

Vaistinis preparatas neberegistruotas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bortezomib Hospira 1 mg milteliai injekciniam tirpalui
Bortezomib Hospira 2,5 mg milteliai injekciniam tirpalui
Bortezomib Hospira 3 mg milteliai injekciniam tirpalui
Bortezomib Hospira 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Bortezomib Hospira 1 mg milteliai injekciniam tirpalui

Kiekviename miltelių flakone yra 1 mg bortezomibo (*bortezomibum*) (manitolio boro esterio pavidalu).

Bortezomib Hospira 2,5 mg milteliai injekciniam tirpalui

Kiekviename miltelių flakone yra 2,5 mg bortezomibo (*bortezomibum*) (manitolio boro esterio pavidalu).

Bortezomib Hospira 3 mg milteliai injekciniam tirpalui

Kiekviename miltelių flakone yra 3 mg bortezomibo (*bortezomibum*) (manitolio boro esterio pavidalu).

Bortezomib Hospira 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui

Kiekviename miltelių flakone yra 3,5 mg bortezomibo (*bortezomibum*) (manitolio boro esterio pavidalu).

Ištirpinus miltelius, 1 ml po oda leidžiamo injekcinio tirpalo yra 2,5 mg bortezomibo.

Ištirpinus miltelius, 1 ml į veną leidžiamo injekcinio tirpalo yra 1 mg bortezomibo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekciniam tirpalui.

Baltas arba balkšvas gumulėlis arba milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Bortezomib Hospira monoterapijos arba kombinuotojo gydymo būdu kartu su pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu arba deksametazonu skirtas gydyti progresuojančia daugine mieloma sergančius suaugusius pacientus, kurie jau buvo gydyti mažiausiai vienu gydymo būdu ir kuriems jau buvo taikyta kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija arba šis gydymo metodas netinka.

Bortezomib Hospira derinyje su melfalanu ir prednizonu skirtas gydyti daugine mieloma sergančius suaugusius pacientus, kurie nebuvo anksčiau nuo jos gydyti ir kuriems netinka didelių dozių chemoterapija su kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija.

Bortezomib Hospira derinyje su deksametazonu arba deksametazonu ir talidomidu skirtas daugine mieloma sergančių suaugusių pacientų, kurie nebuvo anksčiau nuo jos gydyti ir kuriems tinka didelių dozių chemoterapija su kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija, indukciniam gydymui.

Bortezomib Hospira derinyje su rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu skirtas gydyti mantijos ląstelių limfoma sergančius suaugusius pacientus, kurie nebuvo anksčiau nuo jos gydyti ir kuriems netinka kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Bortezomib Hospira turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydant vėžiu sergančius pacientus, tačiau gydymą Bortezomib Hospira gali taikyti ir sveikatos priežiūros specialistas, turintis gydymo chemoterapiniais vaistiniais preparatais patirties. Bortezomib Hospira paruošti vartojimui turi sveikatos priežiūros specialistas (žr. 6.6 skyrių).

Dozavimas gydant progresuojančia daugine mieloma sergančius pacientus (bent kartą anksčiau gydytus pacientus)

Monoterapija

Bortezomib Hospira suleidžiamas į veną arba po oda, rekomenduojama dozė yra po 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto du kartus per savaitę 2 savaites, 1-ąją, 4-ąją, 8-ąją ir 11-ąją dienomis 21 dienos trukmės gydymo ciklo metu. Šis 3 savaičių periodas yra vienas gydymo ciklas. Pacientams rekomenduojama atlikti dar 2 gydymo Bortezomib Hospira ciklus po to, kai patvirtinamas visiškas atsakas. Be to, pacientams, kuriems pasireiškė atsakas, bet visiška remisija nebuvo pasiekta, atlikti iš viso 8 Bortezomib Hospira gydymo ciklus. Tarp einančių iš