett meðferð með melfalani og prednisóni
Bortezomib Accord er gefið með inndælingu í bláæð eða undir húð ásamt melfalani til inntöku og prednisóni til inntöku eins og sýnt er í töflu 2. Sex vikna tímabil er talið ein meðferðarlota. Í lotum 1-4 er Bortezomib Accord gefið tvisvar í viku á degi 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 og 32. Í lotum 5-9 er Bortezomib Accord gefið einu sinni í viku á degi 1, 8, 22 og 29. Að minnsta kosti 72 klst. eiga að líða á milli Bortezomib Accord skammta.
Gefa skal bæði melfalan og prednisón til inntöku á degi 1, 2, 3 og 4 í fyrstu viku hverrar Bortezomib Accord meðferðarlotu.
Gefnar eru níu meðferðarlotur af þessari samsettu meðferð.

Tafla 2: Ráðlagðir skammtar af Bortezomib Accord í samsettri meðferð með melfalani og prednisóni

Bortezomib Accord tvisvar í viku (lotur 1-4)												
Vika	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
Bz (1,3 mg/m^2)	Dag-ur 1	--	--	Dag ur 4	Dag ur 8	Dag ur 11	Hvíld	Dag-ur 22	Dag-ur 25	Dag ur 29	Dag-ur 32	Hvíld
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	Dag-ur 1	Dag ur 2	Dag ur 3	Dag ur 4	--	--	Hvíld	--	--	--	--	Hvíld
Bortezomib Accord einu sinni í viku (lotur 5-9)												
Vika	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
Bz (1,3 mg/m^2)	Dag-ur 1	--	--	--	Dagur 8		Hvíld	Dagur 22		Dagur 29		Hvíld
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	Dag-ur 1	Dag ur 2	Dag ur 3	Dag ur 4	--		Hvíld	--		--		Hvíld

Bz= Bortezomib Accord; M=melfalan, P= prednisón

Skammtaaðlögun meðan á meðferð stendur og þegar samsett meðferð með melfalani og prednisóni er hafin að nýju
Áður en byrjað er á nýrri meðferðarlotu:
- Blóðflagnafjöldi skal vera ≥ 70 x 10^9/l og heildarfjöldi daufkyrninga (absolute neutrophil count (ANC)) skal vera ≥ 1,0 x 10^9/l
- Eiturverkanir, sem ekki tengjast blóði, skulu hafa gengið til baka niður á 1. stig eða að grunngildi

Tafla 3: Skammtabreytingar í eftirfylgjandi meðferðarlotum með Bortezomib Accord í samsettri meðferð með melfalani og prednisóni

Eiturverkanir	**Skammtabreyting eða seinkun skammts**
Eiturverkanir á blóðmynd í meðferðarlotu • Ef langvarandi 4. stigs daufkyrningafæð eða blóðflagnafæð eða blóðflagnafæð með blæðingum kemur fram í fyrri lotu	Íhugið að minnka skammtinn af melfalani um 25% í næstu meðferðarlotu
• Ef blóðflagnafjöldi er ≤ 30 x 10^9/l eða ANC ≤ 0,75 x 10^9/l á degi sem Bortezomib Accord er gefið (öðrum en degi 1)	Sleppa skal meðferð með Bortezomib Accord
• Ef nokkrum skömmtum af Bortezomib Accord er sleppt í sömu meðferðarlotu (≥ 3 skammtar þegar gefa á tvo skammta á viku eða ≥ 2 skammtar þegar gefa á einn skammt á viku)	Minnka skal skammtinn af Bortezomib Accord um eitt skammtabil (úr 1,3 mg/m^2 í 1 mg/m^2 eða úr 1 mg/m^2 í 0,7 mg/m^2)
≥ 3. stigs eiturverkanir sem ekki tengjast blóði	Fresta skal meðferð með Bortezomib Accord þar til einkenni eiturverkana hafa gengið til baka niður á 1. stig eða að grunngildi. Þá má hefja meðferð með Bortezomib Accord að nýju með eins skammtabils minnkun (úr 1,3 mg/m^2 í 1 mg/m^2 eða úr 1 mg/m^2 í 0,7 mg/m^2). Varðandi taugaverki og/eða útlægan taugakvilla í tengslum við bortezomib, skal stöðva og/eða breyta meðferð með Bortezomib Accord eins og lýst er í töflu 1.

Frekari upplýsingar um melfalan og prednisón er að finna í samantekt á eiginleikum hvors lyfs fyrir sig (SPC).

<u>Skömmtun hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað mergæxli, sem hentar ígræðsla blóðmyndandi stofnfrumna (innleiðslumeðferð)</u>

Samsett meðferð með dexametasoni

Bortezomib Accord er gefið með inndælingu í bláæð eða undir húð í ráðlögðum skammti 1,3 mg/m^2 líkamsyfirborðs, tvisvar sinnum í viku í tvær vikur á 1., 4., 8. og 11. degi í 21 dags meðferðarlotu. Þetta 3 vikna tímabil er skilgreint sem meðferðarlota. Að minnsta kosti 72 klst. eiga að líða á milli Bortezomib Accord skammta.

Dexametason er gefið til inntöku í 40 mg skammti á 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. og 11. degi í meðferðarlotu með Bortezomib Accord.

Gefnar eru fjórar meðferðarlotur af þessari samsettu meðferð.

Samsett meðferð með dexametasoni og thalidomíði

Bortezomib Accord er gefið með inndælingu í bláæð eða undir húð í ráðlögðum skammti 1,3 mg/m^2 líkamsyfirborðs, tvisvar sinnum í viku í tvær vikur á 1., 4., 8. og 11. degi í 28 daga meðferðarlotu. Þetta 4 vikna tímabil er skilgreint sem meðferðarlota. Að minnsta kosti 72 klst. eiga að líða á milli Bortezomib Accord skammta.

Dexametason er gefið til inntöku í 40 mg skammti á 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. og 11. degi í meðferðarlotu með Bortezomib Accord.

Thalidomíð er gefið til inntöku í 50 mg skammti daglega á 1.-14. degi og ef sá skammtur þolist er skammturinn aukinn í 100 mg á 15.-28. degi og síðan má auka skammtinn í 200 mg daglega frá 2 lotu (sjá töflu 4).

Gefnar eru fjórar meðferðarlotur af þessari samsettu meðferð. Mælt er með því að sjúklingar sem svara að minnsta kosti að hluta til fái 2 lotur til viðbótar.

Tafla 4: Skömmtun Bortezomib Accord í samsettri meðferð hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað mergæxli, sem hentar ígræðsla blóðmyndandi stofnfrumna

Bz+ Dx	**Lotur 1 til 4**			
	Vika	**1**	**2**	**3**
	Bz (1,3 mg/m^2)	Dagur 1, 4	Dagur 8, 11	Hvíldartímabil
	Dx 40 mg	Dagur 1, 2, 3, 4	Dagur 8, 9, 10, 11	-

Bz+ Dx+T	**Lota 1**				
	Vika	**1**	**2**	**3**	**4**
	Bz (1,3 mg/m^2)	Dagur 1, 4	Dagur 8, 11	Hvíldartíma-bil	Hvíldartíma-bil
	T 50 mg	Daglega	Daglega	-	-
	T 100 mg[a]	-	-	Daglega	Daglega
	Dx 40 mg	Dagur 1, 2, 3, 4	Dagur 8, 9, 10, 11	-	-
	Lotur 2 til 4[b]				
	Bz (1,3 mg/m2)	Dagur 1, 4	Dagur 8, 11	Hvíldartíma-bil	Hvíldartíma-bil
	T 200 mg[a]	Daglega	Daglega	Daglega	Daglega
	Dx 40 mg	Dagur 1, 2, 3, 4	Dagur 8, 9, 10, 11	-	-

Bz= Bortezomib Accord; Dx=dexametason; T= thalidomíð
[a] Thalidomíð skammtur er einungis aukinn í 100 mg frá 3. viku í lotu 1 ef 50 mg þolast og í 200 mg frá lotu 2 ef 100 mg þolast.
[b] Sjúklingum sem svara að minnsta kosti að hluta til eftir 4 lotur má gefa allt að 6 lotur

Skammtaaðlögun hjá sjúklingum sem hentar ígræðsla
Varðandi skammtaaðlögun Bortezomib Accord skal fylgja leiðbeiningum um skammtaaðlögun fyrir einlyfjameðferð.
Þegar Bortezomib Accord er gefið í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum, skal auk þess íhuga viðeigandi skammtaminnkun þessara lyfja ef til eiturverkana kemur, í samræmi við ráðleggingar í samantekt á eiginleikum lyfjanna.

Skömmtun hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað möttulfrumu eitlaæxli (MCL)
Samsett meðferð með rituximabi, cyclophosphamíði, doxorubicini og prednisóni (BzR-CAP)
Bortezomib Accord er gefið með inndælingu í bláæð eða undir húð í ráðlögðum skammti 1,3 mg/m^2 líkamsyfirborðs, tvisvar sinnum í viku í tvær vikur á 1., 4., 8. og 11. degi og í kjölfarið er 10 daga hvíldartímabil á 12.-21. degi. Þetta 3 vikna tímabil er skilgreint sem meðferðarlota. Mælt er með sex bortezomib meðferðarlotum, þó að gefa megi tvær viðbótar bortezomib meðferðarlotur hjá sjúklingum sem svara fyrst meðferð í meðferðarlotu 6. Að minnsta kosti 72 klst. eiga að líða á milli Bortezomib Accord skammta.

Eftirfarandi lyf eru gefin með innrennsli í bláæð á 1. degi hverrar 3 vikna bortezomib meðferðarlotu: rituximab 375 mg/m^2, cyclophosphamíð 750 mg/m^2 og doxorubicin 50 mg/m^2.
Prednisón er gefið til inntöku í 100 mg/m^2 skammti á 1., 2., 3., 4. og 5. degi hverrar bortezomib meðferðarlotu.

Skammtaaðlögun meðan á meðferð stendur hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað möttulfrumu eitlaæxli
Áður en byrjað er á nýrri meðferðarlotu:
- Blóðflagnafjöldi skal vera ≥ 100.000 frumur/µl og heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) skal vera ≥ 1.500 frumur/µl
- Blóðflagnafjöldi skal vera ≥ 75.000 frumur/µl hjá sjúklingum með beinmergsíferð eða bindingu í milta (splenic sequestration)
- Blóðrauði ≥ 8 g/dl
- Eiturverkanir, sem ekki tengjast blóði, skulu hafa gengið til baka niður á 1. stig eða að grunngildi.

Gera verður hlé á meðferð með bortezomibi ef fram kemur einhver ≥ 3. stigs eiturverkun tengd bortezomibi sem ekki varðar blóðmynd (taugakvillar undanskildir) eða ≥ 3. stigs eiturverkun á blóðmynd (sjá einnig kafla 4.4). Skammtaaðlögun sést í töflu 5 hér á eftir.

Gefa má hvítkornavaxtarþætti (granulocyte colony stimulating factors) við eiturverkun á blóðmynd í samræmi við gildandi venjur. Íhuga skal fyrirbyggjandi meðferð með hvítkornavaxtarþáttum ef endurtekið þarf að fresta gjöf meðferðarlota. Íhuga skal gjöf blóðflagna sem meðferð við blóðflagnafæð þegar það er klínískt viðeigandi.

Tafla 5: Skammtaaðlögun meðan á meðferð stendur hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað möttulfrumu eitlaæxli

Eiturverkanir	**Skammtabreyting eða seinkun skammts**
Eiturverkanir á blóðmynd	
• ≥ 3. stigs daufkyrningafæð með hita, 4. stigs daufkyrningafæð sem varir lengur en 7 daga, blóðflagnafjöldi < 10.000 frumur/µl	Fresta skal Bortezomib Accord meðferð í allt að 2 vikur þar til sjúklingurinn hefur ANC ≥ 750 frumur/µl og blóðflagnafjölda ≥ 25.000 frumur/µl. • Ef eiturverkanir hverfa ekki eftir að Bortezomib Accord hefur verið frestað eins og lýst er að ofan, skal hætta Bortezomib Accord meðferð. • Ef eiturverkanir ganga til baka, þ.e. sjúklingurinn hefur ANC ≥ 750 frumur/µl og blóðflagnafjölda≥ 25.000 frumur/µl, má hefja meðferð með Bortezomib Accordað nýju með skammti sem er minnkaður um eitt skammtabil (úr 1,3 mg/m^2 í 1 mg/m^2 eða úr 1 mg/m^2 í 0,7 mg/m^2).
• Ef blóðflagnafjöldi er < 25.000 frumur/µl eða ANC < 750 frumur/µl á degi sem Bortezomib Accord skammtur er gefinn (fyrir utan 1. dag hverrar lotu)	Sleppa skal meðferð með Bortezomib Accord
≥ 3. stigs eiturverkanir sem ekki tengjast blóði og eru taldar tengjast Bortezomib Accord	Fresta skal meðferð með Bortezomib Accord þar til einkenni eiturverkana hafa gengið til baka niður á 2. stig eða neðar. Þá má hefja meðferð með Bortezomib Accord að nýju með skammti sem er minnkaður um eitt skammtabil (úr 1,3 mg/m^2 í 1 mg/m^2 eða úr 1 mg/m^2 í 0,7 mg/m^2). Varðandi taugaverki og/eða útlægan taugakvilla í tengslum við bortezomib, skal stöðva og/eða breyta meðferð með Bortezomib Accord eins og lýst er í töflu 1.

Þegar bortezomib er gefið í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum, skal auk þess íhuga viðeigandi skammtaminnkun þessara lyfja ef til eiturverkana kemur, í samræmi við ráðleggingar í samantekt á eiginleikum lyfjanna.

<u>Sérstakir sjúklingahópar</u>

Aldraðir

Engar vísbendingar eru um að aðlaga þurfi skammta hjá sjúklingum eldri en 65 ára með mergæxli eða möttulfrumu eitlaæxli.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun bortezomibs hjá öldruðum sjúklingum með áður ómeðhöndlað mergæxli, sem hentar krabbameinslyfjameðferð í stórum skömmtum ásamt ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna. Þess vegna er ekki hægt að veita neinar ráðleggingar um skammta hjá þessum sjúklingahópi.

Í rannsókn á sjúklingum með áður ómeðhöndlað möttulfrumu eitlaæxli sem fengu bortezomib, voru 42,9% sjúklinga á aldrinum 65-74 ára og 10,4% sjúklinga voru ≥ 75 ára. Sjúklingar sem voru ≥ 75 ára þoldu verr báðar meðferðirnar, BzR-CAP sem og R-CHOP (sjá kafla 4.8).

Skert lifrarstarfsemi
Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og skal meðhöndla sjúklingana með ráðlögðum skömmtum. Hefja skal meðferð hjá sjúklingum með í meðallagi mikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi með minni skammti af Bortezomib Accord, 0,7 mg/m^2 í hverri inndælingu í fyrstu meðferðarlotunni, og í kjölfarið má íhuga að auka skammtinn í 1,0 mg/m^2 eða minnka skammtinn í 0,5 mg/m^2 eftir því hversu vel sjúklingurinn þolir meðferðina (sjá töflu 6 og kafla 4.4 og 5.2).

Tafla 6: Ráðlagðar breytingar á upphafsskammti Bortezomib Accord hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi

Alvarleiki skerðingar á lifrarstarfsemi*	**Bilirúbín gildi**	**SGOT (AST) gildi**	**Breytingar á upphafsskammti**
Væg	≤ 1,0 x ULN	> ULN	Engin
	> 1,0 x–1,5 x ULN	Mælist	Engin
Í meðallagi mikil	> 1,5 x –3 x ULN	Mælist	Minnka Bortezomib Accord í 0,7 mg/m2 í fyrstu meðferðarlotunni. Íhuga skal að auka skammtinn í 1,0 mg/m2 eða minnka skammtinn í 0,5 mg/m2 í síðari meðferðarlotum miðað við hvernig sjúklingur þolir lyfið.
Veruleg	> 3 x ULN	Mælist	

Skammstafanir: SGOT = glútamín oxaloacetic transamínasi í sermi;
AST = aspartat amínótransferasi; ULN = efri mörk eðlilegra gilda (upper limit of the normal range).
* Byggt á flokkun NCI Organ Dysfunction Working Group á skerðingu á lifrarstarfsemi (væg, í meðallagi mikil, veruleg).

Skert nýrnastarfsemi
Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun [CrCl] > 20 ml/mín./1,73 m^2) koma ekki fram breytingar á lyfjahvörfum bortezomibs, og því er ekki þörf á skammtaaðlögun hjá þessum sjúklingum. Ekki er þekkt hvort lyfjahvörf bortezomibs breytast hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi sem ekki eru í skilun (CrCl < 20 ml/mín./1,73 m^2). Þar sem skilun getur lækkað þéttni bortezomibs skal gefa Bortezomib Accord eftir að skilun hefur farið fram (sjá kafla 5.2).

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun bortezomibs hjá börnum yngri en 18 ára (sjá kafla 5.1 og 5.2). Nýjustu upplýsingum sem liggja fyrir er lýst í kafla 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja skammta á grundvelli þeirra.

<u>Lyfjagjöf</u>
Bortezomib Accord 1 mg stungulyfsstofn, lausn er eingöngu ætlað til notkunar í bláæð.

Bortezomib Accord 3,5 mg stungulyfsstofn, lausn er ætlað til notkunar í bláæð eða undir húð.

Bortezomib Accord má ekki nota með öðrum íkomuleiðum. Gjöf í mænuvökva hefur valdið dauða.

Gjöf með inndælingu í bláæð
Bortezomib Accord er gefið með einni inndælingu í bláæð á 3-5 sekúndum um útlægan eða miðlægan æðalegg og síðan er skolað með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn. Að minnsta kosti 72 klst. eiga að líða á milli Bortezomib Accord skammta.

Gjöf með inndælingu undir húð
Bortezomib Accord er gefið undir húð í læri (hægra eða vinstra) eða kvið (hægra eða vinstra megin). Lausnina skal gefa með inndælingu undir húð við 45-90° horn. Skipta á um stungustað í næstu inndælingum.

Ef fram koma staðbundin viðbrögð á stungustað í kjölfar inndælingar Bortezomib Accord undir húð er mælt með því annaðhvort að gefa vægari Bortezomib Accord lausn (Bortezomib Accord 3,5 mg blandað þannig að styrkurinn verði 1 mg/ml í stað 2,5 mg/ml) undir húð eða skipta yfir í inndælingu í bláæð.

Þegar Bortezomib Accord er gefið samhliða öðrum lyfjum skal fylgja leiðbeiningum um lyfjagjöf í samantekt á eiginleikum lyfjanna.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, fyrir bóri eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
Bráð, dreifð lungnaíferð eða sjúkdómur í gollurshúsi.

Þegar Bortezomib Accord er gefið samhliða öðrum lyfjum skal einnig skoða frábendingar í samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir hin lyfin.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þegar Bortezomib Accord er gefið samhliða öðrum lyfjum verður að taka mið af samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir hin lyfin áður en meðferð með Bortezomib Accord er hafin. Þegar thalidomíð er notað þarf sérstaklega að huga að þungunarprófum og nauðsyn þess að koma í veg fyrir þungun (sjá kafla 4.6).

Gjöf í mænuvökva
Orðið hafa dauðsföll vegna þess að bortezomib var gefið af vangá í mænuvökva. Bortezomib Accord 1 mg stungulyfsstofn, lausn er eingöngu ætlað til notkunar í bláæð en Bortezomib Accord 3,5 mg stungulyfsstofn, lausn er ætlað til notkunar í bláæð eða undir húð. Bortezomib Accord má ekki gefa í mænuvökva.

Eiturverkanir á meltingarfæri
Eiturverkanir á meltingarfæri, þ.m.t. ógleði, niðurgangur, uppköst og hægðatregða, eru mjög algengar við meðferð með bortezomibi. Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá garnastíflu (sjá kafla 4.8), því skal fylgjast náið með sjúklingum sem fá hægðatregðu.

Eiturverkanir á blóðmynd
Meðferð með bortezomibi tengist mjög oft eiturverkunum á blóðmynd (blóðflagnafæð, daufkyrningafæð og blóðleysi). Ein algengasta eiturverkunin á blóðmynd í rannsóknum hjá sjúklingum með endurkomið mergæxli sem fengu meðferð með bortezomibi og hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað möttulfrumu eitlaæxli sem fengu meðferð með bortezomibi samhliða rituximabi, cyclophosphamíði, doxorubicini og prednisóni (BzR-CAP) var skammvinn blóðflagnafæð. Blóðflagnafjöldi var í lágmarki á 11. degi hverrar meðferðarlotu með bortezomibi og var almennt kominn upp í grunngildi í næstu lotu. Engin merki voru um að blóðflagnafæðin færi versnandi. Minnsti fjöldi blóðflagna mældist að meðaltali um 40% af grunngildi í rannsóknunum á mergæxli með stöku lyfi og 50% í rannsókninni á möttulfrumu eitlaæxli (MCL). Hjá sjúklingum með langt gengið mergæxli tengdist alvarleiki blóðflagnafæðar fjölda blóðflagna fyrir meðferð: Hvað varðar blóðflagnafjölda sem í upphafi meðferðar var < 75.000/µl, voru 90% af 21 sjúklingi með fjölda ≤ 25.000/µl meðan á rannsókninni stóð, þar af 14% < 10.000/µl; af sjúklingum með blóðflagnafjölda sem í upphafi rannsóknar var > 75.000/µl, voru hins vegar aðeins 14% af 309 sjúklingum með fjölda ≤ 25.000/µl meðan á rannsókninni stóð.

Hjá sjúklingum með MCL (rannsókn LYM-3002) var tíðni ≥ 3. stigs blóðflagnafæðar hærri (56,7% samanborið við 5,8%) hjá bortezomib meðferðarhópnum (BzR-CAP) samanborið við meðferðarhópinn sem fékk ekki bortezomib (rituximab, cyclophosphamíð, doxorubicin, vincristin og prednisón [R-CHOP]). Heildartíðni blæðinga af öllum stigum var sambærileg hjá báðum meðferðarhópunum (6,3% hjá BzR-CAP hópnum og 5,0% hjá R-CHOP hópnum) og einnig tíðni

3. stigs blæðinga og hærri (BzR-CAP: 4 sjúklingar [1,7%]; R-CHOP: 3 sjúklingar [1,2%]). Í BzR-CAP hópnum voru 22,5% sjúklinga gefnar blóðflögur samanborið við 2,9% sjúklinga í R-CHOP hópnum.

Greint hefur verið frá blæðingum í meltingarvegi og heila í tengslum við meðferð með bortezomibi. Því skal telja blóðflögur fyrir gjöf sérhvers skammts af bortezomibi. Bíða skal með meðferð með bortezomibi þegar fjöldi blóðflagna er < 25.000/µl eða í tilfellum þar sem fjöldi blóðflagna er ≤ 30.000/µl ef lyfið er gefið samhliða melfalani og prednisóni (sjá kafla 4.2). Meta skal vandlega mögulegan ávinning meðferðar gegn áhættu, sérstaklega ef um er að ræða í meðallagi alvarlega til alvarlega blóðflagnafæð og áhættuþætti fyrir blæðingu.

Heildarblóðkornatalningu, ásamt deilitalningu og að meðtalinni talningu á blóðflögum, skal framkvæma oft meðan á meðferð með bortezomibi stendur. Íhuga skal gjöf blóðflagna þegar það er klínískt viðeigandi (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum með MCL kom fram skammvinn daufkyrningafæð sem gekk til baka milli lota, en engin merki voru um uppsafnaða daufkyrningafæð. Daufkyrningar voru fæstir á 11. degi hverrar meðferðarlotu með bortezomibi og voru almennt komnir upp í grunngildi við næstu lotu. Í rannsókn LYM-3002 fengu 78% sjúklinga í BzR-CAP hópnum stuðning með vaxtarþáttum og 61% sjúklinga í R-CHOP hópnum. Þar sem sjúklingar með daufkyrningafæð eru í meiri hættu á að fá sýkingar skal fylgjast með þeim m.t.t. einkenna um sýkingu og meðhöndla tafarlaust. Gefa má hvítkornavaxtarþætti við eiturverkunum á blóðmynd í samræmi við gildandi venjur. Íhuga skal fyrirbyggjandi meðferð með hvítkornavaxtarþáttum ef endurtekið þarf að fresta gjöf meðferðarlota (sjá kafla 4.2).

Endurvirkjun herpes zoster veiru
Mælt er með fyrirbyggjandi meðferð með veirulyfjum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með bortezomibi.
Í III. stigs rannsókninni hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað mergæxli var heildartíðni endurvirkjunar *herpes zoster* hærri hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með bortezomibi+melfalani + prednisóni samanborið við melfalan + prednisón (14% miðað við 4%, talið í sömu röð).
Hjá sjúklingum með MCL (rannsókn LYM-3002) var tíðni herpes zoster sýkinga 6,7% í BzR-CAP hópnum og 1,2% í R-CHOP hópnum (sjá kafla 4.8).

Lifrarbólgu B veirusýking og endurvirkjun veirunnar
Þegar rituximab er notað í samsettri meðferð með bortezomibi verður alltaf að skima fyrir lifrarbólgu B veiru hjá sjúklingum sem eru í hættu á lifrarbólgu B veirusýkingu áður en meðferð hefst. Fylgjast verður náið með lifrarbólgu B smitberum og sjúklingum með sögu um lifrarbólgu B m.t.t. klínískra og mælanlegra einkenna virkrar lifrarbólgu B veirusýkingar á meðan samsettri meðferð með rituximabi og bortezomibi stendur, og eftir að meðferð lýkur. Íhuga skal fyrirbyggjandi meðferð með veirulyfjum. Frekari upplýsingar má finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir rituximab.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML))
Hjá sjúklingum á meðferð með bortezomibi hefur örsjaldan verið greint frá tilvikum John Cunningham veirusýkingar af óþekktum orsökum, sem leiddi til ágengrar fjölhreiðra innlyksu-heilabólgu og dauða. Sjúklingarnir sem greindust með ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu höfðu verið eða voru á ónæmisbælandi meðferð. Flest tilvik ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu greindust innan 12 mánaða frá fyrsta skammti bortezomibs. Fylgjast skal með sjúklingum með reglubundnu millibili með tilliti til nýrra eða vernsandi einkenna frá taugakerfi sem gætu bent til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu sem hluta af mismunagreiningu kvilla í miðtaugakerfi. Ef grunur er um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu skal vísa sjúklingum til sérfræðings í meðferð ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu og grípa til viðeigandi úrræða til greiningar ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu. Hættið meðferð með bortezomibi ef ágeng fjölhreiðra innlyksu-heilabólga greinist.

Útlægur taugakvilli
Mjög algengt er að meðferð með bortezomibi tengist útlægum taugakvilla sem er einkum í skyn-taugum. Hins vegar hefur verið greint frá alvarlegum tilvikum hreyfitaugakvilla með eða án útlægs

skyntaugakvilla. Tíðni útlægs taugakvilla eykst snemma í meðferðinni og hefur reynst ná hámarki í 5. meðferðarlotu.

Mælt er með að vandlega sé fylgst með sjúklingum varðandi einkenni um taugakvilla, t.d. sviðatilfinningu, aukið húðskyn, skert húðskyn, náladofa, óþægindum, taugaverk eða máttleysi.

Í III. stigs rannsókninni, þar sem meðferð með bortezomibi í bláæð var borin saman við meðferð undir húð var tíðni tilvika úttaugakvilla af ≥ 2. stigi 24% í hópnum sem fékk lyfið með inndælingu undir húð og 41% hjá hópnum sem fékk það með inndælingu í bláæð (p=0,0124). Taugakvilli af ≥ 3. stigi kom fyrir hjá 6% sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk lyfið undir húð samanborið við 16% í meðferðarhópnum sem fékk lyfið í bláæð (p=0,0264). Tíðni úttaugakvilla af öllum stigum, þar sem bortezomib var gefið í bláæð, var lægri í eldri rannsóknunum á bortezomibi sem var gefið í bláæð samanborið við MMY-3021 rannsóknina.

Leggja skal taugafræðilegt mat á sjúklinga sem fá úttaugakvilla í fyrsta sinn eða versnandi úttaugakvilla og vera má að breyta þurfi skammti, meðferðaráætlun eða íkomuleið yfir í gjöf undir húð (sjá kafla 4.2). Taugakvilli hefur verið meðhöndlaður með stuðningsmeðferð og öðrum meðferðum.

Hafa skal í huga að fylgjast snemma og reglulega með einkennum meðferðartengds taugakvilla með taugafræðilegu mati hjá sjúklingum sem fá bortezomib samhliða lyfjum sem vitað er að tengjast taugakvilla (t.d. thalidomíði) og íhuga skal viðeigandi skammtaminnkun eða stöðvun meðferðar.

Auk útlægs taugakvilla getur taugakvilli í ósjálfráða taugakerfinu valdið aukaverkunum, t.d. stöðubundnum lágþrýstingi og alvarlegri hægðatregðu með garnastíflu. Upplýsingar um taugakvilla í ósjálfráða taugakerfinu og hvaða áhrif hann hefur með tilliti til þessara aukaverkana eru takmarkaðar.

Flog
Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá flogum hjá sjúklingum sem ekki hafa sögu um flog eða flogaveiki. Sérstakrar varúðar þarf að gæta þegar verið er að meðhöndla sjúklinga með einhverja áhættuþætti floga.

Lágþrýstingur
Algengt er að meðferð með bortezomibi tengist réttstöðu-/stöðubundum lágþrýstingi. Flestar aukaverkanir eru vægar til í meðallagi alvarlegar og koma fram allan meðferðartímann. Sjúklingar, sem fengu réttstöðubundinn lágþrýsting meðan á meðferð með bortezomibi (gefið með inndælingu í bláæð) stóð, höfðu engin merki um réttstöðubundinn lágþrýsting fyrir meðferð með bortezomibi. Flestir sjúklingar þurftu meðferð við réttstöðubundna lágþrýstingnum. Lítill hluti sjúklinga með réttstöðubundinn lágþrýsting fann fyrir aðsvifum. Réttstöðu-/stöðubundinn lágþrýstingur kom ekki fram í beinu framhaldi af bortezomib innrennsli. Ekki er þekkt hvað liggur að baki þessari aukaverkun þótt einn þátturinn geti verið vegna taugakvilla í ósjálfráða taugakerfinu. Kvilli í ósjálfráða taugakerfinu getur tengst bortezomibi eða að bortezomib getur gert undirliggjandi ástand verra, svo sem sykursýkis- eða mýlildistaugakvilla. Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með sögu um yfirlið sem fá lyf sem vitað er að tengjast lágþrýstingi eða sem eru með vessaþurrð vegna endurtekins niðurgangs eða uppkasta. Meðhöndlun réttstöðu-/stöðubundins lágþrýstings getur falið í sér breytingar á skömmtum blóðþrýstingslyfja, vökvagjöf eða gjöf saltstera og/eða adrenvirkra lyfja. Leiðbeina á sjúklingum um að leita læknis ef þeir finna fyrir einkennum á borð við sundl, vægan svima eða yfirlið.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES))
Greint hefur verið frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni hjá sjúklingum sem fá bortezomib. Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni er ástand með einkennum frá taugakerfi sem er mjög sjaldgæft, oft afturkræft og þróast hratt. Því geta fylgt flog, háþrýstingur, höfuðverkur, svefnhöfgi, rugl, blinda og fleiri truflanir á sjón og í taugakerfi. Myndgreining af heila, einkum segulómun (MRI), er notuð til að staðfesta greininguna. Stöðva skal notkun bortezomibs hjá sjúklingum sem fá afturkræft aftara heilakvillaheilkenni.

Hjartabilun
Greint hefur verið frá bráðri hjartabilun eða versnun hennar og/eða nýjum tilvikum minnkaðs útfallsbrots vinstri slegils hjá sjúklingum meðan á meðferð með bortezomibi stóð. Vökvasöfnun getur aukið líkur á einkennum hjartabilunar. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem eru með hjartasjúkdóm eða áhættuþætti hjartasjúkdóma.

Rannsóknir á hjartalínuriti
Komið hafa fram einstaka tilvik lengingar QT-bils í klínískum rannsóknum en ekki hefur verið sýnt fram á orsakasamband.

Lungnakvillar
Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum bráðrar, dreifðrar lungnaíferðar af óþekktum orsökum, t.d. lungnabólgu, millivefslungnabólgu, lungnaíferð og brátt andnauðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome [ARDS]) hjá sjúklingum í meðferð með bortezomibi (sjá kafla 4.8). Sum þessara tilvika hafa reynst banvæn. Mælt er með að röntgenmynd af brjósti sé tekin fyrir meðferð til að nota sem grunnviðmið fyrir hugsanlegar breytingar sem verða á lungum eftir meðferð.

Komi fram ný einkenni eða versnun einkenna lungnasjúkdóms (t.d. hósti, mæði) skal tafarlaust fara fram sjúkdómsgreining og sjúklingarnir meðhöndlaðir í samræmi við hana. Meta skal ávinning og áhættu áður en meðferð með bortezomibi er haldið áfram.

Í klínískri rannsókn dóu tveir sjúklingar (af tveimur) úr bráðu andnauðarheilkenni snemma í meðferð þar sem þeir fengu háskammta cytarabin (2 g/m² á sólarhring), sem gefið var með samfelldu innrennsli á 24 klst. samhliða daunorubicini og bortezomibi, við endurkomnu bráðu kyrningahvítblæði, og rannsókninni var hætt. Því er ekki mælt með þessari tilteknu skömmtun samhliða háskammta cytarabini (2 g/m² á sólarhring) sem gefið er með samfelldu innrennsli á 24 klst.

Skert nýrnastarfsemi
Fylgikvillar í nýrum eru tíðir hjá sjúklingum með mergæxli. Fylgjast skal náið með sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi
Bortezomib er umbrotið af lifrarensímum. Útsetning fyrir bortezomibi eykst hjá sjúklingum með í meðallagi mikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi. Meðhöndla skal þessa sjúklinga með minni skömmtum af bortezomibi og fylgjast vel með eiturverkunum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Áhrif á lifur
Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum lifrarbilunar hjá sjúklingum sem fengu bortezomib samhliða öðrum lyfjum og voru með undirliggjandi alvarlega sjúkdóma. Aðrar aukaverkanir á lifur, sem greint hefur verið frá, eru aukning á lifrarensímum, gallrauðadreyri og lifrarbólga. Slíkar breytingar gætu gengið til baka þegar notkun bortezomibs er hætt (sjá kafla 4.8).

Æxlislýsuheilkenni
Vegna þess að bortezomib er frumuskemmandi lyf og getur drepið illkynja plasmafrumur og möttulfrumu eitlaæxlisfrumur hratt, geta fylgikvillar æxlislýsuheilkennis komið fram. Sjúklingar, sem eiga á hættu að fá æxlislýsuheilkenni, eru þeir sem eru með mikla æxlisbyrði fyrir meðferð. Fylgjast þarf vel með þessum sjúklingum og gera viðeigandi ráðstafanir.

Lyf sem notuð eru samhliða
Fylgjast skal vandlega með sjúklingum sem fá bortezomib ásamt öflugum CYP3A4-hemlum. Gæta skal varúðar þegar bortezomib er gefið ásamt hvarfefnum CYP3A4 eða CYP2C19 (sjá kafla 4.5).

Staðfesta skal eðlilega lifrarstarfsemi og gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá blóðsykurslækkandi lyf til inntöku (sjá kafla 4.5).

Möguleg viðbrögð fyrir tilstilli ónæmisfléttna
Greint hefur verið frá sjaldgæfum tilvikum viðbragða sem mögulega voru vegna ónæmisfléttna, t.d. viðbrögðum sem líkjast sermissótt, fjölliðagigt með útbrotum og gauklabólgu með frumufjölgun. Ef alvarleg viðbrögð koma fram skal hætta notkun bortezomibs.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

In vitro rannsóknir benda til þess að bortezomib sé vægur hemill cýtókróm P450 (CYP) ísóensímanna 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4. Á grundvelli þess hve CYP2D6 hefur lítil áhrif (7%) á umbrot bortezomibs er ekki búist við að svipgerð CYP2D6 með lítil umbrot hafi áhrif á heildardreifingu og -brotthvarf (disposition) bortezomibs.

Í rannsókn á lyfjamilliverkunum þar sem metin voru áhrif ketoconazols, öflugs CYP3A4-hemils, á lyfjahvörf bortezomibs (gefið með inndælingu í bláæð), var sýnt fram á 35% meðalaukningu á AUC fyrir bortezomib ($CI_{90\%}$ [1,032 til 1,772]), byggt á gögnum um 12 sjúklinga. Því skal fylgjast vandlega með sjúklingum sem fá bortezomib ásamt öflugum CYP3A4-hemlum (t.d. ketaconazol, ritonavir).

Í rannsókn á lyfjamilliverkunum þar sem metin voru áhrif omeprazols, öflugs CYP2C19-hemils, á lyfjahvörf bortezomibs (gefið með inndælingu í bláæð), var ekki sýnt fram á marktæk áhrif á lyfjahvörf bortezomibs, byggt á gögnum um 17 sjúklinga.

Í rannsókn á lyfjamilliverkunum þar sem metin voru áhrif rifampicins, öflugs CYP3A4-örva, á lyfjahvörf bortezomibs (gefið með inndælingu í bláæð), var sýnt fram á 45% meðallækkun á AUC fyrir bortezomib, byggt á gögnum um 6 sjúklinga. Því er ekki ráðlagt að nota bortezomib samhliða öflugum CYP3A4-örvum (t.d. rifampicin, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital og jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)) þar sem verkunin getur minnkað.

Í sömu rannsókn á lyfjamilliverkunum þar sem metin voru áhrif dexametasons, vægari CYP3A4-örva, á lyfjahvörf bortezomibs (gefið með inndælingu í bláæð), var ekki sýnt fram á marktæk áhrif á lyfjahvörf bortezomibs, byggt á gögnum um 7 sjúklinga.

Í rannsókn á lyfjamilliverkunum, sem er byggð á gögnum um 21 sjúkling, þar sem áhrif melfalans-prednisóns á lyfjahvörf bortezomibs (gefið með inndælingu í bláæð) voru metin, var sýnt fram á 17% hækkun á meðaltali AUC fyrir bortezomib. Þessar upplýsingar eru ekki taldar skipta máli klínískt.

Meðan á klínískum rannsóknum stóð var tilkynnt um sjaldgæf tilvik blóðsykurslækkunar og algeng tilvik blóðsykurshækkunar hjá sykursýkissjúklingum sem fengu blóðsykurslækkandi lyf til inntöku. Sjúklingar á sykursýkislyfjum til inntöku, sem fá meðferð með bortezomibi, geta þurft náið eftirlit með blóðsykursgildum og skammtastillingu sykursýkislyfja.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Getnaðarvarnir fyrir karla og konur
Vegna mögulegra eiturverkana á erfðaefni af völdum bortezomibs (sjá kafla 5.3) þurfa konur sem geta orðið þungaðar að nota örugga getnaðarvörn og forðast þungun meðan á meðferð með Bortezomib Accord stendur og í 8 mánuði eftir að henni lýkur. Karlkyns sjúklingar skulu nota örugga getnaðarvörn og þeim skal ráðlagt að geta ekki börn meðan á notkun Bortezomib Accord stendur og í 5 mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 5.3).

Meðganga
Engar klínískar upplýsingar eru fyrirliggjandi um bortezomib varðandi útsetningu á meðgöngu. Vansköpunaráhrif bortezomibs hafa ekki verið rannsökuð að fullu.

Í rannsóknum, sem ekki voru klínískar, hafði bortezomib engin áhrif á þroska fósturvísa/fóstra í rottum og kanínum við stærstu skammta sem móðirin þoldi. Dýrarannsóknir til að ganga úr skugga um áhrif bortezomibs í fæðingu og á þroska eftir fæðingu voru ekki gerðar (sjá kafla 5.3). Ekki má nota

bortezomib á meðgöngu nema meðferð með bortezomibi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.
Ef bortezomib er notað á meðgöngu eða ef kona verður þunguð meðan hún fær lyfið, skal gera henni kunnugt um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Thalidomíð er þekkt vansköpunarvaldandi virkt efni hjá mönnum sem veldur alvarlegum lífshættulegum fæðingargöllum. Ekki má nota thalidomíð á meðgöngu eða handa konum sem geta orðið þungaðar nema öll skilyrði áætlunarinnar um að koma í veg fyrir þungun („*thalidomide pregnancy prevention*“) séu uppfyllt. Sjúklingar sem fá bortezomib samhliða thalidomíði eiga að fylgja áætluninni fyrir thalidomíð til að koma í veg fyrir þungun. Vísað er í frekari upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir thalidomíð.

Brjóstagjöf
Ekki er þekkt hvort bortezomib skilst út í brjóstamjólk. Vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum af völdum bortezomibs hjá brjóstmylkingum skal hætta brjóstagjöf meðan á meðferð með bortezomibi stendur.

Frjósemi
Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á frjósemi með bortezomibi (sjá kafla 5.3). Vegna mögulegra eiturverkana á erfðaefni af völdum bortezomibs (sjá kafla 5.3) skulu karlkyns sjúklingar leita ráða varðandi varðveislu sæðis og konur sem geta orðið þungaðar skulu fá ráðgjöf varðandi frystingu eggfrumna áður en meðferð er hafin.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Bortezomib getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Bortezomib getur tengst þreytu, mjög algengt; sundli, algengt; yfirliði, sjaldgæft; og réttstöðu-/stöðubundum lágþrýstingi eða þokusýn, algengt. Því verða sjúklingar að sýna aðgæslu við akstur og stjórnun véla og skal ráðleggja þeim að aka ekki eða stjórna vélum ef þeir finna fyrir þessum einkennum (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi
Alvarlegar sjaldgæfar aukaverkanir, sem greint hefur verið frá við notkun bortezomibs, eru m.a. hjartabilun, æxlislýsuheilkenni, lungnaháþrýstingur, afturkræft aftara heilakvillaheilkenni, bráð dreifð lungnaíferð og í mjög sjaldgæfum tilvikum taugakvilli í ósjálfráða taugakerfinu.
Algengustu aukaverkanirnar, sem greint hefur verið frá við notkun bortezomibs, eru ógleði, niðurgangur, hægðatregða, uppköst, þreyta, sótthiti, blóðflagnafæð, blóðleysi, daufkyrningafæð, útlægur taugakvilli (þ.á m. skyntaugakvilli), höfuðverkur, náladofi, minni matarlyst, mæði, útbrot, ristill og vöðvaverkir.

Listi yfir aukaverkanir í töflu
Mergæxli
Rannsakendur töldu eftirtaldar aukaverkanir í töflu 7 hafa a.m.k. hugsanleg eða líkleg orsakatengsl við bortezomib. Þessar aukaverkanir eru byggðar á samantekt upplýsinga um 5.476 sjúklinga, en af þeim voru 3.996 sjúklingar meðhöndlaðir með bortezomibi 1,3 mg/m^2, og eru þær taldar upp í töflu 7.
Í heildina var bortezomib notað til meðferðar við mergæxli hjá 3.974 sjúklingum.

Aukaverkanir eru taldar upp hér að aftan og flokkaðar eftir líffærum og tíðni. Tíðniskilgreiningar: Mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Notuð var útgáfa 14.1 af MedDRA við gerð töflu 7.
Einnig eru meðtaldar aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum en greint hefur verið frá eftir markaðssetningu lyfsins.

Tafla 7: Aukaverkanir hjá sjúklingum með mergæxli sem meðhöndlaðir voru með bortezomibi í klínískum rannsóknum og allar aukaverkanir eftir markaðssetningu, óháð ábendingu[#]

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Ristill (þ.m.t. útbreiddur og í augum), lungnabólga*, herpes simplex*, sveppasýking*
	Sjaldgæfar	Sýking*, bakteríusýkingar*, veirusýkingar*, sýklasótt (þ.m.t. sýklasóttarlost)*, berkjulungnabólga, herpes veirusýking*, heilahimnu- og heilabólga vegna herpes veirusýkingar[#], bakteríur í blóði (þ.m.t. stafýlókokkar), vogrís (hordeolum), inflúensa, húðnetjubólga, sýking sem tengist búnaði, sýking í húð*, sýking í eyra*, stafýlókokkasýking, sýking í tönn*
	Mjög sjaldgæfar	Heilahimnubólga (þ.m.t. vegna bakteríusýkingar), Epstein-Barr veirusýking, kynfæraáblástur, eitlubólga (tonsillitis), stikilbólga (mastoiditis), þreytuheilkenni eftir veirusýkingu
Æxli, góðkynja illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Mjög sjaldgæfar	Illkynja æxli, plasmafrumuhvítblæði (leukaemia plasmacytic), nýrnafrumukrabbamein, fyrirferð, húð-eitilvefjaæxli (mycosis fungoides), góðkynja æxli*
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðflagnafæð*, daufkyrningafæð*, blóðleysi*,
	Algengar	Hvítfrumnafæð*, eitilfrumnafæð*
	Sjaldgæfar	Blóðfrumnafæð*, daufkyrningafæð með hita, blóðstorkukvilli*, hvítfrumnafjölgun*, eitlakvilli, rauðalosblóðleysi[#]
	Mjög sjaldgæfar	Dreifð blóðstorknun (disseminated intravascular coagulation), blóðflagnafjölgun*, heilkenni ofseigju (hyperviscosity syndrome), blóðflagnakvilli sem ekki er nánara skilgreindur, segasmáæðakvilli (þ.m.t. blóðflagnafæðarpurpuri)[#], röskun á blóðmynd sem ekki er nánara skilgreind, blæðingarhneigð, íferð eitilfrumna
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmisbjúgur[#], ofnæmi*
	Mjög sjaldgæfar	Ofnæmislost, mýlildi, teg. III viðbrögð vegna ónæmisfléttna (type III immune complex mediated reaction)
Innkirtlar	Sjaldgæfar	Cushing's heilkenni*, ofvirkni skjaldkirtils*, óviðeigandi seyting þvagstemmuvaka
	Mjög sjaldgæfar	Vanvirkni skjaldkirtils
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Minnkuð matarlyst
	Algengar	Vökvaskortur, blóðkalíumlækkun*, blóðnatríumlækkun*, óeðlileg blóðsykursgildi*, blóðkalsíumlækkun*, ensím óeðlileg*
	Sjaldgæfar	Æxlislýsuheilkenni, vanþrif*, blóðmagnesíumlækkun*, blóðfosfatlækkun*, blóðkalíumhækkun*, blóðkalsíumhækkun*, blóðnatríumhækkun*, óeðlileg gildi þvagsýru*, sykursýki*, vökvasöfnun
	Mjög sjaldgæfar	Blóðmagnesíumhækkun*, blóðsýring, blóðsaltaójafnvægi*, vökvaóhóf, blóðklóríðlækkun*, blóðþurrð, blóðklóríðhækkun*, blóðfosfathækkun*, efnaskiptaröskun, allsherjar B vítamínskortur, B12 vítamínskortur, þvagsýrugigt, aukin matarlyst, óþol fyrir alkóhóli
Geðræn vandamál	Algengar	Lyndisraskanir og -truflanir*, kvíðaröskun*, svefnraskanir og -truflanir*
	Sjaldgæfar	Geðsjúkdómur*, ofskynjun*, geðrof*, ringlun*, eirðarleysi
	Mjög sjaldgæfar	Sjálfsvígshugleiðingar*, aðlögunarröskun, óráð, minnkuð kynhvöt

Taugakerfi	Mjög algengar	Taugakvillar*, útlægur skyntaugakvilli, tilfinningartruflun (dysaesthesia)*, taugaverkur*
	Algengar	Hreyfitaugakvilli*, meðvitundarmissir (þ.m.t. aðsvif), sundl*, bragðskynstruflun*, svefnhöfgi, höfuðverkur*
	Sjaldgæfar	Skjálfti, útlægur skynhreyfitaugakvilli, hreyfingatregða*, truflun á samhæfingar- og jafnvægistjórn litla heila*, minnisleysi (ekki vitglöp)*, heilakvilli*, afturkræft aftara heilakvillaheilkenni#, eiturverkun á taugar, krampasjúkdómar*, verkur eftir ristil, taltruflun*, fótaóeirð, mígreni, settaugarbólga, truflun á athygli, óeðlileg viðbrögð*, truflun á lyktarskyni
	Mjög sjaldgæfar	Heilablæðing*, innankúpublæðing (þ.m.t. innanskúmsblæðing)*, heilabjúgur, skammvinn blóðþurrðarköst, dá, ójafnvægi í ósjálfráða taugakerfinu, taugakvilli í ósjálfráða taugakerfinu, heilalömun (Cranial palsy)*, lömun*,lömunarsnertur*, yfirliðstilfinning, heilastofnsheilkenni, truflanir á blóðflæði til heila, taugarótarskemmd, skynhreyfiofvirkni, þrýstingur á mænu (spinal cord compression), vitsmunaröskun sem ekki er skilgreind nánar, hreyfitruflun, kvilli í taugakerfi sem ekki er skilgreindur nánar, taugarótarbólga (radiculitis), slef, minnkuð vöðvaspenna, heilkenni bráðrar fjöltaugabólgu (Guillain-Barré heilkenni)#, afmýlandi fjöltaugakvilli#
Augu	Algengar	Augnbólga*, óeðlileg sjón*, tárubólga*
	Sjaldgæfar	Augnblæðing*, sýking í augnloki*, augnaþrymill#, hvarmabólga#, augnbólga*, tvísýni, augnþurrkur*, erting í auga*, augnverkur, aukin táramyndun, útferð úr auga
	Mjög sjaldgæfar	Sár á glæru*, útstæð augu (exophthalmos), sjónhimnubólga, sjónsviðseyða, augnkvilli (þ.m.t. í augnloki) sem er ekki nánara skilgreindur, áunnin tárakirtilsbólga, ljósfælni, sjúklingur sé ljósblossa (photopsia), sjóntaugarkvilli#, mismunandi stig sjónskerðingar (allt að blindu)*
Eyru og völundarhús	Algengar	Svimi*
	Sjaldgæfar	Hljóðkvöl (þ.m.t. eyrnasuð)*, heyrnarskerðing (allt að og þ.m.t. heyrnarleysi), óþægindi í eyra*
	Mjög sjaldgæfar	Eyrnablæðing, andartaugarbólga (vestibular neuronitis), eyrnakvilli sem er ekki nánara skilgreindur
Hjarta		
	Sjaldgæfar	Gollurshússþrenging#, hjarta- og öndunarstopp*, hjartatif (þ.m.t. gáttatif), hjartabilun (þ.m.t. vinstri og hægri slegilsbilun)*, hjartsláttaróregla*, hraðsláttur*, hjartsláttarónot, hjartaöng, gollurshússbólga (þ.m.t. gollurshússvökvi)*, hjartavöðvakvilli*, vanstarfsemi slegils*, hægsláttur
	Mjög sjaldgæfar	Gáttaflökt, hjartadrep*, gátta-slegla rof*, hjarta- og æðasjúkdómur (þ.m.t. hjartalost), Torsade de pointes, hvikul hjartaöng, hjartalokukvillar*, kransæðabilun, sínusstöðvun (sinus arrest)
Æðar	Algengar	Lágþrýstingur*, stöðubundinn lágþrýstingur, háþrýstingur*
	Sjaldgæfar	Heilaslag#, djúpbláæðasegi*, blæðing*, segabláæðabólga (þ.m.t. yfirborðsbláæðabólga), blóðrásarbilun (þ.m.t. lost vegna minnkaðs blóðmagns), bláæðarbólga, andlitsroði*, margúll (þ.m.t. við nýra)*, lélegt blóðflæði í útlimum*, æðabólga, blóðsókn (þ.m.t. blóðsókn í auga (ocular hyperaemia))*
	Mjög sjaldgæfar	Útlægt segarek, sogæðabjúgur, fölvi, roði og verkir í útlimum (erythromelalgia), æðavíkkun, mislitun sem tengist bláæðum, skert blóðflæði í bláæðum
	Algengar	Mæði*, blóðnasir, sýking í efri/neðri öndunarvegi*, hósti*

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Sjaldgæfar	Lungnasegarek, fleiðruvökvi, lungnabjúgur (þ.m.t. bráður), blæðing í lungnablöðrum[#], berkjukrampi, langvinn lungnateppa*, súrefnisskortur í blóði*, teppa í öndunarvegi*, súrefnisskortur, brjósthimnubólga*, hiksti, nefrennsli, raddtruflun, hvæsandi öndun
	Mjög sjaldgæfar	Öndunarbilun, heilkenni bráðrar andnauðar, öndunarstopp, loftbrjóst, samfall á lunga, lungnaháþrýstingur, blóðhósti, oföndun, leguandköf, lungnabólga, öndunarlýting (respiratory alkalosis), hröð öndun, bandvefsmyndun í lungum, berkjukvillar*, koltvísýringslækkun*, millivefslungnasjúkdómur, íferð í lunga, herpingur í koki, þurrkur í kverkum, aukin slímmyndun í efri öndunarvegi, erting í kverkum, hóstaheilkenni í efri öndunarvegi
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði og uppköst*, niðurgangur*, hægðatregða
	Algengar	Blæðing í meltingarvegi (þ.m.t. í slímhúð)*, meltingartruflanir, munnbólga*, þaninn kviður, verkur í munnkoki*, kviðverkur (þ.m.t. verkur í meltingarvegi og milta)*, kvilli í munni*, vindgangur
	Sjaldgæfar	Brisbólga (þ.m.t. langvinn)*, blóðuppköst, þroti á vörum*, teppa í meltingarvegi (þ.m.t. teppa í mjógirni, garnastífla)*, óþægindi í kvið, sáramyndun í munni*, garnabólga*, magabólga*, tannholdsblæðing, vélindabakflæðissjúkdómur*, ristilbólga (þ.m.t. vegna clostridium difficile)*, blóðþurrðarristilbólga[#], bólga í meltingarvegi*, kyngingartregða, heilkenni ristilertingar, sjúkdómur í meltingarvegi sem ekki er nánar skilgreindur, skán á tungu, röskun á maga- og þarmahreyfingum*, munnvatnskirtilskvilli*
	Mjög sjaldgæfar	Bráð brisbólga, lífhimnubólga*, bjúgur á tungu*, kviðarholsvökvi, vélindabólga, varabólga, hægðaleki, spennuleysi í hringvöðva endaþarms, hægðaköggull*, sáramyndun og rof í meltingarfærum*, ofholdgun tannholds, risaristill, útferð frá endaþarmi, blöðrumyndun í munnkoki*, verkur í vör, tannholdsbólga, sprungur við endaþarmsop, breyting á hægðavenjum, verkur í endaþarmi, óeðlilegar hægðir
Lifur og gall	Algengar	Óeðlileg gildi lifrarensíma*
	Sjaldgæfar	Eiturverkun á lifur (þ.m.t. röskun á lifrarstarfsemi), lifrarbólga*, gallteppa
	Mjög sjaldgæfar	Lifrarbilun, lifrarstækkun, Budd-Chiari heilkenni, lifrarbólga af völdum cytomegaloveiru, lifrarblæðing, gallsteinar
Húð og undirhúð	Algengar	Útbrot*, kláði*, roði, húðþurrkur
	Sjaldgæfar	Regnbogaroðasótt, ofsakláði, bráður daufkyrningahúðsjúkdómur með hita (acute febrile neutrophilic dermatosis), eitrunarútþot, eitrunardrep í húðþekju[#], Stevens-Johnson heilkenni[#], húðbólga*, breyting á hári*, depilblæðingar, flekkblæðingar, sár á húð, purpuri, massi í húð*, psoriasis, ofsvitnun, næturtsviti, legusár[#], þrymlabólur*, blöðrur*, röskun á húðlit*
	Mjög sjaldgæfar	Húðviðbrögð, Jessner's eitilfrumuíferð, handa- og fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome), blæðing undir húð, marmarahúð (livedo reticularis), hersli í húð, nabbar, ljósnæmisviðbrögð, flasa, kaldur sviti, húðkvilli sem er ekki nánar skilgreindur, blóðríkisroði, húðsár, naglakvilli
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Verkir í stoðkerfi*
	Algengar	Vöðvakrampar*, verkur í útlim, vöðvaslappleiki

	Sjaldgæfar	Vöðvakippir, liðbólga, liðagigt*, stirðleiki í liðum, vöðvakvillar*, þyngslatilfinning
	Mjög sjaldgæfar	Rákvöðvalýsa, heilkenni kjálkaliðsröskunar, fistill, vökvi í lið, verkur í kjálka, beinkvilli, sýkingar og bólgur í stoðkerfi og bandvef*, hálahimnubelgur (synovial cyst)
Nýru og þvagfæri	Algengar	Skert nýrnastarfsemi*
	Sjaldgæfar	Bráð nýrnabilun, langvinn nýrnabilun*, þvagfærasýking*, einkenni frá þvagfærum*, blóð í þvagi*, þvagteppa, röskun á þvaglátum*, prótein í þvagi, blóðniturhækkun (azotaemia), þvagþurrð*, óeðlilega tíð þvaglát
	Mjög sjaldgæfar	Erting í þvagblöðru
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar	Blæðing frá leggöngum, verkur í kynfærum*, ristruflun
	Mjög sjaldgæfar	Kvilli í eistum*, blöðruhálskirtilsbólga, brjóstakvilli hjá konum, viðkvæmni í eistalyppum, eistalyppubólga, verkur í grindarholi, sáramyndun á sköpum
Meðfætt og fjölskyldubundið/ arfgengt ástand	Mjög sjaldgæfar	Vanmyndun frumna, vansköpun á meltingarvegi, hreisturhúð
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Hiti*, þreyta, þróttleysi
	Algengar	Bjúgur (þ.m.t. útlægur), hrollur, verkur*, lasleiki*
	Sjaldgæfar	Versnun almenns líkamlegs heilsufars*, bjúgur í andliti*, viðbrögð á stungustað*, slímhúðarkvilli*, brjóstverkur, truflun á göngulagi, kuldatilfinning, lyfið berst út fyrir æð*, fylgikvillar sem tengjast æðalegg*, breyting á þorsta*, óþægindi fyrir brjósti, tilfinning um breytingu á líkamshita*, verkur á stungustað*
	Mjög sjaldgæfar	Dauði (þ.m.t. skyndidauði), fjöllíffærabilun, blæðing á stungustað*, kviðslit (þ.m.t. þindarslit)*, truflun á gróanda*, bólga, bláæðabólga á stungustað*, viðkvæmni, sár, skapstyggð, brjóstverkur sem ekki stafar frá hjarta, verkur við æðalegg, tilfinning um að aðskotahlutur sé til staðar
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Þyngdartap
	Sjaldgæfar	Bilirúbínhækkun í blóði*, óeðlilegar niðurstöður mælinga á próteini*, þyngdaraukning, óeðlilegar niðurstöður blóðrannsókna*, hækkun á CRP (C-reactive protein)
	Mjög sjaldgæfar	Óeðlilegar niðurstöður mælinga á blóðgösum*, óeðlilegt hjartalínurit (þ.m.t. lenging QT-bils)*, INR gildi (international normalised ratio) óeðlilegt*, lækkað sýrustig í maga, aukin samloðun blóðflagna, troponin I hækkun, veirur og mótefni greinast*, óeðlilegar niðurstöður þvagrannsóknar*
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Sjaldgæfar	Fall, mar
	Mjög sjaldgæfar	Viðbrögð við blóðgjöf, beinbrot*, stífleiki*, áverkar í andliti, liðáverkar*, bruni, svöðusár, verkur vegna aðgerðar, skaði vegna geislunar*
Skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir	Mjög sjaldgæfar	Virkjun stórátfrumna

* Á við um heiti þar sem fleiri en eitt heiti samkvæmt MedDRA flokkun er meðtalið

\# Tilkynningar eftir markaðssetningu, óháð ábendingu

Möttulfrumu eitlaæxli

Öryggi bortezomibs hjá 240 sjúklingum með möttulfrumu eitlaæxli (MCL) sem fengu bortezomib 1,3 mg/m^2 í samsettri meðferð með rituximabi, cyclophosphamíði, doxorubicini og prednisóni (BzR -CAP) samanborið við 242 sjúklinga sem fengu meðferð með rituximabi, cyclophosphamíði, doxorubicini, vincristini og prednisóni [R-CHOP] var tiltölulega sambærilegt við það sem sést hjá sjúklingum með mergæxli en helsta muninum er lýst hér á eftir. Viðbótar aukaverkanir sem komu

fram og voru tengdar við notkun samsettrar meðferðar (BzR-CAP) voru lifrarbólgu B sýking (< 1%) og hjartavöðvablóðþurrð (1,3%). Svipuð tíðni þessara aukaverkana í báðum meðferðarhópum bendir til þess að aukaverkanirnar séu ekki eingöngu rekjanlegar til bortezomibs. Merkjanlegur munur hjá MCL sjúklingunum samanborið við sjúklinga í rannsóknunum á mergæxli var ≥ 5% hærri tíðni aukaverkana á blóðmynd (daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, blóðleysi, eitilfrumnafæð), útlægs skyntaugakvilla, háþrýstings, hita, lungnabólgu, munnbólgu og breytinga á hári.
Aukaverkanir sem greindust með tíðni ≥ 1%, sambærilega eða hærri tíðni í BzR-CAP hópnum og með að minnsta kosti hugsanleg eða líkleg orsaktengsl við lyfjasamsetningu BzR-CAP hópsins eru taldar upp í töflu 8 hér á eftir. Einnig eru meðtaldar aukaverkanir sem komu fram í BzR-CAP hópnum og rannsakendur töldu að hefðu að minnsta kosti hugsanleg eða líkleg orsaktengsl við bortezomib út frá eldri gögnum í rannsóknunum á mergæxli.

Aukaverkanir eru taldar upp hér að aftan og flokkaðar eftir líffærum og tíðni. Tíðniskilgreiningar: Mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Notuð var útgáfa 16 af MedDRA við gerð töflu 8.

Tafla 8: Aukaverkanir hjá sjúklingum með möttulfrumu eitlaæxli sem fengu meðferð með BzR-CAP í klínískri rannsókn

Líffæraflokkur	**Tíðni**	**Aukaverkun**
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Lungnabólga*
	Algengar	Sýklasótt (þ.m.t. sýklasóttarlost) *, ristill (þ.m.t. útbreiddur og í augum), herpes veirusýking*, bakteríusýkingar*, sýking í efri/neðri öndunarvegi*, sveppasýking*, herpes simplex*
	Sjaldgæfar	Lifrarbólgu B sýking*, berkjulungnabólga
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðflagnafæð*, daufkyrningafæð með hita, daufkyrningafæð*, hvítfrumnafæð*, blóðleysi*, eitilfrumnafæð*
	Sjaldgæfar	Blóðfrumnafæð*
Ónæmiskerfi	Algengar	Ofnæmi*
	Sjaldgæfar	Ofnæmisviðbrögð
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Minnkuð matarlyst
	Algengar	Blóðkalíumlækkun*, óeðlileg blóðsykursgildi*, blóðnatríumlækkun*, sykursýki*, vökvasöfnun
	Sjaldgæfar	Æxlislýsuheilkenni
Geðræn vandamál	Algengar	Svefnraskanir og -truflanir*
Taugakerfi	Mjög algengar	Útlægur skyntaugakvilli, tilfinningatruflun (dysaesthesia)*, taugaverkur*
	Algengar	Taugakvillar*, hreyfitaugakvilli*, meðvitundarmissir (þ.m.t. aðsvif), heilakvilli*, útlægur skynhreyfitaugakvilli, sundl*, bragðskynstruflun*, taugakvilli í ósjálfráða taugakerfinu
	Sjaldgæfar	Ójafnvægi í ósjálfráða taugakerfinu
Augu	Algengar	Óeðlileg sjón*
Eyru og völundarhús	Algengar	Hljóðkvöl (þ.m.t. eyrnasuð)*
	Sjaldgæfar	Svimi*, heyrnarskerðing (allt að og þ.m.t. heyrnarleysi)
Hjarta	Algengar	Hjartatif (þ.m.t. gáttatif), hjartsláttaróregla*, hjartabilun (þ.m.t. vinstri og hægri slegilsbilun)*, hjartavöðvablóðþurrð, vanstarfsemi slegils*
	Sjaldgæfar	Hjarta- og æðasjúkdómur (þ.m.t. hjartalost)
Æðar	Algengar	Háþrýstingur*, lágþrýstingur*, stöðubundinn lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmætti	Algengar	Mæði*, hósti*, hiksti
	Sjaldgæfar	Heilkenni bráðrar andnauðar, lungnasegarek, lungnabólga, lungnaháþrýstingur, lungnabjúgur (þ.m.t. bráður)
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði og uppköst*, niðurgangur*, munnbólga*, hægðatregða

	Algengar	Blæðing í meltingarvegi (þ.m.t. í slímhúð)*, þaninn kviður, meltingartruflanir, verkur í munnkoki*, magabólga*, sáramyndun í munni*, óþægindi í kvið, kyngingartregða, bólga í meltingarvegi*, kviðverkur (þ.m.t. verkur í meltingarvegi og milta)*, kvilli í munni*
	Sjaldgæfar	Ristilbólga (þ.m.t. vegna clostridium difficile)*
Lifur og gall	Algengar	Eiturverkun á lifur (þ.m.t. röskun á lifrarstarfsemi)
	Sjaldgæfar	Lifrarbilun
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Breyting á hári*
	Algengar	Kláði*, húðbólga*, útbrot*
Stoðkerfi og bandvefur	Algengar	Vöðvakrampar*, verkir í stoðkerfi*, verkur í útlim
Nýru og þvagfæri	Algengar	Þvagfærasýking*
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Hiti*, þreyta, þróttleysi
	Algengar	Bjúgur (þ.m.t. útlægur), hrollur, viðbrögð á stungustað*, lasleiki*
Rannsókna-niðurstöður	Algengar	Bilirúbínhækkun í blóði*, óeðlilegar niðurstöður mælinga á próteini*, þyngdartap, þyngdaraukning

* Á við um heiti þar sem fleiri en eitt heiti samkvæmt MedDRA flokkun er meðtalið.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Endurvirkjun herpes zoster-veiru
Mergæxli
Í Bz+M+P meðferðarhópnum fengu 26% sjúklinga fyrirbyggjandi meðferð með veirulyfjum. Tíðni *herpes zoster* hjá sjúklingum í Bz+M+P meðferðarhópnum var 17% hjá sjúklingum, sem fengu ekki fyrirbyggjandi meðferð með veirulyfjum, samanborið við 3% hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með veirulyfjum.

Möttulfrumu eitlaæxli
Fyrirbyggjandi meðferð með veirulyfjum var gefin 137 af 240 sjúklingum (57%) í BzR-CAP hópnum. Tíðni ristils í BzR-CAP-hópnum var 10,7% hjá sjúklingum sem ekki fengu fyrirbyggjandi meðferð með veirulyfjum samanborið við 3,6% hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með veiurlyfjum (sjá kafla 4.4).

Lifrarbólgu B veirusýking og endurvirkjun veirunnar
Möttulfrumu eitlaæxli
Lifrarbólgu B veirusýkingar sem leiddu til dauða komu fram hjá 0,8% (n=2) sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk ekki bortezomib (rituximab, cyclophosphamíð, doxorubicin, vincristin og prednisón; R-CHOP) og 0,4% (n=1) sjúklinga sem fengu bortezomib í samsettri meðferð með rituximabi, cyclophosphamíði, doxorubicini og prednisóni (BzR-CAP). Heildartíðni lifrarbólgu B sýkinga var sambærileg hjá sjúklingum sem fengu meðferð með BzR-CAP og sjúklingum sem fengu meðferð með R-CHOP (0,8% samanborið við 1,2%, talið í sömu röð).

Útlægur taugakvilli við samsetta meðferð
Mergæxli
Í rannsóknum þar sem bortezomib var gefið sem innleiðslumeðferð ásamt dexametasoni (rannsókn IFM-2005-01), og dexametasoni-thalidomíði (rannsókn MMY-3010), var tíðni útlægs taugakvilla við samsetta meðferð eins og fram kemur í töflunni hér fyrir neðan:

Tafla 9: Tíðni útlægs taugakvilla meðan á innnleiðslumeðferð stóð, eftir stigi eiturverkana og stöðvun meðferðar vegna útlægs taugakvilla

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BzDx (N=239)	TDx (N=126)	BzTDx (N=130)
Tíðni PN (%)				

PN af öllum stigum	3	15	12	45
≥ stig 2 PN	1	10	2	31
≥ stig 3 PN	< 1	5	0	5
Stöðvun meðferðar vegna PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx=vincristin, doxorubicin, dexametason; BzDx= bortezomib, dexametason; TDx=thalidomíð, dexametason; BzTDx= bortezomib, thalidomíð, dexametason; PN=útlægur taugakvilli
Athugið: Útlægur taugakvilli fól í sér valin sjúkdómsheiti sem voru: útlægur taugakvilli, útlægur hreyfitaugakvilli, útlægur skyntaugakvilli og fjöltaugakvilli.

Möttulfrumu eitlaæxli
Í rannsókn LYM-3002, þar sem bortezomib var gefið ásamt rituximabi, cyclophosphamíði, doxorubicini og prednisóni (R-CAP), kemur tíðni útlægs taugakvilla við samsetta meðferð fram í töflunni hér á eftir:

Tafla 10: Tíðni útlægs taugakvilla í rannsókn LYM-3002 eftir stigi eiturverkana og stöðvun meðferðar vegna útlægs taugakvilla

	BzR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Tíðni PN (%)		
PN af öllum stigum	30	29
≥ stig 2 PN	18	9
≥ stig 3 PN	8	4
Stöðvun meðferðar vegna PN (%)	2	< 1

BzR-CAP=bortezomib, rituximab, cyclophosphamíð, doxorubicin og prednisón; R-CHOP= rituximab, cyclophosphamíð, doxorubicin, vincristin og prednisón; PN=útlægur taugakvilli
Útlægur taugakvilli fól í sér valin sjúkdómsheiti sem voru: útlægur skyntaugakvilli, útlægur taugakvilli, útlægur hreyfitaugakvilli og útlægur skynhreyfitaugakvilli.

Aldraðir sjúklingar með möttulfrumu eitlaæxli
42,9% sjúklinga í BzR-CAP hópnum var á aldrinum 65-74 ára og 10,4% var ≥ 75 ára. Þó að sjúklingar sem voru ≥ 75 ára þoldu verr bæði BzR-CAP og R-CHOP, var tíðni alvarlegra aukaverkana í BzR-CAP hópnum 68% samanborið við 42% í R-CHOP hópnum.

Eftirtektarverður munur á öryggi bortezomibs þegar það var gefið undir húð samanborið við í bláæð sem einlyfjameðferð
Hjá sjúklingum í III. stigs rannsókninni sem fengu bortezomib undir húð, samanborið við þá sem fengu lyfið í bláæð, var heildartíðni meðferðartengdra aukaverkana, sem voru af 3. stigi eða hærra stigi eiturverkana, 13% lægri og tíðni stöðvunar bortezomib meðferðar var 5% lægri. Heildartíðni niðurgangs, verkja í meltingarvegi og kvið, þróttleysisástands, sýkinga í efri öndunarvegi og úttaugakvilla var 12-15% lægri í hópnum sem fékk lyfið undir húð samanborið við hópinn sem fékk það í bláæð. Auk þess var tíðni 3. stigs eða hærra stigs úttaugakvilla 10% lægri og tíðni stöðvunar meðferðar vegna úttaugakvilla var 8% lægri í hópnum sem fékk lyfið undir húð samanborið við hópinn sem fékk það í bláæð.

Greint var frá staðbundnum aukaverkunum hjá 6% sjúklinga sem fengu lyfið undir húð, oftast roða. Að miðgildi 6 dagar liðu þangað til bati náðist, breyta þurfti skammti hjá tveimur sjúklingum. Tveir (1%) sjúklingar fengu slæm viðbrögð; 1 tilvik kláða og 1 tilvik roða.

Tíðni dauða á meðan meðferð stóð var 5% í meðferðarhópnum sem fékk lyfið undir húð og 7% í meðferðarhópnum sem fékk lyfið í bláæð. Tíðni dauða vegna „ágengi sjúkdóms“ var 18% í hópnum sem fékk lyfið undir húð og 9% í hópnum sem fékk lyfið í bláæð.

Endurmeðferð hjá sjúklingum við endurkomu mergæxlis
Í rannsókn þar sem 130 sjúklingum var gefin endurmeðferð með bortezomibi við endurkomu mergæxlis, sem höfðu áður svarað að minnsta kosti að hluta til meðferð sem innihélt bortezomib, voru algengustu aukaverkanirnar af öllum alvarleikastigum sem komu fram hjá a.m.k. 25% sjúklinga blóðflagnafæð (55%), taugakvilli (40%), blóðleysi (37%), niðurgangur (35%) og hægðatregða (28%).

Útlægur taugakvilli af öllum alvarleikastigum kom fram hjá 40% sjúklinga og útlægur taugakvilli ≥ stig 3 kom fram hjá 8,5% sjúklinga.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Hjá sjúklingum hefur ofskömmtun, sem er meiri en tvöfaldur ráðlagður skammtur, verið tengd við bráð einkenni lágþrýstings og blóðflagnafæð sem leitt hefur til dauðsfalla. Upplýsingar um forklínískar lyfjafræðilegar rannsóknir á öryggi fyrir hjarta má finna í kafla 5.3.

Ekkert þekkt sértækt mótefni er til við ofskömmtun bortezomibs. Komi til ofskömmtunar skal fylgjast með lífsmörkum og veita viðeigandi stuðning til að viðhalda blóðþrýstingi (svo sem vökva, blóðþrýstingshækkandi lyf og/eða lyf sem breyta samdráttarkrafti hjartans) og líkamshita (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishemjandi lyf, önnur æxlishemjandi lyf, ATC flokkur: L01XG01.

Verkunarháttur
Bortezomib er próteasómhemill. Það er sérstaklega hannað til að hamla chymotrypsin-líkri virkni 26S-próteasómsins í frumum spendýra. 26S-próteasómið er stór próteinflétta sem brýtur niður ubiquitin-merkt prótein. Ubiquitin-próteasóm ferlið gegnir mikilvægu hlutverki í stjórnun endurnýjunar sértækra próteina og viðheldur þannig jafnvægi innan frumna. Hömlun á 26S-próteasóminu kemur í veg fyrir próteinsundrun sem stefnt var að og hefur áhrif á margþátta keðjuverkun boða innan frumunnar, sem að lokum veldur dauða krabbameinsfrumu.

Bortezomib er afar sértækt fyrir próteasómið. Við 10 µM þéttni hamlar bortezomib ekki neinum af þeim fjölda viðtaka og próteasa, sem rannsakaðir voru við kembileit, og er meira en 1.500 sinnum sértækara fyrir próteasómið en fyrir næsta markensím. Lyfjahvörf próteasómhömlunar voru metin *in vitro* og reyndist bortezomib klofna frá próteasóminu á helmingunartíma sem nam 20 mínútum, sem sýnir að próteasómhömlun fyrir tilstilli bortezomibs gengur til baka.

Próteasómhömlun fyrir tilstilli bortezomibs hefur margvísleg áhrif á krabbameinsfrumur, þar á meðal, en ekki eingöngu, með því að breyta stýripróteinum sem stjórna framvindu frumuferils og nuclear factor kappa B (NF kB) örvun. Hömlun próteasómsins veldur stöðvun á frumuferli og stýrðum frumudauða. NF-kB er umritunarþáttur sem þarf að virkja til margra þátta æxlismyndunar, að meðtöldum frumuvexti og lifun, æðamyndun, frumumilliverkunum og meinvörpum. Í mergæxlum hefur bortezomib áhrif á hæfni mergæxlisfrumna til að milliverka við nánasta umhverfi beinmergs.

Í rannsóknum hefur verið sýnt fram á að bortezomib er frumuskemmandi fyrir margs konar krabbameinsfrumugerðir og að krabbameinsfrumur eru viðkvæmari fyrir áhrifum stýrðs frumudauða próteasómhömlunar en eðlilegar frumur. Bortezomib dregur úr æxlisvexti *in vivo* í mörgum forklínískum æxlislíkönum, þar á meðal mergæxli.

Gögn úr *in vitro* og *ex vivo* líkönum og dýralíkönum með bortezomibi benda til þess að það auki sérhæfingu og virkni beinkímfrumna og hemji starfsemi beinætufrumna. Þessi áhrif hafa komið fram hjá sjúklingum með mergæxli sem einnig hafa langt genginn beineyðingarsjúkdóm og eru meðhöndlaðir með bortezomibi.

Klínísk verkun hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað mergæxli
Framsýn, alþjóðleg, slembiröðuð (1:1), opin, III. stigs klínísk rannsókn (MMY-3002 VISTA) á 682 sjúklingum var framkvæmd til að ákvarða hvort bortezomib (1,3 mg/m^2 gefin með inndælingu í bláæð) ásamt melfalani (9 mg/m^2) og prednisóni (60 mg/m^2) leiddi til hægari framrásar sjúkdóms samanborið við melfalan (9 mg/m^2) og prednisón (60 mg/m^2) hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað mergæxli. Meðferð var gefin að hámarki í 9 meðferðarlotur (um það bil 54 vikur) og var hætt snemma ef um var að ræða versnun sjúkdóms eða óásættanlegar eiturverkanir. Miðgildi aldurs sjúklinganna í rannsókninni var 71 ár, 50% voru karlar, 88% af hvíta kynstofninum og miðgildi skors samkvæmt Karnofsky mælikvarða á færni var 80. Sjúklingar sem voru með IgG/IgA/léttkeðju mergæxli í 63%/25%/8%/ tilvika, miðgildi blóðrauða var 105 g/l og miðgildi blóðflagnafjölda 221,5 x 10^9/l. Svipað hlutfall sjúklinga var með kreatínínúthreinsun ≤ 30 ml/mín. (3% í hvorum armi).
Þegar greining var gerð fyrir áður ákvarðað tímabil (pre-specified interim analysis) var fyrsta endapunkti, tíma að framrás sjúkdóms, náð og sjúklingum í M+P hópnum var boðin Bz+M+P meðferð. Miðgildi eftirfylgni var 16,3 mánuðir. Lokauppfærsla greiningar á lifun var gerð með 60,1 mánaðar miðgildi tímalengdar eftirfylgni. Sýnt var fram á að lifun var tölfræðilega marktækt hagstæðari hjá Bz+M+P meðferðarhópnum (áhættuhlutfall=0,695; p=0,00043) þrátt fyrir síðari meðferðir, þ.á m. meðferðaráætlanir byggðar á bortezomibi. Miðgildi lifunar í Bz+M+P meðferðarhópnum var 56,4 mánuðir samanborið við 43,1 mánuðir í M+P meðferðarhópnum. Virkniniðurstöður er að finna í töflu 11:

Tafla 11: Virkniniðurstöður eftir lokauppfærslu með tilliti til lifunar í VISTA-rannsókninni

Endapunktur virkni	**Bz+M+P n=344**	**M+P n=338**
Tími að framrás sjúkdóms Tilfelli n (%)	101 (29)	152 (45)
Miðgildi[a] (95% CI)	20,7 mán. (17,6; 24,7)	15,0 mán. (14,1; 17,9)
Áhættuhlutfall[b] (95% CI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-gildi[c]	0,000002	
Lifun án framrásar sjúkdóms Tilfelli n (%)	135 (39)	190 (56)
Miðgildi[a] (95% CI)	18,3 mán. (16,6; 21,7)	14,0 mán. (11,1; 15,0)
Áhættuhlutfall[b] (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-gildi[c]	0,00001	
Heildarlifun* Tilfelli (dauði) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Miðgildi[a] (95% CI)	56,4 mán. (52,8; 60,9)	43,1 mán. (35,3; 48,3)
Áhættuhlutfall[b] (95% CI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p- gildi[c]	0,00043	
Svarhlutfall þýði[e] n=668	n=337	n=331
CR[f] n (%)	102 (30)	12 (4)
PR [f] n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR[f] n (%)	238 (71)	115 (35)
p-gildi[d]	<10-^{10}	
Lækkun M-próteina í sermi þýði[g] n=667	n=336	n=331
≥90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Tími að fyrstu svörun í CR + PR		

Miðgildi	1,4 mán.	4,2 mán.
Miðgildi svörunarlengdar		
CR[f]	24,0 mán.	12,8 mán.
CR+PR[f]	19,9 mán.	13,1 mán.
Tími að næstu meðferð Tilfelli n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Miðgildi[a] (95% CI)	27,0 mán. (24,7, 31,1)	19,2 mán. (17,0; 21,0)
Áhættuhlutfall[b] (95% CI)	0,557 (0,462; 0,671)	
p-gildi[c]	<0,000001	

[a] Kaplan-Meier mat

[b] Mat á áhættuhlutfalli er byggt á Cox-hlutfallalíkani þar sem leiðrétt er fyrir lagskiptandi þáttum: β_2-míkróglóbúlín, albúmín og svæði. Áhættuhlutfall minna en 1 gefur til kynna yfirburði VMP

[c] Reiknað p-gildi byggt á lagskiptu log-rank prófi þar sem leiðrétt er fyrir lagskiptandi þáttum: β_2-míkróglóbúlín, albúmín og svæði

[d] p-gildi fyrir svarhlutfall (CR+PR) fengið með Cochran Mantel-Haenszel kí-kvaðrat prófi þar sem leiðrétt er fyrir lagskiptandi þáttum

[e] Svörunarþýði nær yfir sjúklinga sem höfðu mælanlegan sjúkdóm í upphafi

[f] CR = fullnaðarsvörun (complete response), PR = hlutasvörun (partial response). EBMT viðmið

[g] Allir slembiraðaðir sjúklingar með seytingarsjúkdóm

* Uppfærð lifun byggð á miðgildi tímalengdar eftirfylgni sem var 60,1 mánuðir

mán.: mánuðir

CI = öryggisbil (confidence interval)

Sjúklingar sem hentar ígræðsla stofnfrumna

Tvær slembaðar, opnar, fjölsetra III. stigs rannsóknir (IFM-2005-01, MMY-3010) voru gerðar til að sýna fram á öryggi og verkun bortezomibs í tveggja og þriggja lyfja samsetningum með öðrum krabbameinslyfjum, sem innleiðslumeðferð fyrir ígræðslu stofnfrumna hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað mergæxli.

Í rannsókn IFM-2005-01 var bortezomib í samsettri meðferð með dexametasoni [BzDx, n=240] borið saman við meðferð með vincristini- doxorubicini-dexametasoni [BzDx, n=242]. Sjúklingarnir í BzDx hópnum fengu fjórar 21 dags meðferðarlotur, sem hver fyrir sig samanstóð af bortezomibi (1,3 mg/m^2 gefið í bláæð tvisvar í viku á 1., 4., 8. og 11. degi) og dexametasoni til inntöku (40 mg/dag á 1. til 4. dags og 9. til 12. dags, í 1. og 2. lotu, og á 1. til 4. dags í 3. og 4. lotu).
Samgena stofnfrumuígræðsla var gerð hjá 198 (82%) sjúklingum í VDDx hópnum og 208 (87%) sjúklingum í BzDx hópnum. Meirihluti sjúklinganna gekkst undir eina staka ígræðslu. Lýðfræðilegar breytur og sjúkdómsbreytur við grunnlínu voru svipaðar í meðferðarhópunum. Miðgildi aldurs sjúklinganna í rannsókninni var 57 ár, 55% voru karlar og 48% sjúklinganna voru frumuerfðafræðilega séð í mikilli áhættu. Miðgildi meðferðartíma var 13 vikur í VDDx hópnum og 11 vikur í BzDx hópnum. Miðgildi fjölda meðferðarlota í báðum hópunum var 4 lotur.
Aðalendapunktur verkunar var svarhlutfall eftir innleiðslu (CR+nCR). Tölfræðilega marktækur munur á CR+nCR kom fram sem var í hag hópnum sem fékk samsetta meðferð með bortezomibi ásamt dexametasoni. Aukaendapunkar verkunar voru m.a. svarhlutföll eftir innleiðslu (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun. Helstu niðurstöður varðandi verkun er að finna í töflu 12.

Tafla 12: Niðurstöður varðandi verkun í rannsókn IFM-2005-01

Endapunktar	**BzDx**	**VDDx**	**OR; 95% CI; P-gildi[a]**
IFM-2005-01	N=240 (ITT sjúklinga-hópur)	N=242 (ITT sjúklinga-hópur)	
Svarhlutfall (eftir innleiðslu) *CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	 14,6 (10,4; 19,7) 77,1 (71,2; 82,2)	 6,2 (3,5; 10,0) 60,7 (54,3, 66,9)	 2,58 (1,37; 4,85); 0,003 2,18 (1,46; 3,24); < 0,001

Svarhlutfall (eftir ígræðslu)[b] CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	 37,5 (31,4; 44,0) 79,6 (73,9; 84,5)	 23,1 (18,0; 29,0) 74,4 (68,4; 79,8)	 1,98 (1,33; 2,95); 0,001 1,34 (0,87; 2,05); 0,179

CI=öryggisbil; CR=fullnaðarsvörun; nCR=nálægt fullnaðarsvörun; ITT=sem á að meðhöndla (intent to treat); Bz= bortezomib; BzDx= bortezomib, dexametason; VDDx=vincristin, doxorubicin, dexametason; VGPR=mjög góð hlutasvörun; PR=hlutasvörun; OR=líkindahlutfall

[*] Aðalendapunktur

[a] OR fyrir svörunarhlutföll byggt á Mantel-Haenszel áætlun á almennu líkindahlutfalli fyrir lagskiptar töflur; p-gildi fengin með Cochran Mantel-Haenszel prófi.

[b] Vísar til svarhlutfalls eftir aðra ígræðslu hjá sjúklingum sem fengu aðra ígræðslu (42/240 [18%] í BzDx hópnum og 52/242 [21%] í VDDx hópnum).

Athugið: OR > 1 bendir til þess að innleiðslumeðferð með Bz sé hagstæðari.

Í rannsókn MMY-3010 var gerður samanburður á samsettri innleiðslumeðferð með bortezomibi ásamt thalidomíði og dexametasoni [BzTDx, n=130] og meðferð með thalidomíði-dexametasoni [TDx, n=127]. Sjúklingarnir í BzTDx hópnum fengu sex 4-vikna meðferðarlotur, sem hver fyrir sig samanstóð af bortezomibi (1,3 mg/m^2 gefið tvisvar í viku á 1., 4., 8. og 11. degi, með 17 daga hvíldartímabili frá 12. degi til 28. dags), dexametasoni (40 mg til inntöku á 1. til 4. dags og 8. til 11. dags) og thalidomíði (til inntöku 50 mg daglega á 1.-14. dags, skammtahækkun í 100 mg á 15.-28. dags og eftir það í 200 mg daglega).
Ein stök samgena stofnfrumuígræðsla var gerð hjá 105 (81%) sjúklingum í BzTDx hópnum og 78 (61%) sjúklingum í TDx hópnum. Lýðfræðilegar breytur og sjúkdómsbreytur við grunnlínu voru svipaðar í meðferðarhópunum. Hjá BzTDx og TDx hópunum, talið í sömu röð, var miðgildi aldurs 57 á móti 56 ár, 99% á móti 98% sjúklinga voru af hvíta kynstofninum og 58% á móti 54% voru karlar. Í BzTDx hópnum voru 12% sjúklinga fumuerfðafræðilega séð skilgreindir í mikilli áhættu á móti 16% sjúklinga í TDx hópnum. Miðgildi meðferðartíma var 24,0 vikur og miðgildi fjölda meðferðarlota var 6,0 og var það eins í báðum meðferðarhópunum.
Aðalendapunktar verkunar voru svarhlutföll eftir innleiðslu og eftir ígræðslu (CR+nCR). Tölfræðilega marktækur munur á CR+nCR kom fram sem var í hag hópnum sem fékk samsetta meðferð með bortezomibi ásamt dexametasoni og thalidomíði. Aukaendapunktar verkunar voru m.a. lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun. Helstu niðurstöður varðandi verkun er að finna í töflu 13.

Tafla 13: Niðurstöður varðandi verkun í rannsókn MMY-3010

Endapunktar	**BzTDx**	**TDx**	**OR; 95% CI; P-gildi**[a]
MMY-3010	N=130 (ITT sjúklingahópur)	N=127 (ITT sjúklingahópur)	
**Svarhlutfall (eftir innleiðslu)* CR+nCR CR+nCR +PR % (95% CI)	 49,2 (40,4; 58,1) 84,6 (77,2; 90,3)	 17,3 (11,2; 25,0) 61,4 (52,4; 69,9)	 4,63 (2,61; 8,22); < 0,001[a] 3,46 (1,90; 6,27); < 0,001[a]
**Svarhlutfall (eftir ígræðslu)* CR+nCR CR+nCR +PR % (95% CI)	 55,4 (46,4; 64,1) 77,7 (69,6; 84,5)	 34,6 (26,4; 43,6) 56,7 (47,6; 65,5)	 2,34 (1,42; 3,87); 0,001[a] 2,66 (1,55; 4,57); < 0,001[a]

CI=öryggisbil; CR=fullnaðarsvörun; nCR=nálægt fullnaðarsvörun; ITT=sem á að meðhöndla (intent to treat); Bz= bortezomib; BzTDx= bortezomib, thalidomíð, dexametason; TDx=thalidomíð, dexametason; PR=hlutasvörun; OR=líkindahlutfall

[*] Aðalendapunktur

[a] OR fyrir svörunarhlutföll byggt á Mantel-Haenszel áætlun á almennu líkindahlutfalli fyrir lagskiptar töflur; p-gildi fengin með Cochran Mantel-Haenszel prófi.

Athugið: OR > 1 bendir til þess að innleiðslumeðferð með Bz sé hagstæðari.

<u>Klínísk verkun hjá sjúklingum með endurtekið eða illviðráðanlegt mergæxli</u>
Öryggi og verkun bortezomibs (gefið með inndælingu í bláæð) var metin í 2 rannsóknum við ráðlagðan skammt 1,3 mg/m^2: í III. stigs, slembaðri, samanburðarrannsókn (APEX) með dexametasoni (Dex) á 669 sjúklingum með endurtekið eða illviðráðanlegt mergæxli sem höfðu fengið 1-3 meðferðartegundir og II. stigs rannsókn á einum hópi 202 sjúklinga með endurtekið eða illviðráðanlegt mergæxli, sem höfðu fengið minnst 2 meðferðartegundir og versnaði við síðustu meðferð.

Í III. stigs rannsókninni leiddi meðferð með bortezomibi til marktækt lengri tíma fram að versnun, marktækt lengri lifunar og marktækt hærra svörunarhlutfalls samanborið við meðferð með dexametasoni (sjá töflu 14), hjá öllum sjúklingum sem og sjúklingum sem áður höfðu fengið 1 meðferðartegund. Vegna fyrirfram áætlaðrar milligreiningar, var dexametason-hópurinn stöðvaður samkvæmt ráðleggingum umsjónarnefndarinnar og öllum sjúklingum, sem var slembiraðað á dexametason, var síðan boðið bortezomib, óháð sjúkdómsástandi. Vegna þessarar snemmbæru víxlunar er miðgildi tímalengdar, vegna eftirlits á lifun sjúklinga, 8,3 mánuðir. Bæði hjá sjúklingum, sem fengu sjúkdóminn aftur eftir síðustu meðferð, og þeim sem ekki fengu sjúkdóminn aftur eftir síðustu meðferð, var heildarlifun marktækt lengri og svörunarhlutfall marktækt hærra í bortezomib-hópnum.

Af 669 sjúklingum, sem tóku þátt, voru 245 (37%) 65 ára eða eldri. Svörunarbreytur sem og tími fram að versnun (TTP) héldust marktækt betri fyrir bortezomib óháð aldri. Óháð grunngildi β_2-míkróglóbúlíns voru allar virknibreytur (tími fram að versnun og heildarlifun, sem og svörunarhlutfall) marktækt betri í bortezomib-hópnum.

Í hópnum með illviðráðanlegan sjúkdóm í II. stigs rannsókninni var svörun ákvörðuð af óháðri umsagnarnefnd og svörunarviðmið voru þau sömu og hjá European Bone Marrow Transplant Group. Miðgildi lifunar allra sjúklinga, sem þátt tóku, var 17 mánuðir (á bilinu < 1 til 36+ mánuðir). Þessi lifun var hærri en það sex til níu mánaða miðgildi lifunar sem klínískir rannsóknarráðgjafar gera ráð fyrir að gildi um svipaðan sjúklingahóp. Með fjölbreytugreiningu var svörunartíðnin óháð gerð mergæxlis, líkamlegu ástandi sjúklings, hvort um var að ræða brottfellingu á æxlislitningi 13 eða fjölda og gerð fyrri meðferða. Hjá sjúklingum, sem höfðu fengið 2 til 3 fyrri meðferðartegundir, var svörunartíðnin 32% (10/32) og hjá sjúklingum, sem fengu meira en 7 fyrri meðferðartegundir, var svörunartíðnin 31% (21/67).

Tafla 14: Samantekt á útkomu sjúkdóms úr III. stigs (APEX) og II. stigs rannsóknum

	III. stig		III. stig		III. stig		II. stig
	Allir sjúklingar		**1 fyrri meðferð**		**> 1 fyrri meðferð**		**≥ 2 fyrri meðferðir**
Tímatengdir atburðir	**Bz n=333[a]**	**Dex n=336[a]**	**Bz n=132[a]**	**Dex n=119[a]**	**Bz n=200[a]**	**Dex n=217[a]**	**Bz n=202[a]**
TTP, dagar [95% CI]	189[b] [148, 211]	106[b] [86, 128]	212[d] [188, 267]	169[d] [105, 191]	148[b] [129, 192]	87[b] [84, 107]	210 [154, 281]
1 árs lifun, % [95% CI]	80[d] [74,85]	66[d] [59,72]	89[d] [82,95]	72[d] [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Besta svörun (%)	**Bz n=315[c]**	**Dex n=312[c]**	**Bz n=128**	**Dex n=110**	**Bz n=187**	**Dex n=202**	**Bz n=193**
CR	20 (6) [b]	2 (<1) [b]	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13) [b]	5 (2) [b]	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) [b]	56 (18) [b]	57 (45) [d]	29 (26) [d]	64 (34) [b]	27 (13) [b]	(27)**
CR+nCR+ PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Miðgildi tímalengdar Dagar (mánuðir)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Tími fram að svörun CR+PR (dagar)	43	43	44	46	41	27	38*

[a] Sjúklingahópur sem á að meðhöndla (ITT)
[b] p-gildi úr lagskiptu log-rank prófi; greining eftir meðferðartegund útilokar lagskiptingu m.t.t. meðferðarsögu; p < 0,0001
[c] Í svarþýði eru sjúklingar sem voru með mælanlegan sjúkdóm við grunnlínu og fengu a.m.k. 1 skammt af rannsóknarlyfi
[d] p-gildi úr Cochran Mantel-Haenszel kí-kvaðrat prófi aðlagað með tilliti til lagskiptingarþátta; greining eftir meðferðartegund útilokar lagskiptingu m.t.t. meðferðarsögu.
* CR+PR+MR **CR=CR, (IF-); nCR=CR (IF+)
TTP = tími að framrás sjúkdóms (time to progression)
CI = öryggisbil (confidence interval)
Bz = bortezomib; Dex = dexametason
CR = fullnaðarsvörun; nCR = nánast fullnaðarsvörun (near complete response)
PR = hlutasvörun; MR = lágmarkssvörun (minimal response)

Sjúklingar, sem náðu ekki ákjósanlegri svörun við meðferð með bortezomibi einu sér í II. stigs rannsókninni, gátu fengið háskammta dexametason samhliða bortezomibi. Aðferðarlýsingin heimilaði sjúklingum að fá dexametason ef þeir sýndu ekki hagstæða svörun við bortezomibi einu sér. Alls var 74 sjúklingum gefið dexametason samhliða bortezomibi. Átján prósent sjúklinga sýndu árangur [MR (11%) eða PR (7%)] við samsetta meðferð.

Klínísk verkun bortezomibs sem gefið er undir húð hjá sjúklingum með endurtekið eða illviðráðanlegt mergæxli
Í opinni, slembaðri III. stigs jafngildisrannsókn var verkun og öryggi gjafar bortezomibs undir húð borin saman við gjöf lyfsins með inndælingu í bláæð. Þátttakendur í rannsókninni voru 222 sjúklingar með endurtekið eða illviðráðanlegt mergæxli, sem var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá 1,3 mg/m^2 af bortezomibi, annaðhvort með gjöf undir húð eða í bláæð í 8 lotum. Sjúklingar sem ekki náðu ákjósanlegri svörun (minna en fullnaðarsvörun [CR]) við meðferð með bortezomibi eingöngu eftir 4 lotur máttu fá dexametason 20 mg ásólarhring daginn sem bortezomib var gefið og eftir það. Sjúklingar með ≥ 2. stigs úttaugakvilla eða blóðflagnafjölda <50.000/µl við grunnlínu voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni. Í heild var hægt að meta svörun hjá 218 sjúklingum.

Í rannsókninni náðist aðalmarkmiðið, jafngildi með tilliti til svörunarhlutfalls (fullnaðarsvörun + svörun að hluta til (CR+PR)) eftir 4 lotur með bortezomibi eingöngu, bæði gefnu undir húð og í bláæð, 42% í báðum hópunum. Auk þess voru niðurstöður varðandi verkun með tilliti til aukaviðmiða svörunar og tíma fram að verkunartengdu tilviki í samræmi hvað varðar gjöf undir húð og gjöf í bláæð (tafla 15).

Tafla 15: Samantekt á greiningum á verkun þar sem borin er saman gjöf bortezomibs undir húð og í bláæð

	Bortezomib hópur sem fékk lyfið í bláæð (i.v.)	Bortezomib hópur sem fékk lyfið undir húð (s.c.)
Metanlegt þýðim.t.t. svörunar	**n=73**	**n=145**
Svörunarhlutfall eftir 4 lotur n (%)		
Hlutlægt svörunarhlutfall (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-gildi[a]	0,00201	
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Svörunarhlutfall eftir 8 lotur n (%)		
Hlutlægt svörunarhlutfall (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
p-value[a]	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Þýðið sem ætlunin var að meðhöndla[b]	**n=74**	**n=148**
Tími að framrás sjúkdóms, mánuðir	9,4	10,4
(95% CI)	(7,6; 10,6)	(8,5; 11,7)
Áhættuhlutfall (95% CI)[c]	0,839 (0,564,1,249)	
p-gildi[d]	0,38657	
Lifun án versnunar sjúkdóms, mánuðir	8,0	10,2
(95% CI)	(6,7; 9,8)	(8,1; 10,8)
Áhættuhlutfall (95% CI)[c]	0,824 (0,574; 1,183)	
p-gildi[d]	0,295	
1. árs heildarlifun (%)[e]	76,7	72,6
(95% CI)	(64,1; 85,4)	(63,1; 80,0)

[a] p-gildi á við um jafngildistilgátuna að hópurinn með lyfjagjöf undir húð nái að minnsta kosti 60% af svörunarhlutfalli í hópnum með lyfjagjöf í bláæð

[b] 222 einstaklingar voru valdir til þátttöku í rannsókninni; 221 einstaklingur var meðhöndlaður með bortezomibi

[c] Áætlað áhættuhlutfall byggir á Cox módeli aðlöguðu að lagskiptingarþáttum: ISS-stigun (International Staging System) og fjöldi fyrri meðferða

[d] Log-rank próf aðlagað að stigunarþáttum: ISS stigun og fjöldi fyrri meðferða

[e] Miðgildi eftirfylgni er 11,8 mánuðir

Bortezomib í samsettri meðferð með pegýleruðu liposomal doxorubicini (rannsókn DOXIL MMY 3001)

Í III. stigs slembaðri, opinni, fjölsetra rannsókn með samhliða hópum með 646 sjúklingum var gerður samanburður á öryggi og verkun bortezomibs ásamt pegýleruðu liposomal doxorubicini og bortezomibi einlyfjameðferð hjá sjúklingum með mergæxli sem höfðu fengið a.m.k. eina meðferð áður og þar sem sjúkdómurinn hafði ekki versnað við meðferð sem byggist á anthracyclini.
Aðalendapunktur verkunar var tími fram að versnun (TTP) og aukaendapunktar verkunar var heildarlifun (OR) og hlutlægt svörunarhlutfall (CR+PR) samkvæmt EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) viðmiði.
Milligreining skilgreind samkvæmt rannsóknaráætluninni (byggð á 249 TTP tilvikum) varð til þess að hætta þurfti rannsókninni með tilliti til hluta verkunar. Þessi milligreining sýndi 45% áhættuminnkun varðandi TTP (95 % CI; 29-57 %, $p < 0,0001$) hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með bortezomibi og pegýleruðu liposomal doxorubicini. Miðgildi tíma fram að versnun var 6,5 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu bortezomib einlyfjameðferð samanborið við 9,3 mánuði hjá sjúklingum sem

fengu bortezomib ásamt pegýleruðu liposomal doxorubicini. Þessar niðurstöður sýna, þótt þær séu ekki fullmótaðar, endanlega greiningu samkvæmt skilgreiningu rannsóknaráætlunarinnar.
Í endanlegri greiningu á heildarlifun, sem framkvæmd var eftir eftirfylgni sem var að miðgildi 8,6 ár, varð ekki vart við neinn marktækan mun á heildarlifun í meðferðarörmunum tveimur. Miðgildi heildarlifunar var 30,8 mánuðir (95% CI; 25,2 36,5 mánuðir) hjá sjúklingum sem fengu bortezomib sem einlyfjameðferð og 33,0 mánuðir (95% CI; 28,9 37,1 months) hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með bortezomib og pegýleruðu liposomal doxorubicini.

Bortezomib í samsettri meðferð með dexametasoni
Þar sem ekki er beinn samanburður fyrir hendi á bortezomibi og bortezomibi í samsettri meðferð með dexametasoni hjá sjúklingum með versnandi mergæxli var tölfræðileg pöruð greining gerð til að bera saman niðurstöður frá óslembuðum hóp sem fékk bortezomib í samsettri meðferð með dexametasoni (opin II. stigs rannsókn MMY 2045) við niðurstöður frá bortezomib hópnum sem fékk einlyfjameðferð í öðrum III. stigs slembuðum rannsóknum (M34101 039 [APEX] og DOXIL MMY 3001) við sömu ábendingu.
Paraða greiningin er tölfræðiaðferð þar sem sjúklingar í meðferðarhópnum (t.d. bortezomib í samsettri meðferð með dexametasoni) og sjúklingar í samanburðarhópnum (t.d. bortezomib) eru gerðir sambærilegir með tilliti til truflandi þátta með einstaklingsbundinni pörun. Þetta dregur úr áhrifum truflandi þátta sem komu fram þegar meta á áhrif meðferðarinnar með því að nota óslembaðar niðurstöður.
Eitt hundrað tuttugu og sjö sjúklingapör voru skilgreind. Greiningin sýndi bætt hlutlægt svörunarhlutfall (CR+PR) (líkindahlutfall 3,769; 95% CI 2,045-6,947; p < 0,001), lifun án versnunar (áhættuhlutfall 0,511; 95% CI 0,309-0,845; p=0,008), tími fram að versnun (áhættuhlutfall 0,385; 95% CI 0,212-0,698; p=0,001) fyrir bortezomib í samsettri meðferð með dexametasoni fram yfir bortezomib einlyfjameðferð.

Takmarkaðar upplýsingar eru til um endurmeðferð með bortezomibi við endurkomu mergæxlis.
II. stigs rannsóknin MMY-2036 (RETRIEVE), einarma, opin rannsókn var gerð til að ákvarða verkun og öryggi endurmeðferðar með bortezomibi. Hundrað og þrjátíu sjúklingum (≥ 18 ára) með mergæxli, sem höfðu áður svarað að minnsta kosti að hluta til meðferð sem innihélt bortezomib, voru meðhöndlaðir aftur þegar sjúkdómurinn versnaði. A.m.k. 6 mánuðum eftir fyrri meðferð, var meðferð með bortezomibi hafin með skammtinum sem þoldist seinast, sem var 1,3 mg/m^2 (n=93) eða ≤ 1,0 mg/m^2 (n=37) og gefinn á 1., 4., 8. og 11. degi á 3 vikna fresti í hámark 8 lotur, annaðhvort sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með dexametasoni í samræmi við venjubundna umönnun (standard of care). Dexametason var gefið í samsettri meðferð með bortezomibi hjá 83 sjúklingum í 1. lotu og 11 sjúklingar til viðbótar fengu dexametason á meðan endurmeðferðlotum með bortezomibi stóð.
Aðalendapunkturinn var besta staðfesta svörun við endurmeðferð sem var metin með EBMT viðmiði. Besta heildarsvarhlutfallið (CR+PR) við endurmeðferð hjá 130 sjúklingum var 38,5% (95% CI: 30,1; 47,4).

<u>Klínísk verkun hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað möttulfrumu eitlaæxli (MCL)</u>
Rannsókn LYM-3002 var III. stigs, slembuð, opin rannsókn sem bar verkun og öryggi samsetningar með bortezomibi, rituximabi, cyclophosphamíði, doxorubicini og prednisóni (BzR-CAP, n=243) saman við samsetningu með rituximabi, cyclophosphamíði, doxorubicini, vincristini og prednisóni (R-CHOP, n=244) hjá fullorðnum sjúklingum með áður ómeðhöndlað MCL (II., III. eða IV. stigs). Sjúklingar í BzR-CAP hópnum fengu bortezomib (1,3 mg/m^2 á 1., 4., 8. og 11. degi, hvíldardagar á 12.-21. degi), rituximab 375 mg/m^2 í bláæð á 1. degi, cyclophosphamíð 750 mg/m^2 í bláæð á 1. degi, doxorubicin 50 mg/m^2 í bláæð á 1. degi og prednison 100 mg/m^2 til inntöku á 1. til 5. degi 21 dags bortezomib meðferðarlotunnar. Gefnar voru tvær viðbótar bortezomib meðferðarlotur hjá sjúklingum sem svara fyrst í meðferðarlotu 6.
Aðalendapunktur fyrir virkni var lifun án versnunar byggt á mati óháðrar umsagnarnefndar (IRC). Aukaendapunktar fólu í sér tíma að framrás sjúkdóms, tíma að næstu meðferð við eitilfrumukrabbameini, lengd tímabils án meðferðar, heildarsvörunarhlutfall og hlutfall fullnaðarsvörunar (CR/CRu), heildarlifun og svörunarlengd.

Almennt voru lýðfræðilegar breytur og sjúkdómsbreytur við grunnlínu í góðu jafnvægi á milli meðferðarhópanna tveggja: miðgildi aldurs sjúklinganna var 66 ár, 74% voru karlar, 66% voru af hvítum kynþætti og 32% af asískum kynþætti, 69% sjúklinga voru með jákvætt beinmergssýni og/eða jákvætt beinmergs vefjasýni fyrir MCL, 54% sjúklinga höfðu ≥ 3 á IPI (International Prognostic Index) skala og 76% voru með sjúkdóm á IV. stigi. Meðferðarlengd (miðgildi=17 vikur) og lengd eftirfylgni (miðgildi=40 mánuðir) voru sambærileg í báðum meðferðarhópunum. Miðgildi fjölda meðferðarlota var 6 í báðum meðferðarhópunum, þar sem 14% sjúklinga í BzR-CAP hópnum og 17% sjúklinga í R-CHOP hópnum fengu 2 viðbótar meðferðarlotur. Meirihluti sjúklinga í báðum hópunum lauk meðferðinni, eða 80% í BzR-CAP hópnum og 82% í R-CHOP hópnum. Niðurstöður um virkni eru birtar í töflu 16:

Tafla 16: Niðurstöður um virkni úr rannsókn LYM-3002

Endapunktur virkni	**BzR-CAP**	**R-CHOP**	
n: ITT sjúklingar	243	244	
Lifun án versnunar (IRC)[a]			
Tilfelli n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR[b] (95% CI)=0,63 (0,50;0,79)
Miðgildi[c] (95% CI) (mánuðir)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	p-gildi[d] < 0,001
Svörunarhlutfall			
n: sjúklingar þar sem hægt var að meta svörun	229	228	
Heildarfullnaðarsvörun (CR+CRu)[f] n(%)	122 (53,3%)	95(41,7%)	OR[e] (95% CI)=1,688 (1,148; 2,481) p-gildi[g]=0,007
Heildarsvörun (CR+CRu+PR)[h] n(%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR[e] (95% CI)=1,428 (0,749; 2,722) p-gildi[g]=0,275

[a] Byggt á mati óháðrar umsagnarnefndar (Independent Review Committee (IRC)) (einungis gögn um geislagreiningu).

[b] Mat á áhættuhlutfalli er byggt á Cox líkani sem er lagskipt eftir IPI áhættu og stigi sjúkdóms. Áhættuhlutfall < 1 gefur til kynna yfirburði BzR-CAP.

[c] Byggt á Kaplan-Meier product limit mati.

[d] Byggt á Log rank prófi sem er lagskipt eftir IPI áhættu og stigi sjúkdóms.

[e] Mantel-Haenszel mat á almennu líkindahlutfalli (OR) fyrir lagskiptar töflur er notað, lagskipt er eftir IPI áhættu og stigi sjúkdóms. Líkindahlutfall > 1 gefur til kynna yfirburði BzR-CAP.

[f] Meðtalin öll CR + Cru, út frá IRC, beinmerg og LDH.

[g] P-gildi úr Cochran Mantel-Haenszel kí-kvaðrat prófi, lagskipt er eftir IPI og stigi sjúkdóms.

[h] Meðtalin öll CR+CRu+PR við geislagreiningu, út frá IRC, óháð staðfestingu með beinmerg og LDH.

CR=fullnaðarsvörun; CRu=fullnaðarsvörun óstaðfest; PR=hlutasvörun; CI=öryggisbil, HR=áhættuhlutfall; OR=líkindahlutfall; ITT=sem á að meðhöndla (intent to treat)

Miðgildi lifunar án versnunar að mati rannsakenda var 30,7 mánuðir hjá BzR-CAP hópnum og 16,1 mánuðir hjá R-CHOP hópnum (áhættuhlutfall [HR]=0,51; p < 0,001). Tölfræðilega marktækur ávinningur (p < 0,001) fyrir BzR-CAP hópinn fram yfir R-CHOP hópinn kom fram fyrir tíma að framrás sjúkdóms (miðgildi 30,5 samanborið við 16,1 mánuð), tíma að næstu meðferð við eitilfrumukrabbameini (miðgildi 44,5 samanborið við 24,8 mánuðir) og lengd tímabils án meðferðar (miðgildi 40,6 samanborið við 20,5 mánuðir). Miðgildi lengdar fullnaðarsvörunar var 42,1 mánuður hjá BzR-CAP hópnum samanborið við 18 mánuði í R-CHOP hópnum. Lengd heildarsvörunar var 21,4 mánuðum lengri hjá BzR-CAP hópnum (miðgildi 36,5 mánuðir samanborið við 15,1 mánuður í R-CHOP hópnum). Lokagreining á heildarlifun var gerð eftir eftirfylgni í 82 mánuði (miðgildi). Miðgildi heildarlifunar var 90,7 mánuðir hjá BzR-CAP hópnum samanborið við 55,7 mánuði hjá R-CHOP hópnum (áhættuhlutfall=0,66; p=0,001). Lokamunurinn á heildarlifun (miðgildi) sem kom fram milli meðferðarhópanna tveggja var 35 mánuðir.

Sjúklingar með áður meðhöndlað léttkeðju (AL) mýlildi (amyloidosis)

Opin I./II. stigs rannsókn, sem ekki var slembiröðuð, var framkvæmd til að ákvarða öryggi og verkun bortezomibs hjá sjúklingum með áður meðhöndlað léttkeðju (AL) mýlildi. Engin ný öryggisatriði komu fram í rannsókninni og sérstaklega olli bortezomib ekki versnun á skemmdum í marklíffærum (hjarta, nýru og lifur). Í rannsóknarvirknigreiningu (exploratory efficacy analysis) var greint frá 67,3% svarhlutfalli (með 28,6% CR hlutfalli) sem var mælt með blóðsvörun (M-prótein) hjá 49 sjúklingum, sem hægt var að meta, meðhöndlaðir með hámarksleyfilegum skammti sem var 1,6 mg/m^2 vikulega og 1,3 mg/m^2 tvisvar í viku. Hjá hópunum, sem fengu þessa skammta, var sameinað eins árs lifunarhlutfall 88,1%.

Börn
Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á bortezomibi hjá öllum undirhópum barna við mergæxli og við möttulfrumu eitlaæxli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Samtökin Children's Oncology Group gerðu II. stigs rannsókn í einum hópi (single-arm) á virkni, öryggi og lyfjahvörfum til að meta áhrif þess að gefa bortezomib sem viðbót við endurtekna fjöllyfja krabbameinslyfjameðferð hjá börnum og ungum fullorðnum sjúklingum með illkynja eitilfrumu-sjúkdóma (B-frumuforvera bráðaeitilfrumuhvítblæði [ALL], T-frumu ALL og T-frumu eitilfrumuhvítblæði [LL]). Virk endurtekin fjöllyfja krabbameinslyfjameðferð var gefin í 3 samsetningum (blocks). Bortezomib Accord var einungis gefið í samsetningum 1 og 2 til að forðast hugsanlega skörun eiturverkunar við lyf gefin samhliða í samsetningu 3.

Við lok samsetningar 1 var fullnaðarsvörun (complete response) metin. Hjá B-ALL sjúklingum sem fengu bakslag innan 18 mánaða frá sjúkdómsgreiningu (n = 27) var tíðni fullnaðarsvörunar 67% (95% CI: 46; 84); tíðni fjögurra mánaða lifunar án tilvika var 44% (95% CI: 26; 62). Hjá B-ALL sjúklingum sem fengu bakslag 18-36 mánuðum frá sjúkdómsgreiningu (n = 33) var tíðni fullnaðarsvörunar 79% (95% CI: 61; 91) og tíðni fjögurra mánaða lifunar án tilvika var 73% (95% CI: 54; 85). Tíðni fullnaðarsvörunar hjá sjúklingum með fyrsta bakslag af T-frumu ALL (n = 22) var 68% (95% CI: 45; 86) og tíðni fjögurra mánaða lifunar án tilvika var 67% (95% CI: 42; 83). Upplýsingarnar um virkni sem greint var frá eru taldar vera ófullnægjandi (sjá kafla 4.2).

Það voru 140 sjúklingar með ALL eða LL teknir með við mat á öryggi; miðgildi aldurs var 10 ár (aldursbil 1 til 26). Engin ný öryggisatriði komu fram þegar Bortezomib Accord var bætt við viðtekna grunnmeðferð með krabbameinslyfjum hjá börnum með B-frumuforvera ALL. Tíðni eftirfarandi aukaverkana (stig ≥ 3) var hærri í meðferðaráætluninni sem innihélt Bortezomib Accord samanborið við eldri samanburðarrannsókn þar sem eingöngu grunnmeðferðin var gefin: í samsetningu 1, útlægur skyntaugakvilli (3% samanborið við 0%); garnastífla (2,1% samanborið við 0%); súrefnisskortur (8% samanborið við 2%). Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi í þessari rannsókn um mögulegar afleiðingar útlægs taugakvilla eða um tíðni þess að hann gangi til baka. Einnig kom fram hærri tíðni sýkinga með daufkyrningafæð af stigi ≥ 3 (24% samanborið við 19% í samsetningu 1 og 22% samanborið við 11% í samsetningu 2), aukning á ALT (17% samanborið við 8% í samsetningu 2), blóðkalíumlækkun (18% samanborið við 6% í samsetningu 1 og 21% samanborið við 12% í samsetningu 2) og blóðnatríumlækkun (12% samanborið við 5% í samsetningu 1 og 4% samanborið við 0% í samsetningu 2).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog
Eftir inndælingu í bláæð, þar sem 11 sjúklingum með mergæxli og kreatínínúthreinsun yfir 50 ml/mín. var gefinn 1,0 mg/m² eða 1,3 mg/m² skammtur, var hámarksþéttni bortezomibs í plasma eftir fyrsta skammt að meðaltali 57 og 112 ng/ml, tilgreint í sömu röð. Við síðari skammta voru meðaltalsgildi hámarksþéttni í plasma á bilinu 67 til 106 ng/ml þegar gefinn var 1,0 mg/m² skammtur og 89 til 120 ng/ml þegar gefinn var 1,3 mg/m² skammtur.

Eftir inndælingu 1,3 mg/m^2 skammts í bláæð eða undir húð hjá sjúklingum með mergæxli (n = 14 í hópnum sem fékk lyfið í bláæð, n = 17 í hópnum sem fékk lyfið undir húð) var altæk útsetning í heild eftir endurtekna skammta (AUC_{last}) jafngild fyrir gjöf undir húð og gjöf í bláæð. C_{max} eftir gjöf undir húð (20,4 ng/ml) var lægri en eftir gjöf í bláæð (223 ng/ml). Hlutfall faldmeðaltals (geometric mean ratio) AUC_{last} var 0,99 og 90% öryggisbila voru 80,18%-122,80%.

Dreifing
Meðaltalsgildi dreifingarrúmmáls (V_d) bortezomibs var á bilinu 1.659 l til 3.294 l eftir staka og endurtekna 1,0 mg/m² og 1,3 mg/m² skammta með gjöf í bláæð handa sjúklingum með mergæxli. Þetta bendir til þess að bortezomib dreifist mikið til útvefja. Við þéttni bortezomibs á bilinu 0,01 til

1,0 míkróg/ml var próteinbinding *in vitro* að meðaltali 82,9% í plasma manna. Hlutfall bortezomibs, sem bundið var plasmapróteinum, var ekki háð þéttni.

Umbrot
In vitro rannsóknir á lifrarfrymisögnum manna og cDNA-tjáðum cýtókróm P450 ísóensímum manna benda til þess að bortezomib umbrotni einkum með oxun fyrir tilstilli cýtókróm P450 ensímanna 3A4, 2C19 og 1A2. Helsta umbrotaleiðin er bórsvipting sem gefur af sér tvö bórsvipt umbrotsefni sem síðan umbrotna í ýmis umbrotsefni með hýdroxýtengingu. Bórsvipt umbrotsefni bortezombibs eru óvirk hvað varðar hömlun á 26S-próteasómi.

Brotthvarf
Meðalhelmingunartími ($t_{1/2}$) brotthvarfs bortezomibs eftir endurtekna skammta var á bilinu 40-193 klst. Brotthvarf bortezomibs er hraðara eftir fyrsta skammtinn en eftir síðari skammta. Heildarúthreinsun úr líkamanum eftir fyrsta skammtinn var að meðaltali 102 l/klst. eftir 1,0 mg/m^2 skammt og 112 l/klst. eftir 1,3 mg/m^2 skammt. Eftir síðari skammta var hún á bilinu 15 til 32 l/klst. eftir 1,0 mg/m^2 skammt og á bilinu 18 til 32 l/klst. eftir 1,3 mg/m^2 skammt.

Sérstakir sjúklingahópar
Skert lifrarstarfsemi
Áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf bortezomibs voru metin í I. stigs rannsókn í fyrstu meðferðarlotu hjá 61 sjúklingi, aðallega með föst æxli (solid tumors) og mismunandi mikið skerta lifrarstarfsemi, sem fengu bortezomib skammta á bilinu 0,5 til 1,3 mg/m^2.

Í samanburði við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi breytti væg skerðing á lifrarstarfsemi ekki AUC fyrir bortezomib, sem var leiðrétt fyrir skammta. Hins vegar stækkaði meðaltal AUC, sem var leiðrétt fyrir skammta, um u.þ.b. 60% hjá sjúklingum með í meðallagi mikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi. Mælt er með minni upphafsskammti hjá sjúklingum með í meðallagi mikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi og fylgjast skal vel með þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2, töflu 6).

Skert nýrnastarfsemi
Rannsókn á lyfjahvörfum var framkvæmd hjá sjúklingum með hin ýmsu stig skertrar nýrnastarfsemi, sem voru skilgreind í samræmi við gildi kreatínínúthreinsunar (CrCl) í eftirfarandi hópa: eðlileg nýrnastarfsemi (CrCl ≥ 60 ml/mín./1,73 m^2, n=12), væg skerðing (CrCl=40-59 ml/mín./1,73 m^2, n=10), í meðallagi mikil skerðing (CrCl=20-39 ml/mín./1,73 m^2, n=9) og veruleg skerðing (CrCl < 20 ml/mín./1,73 m^2, n=3). Hópur sjúklinga, sem var í skilun og fékk skammta eftir skilun, var einnig með í rannsókninni (n=8). Sjúklingum voru gefnir 0,7 til 1,3 mg/m^2 skammtar af bortezomibi í bláæð tvisvar á viku. Útsetning fyrir bortezomibi (AUC og Cmax, leiðrétt fyrir skammta) var sambærileg milli allra hópanna (sjá kafla 4.2).

Aldur
Lyfjahvörf bortezomibs voru greind eftir gjöf staks 1,3 mg/m^2 skammts í bláæð tvisvar sinnum á viku hjá 104 sjúklingum á barnsaldri (2-16 ára) með bráðaeitilfrumuhvítblæði (ALL) eða brátt kyrningahvítblæði (AML). Á grundvelli lyfjahvarfagreiningar þýðis jókst úthreinsun bortezomibs með stækkandi flatarmáli líkamsyfirborðs. Margfeldismeðaltal (%CV) úthreinsunar var 7,79 (25%) l/klst./m^2, dreifingarrúmmál við jafnvægi var 834 (39%) l/m^2 og helmingunartími brotthvarfs var 100 (44%) klst. Eftir að leiðrétt hafði verið fyrir áhrifum flatarmáls líkamsyfirborðs höfðu aðrir lýðfræðilegir þættir svo sem aldur, líkamsþyngd og kyn ekki klínískt marktæk áhrif á úthreinsun bortezomibs. Úthreinsun bortezomibs, stöðluð fyrir áhrifum flatarmáls líkamsyfirborðs, hjá sjúklingum á barnsaldri var svipuð og hjá fullorðnum.

5.3 Forklíniskar upplýsingar

Bortezomib hefur sýnt eiturverkun á erfðaefni. Bortezomib sýndi litningasundrandi virkni (frávik á uppbyggingu litninga) í *in vitro* prófun á litningafrávikum þar sem frumur úr eggjastokkum kínverskra hamstra voru notaðar við þéttni niður í 3,125 míkróg/ml sem var lægsta þéttni sem metin var. Bortezomib sýndi ekki jákvæða svörun þegar það var prófað í *in vitro* stökkbreytingarprófi (Ames-prófi) og *in vivo* smákjarnaprófi á músum.

Í rannsóknum á eiturverkunum á þroska hjá rottum og kanínum hefur verið sýnt fram á fósturvísa- og fósturdauða við skammta sem voru eitraðir fyrir móðurina, en enga beina eiturverkun á fósturvísa og fóstur í skömmtum sem voru undir þeim skömmtum sem voru eitraðir fyrir móðurina. Frjósemis-rannsóknir voru ekki gerðar en æxlunarvefir voru metnir í almennum rannsóknum á eiturverkunum. Í 6 mánaða rannsókn á rottum komu bæði fram hrörnunaráhrif í eistum og eggjastokkum. Því er líklegt að bortezomib geti hugsanlega haft áhrif, hvort sem er, á frjósemi karl- eða kvendýra. Ekki voru gerðar rannsóknir á burðarmáls- og eftirburðarþroska.

Í rannsóknum á almennum eiturverkunum, sem samanstóðu af mörgum lotum og gerðar voru á rottum og öpum, voru helstu marklíffæri meltingarvegur, sem leiddi til uppkasta og/eða niðurgangs; blóð-myndandi vefir og eitilvefir, en það olli frumufæð í útæðablóði, rýrnun eitilvefs og frumufæð í blóðmyndandi beinmerg; útlægir taugakvillar (kom fram hjá öpum, músum og hundum) sem náði til skyntaugaþráða; og vægar nýrnabreytingar. Í öllum þessum marklíffærum hefur orðið bati að einhverju eða öllu leyti eftir að meðferð var hætt.

Á grundvelli dýrarannsókna virðist flæði bortezomibs yfir blóðheilaþröskuld vera takmarkað ef eitthvað og mikilvægi þess hjá mönnum er óþekkt.

Lyfjafræðilegar rannsóknir á öryggi fyrir hjarta- og æðakerfi hjá öpum og hundum sýna að skammtar gefnir í bláæð, sem eru tvö- til þrefaldir ráðlagðir klínískir skammtar á grundvelli mg/m^2 tengjast aukningu á hjartsláttartíðni, minni samdráttarhæfni, lágþrýstingi og dauða. Hjá hundum svaraði minnkuð samdráttarhæfni hjartans og lágþrýstingur bráðum inngripum með lyfjum sem auka samdráttarkraft hjartans eða blóðþrýstingshækkandi lyfjum. Ennfremur sást í rannsóknum á hundum smávægileg aukning á leiðréttu QT-bili.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól (E 421)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

3 ár

Eftir blöndun

Lyfjagjöf í bláæð
Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við þéttni sem nemur 1 mg/ml í 3 daga við 20°C-25°C, ef lyfið er geymt í upprunalegu hettuglasi og/eða sprautu. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota blönduðu lausnina strax og hún er tilbúin, nema aðferðin sem notuð er við opnun/blöndun/þynningu komi í veg fyrir örverumengun. Ef hún er ekki notuð strax er geymslutími meðan á notkun stendur og geymsluskilyrðin fyrir notkun á ábyrgð notanda.

Lyfjagjöf undir húð
Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blandaðrar lausnar sem nemur 2,5 mg/ml í 8 klukkustundir við 20°C-25°C, ef lyfið er geymt í upprunalegu hettuglasi og/eða sprautu. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota blönduðu lausnina strax og hún er tilbúin, nema aðferðin sem

notuð er við opnun/blöndun/þynningu komi í veg fyrir örverumengun. Ef hún er ekki notuð strax er geymslutími meðan á notkun stendur og geymsluskilyrðin fyrir notkun á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið hettuglasið í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Bortezomib Accord 1 mg stungulyfsstofn, lausn

6 ml hettuglas úr gleri af gerð 1 með gráum klóróbútýl gúmmítappa og álinnsigli með blárri hettu, sem inniheldur 1 mg af bortezomibi.

Bortezomib Accord 3,5 mg stungulyfsstofn, lausn

10 ml hettuglas úr gleri af gerð 1 með gráum klóróbútýl gúmmítappa og álinnsigli með rauðri hettu, sem inniheldur 3,5 mg af bortezomibi.

Hver pakkning inniheldur 1 hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Almennar varúðarráðstafanir
Bortezomib er frumuskemmandi lyf. Því skal gæta varúðar við meðhöndlun og blöndun Bortezomib Accord. Mælt er með notkun hanska og annars hlífðarfatnaðar til að koma í veg fyrir að lyfið snerti húð.

Fyllsta **smitgát** skal viðhöfð við alla meðhöndlun Bortezomib Accord þar sem það inniheldur ekkert rotvarnarefni.

Orðið hafa dauðsföll vegna þess að bortezomib var gefið af vangá í mænuvökva. Bortezomib Accord 1 mg stungulyfsstofn, lausn er eingöngu ætlað til notkunar í bláæð en Bortezomib Accord 3,5 mg stungulyfsstofn, lausn er ætlað til notkunar í bláæð eða undir húð. Bortezomib Accord má ekki gefa í mænuvökva.

Leiðbeiningar um blöndun
Blöndun Bortezomib Accord á að vera í höndum heilbrigðisstarfsmanns.

Inndæling í bláæð
Bortezomib Accord 1 mg stungulyfsstofn, lausn
Innihald hvers 6 ml hettuglass af Bortezomib Accord á að leysa varlega upp með 1 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf, með því að nota sprautu í viðeigandi stærð, án þess að fjarlægja tappann úr hettuglasinu. Frostþurrkaða duftið leysist upp á innan við 2 mínútum. Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 1 mg af bortezomibi. Blönduð lausnin er tær og litlaus með lokasýrustig sem nemur 4 til 7.
Fyrir notkun verður að skoða blönduðu lausnina m.t.t. agna og mislitunar. Verði vart við einhverja mislitun eða agnir, verður að farga blönduðu lausninni.

Bortezomib Accord 3,5 mg stungulyfsstofn, lausn
Innihald hvers 10 ml hettuglass af Bortezomib Accord á að leysa varlega upp með 3,5 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf, með því að nota sprautu í viðeigandi stærð, án þess að fjarlægja tappann úr hettuglasinu. Frostþurrkaða duftið leysist upp á innan við 2 mínútum.

Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 1 mg af bortezomibi. Blönduð lausnin er tær og litlaus með lokasýrustig sem nemur 4 til 7.
Fyrir notkun verður að skoða blönduðu lausnina m.t.t. agna og mislitunar. Verði vart við einhverja mislitun eða agnir, verður að farga blönduðu lausninni.

Inndæling undir húð
Bortezomib Accord 3,5 mg stungulyfsstofn, lausn
Innihald hvers 10 ml hettuglass af Bortezomib Accord á að leysa varlega upp með 1,4 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf, með því að nota sprautu í viðeigandi stærð, án þess að fjarlægja tappann úr hettuglasinu. Frostþurrkaða duftið leysist upp á innan við 2 mínútum.
Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 2,5 mg af bortezomibi. Blönduð lausnin er tær og litlaus með lokasýrustig sem nemur 4 til 7. Fyrir notkun verður að skoða blönduðu lausnina m.t.t. agna og mislitunar. Verði vart við einhverja mislitun eða agnir, verður að farga blönduðu lausninni.

Förgun
Bortezomib Accord er einungis einnota.
Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1019/002
EU/1/15/1019/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. júlí 2015
Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 04 Maí 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu https://www.ema.europa.eu.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt
Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice
Pólland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml stungulyf, lausn
bortezomib

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af lausn inniheldur 2,5 mg af bortezomibi (sem mannitólbóronsýruester).

3. HJÁLPAREFNI

Mannitól (E421) og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 x 1 ml hettuglas
4 x 1 ml hettuglös
1 x 1,4 ml hettuglas
4 x 1,4 ml hettuglös

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð: Þarf ekki að þynna.
Einungis til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Getur reynst banvænt ef gefið með öðrum íkomuleiðum.
Einungis einnota.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

FRUMUSKEMMANDI

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Geymið hettuglasið í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

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

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml stungulyf
bortezomib
s.c. (án þynningar) eða i.v. (eftir þynningu)

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

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

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA 1 mg

1. HEITI LYFS

Bortezomib Accord 1 mg stungulyfsstofn, lausn
bortezomib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 1 mg af bortezomibi (sem mannitólbóronsýruester).

3. HJÁLPAREFNI

Mannitól (E421).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn, lausn

1 mg/hettuglas

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.
Einungis einnota.
Getur reynst banvænt ef gefið með öðrum íkomuleiðum.
Til notkunar í bláæð: Bætið 1 ml af 0,9% natríumklóríði til að fá 1 mg/ml lokastyrk.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

FRUMUSKEMMANDI

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið hettuglasið í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1019/002

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS 1 mg

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Bortezomib Accord 1 mg stungulyfsstofn, lausn
bortezomib
eingöngu i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 mg

6. ANNAÐ

Einungis einnota.
Getur reynst banvænt ef gefið með öðrum íkomuleiðum.
Til notkunar í bláæð: Bætið 1 ml af 0,9% natríumklóríði til að fá 1 mg/ml lokastyrk.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA, 3,5 mg

1. HEITI LYFS

Bortezomib Accord 3,5 mg stungulyfsstofn, lausn
bortezomib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 3,5 mg af bortezomibi (sem mannitólbóronsýruester).

3. HJÁLPAREFNI

Mannitól (E421).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn, lausn

3,5 mg/hettuglas

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð eða í bláæð.
Einungis einnota.
Getur reynst banvænt ef gefið með öðrum íkomuleiðum.
Til notkunar undir húð: Bætið 1,4 ml af 0,9% natríumklóríði til að fá 2,5 mg/ml lokastyrk.
Til notkunar í bláæð: Bætið 3,5 ml af 0,9% natríumklóríði til að fá 1 mg/ml lokastyrk.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

FRUMUSKEMMANDI

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið hettuglasið í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1019/001

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS 3,5 mg

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Bortezomib Accord 3,5 mg stungulyfsstofn, lausn
bortezomib
s.c. eða i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

3,5 mg/hettuglas

6. ANNAÐ

Einungis einnota.
Getur reynst banvænt ef gefið með öðrum íkomuleiðum.

Til notkunar undir húð: Bætið 1,4 ml af 0,9% natríumklóríði til að fá 2,5 mg/ml lokastyrk.
Til notkunar í bláæð: Bætið 3,5 ml af 0,9% natríumklóríði til að fá 1 mg/ml lokastyrk.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml stungulyf, lausn
bortezomib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:
1. Upplýsingar um Bortezomib Accord og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Bortezomib Accord
3. Hvernig nota á Bortezomib Accord
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Bortezomib Accord
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Bortezomib Accord og við hverju það er notað

Bortezomib Accord inniheldur virka efnið bortezomib sem er svokallaður „próteasómhemill“. Próteasóm gegna mikilvægu hlutverki í stjórnun á virkni og vexti frumna. Með því að trufla virkni próteasóma getur bortezomib drepið krabbameinsfrumur.

Bortezomib Accord er notað til meðferðar við mergæxli (krabbameini í beinmerg) hjá sjúklingum eldri en 18 ára:
- eitt og sér eða ásamt lyfjunum pegýleruðu liposomal doxorubicini eða dexametasoni fyrir sjúklinga sem hafa versnandi sjúkdóm þrátt fyrir að hafa fengið a.m.k. eina fyrri meðferð og fyrir þá sem hafa gengist undir stofnfrumuígræðslu án árangurs eða hentar ekki stofnfrumuígræðsla.
- í samsettri meðferð með lyfjunum melfalan og prednisón, fyrir sjúklinga sem ekki hafa áður verið meðhöndlaðir við sjúkdómnum og sem ekki er hægt að gefa háskammtameðferð með krabbameinslyfjum ásamt stofnfrumuígræðslu.
- í samsettri meðferð með lyfinu dexametasoni eða dexametasoni ásamt thalidomíði hjá sjúklingum sem ekki hafa áður verið meðhöndlaðir við sjúkdómnum og fyrir háskammtameðferð með krabbameinslyfjum ásamt stofnfrumuígræðslu (innleiðslumeðferð).

Bortezomib Accord í samsettri meðferð með lyfjunum rituximabi, cyclophosphamíði, doxorubicini og prednisóni, er notað til meðferðar við möttulfrumu eitlaæxli (gerð af krabbameini sem hefur áhrif á eitlana) hjá sjúklingum 18 ára og eldri sem hafa ekki áður fengið meðferð við sjúkdómnum og ígræðsla stofnfrumna hentar ekki.

2. Áður en byrjað er að nota Bortezomib Accord

Ekki má nota Bortezomib Accord
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir bortezomibi, bóri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með ákveðna alvarlega lungna- eða hjartasjúkdóma.

Varnaðarorð og varúðarreglur
Láttu lækninn vita ef þú ert með eitthvað af eftirtöldu:
- of fá rauð eða hvít blóðkorn
- blæðingarvandamál og/eða of fáar blóðflögur

- niðurgang, hægðatregðu, ógleði eða uppköst
- sögu um yfirlið, sundl eða vægan svima
- nýrnasjúkdóm
- í meðallagi mikil eða veruleg lifrarvandamál
- sögu um dofa, náladofa eða verk í höndum eða fótum (taugakvillar)
- hjartasjúkdóm eða blóðþrýstingsvandamál
- mæði eða hósta
- flog
- ristil (staðbundinn, þ.m.t. umhverfis augu eða útbreiddan)
- einkenni æxlislýsuheilkennis eins og vöðvakrampa, vöðvamáttleysi, ringlun, sjónskerðingu eða sjóntruflanir og mæði
- minnistap, erfiðleikar með hugsun, erfiðleikar með gang eða sjóntap. Þetta geta verið einkenni alvarlegrar sýkingar í heila og læknirinn mun hugsanlega gera frekari rannsóknir og hafa nánara eftirlit með þér.

Taka þarf blóðsýni reglulega fyrir meðferð og meðan á meðferð með Bortezomib Accord stendur til að athuga fjölda blóðkorna.

Ef þú ert með möttulfrumu eitlaæxli og færð lyfið rituximab ásamt Bortezomib Accord skaltu láta lækninn vita:
- ef þú telur að þú sért með eða hafir áður verið með lifrarbólgu sýkingu. Í nokkrum tilfellum gætu sjúklingar sem hafa verið með lifrarbólgu B fengið lifrarbólgu aftur, sem getur verið banvæn. Ef þú ert með sögu um lifrarbólgu B sýkingu mun læknirinn skoða þig vandlega með tilliti til einkenna virkrar lifrarbólgu B.

Lesa skal fylgiseðlana fyrir öll lyfin sem eru tekin samhliða Bortezomib Accord til upplýsinga um þau lyf áður en meðferð með Bortezomib Accord er hafin. Þegar thalidomíð er notað þarf að gæta sérstaklega að þungunarprófunum og forvörnum til að koma í veg fyrir þungun (sjá „Meðganga og brjóstagjöf“ í þessum kafla).

Börn og unglingar
Ekki skal nota Bortezomib Accord handa börnum og unglingum vegna þess að ekki er vitað hvaða áhrif lyfið hefur á þá.

Notkun annarra lyfja samhliða Bortezomib Accord
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sérstaklega skal láta lækninn vita um lyf sem eru notuð og innihalda eitthvert eftirfarandi virkra efna:
- ketoconazol, notað til að meðhöndla sveppasýkingar
- ritonavir, notað við HIV sýkingu
- rifampicin, sýklalyf sem notað er við bakteríusýkingum
- carbamazepin, phenytoin eða phenobarbital, sem notuð eru til að meðhöndla flogaveiki
- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), sem er notuð við þunglyndi og öðrum kvillum
- sykursýkislyf til inntöku

Meðganga og brjóstagjöf
Ekki skal nota Bortezomib Accord á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 8 mánuði eftir að henni lýkur. Ræddu við lækninn ef þú vilt láta frysta egg áður en meðferð er hafin. Karlar skulu ekki geta barn meðan á notkun Bortezomib Accord stendur og þeir skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í allt að 5 mánuði eftir að meðferð lýkur. Ræddu við lækninn ef þú vilt láta varðveita sæði áður en meðferð er hafin.

Ekki skal gefa brjóst á meðan Bortezomib Accord er notað. Ræða skal við lækninn um hvenær sé óhætt að hefja aftur brjóstagjöf eftir að meðferð lýkur.

Thalidomíð veldur fæðingargöllum og fósturdauða. Þegar Bortezomib Accord er gefið í samsettri meðferð með thalidomíði verður að fylgja áætlun fyrir thalidomíð til að koma í veg fyrir þungun (sjá fylgiseðilinn fyrir thalidomíð).

Akstur og notkun véla
Bortezomib Accord getur valdið þreytu, sundli, yfirliði eða þokusýn. Ekki aka eða stjórna tækjum eða vélum ef þú finnur fyrir slíkum aukaverkunum. Jafnvel þó að þú finnir ekki fyrir þeim skaltu gæta varúðar.

3. Hvernig nota á Bortezomib Accord

Læknirinn mun reikna skammtinn af Bortezomib Accord út frá hæð þinni og þyngd (líkamsyfirborði). Venjulegur upphafsskammtur af Bortezomib Accord er 1,3 mg/m^2 líkamsyfirborðs tvisvar í viku.

Hugsanlegt er að læknirinn breyti skammtinum og fjölda meðferðarlota eftir því hvernig þú svarar meðferðinni, eftir því hvort ákveðnar aukaverkanir komi fram og með tilliti til undirliggjandi sjúkdóma (t.d. lifrarvandamál).

Versnandi mergæxli
Þegar Bortezomib Accord er gefið eitt sér eru gefnir 4 skammtar af Bortezomib Accord í bláæð eða undir húð á 1., 4., 8. og 11. degi og síðan er 10 daga „hvíldartímabil“ án meðferðar. Þetta 21 dags tímabil (3 vikur) samsvarar einni meðferðarlotu. Þú gætir fengið allt að 8 lotur (24 vikur).

Einnig er hugsanlegt að þú fáir Bortezomib Accord ásamt lyfjunum pegýleruðu liposomal doxorubicini eða dexametasoni.

Þegar Bortezomib Accord er gefið ásamt pegýleruðu liposomal doxorubicini er Bortezomib Accord gefið í bláæð eða undir húð í 21 dags meðferðarlotu og pegýlerað liposomal doxorubicin 30 mg/m^2 er gefið á 4. degi í 21 dags Bortezomib Accord-meðferðarlotunni, með innrennsli í bláæð eftir inndælingu með Bortezomib Accord.
Þú gætir fengið allt að 8 lotur (24 vikur).

Þegar Bortezomib Accord er gefið ásamt dexametasoni er Bortezomib Accord gefið í bláæð eða undir húð í 21 dags meðferðarlotu og dexametason 20 mg til inntöku á 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. og 12. degi í 21 dags Bortezomib Accord-meðferðarlotunni.
Þú gætir fengið allt að 8 lotur (24 vikur).

Áður ómeðhöndlað mergæxli
Ef þú hefur ekki fengið meðhöndlun áður við mergæxli og stofnfrumuígræðsla hentar þér **ekki** færð þú Bortezomib Accord ásamt tveimur öðrum lyfjum, melfalan og prednisón.

Í slíku tilviki er lengd hverrar meðferðarlotu 42 dagar (6 vikur). Þú munt fá 9 lotur (54 vikur).
- Í 1. til 4. lotu er Bortezomib Accord gefið tvisvar í viku á dögum 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 og 32.
- Í 5. til 9. lotu er Bortezomib Accord gefið einu sinni í viku á dögum 1, 8, 22 og 29.

Melfalan (9 mg/m^2) og prednisón (60 mg/m^2) eru bæði gefin til inntöku á dögum 1, 2, 3 og 4 í fyrstu vikunni í hverri meðferðarlotu.

Ef þú hefur ekki fengið meðhöndlun áður við mergæxli og stofnfrumuígræðsla **hentar þér** færð þú Bortezomib Accord í bláæð eða undir húð ásamt lyfjunum dexametasoni eða dexametasoni og thalidomíði sem innleiðslumeðferð.

Þegar Bortezomib Accord er gefið samhliða dexametasoni er Bortezomib Accord gefið í bláæð eða undir húð í 21 dags meðferðarlotu og dexametason 40 mg til inntöku á 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. og 11. degi í 21 dags Bortezomib Accord meðferðarlotu.

Þú munt fá 4 lotur (12 vikur).

Þegar Bortezomib Accord er gefið samhliða thalidomíði og dexametasoni er lengd meðferðarlotu 28 dagar (4 vikur).

Dexametason 40 mg til inntöku er gefið á 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. og 11. degi í 28 daga Bortezomib Accord-meðferðarlotunni og thalidomíð 50 mg er gefið daglega til inntöku að 14. degi fyrstu meðferðarlotu og ef það þolist vel er skammtur thalidomíðs aukinn í 100 mg á dögum 15-28 og hugsanlega aukinn frekar í 200 mg í annarri lotu og eftirfylgjandi meðferðarlotum.

Þú gætir fengið allt að 6 lotur (24 vikur).

Áður ómeðhöndlað möttulfrumu eitlaæxli
Ef þú hefur ekki fengið meðhöndlun áður við möttulfrumu eitlaæxli, færð þú Bortezomib Accord í bláæð eða undir húð ásamt lyfjunum rituximab, cyclophosphamíð, doxorubicin og prednisón.

Bortezomib Accord er gefið í bláæð eða undir húð á 1., 4., 8. og 11. degi, síðan kemur „hvíldartímabil“ án meðferðar. Lengd meðferðarlotunnar er 21 dagur (3 vikur). Þú gætir fengið allt að 8 meðferðarlotur (24 vikur).

Eftirfarandi lyf eru gefin með innrennsli í bláæð á 1. degi hverrar 21 dags Bortezomib Accord meðferðarlotu:
Rituximab 375 mg/m^2, cyclophosphamíð 750 mg/m^2 og doxorubicin 50 mg/m^2.
Prednisón 100 mg/m^2 er gefið til inntöku á 1., 2., 3., 4. og 5. degi Bortezomib Accord meðferðarlotunnar.

Bortezomib Accord er gefið á eftirfarandi hátt
Bortezomib Accord er gefið af heilbrigðisstarfsmanni sem hefur reynslu af notkun frumuskemmandi lyfja.

Lyfið er ætlað til notkunar undir húð (inndæling undir húð) og einnig til notkunar í bláæð eftir þynningu (inndæling í bláæð). Inndæling í bláæð er hröð, tekur 3 til 5 sekúndur. Inndæling undir húð er annaðhvort gefin í læri eða kvið.

Ef þú færð of mikið af Bortezomib Accord
Þar sem læknir eða hjúkrunarfræðingur gefur lyfið er ólíklegt að þú fáir of mikið. Ef svo ólíklega vill til að um ofskömmtun sé að ræða þá fylgist læknirinn með þér með tilliti til aukaverkana.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Sumar þessara aukaverkana geta verið alvarlegar.

Ef þú færð Bortezomib Accord við mergæxli eða möttulfrumu eitlaæxli skaltu láta lækninn tafarlaust vita ef eitthvert eftirtalinna einkenna kemur fram:
- vöðvakrampi, vöðvamáttleysi
- ringlun, sjónskerðing eða sjóntruflanir, blinda, flog, höfuðverkur
- mæði, þroti á fótum eða breytingar á hjartslætti, hár blóðþrýstingur, þreyta, yfirlið
- hósti og öndunarerfiðleikar eða þyngsli fyrir brjósti.

Mjög algengt er að meðferð með Bortezomib Accord geti haft í för með sér fækkun rauðra og hvítra blóðkorna og blóðflagna. Taka þarf blóðsýni reglulega fyrir meðferð og meðan á meðferð með Bortezomib Accord stendur til að athuga fjölda blóðkorna. Fram getur komið fækkun:
- blóðflagna, sem haft getur í för með sér að minna þurfi til að valda marblettum eða blæðingu án þess að um augljósan áverka sé að ræða (t.d. blæðing í þörmum, maga, munni og gómum eða í heila eða lifur)

- rauðra blóðkorna, sem getur valdið blóðleysi með einkennum eins og þreytu og fölva
- hvítra blóðkorna, sem haft getur í för með sér að minna þurfi til að valda sýkingum eða inflúensulíkum einkennum.

Hér á eftir eru taldar upp þær aukaverkanir sem þú gætir fengið ef þú notar Bortezomib Accord sem meðferð við mergæxli:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Viðkvæmni, dofi, náladofi eða sviðatilfinning í húð eða verkur í höndum eða fótum vegna taugaskemmda.
- Fækkun rauðra blóðkorna eða hvítra blóðkorna (sjá hér að framan).
- Hiti.
- Ógleði eða uppköst, lystarleysi.
- Hægðatregða með eða án uppþembu (getur verið veruleg).
- Niðurgangur: Ef niðurgangur kemur fram er áríðandi að drekka meira vatn en venjulega. Vera má að læknirinn gefi annað lyf til að hafa stjórn á niðurganginum.
- Þreyta, máttleysistilfinning.
- Vöðvaverkur, beinverkur.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Lágur blóðþrýstingur, skyndilegt blóðþrýstingsfall, þegar staðið er upp, sem getur leitt til yfirliðs.
- Hár blóðþrýstingur.
- Skerðing á nýrnastarfsemi.
- Höfuðverkur.
- Almenn vanlíðan, verkur, svimi, sundl, máttleysistilfinning eða meðvitundarmissir.
- Skjálfti.
- Sýking, þ.m.t. lungnabólga, sýking í öndunarvegi, berkjubólga, sveppasýkingar, hósti með slímuppgangi, flensulík veikindi.
- Ristill (staðbundinn umhverfis augun eða dreifður um líkamann).
- Brjóstverkur eða mæði í tengslum við áreynslu.
- Mismunandi tegundir útbrota.
- Kláði í húð, hnúðar í húð og húðþurrkur.
- Roði í andliti eða sprungnar örfínar háræðar.
- Húðroði.
- Ofþornun.
- Brjóstsviði, uppþemba, ropi, vindgangur, magaverkur, blæðing frá þörmum eða maga.
- Breyting á lifrarstarfsemi.
- Særindi í munni eða vörum, munnþurrkur, munnsár eða særindi í hálsi.
- Þyngdartap, missir bragðskyns.
- Vöðvakrampar, vöðvakippir, vöðvamáttleysi, verkir í útlimum.
- Þokusýn.
- Sýking í ysta lagi augans og innra yfirborði augnloka (tárubólga).
- Blóðnasir.
- Erfiðleikar með svefn eða svefntruflanir, aukin svitamyndun, kvíði, skapsveiflur, depurð, eirðarleysi eða æsingur, breytingar á andlegu ástandi, vistarfirring.
- Þroti á líkamanum, þ.m.t. umhverfis augu og annars staðar á líkamanum.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- Hjartabilun, hjartaáfall, brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti, hraður eða hægur hjartsláttur.
- Nýrnabilun.
- Bláæðarbólga, blóðtappi í bláæðum og lungum.
- Vandamál tengd blóðstorknun.
- Ónógt blóðflæði.
- Bólga í himnunni sem umlykur hjartað eða vökvi umhverfis hjartað.
- Sýkingar, þ.m.t. þvagfærasýkingar, inflúensa, herpes veirusýkingar, sýking í eyra og húðnetjubólga.

- Blóðugar hægðir eða blæðing frá slímhúð, t.d. í munni, leggöngum.
- Kvillar í heilaæðum.
- Lömun, flog, fall, hreyfitruflanir, óeðlilegt eða breytt eða minnkað skyn (snertiskyn, heyrn, bragðskyn, lyktarskyn), athyglistruflun, skjálfti, vöðvakippir.
- Liðbólga, þ.m.t. bólga í fingra-, tá-, og kjálkaliðum.
- Sjúkdómar sem hafa áhrif á lungu, sem koma í veg fyrir að líkaminn fái nægjanlegt súrefni. Sumum þeirra fylgja öndunarerfiðleikar, mæði, mæði þrátt fyrir að ekki sé verið að reyna á sig, öndun verður grunn, erfið eða stöðvast, hvæsandi öndun.
- Hiksti, talerfiðleikar.
- Aukin eða minnkuð þvagmyndun (vegna nýrnaskemmda), sársaukafull þvaglát eða blóð/prótein í þvagi, vökvasöfnun.
- Breyting á meðvitund, ringlun, minnisskerðing eða minnistap.
- Ofnæmi.
- Heyrnarskerðing, heyrnarleysi eða suð fyrir eyrum, óþægindi í eyrum.
- Hormónaröskun sem getur haft áhrif á frásog salta og vatns.
- Ofvirkur skjaldkirtill.
- Ónóg insúlínframleiðsla eða ónæmi fyrir eðlilegum styrk insúlíns.
- Erting eða bólga í augum, óhóflega rök augu, verkur í augum, augnþurrkur, sýkingar í augum, hnúður á augnloki (augnaþrymill), rauð og þrútin augnlok, útferð úr augum, óeðlileg sjón, blæðing í auga.
- Eitlabólga.
- Stirðleiki í liðum eða vöðvum, þyngslatilfinning, verkur í nára.
- Hárlos og óeðlileg áferð á hári.
- Ofnæmisviðbrögð.
- Roði eða verkur á stungustað.
- Verkur í munni.
- Sýking eða bólga í munni, sár í munni, vélinda, maga og þörmum, stundum fylgir verkur eða blæðing, lélegar þarmahreyfingar (m.a. þrengsli), óþægindi í kvið eða vélinda, kyngingarerfiðleikar, blóðug uppköst.
- Húðsýkingar.
- Bakteríu- og veirusýkingar.
- Tannsýking.
- Brisbólga, teppa í gallgöngum.
- Verkur í kynfærum, ristruflanir.
- Þyngdaraukning.
- Þorsti.
- Lifrarbólga.
- Kvillar sem tengjast stungustað eða inndælingartæki.
- Húðviðbrögð og kvillar í húð (sem geta verið alvarlegir og lífshættulegir), sár á húð.
- Marblettir, fall og áverkar.
- Bólga eða blæðing í æðum sem getur komið fram sem litlir rauðir eða fjólubláir dílar (venjulega á fótleggjum) eða sem stórir blettir sem líkjast marblettum undir húðinni eða vef.
- Góðkynja blöðrur.
- Alvarlegur, afturkræfur heilakvilli sem fylgir krampar, hár blóðþrýstingur, höfuðverkur, þreyta, ringlun, blinda eða aðrar sjóntruflanir.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)
- Hjartakvillar, m.a. hjartaáfall, hjartaöng.
- Alvarleg taugabólga sem getur valdið lömun og öndunarerfiðleikum (Guillain-Barré heilkenni).
- Andlitsroði.
- Mislitun æða.
- Bólga í mænutaug.
- Kvillar í eyrum, blæðing frá eyrum.
- Vanvirkni skjaldkirtils.
- Budd-Chiari heilkenni (klínísk einkenni sem orsakast af stíflu í bláæðum í lifur).
- Breytingar á þarmastarfsemi eða óeðlileg þarmastarfsemi.
- Blæðing í heila.

- Gulleit augu og húð (gula).
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmislost), einkennin geta verið öndunarerfiðleikar, brjóstverkur eða þyngsli fyrir brjósti og/eða sundl/yfirlið, mikill kláði eða upphleyptir hnútar á húðinni, þroti í andliti, vörum, tungu og/eða hálsi sem getur valdið kyngingarerfiðleikum, lost.
- Kvillar í brjóstum.
- Rifur í leggöngum.
- Þroti í kynfærum.
- Óþol fyrir inntöku áfengis.
- Rýrnun eða líkamsmassatap.
- Aukin matarlyst.
- Fistill.
- Vökvasöfnun í lið.
- Blöðrur í liðhimnu (hálahimnubelgur).
- Beinbrot.
- Niðurbrot vöðvaþráða sem leiðir til fylgikvilla.
- Þroti í lifur, blæðing í lifur.
- Krabbamein í nýra.
- Kvilli í húð sem líkist psoriasis.
- Húðkrabbamein.
- Húðfölvi.
- Aukinn fjöldi blóðflagna eða plasmafrumna (ákveðin tegund hvítra blóðkorna) í blóðinu.
- Blóðkökkur í smáum æðum (segasmáæðakvilli).
- Óeðlileg viðbrögð við blóðgjöf.
- Sjónskerðing að einhverju leyti eða blinda.
- Minnkuð kynhvöt.
- Slefa.
- Útstandandi augu.
- Ljósnæmi.
- Hröð öndun.
- Verkur í endaþarmi.
- Gallsteinar.
- Kviðslit.
- Meiðsli.
- Brothættar eða viðkvæmar neglur.
- Óeðlilegar útfellingar próteins í mikilvægum líffærum.
- Dá.
- Sár í meltingarvegi.
- Fjöllíffærabilun.
- Dauði.

Hér á eftir eru taldar upp þær aukaverkanir sem þú gætir fengið ef þú notar Bortezomib Accord ásamt öðrum lyfjum sem meðferð við möttulfrumu eitlaæxli:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Lungnabólga.
- Lystarleysi.
- Viðkvæmni, dofi, náladofi eða sviðatilfinning í húðinni eða verkur í höndum eða fótum vegna taugaskemmda.
- Ógleði og uppköst.
- Niðurgangur.
- Munnsár.
- Hægðatregða.
- Vöðvaverkir, beinverkir.
- Hármissir og óeðlileg áferð hárs.
- Þreyta, máttleysi.
- Hiti.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Ristill (staðbundinn umhverfis augun eða dreifður um líkamann).
- Herpes veirusýkingar.
- Bakteríu- og veirusýkingar.
- Öndunarfærasýkingar, berkjubólga, hósti með slímuppgangi, flensulík veikindi.
- Sveppasýkingar.
- Ofnæmi.
- Ónóg insúlínframleiðsla eða ónæmi fyrir eðlilegum styrk insúlíns.
- Vökvasöfnun.
- Erfiðleikar með svefn eða svefntruflanir.
- Meðvitundarleysi.
- Breytt meðvitundarstig, ringlun.
- Sundl.
- Hraðari hjartsláttur, hár blóðþrýstingur, aukin svitamyndun.
- Óeðlileg sjón, þokusjón.
- Hjartabilun, hjartaáfall, brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti, hraður eða hægur hjartsláttur.
- Hár eða lágur blóðþrýstingur.
- Skyndilegt blóðþrýstingsfall þegar staðið er upp, sem getur leitt til yfirliðs.
- Mæði við áreynslu.
- Hósti.
- Hiksti.
- Suð fyrir eyrum, óþægindi í eyrum.
- Blæðing frá þörmum eða maga.
- Brjóstsviði.
- Magaverkur, uppþemba.
- Kyngingarerfiðleikar.
- Sýking eða bólga í maga og þörmum.
- Kviðverkur.
- Særindi í munni eða vörum, særindi í hálsi
- Breyting á lifrarstarfsemi.
- Kláði í húð.
- Roði í húð.
- Útbrot.
- Vöðvakippir.
- Þvagfærasýking.
- Verkir í útlimum.
- Þroti á líkamanum, þ.m.t. umhverfis augu og annars staðar á líkamanum.
- Skjálfti.
- Roði og verkur á stungustað.
- Almenn vanlíðan.
- Þyngdartap.
- Þyngdaraukning.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- Lifrarbólga.
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmisviðbrögð), einkennin geta verið öndunarerfiðleikar, brjóstverkur eða þyngsli fyrir brjósti, og/eða sundl/yfirlið, mikill kláði eða upphleyptir hnútar á húðinni, þroti í andliti, vörum, tungu og/eða hálsi, sem getur valdið kyngingarerfiðleikum, lost.
- Hreyfitruflanir, lömun, kippir.
- Svimi.
- Heyrnarskerðing, heyrnarleysi.
- Sjúkdómar sem hafa áhrif á lungu, sem koma í veg fyrir að líkaminn fái nægjanlegt súrefni. Sumum þeirra fylgja öndunarerfiðleikar, mæði, mæði þrátt fyrir að ekki sé verið að reyna á sig, öndun verður grunn, erfið eða stöðvast, hvæsandi öndun.
- Blóðtappi í lungum.
- Gulleit augu og húð (gula).
- Hnúður á augnloki (augnaþrymill), rauð og þrútin augnlok.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)
- Blóðkökkur í smáum æðum (segasmáæðakvilli).
- Alvarleg taugabólga sem getur valdið lömun og öndunarerfiðleikum (Guillain-Barré heilkenni).

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita strax ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Bortezomib Accord

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á hettuglasinu og öskjunni á eftir EXP.

Geymið í kæli (2°C til 8 °C).
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Þynnt lausn
Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika þynntrar lausnar við þéttni sem nemur 1 mg/ml í 24 klst. við 20°C-25°C. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota þynntu lausnina strax og hún er tilbúin, nema aðferðin sem notuð er við opnun/þynningu komi í veg fyrir örverumengun. Ef hún er ekki notuð strax er geymslutími meðan á notkun stendur og geymsluskilyrðin fyrir notkun á ábyrgð notanda.

Bortezomib Accord er eingöngu einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Bortezomib Accord inniheldur

- Virka innihaldsefnið er bortezomib. Hvert hettuglas inniheldur 1 ml eða 1,4 ml af stungulyfi, lausn sem inniheldur 2,5 mg/ml af bortezomibi (sem mannitólbóronsýruester).

- önnur innihaldsefni eru mannitól (E421) og vatn fyrir stungulyf.

Til notkunar í bláæð:
- Eftir þynningu inniheldur 1 ml af lausn til inndælingar í bláæð 1 mg af bortezomibi.

Til notkunar undir húð:
- 1 ml af lausn til inndælingar undir húð inniheldur 2,5 mg af bortezomibi.

Lýsing á útliti Bortezomib Accord og pakkningastærðir
Bortezomib Accord stungulyf er tært og litlaust stungulyf.

Hettuglas úr glæru gleri með gráum gúmmítappa og álinnsigli, með appelsínugulri hettu, sem inniheldur 1 ml af lausn.

Hettuglas úr glæru gleri með gráum gúmmítappa og álinnsigli, með rauðri hettu, sem inniheldur 1,4 ml af lausn.

Pakkningastærðir
1 x 1 ml hettuglas
4 x 1 ml hettuglös
1 x 1,4 ml hettuglas
4 x 1,4 ml hettuglös

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

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

Framleiðandi

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice
Pólland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður < í {mánuður ÁÁÁÁ}>.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu https://www.ema.europa.eu

---

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Ath.: Bortezomib Accord er frumuskemmandi lyf. Því skal gæta varúðar við meðhöndlun og undirbúning/blöndun. Mælt er með notkun hanska og annars hlífðarfatnaðar til að koma í veg fyrir að lyfið snerti húð. Þungaðir starfsmenn skulu ekki meðhöndla lyfið.

SMITGÁT SKAL VIÐHÖFÐ VIÐ ALLA MEÐHÖNDLUN BORTEZOMIB ACCORD ÞAR SEM EKKERT ROTVARNAREFNI ER Í LYFINU.

Bortezomib 2,5 mg/ml stungulyf, lausn ER ÆTLAÐ TIL NOTKUNAR UNDIR HÚÐ EÐA Í BLÁÆÐ. Notið ekki aðrar íkomuleiðir. Gjöf í mænuvökva hefur valdið dauða.

1. UNDIRBÚNINGUR FYRIR INNDÆLINGU Í BLÁÆÐ

1.1 **Undirbúningur 2,5 mg/ml hettuglassins: bætið varlega 1,6 ml** af sæfðri, 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf í hettuglasið með Bortezomib.
Undirbúningur 3,5 mg/ml hettuglassins: bætið varlega 2,2 ml af sæfðri, 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf í hettuglasið með Bortezomib

Hvert hettuglas inniheldur 0,1 ml yfirmagn. Því inniheldur hvert 1 ml og 1,4 ml hettuglas 2,75 mg og 3,75 mg af Bortezomib, tilgreint í sömu röð.

Styrkur þeirrar lausnar sem myndast verður 1 mg/ml. Lausnin verður tær og litlaus.

1.2 Fyrir gjöf á að skoða lausnina með tilliti til agna og mislitunar. Verði vart við einhverja mislitun eða agnir verður að farga lausninni. Verið viss um að gefinn sé réttur skammtur fyrir notkun í bláæð (1 mg/ml).

Þynnta lausnin er án rotvarnarefna og á að nota strax eftir undirbúning/blöndun. Þó hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika þynntu lausnarinnar í 24 klst. við 20°C-25°C. Heildargeymslutími þynnta lyfsins ætti ekki að vera lengri en 24 klst. fyrir gjöf. Ef þynnta lausnin er ekki notuð strax er geymslutími meðan á notkun stendur og geymsluskilyrðin fyrir notkun á ábyrgð notanda. Ekki þarf að verja blandað lyf gegn ljósi.

2. LYFJAGJÖF MEÐ INNDÆLINGU Í BLÁÆÐ

2.1 Þegar lyfið hefur verið þynnt skal draga upp rétt magn þynntrar lausnar samkvæmt útreiknuðum skömmtum byggðum á líkamsyfirborði sjúklingsins.

2.2 Athugið skammtinn og styrkinn í sprautunni fyrir notkun (athugið að sprautan sé merkt til notkunar í bláæð).

2.3 Dælið lausninni sem stakri inndælingu í bláæð á 3-5 sekúndum um útlægan eða miðlægan æðalegg.

2.4 Skolið útlæga eða miðlæga æðalegginn með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn.

3. UNDIRBÚNINGUR FYRIR INNDÆLINGU UNDIR HÚÐ

3.1 Bortezomib stungulyf, lausn er tilbúin til notkunar fyrir gjöf undir húð.
Styrkur lausnarinnar verður 2,5 mg/ml. Lausnin er tær og litlaus.

3.2 Fyrir gjöf á að skoða lausnina með tilliti til agna og mislitunar. Verði vart við einhverja mislitun eða agnir verður að farga lausninni. Verið viss um að gefinn sé réttur skammtur fyrir notkun undir húð (2,5 mg/ml).

3.3 Lyfið er laust við rotvarnarefni og nota skal það tafarlaust eftir að rétt magn af lausn er dregið upp.

3.4 Við undirbúning fyrir gjöf og meðan á gjöf stendur þarf ekki að verja lyfið gegn ljósi.

4. LYFJAGJÖF MEÐ INNDÆLINGU UNDIR HÚÐ

4.1 Draga skal upp rétt magn blandaðrar lausnar samkvæmt útreiknuðum skömmtum byggðum á líkamsyfirborði sjúklingsins.

4.2 Staðfestið skammtinn og styrkinn í sprautunni fyrir notkun (athugið að sprautan sé merkt til notkunar undir húð).

4.3 Dælið lausninni undir húð, við 45°-90° horn.

4.4 Lausnin er gefin undir húð í læri (hægra eða vinstra) eða kvið (hægra eða vinstra megin).

4.5 Skipta á um stungustað í næstu inndælingum.

4.6 Ef fram koma staðbundin viðbrögð á stungustað í kjölfar inndælingar bortezomib undir húð er mælt með því að annaðhvort
gefa vægari bortezomib lausn (1 mg/ml í stað 2,5 mg/ml) undir húð eða
skipta yfir í inndælingu í bláæð.

5. FÖRGUN

Hettuglasið er eingöngu einnota og afgangslausninni verður að farga.
Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Bortezomib Accord 1 mg stungulyfsstofn, lausn
Bortezomib Accord 3,5 mg stungulyfsstofn, lausn
bortezomib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:
1. Upplýsingar um Bortezomib Accord og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Bortezomib Accord
3. Hvernig nota á Bortezomib Accord
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Bortezomib Accord
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Bortezomib Accord og við hverju það er notað

Bortezomib Accord inniheldur virka efnið bortezomib sem er svokallaður „próteasómhemill“. Próteasóm gegna mikilvægu hlutverki í stjórnun á virkni og vexti frumna. Með því að trufla virkni próteasóma getur bortezomib drepið krabbameinsfrumur.

Bortezomib Accord er notað til meðferðar við mergæxli (krabbameini í beinmerg) hjá sjúklingum eldri en 18 ára:
- eitt og sér eða ásamt lyfjunum pegýleruðu liposomal doxorubicini eða dexametasoni fyrir sjúklinga sem hafa versnandi sjúkdóm þrátt fyrir að hafa fengið a.m.k. eina fyrri meðferð og fyrir þá sem hafa gengist undir stofnfrumuígræðslu án árangurs eða hentar ekki stofnfrumuígræðsla.
- í samsettri meðferð með lyfjunum melfalan og prednisón, fyrir sjúklinga sem ekki hafa áður verið meðhöndlaðir við sjúkdómnum og sem ekki er hægt að gefa háskammtameðferð með krabbameinslyfjum ásamt stofnfrumuígræðslu.
- í samsettri meðferð með lyfinu dexametasoni eða dexametasoni ásamt thalidomíði hjá sjúklingum sem ekki hafa áður verið meðhöndlaðir við sjúkdómnum og fyrir háskammtameðferð með krabbameinslyfjum ásamt stofnfrumuígræðslu (innleiðslumeðferð).

Bortezomib Accord í samsettri meðferð með lyfjunum rituximabi, cyclophosphamíði, doxorubicini og prednisóni, er notað til meðferðar við möttulfrumu eitlaæxli (gerð af krabbameini sem hefur áhrif á eitlana) hjá sjúklingum 18 ára og eldri sem hafa ekki áður fengið meðferð við sjúkdómnum og ígræðsla stofnfrumna hentar ekki.

2. Áður en byrjað er að nota Bortezomib Accord

Ekki má nota Bortezomib Accord
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir bortezomibi, bóri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með ákveðna alvarlega lungna- eða hjartasjúkdóma.

Varnaðarorð og varúðarreglur
Láttu lækninn vita ef þú ert með eitthvað af eftirtöldu:
- of fá rauð eða hvít blóðkorn

- blæðingarvandamál og/eða of fáar blóðflögur
- niðurgang, hægðatregðu, ógleði eða uppköst
- sögu um yfirlið, sundl eða vægan svima
- nýrnasjúkdóm
- í meðallagi mikil eða veruleg lifrarvandamál
- sögu um dofa, náladofa eða verk í höndum eða fótum (taugakvillar)
- hjartasjúkdóm eða blóðþrýstingsvandamál
- mæði eða hósta
- flog
- ristil (staðbundinn, þ.m.t. umhverfis augu eða útbreiddan)
- einkenni æxlislýsuheilkennis eins og vöðvakrampa, vöðvamáttleysi, ringlun, sjónskerðingu eða sjóntruflanir og mæði
- minnistap, erfiðleikar með hugsun, erfiðleikar með gang eða sjóntap. Þetta geta verið einkenni alvarlegrar sýkingar í heila og læknirinn mun hugsanlega gera frekari rannsóknir og hafa nánara eftirlit með þér.

Taka þarf blóðsýni reglulega fyrir meðferð og meðan á meðferð með Bortezomib Accord stendur til að athuga fjölda blóðkorna.

Ef þú ert með möttulfrumu eitlaæxli og færð lyfið rituximab ásamt Bortezomib Accord skaltu láta lækninn vita:
- ef þú telur að þú sért með eða hafir áður verið með lifrarbólgu sýkingu. Í nokkrum tilfellum gætu sjúklingar sem hafa verið með lifrarbólgu B fengið lifrarbólgu aftur, sem getur verið banvæn. Ef þú ert með sögu um lifrarbólgu B sýkingu mun læknirinn skoða þig vandlega með tilliti til einkenna virkrar lifrarbólgu B.

Lesa skal fylgiseðlana fyrir öll lyfin sem eru tekin samhliða Bortezomib Accord til upplýsinga um þau lyf áður en meðferð með Bortezomib Accord er hafin. Þegar thalidomíð er notað þarf að gæta sérstaklega að þungunarprófunum og forvörnum til að koma í veg fyrir þungun (sjá „Meðganga og brjóstagjöf“ í þessum kafla).

Börn og unglingar
Ekki skal nota Bortezomib Accord handa börnum og unglingum vegna þess að ekki er vitað hvaða áhrif lyfið hefur á þá.

Notkun annarra lyfja samhliða Bortezomib Accord
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.
Sérstaklega skal láta lækninn vita um lyf sem eru notuð og innihalda eitthvert eftirfarandi virkra efna:
- ketoconazol, notað til að meðhöndla sveppasýkingar
- ritonavir, notað við HIV sýkingu
- rifampicin, sýklalyf sem notað er við bakteríusýkingum
- carbamazepin, phenytoin eða phenobarbital, sem notuð eru til að meðhöndla flogaveiki
- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), sem er notuð við þunglyndi og öðrum kvillum
- sykursýkislyf til inntöku

Meðganga og brjóstagjöf
Ekki skal nota Bortezomib Accord á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 8 mánuði eftir að henni lýkur. Ræddu við lækninn ef þú vilt láta frysta egg áður en meðferð er hafin. Karlar skulu ekki geta barn meðan á notkun Bortezomib Accord stendur og þeir skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í allt að 5 mánuði eftir að meðferð lýkur. Ræddu við lækninn ef þú vilt láta varðveita sæði áður en meðferð er hafin.

Ekki skal gefa brjóst á meðan Bortezomib Accord er notað. Ræða skal við lækninn um hvenær sé óhætt að hefja aftur brjóstagjöf eftir að meðferð lýkur.

Thalidomíð veldur fæðingargöllum og fósturdauða. Þegar Bortezomib Accord er gefið í samsettri meðferð með thalidomíði verður að fylgja áætlun fyrir thalidomíð til að koma í veg fyrir þungun (sjá fylgiseðilinn fyrir thalidomíð).

Akstur og notkun véla
Bortezomib Accord getur valdið þreytu, sundli, yfirliði eða þokusýn. Ekki aka eða stjórna tækjum eða vélum ef þú finnur fyrir slíkum aukaverkunum. Jafnvel þó að þú finnir ekki fyrir þeim skaltu gæta varúðar.

3. Hvernig nota á Bortezomib Accord

Læknirinn mun reikna skammtinn af Bortezomib Accord út frá hæð þinni og þyngd (líkamsyfirborði). Venjulegur upphafsskammtur af Bortezomib Accord er 1,3 mg/m^2 líkamsyfirborðs tvisvar í viku. Hugsanlegt er að læknirinn breyti skammtinum og fjölda meðferðarlota eftir því hvernig þú svarar meðferðinni, eftir því hvort ákveðnar aukaverkanir komi fram og með tilliti til undirliggjandi sjúkdóma (t.d. lifrarvandamál).

Versnandi mergæxli
Þegar Bortezomib Accord er gefið eitt sér eru gefnir 4 skammtar af Bortezomib Accord í bláæð eða undir húð á 1., 4., 8. og 11. degi og síðan er 10 daga „hvíldartímabil“ án meðferðar. Þetta 21 dags tímabil (3 vikur) samsvarar einni meðferðarlotu. Þú gætir fengið allt að 8 lotur (24 vikur).

Einnig er hugsanlegt að þú fáir Bortezomib Accord ásamt lyfjunum pegýleruðu liposomal doxorubicini eða dexametasoni.

Þegar Bortezomib Accord er gefið ásamt pegýleruðu liposomal doxorubicini er Bortezomib Accord gefið í bláæð eða undir húð í 21 dags meðferðarlotu og pegýlerað liposomal doxorubicin 30 mg/m^2 er gefið á 4. degi í 21 dags Bortezomib Accord-meðferðarlotunni, með innrennsli í bláæð eftir inndælingu með Bortezomib Accord.
Þú gætir fengið allt að 8 lotur (24 vikur).

Þegar Bortezomib Accord er gefið ásamt dexametasoni er Bortezomib Accord gefið í bláæð eða undir húð í 21 dags meðferðarlotu og dexametason 20 mg til inntöku á 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. og 12. degi í 21 dags Bortezomib Accord-meðferðarlotunni.
Þú gætir fengið allt að 8 lotur (24 vikur).

Áður ómeðhöndlað mergæxli
Ef þú hefur ekki fengið meðhöndlun áður við mergæxli og stofnfrumuígræðsla hentar þér **ekki** færð þú Bortezomib Accord ásamt tveimur öðrum lyfjum, melfalan og prednisón.

Í slíku tilviki er lengd hverrar meðferðarlotu 42 dagar (6 vikur). Þú munt fá 9 lotur (54 vikur).
- Í 1. til 4. lotu er Bortezomib Accord gefið tvisvar í viku á dögum 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 og 32.
- Í 5. til 9. lotu er Bortezomib Accord gefið einu sinni í viku á dögum 1, 8, 22 og 29.

Melfalan (9 mg/m^2) og prednisón (60 mg/m^2) eru bæði gefin til inntöku á dögum 1, 2, 3 og 4 í fyrstu vikunni í hverri meðferðarlotu.

Ef þú hefur ekki fengið meðhöndlun áður við mergæxli og stofnfrumuígræðsla **hentar þér** færð þú Bortezomib Accord í bláæð eða undir húð ásamt lyfjunum dexametasoni eða dexametasoni og thalidomíði sem innleiðslumeðferð.

Þegar Bortezomib Accord er gefið samhliða dexametasoni er Bortezomib Accord gefið í bláæð eða undir húð í 21 dags meðferðarlotu og dexametason 40 mg til inntöku á 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. og 11. degi í 21 dags Bortezomib Accord meðferðarlotu.
Þú munt fá 4 lotur (12 vikur).

Þegar Bortezomib Accord er gefið samhliða thalidomíði og dexametasoni er lengd meðferðarlotu 28 dagar (4 vikur).
Dexametason 40 mg til inntöku er gefið á 1., 2. 3., 4., 8., 9., 10. og 11. degi í 28 daga Bortezomib Accord-meðferðarlotunni og thalidomíð 50 mg er gefið daglega til inntöku að 14. degi fyrstu meðferðarlotu og ef það þolist vel er skammtur thalidomíðs aukinn í 100 mg á dögum 15-28 og hugsanlega aukinn frekar í 200 mg í annarri lotu og eftirfylgjandi meðferðarlotum.
Þú gætir fengið allt að 6 lotur (24 vikur).

Áður ómeðhöndlað möttulfrumu eitlaæxli
Ef þú hefur ekki fengið meðhöndlun áður við möttulfrumu eitlaæxli, færð þú Bortezomib Accord í bláæð eða undir húð ásamt lyfjunum rituximab, cyclophosphamíð, doxorubicin og prednisón. Bortezomib Accord er gefið í bláæð eða undir húð á 1., 4., 8. og 11. degi, síðan kemur „hvíldartímabil“ án meðferðar. Lengd meðferðarlotunnar er 21 dagur (3 vikur). Þú gætir fengið allt að 8 meðferðarlotur (24 vikur).
Eftirfarandi lyf eru gefin með innrennsli í bláæð á 1. degi hverrar 21 dags Bortezomib Accord meðferðarlotu:
Rituximab 375 mg/m^2, cyclophosphamíð 750 mg/m^2 og doxorubicin 50 mg/m^2.
Prednisón 100 mg/m^2 er gefið til inntöku á 1., 2., 3., 4. og 5. degi Bortezomib Accord meðferðarlotunnar.

Bortezomib Accord er gefið á eftirfarandi hátt
Lyfið er ætlað til notkunar í bláæð eða undir húð. Bortezomib Accord er gefið af heilbrigðis-starfsmanni sem hefur reynslu af notkun frumuskemmandi lyfja.
Leysa þarf Bortezomib Accord duft upp áður en lyfið er gefið. Heilbrigðisstarfsmaður mun gera það. Fullbúinni lausninni er síðan dælt í bláæð eða undir húð. Inndæling í bláæð er hröð, tekur 3 til 5 sekúndur. Inndæling undir húð er annaðhvort gefin í læri eða kvið.

Ef þú færð of mikið af Bortezomib Accord
Þar sem læknir eða hjúkrunarfræðingur gefa lyfið er ólíklegt að þú fáir of mikið. Ef svo ólíklega vill til að um ofskömmtun sé að ræða þá fylgist læknirinn með þér með tilliti til aukaverkana.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Sumar þessara aukaverkana geta verið alvarlegar.

Ef þú færð Bortezomib Accord við mergæxli eða möttulfrumu eitlaæxli skaltu láta lækninn tafarlaust vita ef eitthvert eftirtalinna einkenna kemur fram:
- vöðvakrampi, vöðvamáttleysi
- ringlun, sjónskerðing eða sjóntruflanir, blinda, flog, höfuðverkur
- mæði, þroti á fótum eða breytingar á hjartslætti, hár blóðþrýstingur, þreyta, yfirlið
- hósti og öndunarerfiðleikar eða þyngsli fyrir brjósti.

Mjög algengt er að meðferð með Bortezomib Accord geti haft í för með sér fækkun rauðra og hvítra blóðkorna og blóðflagna. Taka þarf blóðsýni reglulega fyrir meðferð og meðan á meðferð með Bortezomib Accord stendur til að athuga fjölda blóðkorna. Fram getur komið fækkun:
- blóðflagna, sem haft getur í för með sér að minna þurfi til að valda marblettum, eða blæðingu án þess að um augljósan áverka sé að ræða (t.d. blæðing í þörmum, maga, munni og gómum eða í heila eða lifur)
- rauðra blóðkorna, sem getur valdið blóðleysi með einkennum eins og þreytu og fölva
- hvítra blóðkorna sem haft getur í för með sér að minna þurfi til að valda sýkingum eða inflúensulíkum einkennum.

Hér á eftir eru taldar upp þær aukaverkanir sem þú gætir fengið ef þú notar Bortezomib Accord sem meðferð við mergæxli:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Viðkvæmni, dofi, náladofi eða sviðatilfinning í húð eða verkur í höndum eða fótum vegna taugaskemmda.
- Fækkun rauðra blóðkorna eða hvítra blóðkorna (sjá hér að framan).
- Hiti.
- Ógleði eða uppköst, lystarleysi.
- Hægðatregða með eða án uppþembu (getur verið veruleg).
- Niðurgangur: Ef niðurgangur kemur fram er áríðandi að drekka meira vatn en venjulega. Vera má að læknirinn gefi annað lyf til að hafa stjórn á niðurganginum.
- Þreyta, máttleysistilfinning.
- Vöðvaverkur, beinverkur.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Lágur blóðþrýstingur, skyndilegt blóðþrýstingsfall, þegar staðið er upp, sem getur leitt til yfirliðs.
- Hár blóðþrýstingur.
- Skerðing á nýrnastarfsemi.
- Höfuðverkur.
- Almenn vanlíðan, verkur, svimi, sundl, máttleysistilfinning eða meðvitundarmissir.
- Skjálfti.
- Sýking, þ.m.t. lungnabólga, sýking í öndunarvegi, berkjubólga, sveppasýkingar, hósti með slímuppgangi, flensulík veikindi.
- Ristill (staðbundinn umhverfis augun eða dreifður um líkamann).
- Brjóstverkur eða mæði í tengslum við áreynslu.
- Mismunandi tegundir útbrota.
- Kláði í húð, hnúðar í húð og húðþurrkur.
- Roði í andliti eða sprungnar örfínar háræðar.
- Húðroði.
- Ofþornun.
- Brjóstsviði, uppþemba, ropi, vindgangur, magaverkur, blæðing frá þörmum eða maga.
- Breyting á lifrarstarfsemi.
- Særindi í munni eða vörum, munnþurrkur, munnsár eða særindi í hálsi.
- Þyngdartap, missir bragðskyns.
- Vöðvakrampar, vöðvakippir, vöðvamáttleysi, verkir í útlimum.
- Þokusýn.
- Sýking í ysta lagi augans og innra yfirborði augnloka (tárubólga).
- Blóðnasir.
- Erfiðleikar með svefn eða svefntruflanir, aukin svitamyndun, kvíði, skapsveiflur, depurð, eirðarleysi eða æsingur, breytingar á andlegu ástandi, vistarfirring.
- Þroti á líkamanum, þ.m.t. umhverfis augu og annars staðar á líkamanum.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- Hjartabilun, hjartaáfall, brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti, hraður eða hægur hjartsláttur.
- Nýrnabilun.
- Bláæðarbólga, blóðtappi í bláæðum og lungum.
- Vandamál tengd blóðstorknun.
- Ónógt blóðflæði.
- Bólga í himnunni sem umlykur hjartað eða vökvi umhverfis hjartað.
- Sýkingar, þ.m.t. þvagfærasýkingar, inflúensa, herpes veirusýkingar, sýking í eyra og húðnetjubólga.
- Blóðugar hægðir eða blæðing frá slímhúð, t.d. í munni, leggöngum.
- Kvillar í heilaæðum.
- Lömun, flog, fall, hreyfitruflanir, óeðlilegt eða breytt eða minnkað skyn (snertiskyn, heyrn, bragðskyn, lyktarskyn), athyglistruflun, skjálfti, vöðvakippir.
- Liðbólga, þ.m.t. bólga í fingra-, tá-, og kjálkaliðum.

- Sjúkdómar sem hafa áhrif á lungu, sem koma í veg fyrir að líkaminn fái nægjanlegt súrefni. Sumum þeirra fylgja öndunarerfiðleikar, mæði, mæði þrátt fyrir að ekki sé verið að reyna á sig, öndun verður grunn, erfið eða stöðvast, hvæsandi öndun.
- Hiksti, talerfiðleikar.
- Aukin eða minnkuð þvagmyndun (vegna nýrnaskemmda), sársaukafull þvaglát eða blóð/prótein í þvagi, vökvasöfnun.
- Breyting á meðvitund, ringlun, minnisskerðing eða minnistap.
- Ofnæmi.
- Heyrnarskerðing, heyrnarleysi eða suð fyrir eyrum, óþægindi í eyrum.
- Hormónaröskun sem getur haft áhrif á frásog salta og vatns.
- Ofvirkur skjaldkirtill.
- Ónóg insúlínframleiðsla eða ónæmi fyrir eðlilegum styrk insúlíns.
- Erting eða bólga í augum, óhóflega rök augu, verkur í augum, augnþurrkur, sýkingar í augum, hnúður á augnloki (augnaþrymill), rauð og þrútin augnlok, útferð úr augum, óeðlileg sjón, blæðing í auga.
- Eitlabólga.
- Stirðleiki í liðum eða vöðvum, þyngslatilfinning, verkur í nára.
- Hárlos og óeðlileg áferð á hári.
- Ofnæmisviðbrögð.
- Roði eða verkur á stungustað.
- Verkur í munni.
- Sýking eða bólga í munni, sár í munni, vélinda, maga og þörmum, stundum fylgir verkur eða blæðing, lélegar þarmahreyfingar (m.a. þrengsli), óþægindi í kvið eða vélinda, kyngingarerfiðleikar, blóðug uppköst.
- Húðsýkingar.
- Bakteríu- og veirusýkingar.
- Tannsýking.
- Brisbólga, teppa í gallgöngum.
- Verkur í kynfærum, ristruflanir.
- Þyngdaraukning.
- Þorsti.
- Lifrarbólga.
- Kvillar sem tengjast stungustað eða inndælingartæki.
- Húðviðbrögð og kvillar í húð (sem geta verið alvarlegir og lífshættulegir), sár á húð.
- Marblettir, fall og áverkar.
- Bólga eða blæðing í æðum sem getur komið fram sem litlir rauðir eða fjólubláir dílar (venjulega á fótleggjum) eða sem stórir blettir sem líkjast marblettum undir húðinni eða vef.
- Góðkynja blöðrur.
- Alvarlegur, afturkræfur heilakvilli sem fylgir krampar, hár blóðþrýstingur, höfuðverkur, þreyta, ringlun, blinda eða aðrar sjóntruflanir.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)
- Hjartakvillar, m.a. hjartaáfall, hjartaöng.
- Alvarleg taugabólga sem getur valdið lömun og öndunarerfiðleikum (Guillain-Barré heilkenni).
- Andlitsroði.
- Mislitun æða.
- Bólga í mænutaug.
- Kvillar í eyrum, blæðing frá eyrum.
- Vanvirkni skjaldkirtils.
- Budd-Chiari heilkenni (klínísk einkenni sem orsakast af stíflu í bláæðum í lifur).
- Breytingar á þarmastarfsemi eða óeðlileg þarmastarfsemi.
- Blæðing í heila.
- Gulleit augu og húð (gula).
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmislost), einkennin geta verið öndunarerfiðleikar, brjóstverkur eða þyngsli fyrir brjósti og/eða sundl/yfirlið, mikill kláði eða upphleyptir hnútar á húðinni, þroti í andliti, vörum, tungu og/eða hálsi sem getur valdið kyngingarerfiðleikum, lost.
- Kvillar í brjóstum.

- Rifur í leggöngum.
- Þroti í kynfærum.
- Óþol fyrir inntöku áfengis.
- Rýrnun eða líkamsmassatap.
- Aukin matarlyst.
- Fistill.
- Vökvasöfnun í lið.
- Blöðrur í liðhimnu (hálahimnubelgur).
- Beinbrot.
- Niðurbrot vöðvaþráða sem leiðir til fylgikvilla.
- Þroti í lifur, blæðing í lifur.
- Krabbamein í nýra.
- Kvilli í húð sem líkist psoriasis.
- Húðkrabbamein.
- Húðfölvi.
- Aukinn fjöldi blóðflagna eða plasmafrumna (ákveðin tegund hvítra blóðkorna) í blóðinu.
- Blóðkökkur í smáum æðum (segasmáæðakvilli).
- Óeðlileg viðbrögð við blóðgjöf.
- Sjónskerðing að einhverju leyti eða blinda.
- Minnkuð kynhvöt.
- Slefa.
- Útstandandi augu.
- Ljósnæmi.
- Hröð öndun.
- Verkur í endaþarmi.
- Gallsteinar.
- Kviðslit.
- Meiðsli.
- Brothættar eða viðkvæmar neglur.
- Óeðlilegar útfellingar próteins í mikilvægum líffærum.
- Dá.
- Sár í meltingarvegi.
- Fjöllíffærabilun.
- Dauði.

Hér á eftir eru taldar upp þær aukaverkanir sem þú gætir fengið ef þú notar Bortezomib Accord ásamt öðrum lyfjum sem meðferð við möttulfrumu eitlaæxli:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Lungnabólga.
- Lystarleysi.
- Viðkvæmni, dofi, náladofi eða sviðatilfinning í húðinni eða verkur í höndum eða fótum vegna taugaskemmda.
- Ógleði og uppköst.
- Niðurgangur.
- Munnsár.
- Hægðatregða.
- Vöðvaverkir, beinverkir.
- Hármissir og óeðlileg áferð hárs.
- Þreyta, máttleysi.
- Hiti.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Ristill (staðbundinn umhverfis augun eða dreifður um líkamann).
- Herpes veirusýkingar.
- Bakteríu- og veirusýkingar.
- Öndunarfærasýkingar, berkjubólga, hósti með slímuppgangi, flensulík veikindi.

- Sveppasýkingar.
- Ofnæmi.
- Ónóg insúlínframleiðsla eða ónæmi fyrir eðlilegum styrk insúlíns.
- Vökvasöfnun.
- Erfiðleikar með svefn eða svefntruflanir.
- Meðvitundarleysi.
- Breytt meðvitundarstig, ringlun.
- Sundl.
- Hraðari hjartsláttur, hár blóðþrýstingur, aukin svitamyndun.
- Óeðlileg sjón, þokusjón.
- Hjartabilun, hjartaáfall, brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti, hraður eða hægur hjartsláttur.
- Hár eða lágur blóðþrýstingur.
- Skyndilegt blóðþrýstingsfall þegar staðið er upp, sem getur leitt til yfirliðs.
- Mæði við áreynslu.
- Hósti.
- Hiksti.
- Suð fyrir eyrum, óþægindi í eyrum.
- Blæðing frá þörmum eða maga.
- Brjóstsviði.
- Magaverkur, uppþemba.
- Kyngingarerfiðleikar.
- Sýking eða bólga í maga og þörmum.
- Kviðverkur.
- Særindi í munni eða vörum, særindi í hálsi
- Breyting á lifrarstarfsemi.
- Kláði í húð.
- Roði í húð.
- Útbrot.
- Vöðvakippir.
- Þvagfærasýking.
- Verkir í útlimum.
- Þroti á líkamanum, þ.m.t. umhverfis augu og annars staðar á líkamanum.
- Skjálfti.
- Roði og verkur á stungustað.
- Almenn vanlíðan.
- Þyngdartap.
- Þyngdaraukning.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- Lifrarbólga.
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmisviðbrögð), einkennin geta verið öndunarerfiðleikar, brjóstverkur eða þyngsli fyrir brjósti, og/eða sundl/yfirlið, mikill kláði eða upphleyptir hnútar á húðinni, þroti í andliti, vörum, tungu og/eða hálsi, sem getur valdið kyngingarerfiðleikum, lost.
- Hreyfitruflanir, lömun, kippir.
- Svimi.
- Heyrnarskerðing, heyrnarleysi.
- Sjúkdómar sem hafa áhrif á lungu, sem koma í veg fyrir að líkaminn fái nægjanlegt súrefni. Sumum þeirra fylgja öndunarerfiðleikar, mæði, mæði þrátt fyrir að ekki sé verið að reyna á sig, öndun verður grunn, erfið eða stöðvast, hvæsandi öndun.
- Blóðtappi í lungum.
- Gulleit augu og húð (gula).Hnúður á augnloki (augnaþrymill), rauð og þrútin augnlok.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)
- Blóðkökkur í smáum æðum (segasmáæðakvilli).
- Alvarleg taugabólga sem getur valdið lömun og öndunarerfiðleikum (Guillain-Barré heilkenni).

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita strax ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Bortezomib Accord

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á hettuglasinu og öskjunni á eftir EXP.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Lyfjagjöf í bláæð:
Blandaða lausnin er stöðug í 3 daga við 20°C-25°C, ef lyfið er geymt í upprunalegu hettuglasi og/eða sprautu. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota blönduðu lausnina strax og hún er tilbúin, nema aðferðin sem notuð er við opnun/blöndun/þynningu komi í veg fyrir örverumengun. Ef hún er ekki notuð strax er geymslutími meðan á notkun stendur og geymsluskilyrðin fyrir notkun á ábyrgð notanda.

Lyfjagjöf undir húð:
Blandaða lausnin er stöðug í 8 klst. við 20°C-25°C ef hún er geymd í upprunalegu hettuglasi og/eða sprautu. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota blönduðu lausnina strax og hún er tilbúin, nema aðferðin sem notuð er við opnun/blöndun/þynningu komi í veg fyrir örverumengun. Ef hún er ekki notuð strax er geymslutími meðan á notkun stendur og geymsluskilyrðin fyrir notkun á ábyrgð notanda.

Bortezomib Accord er eingöngu einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Bortezomib Accord inniheldur

- Virka innihaldsefnið er bortezomib.

Bortezomib Accord 1 mg stungulyfsstofn, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 1 mg af bortezomibi (sem mannitólbóronsýruester).

Bortezomib Accord 3,5 mg stungulyfsstofn, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 3,5 mg af bortezomibi (sem mannitólbóronsýruester).

Blöndun fyrir notkun í bláæð:
Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausn til inndælingar í bláæð 1 mg af bortezomibi.

Blöndun fyrir notkun undir húð:
Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausn til inndælingar undir húð 2,5 mg af bortezomibi.

- Annað innihaldsefni er mannitól (E421).

Lýsing á útliti Bortezomib Accord og pakkningastærðir
Bortezomib Accord stungulyfsstofn er hvít til beinhvít kaka eða duft.

Bortezomib Accord 1 mg stungulyfsstofn, lausn

Hver askja af Bortezomib Accord 1 mg stungulyfsstofni, lausn inniheldur 6 ml hettuglas úr gleri með gráum klóróbútýl gúmmítappa og álinnsigli, með blárri hettu, sem inniheldur 1 mg af bortezomibi.

Bortezomib Accord 3,5 mg stungulyfsstofn, lausn

Hver askja af Bortezomib Accord 3,5 mg stungulyfsstofni, lausn inniheldur 10 ml hettuglas úr gleri með gráum klóróbútýl gúmmítappa og álinnsigli, með rauðri hettu.

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

Framleiðandi
Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice
Pólland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður < í {mánuður ÁÁÁÁ}>.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu https://www.ema.europa.eu.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

1. BLÖNDUN FYRIR INNDÆLINGU Í BLÁÆÐ

Ath.: Bortezomib Accord er frumuskemmandi lyf. Því skal gæta varúðar við meðhöndlun og undirbúning/blöndun. Mælt er með notkun hanska og annars hlífðarfatnaðar til að koma í veg fyrir að lyfið snerti húð.

SMITGÁT SKAL VIÐHÖFÐ VIÐ ALLA MEÐHÖNDLUN BORTEZOMIB ACCORD ÞAR SEM EKKERT ROTVARNAREFNI ER Í LYFINU.

1.1 **Undirbúningur 1 mg hettuglassins: bætið varlega 1,0 ml** af sæfðri, 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf í hettuglasið með Bortezomib Accord duftinu með því að nota sprautu í viðeigandi stærð, án þess að fjarlægja tappann úr hettuglasinu. Frostþurrkaða duftið leysist upp á innan við 2 mínútum.

Undirbúningur 3,5 mg hettuglassins: bætið varlega 3,5 ml af sæfðri, 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf í hettuglasið með Bortezomib Accord duftinu með því að nota sprautu í viðeigandi stærð, án þess að fjarlægja tappann úr hettuglasinu. Frostþurrkaða duftið leysist upp á innan við 2 mínútum.

Styrkur þeirrar lausnar sem myndast verður 1 mg/ml. Lausnin verður tær og litlaus með lokasýrustig 4 til 7. Ekki þarf að athuga sýrustig lausnarinnar.

1.2 Fyrir gjöf á að skoða lausnina með tilliti til agna og mislitunar. Verði vart við einhverja mislitun eða agnir verður að farga lausninni. Verið viss um að gefinn sé réttur skammtur fyrir notkun **í bláæð** (1 mg/ml).

1.3 Blandaða lausnin er án rotvarnarefna og á að nota strax eftir undirbúning/blöndun. Þó hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 3 daga við 20°C-25°C ef lyfið er geymt í upprunalegu hettuglasi og/eða sprautu fyrir gjöf. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota blönduðu lausnina strax og hún er tilbúin, nema aðferðin sem notuð er við opnun/blöndun/þynningu komi í veg fyrir örverumengun. Ef hún er ekki notuð strax er geymslutími meðan á notkun stendur og geymsluskilyrðin fyrir notkun á ábyrgð notanda.

Ekki þarf að verja blandað lyf gegn ljósi.

2. LYFJAGJÖF

- Þegar lyfið er uppleyst skal draga upp rétt magn blandaðrar lausnar samkvæmt útreiknuðum skömmtum byggðum á líkamsyfirborði sjúklingsins.
- Athugið skammtinn og styrkinn í sprautunni fyrir notkun (athugið að sprautan sé merkt til notkunar í bláæð).
- Dælið lausninni sem stakri inndælingu í bláæð á 3-5 sekúndum um útlægan eða miðlægan æðalegg.
- Skolið útlæga eða miðlæga æðalegginn með sæfðri 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn.

Bortezomib Accord 1 mg stungulyfsstofn, lausn ER EINGÖNGU ÆTLAÐ TIL NOTKUNAR Í BLÁÆÐ. Bortezomib Accord 3,5 mg stungulyfsstofn, lausn ER ÆTLAÐ TIL NOTKUNAR UNDIR HÚÐ EÐA Í BLÁÆÐ. Notið ekki aðrar íkomuleiðir. Gjöf í mænuvökva hefur valdið dauða.

3. FÖRGUN

Hettuglasið er eingöngu einnota og afgangslausninni verður að farga.
Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Eingöngu má nota 3,5 mg hettuglasið fyrir gjöf undir húð, eins og lýst er hér að neðan.

1. BLÖNDUN FYRIR INNDÆLINGU UNDIR HÚÐ

Ath.: Bortezomib Accord er frumuskemmandi lyf. Því skal gæta varúðar við meðhöndlun og undirbúning/blöndun. Mælt er með notkun hanska og annars hlífðarfatnaðar til að koma í veg fyrir að lyfið snerti húð.

SMITGÁT SKAL VIÐHÖFÐ VIÐ ALLA MEÐHÖNDLUN BORTEZOMIB ACCORD ÞAR SEM EKKERT ROTVARNAREFNI ER Í LYFINU.

1.1 **Undirbúningur 3,5 mg hettuglassins: bætið varlega 1,4 ml** af sæfðri, 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf í hettuglasið með Bortezomib Accord duftinu með því að nota sprautu í viðeigandi stærð, án þess að fjarlægja tappann úr hettuglasinu. Frostþurrkaða duftið leysist upp á innan við 2 mínútum.

Styrkur þeirrar lausnar sem myndast verður 2,5 mg/ml. Lausnin verður tær og litlaus með lokasýrustig 4 til 7. Ekki þarf að athuga sýrustig lausnarinnar.

1.2 Fyrir gjöf á að skoða lausnina með tilliti til agna og mislitunar. Verði vart við einhverja mislitun eða agnir verður að farga lausninni. Verið viss um að gefinn sé réttur skammtur fyrir notkun **undir húð** (2,5 mg/ml).

1.3 Blandaða lausnin er án rotvarnarefna og á að nota strax eftir undirbúning/blöndun. Þó hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 8 klukkustundir við 20°C-25°C ef lyfið er geymt í upprunalegu hettuglasi og/eða sprautu fyrir gjöf. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota blönduðu lausnina strax og hún er tilbúin, nema aðferðin sem notuð er við opnun/blöndun/þynningu komi í veg fyrir örverumengun. Ef hún er ekki notuð strax er geymslutími meðan á notkun stendur og geymsluskilyrðin fyrir notkun á ábyrgð notanda.

Ekki þarf að verja blandað lyf gegn ljósi.

2. LYFJAGJÖF

- Þegar lyfið er uppleyst skal draga upp rétt magn blandaðrar lausnar samkvæmt útreiknuðum skömmtum byggðum á líkamsyfirborði sjúklingsins.
- Staðfestið skammtinn og styrkinn í sprautunni fyrir notkun (athugið að sprautan sé merkt til notkunar undir húð).
- Dælið lausninni undir húð, við 45-90° horn.
- Blandaða lausnin er gefin undir húð á lærum (hægra eða vinstra) eða kvið (hægra eða vinstra megin).
- Skipta á um stungustað í næstu inndælingum.
- Ef fram koma staðbundin viðbrögð á stungustað í kjölfar inndælingar Bortezomib Accord undir húð er mælt með því að annaðhvort gefa vægari Bortezomib Accord lausn (1 mg/ml í stað 2,5 mg/ml) undir húð eða skipta yfir í inndælingu í bláæð.

Bortezomib Accord 3,5 mg stungulyfsstofn, lausn ER ÆTLAÐ TIL NOTKUNAR UNDIR HÚÐ EÐA Í BLÁÆÐ. Notið ekki aðrar íkomuleiðir. Gjöf í mænuvökva hefur valdið dauða.

3. FÖRGUN

Hettuglasið er eingöngu einnota og afgangslausninni verður að farga.
Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.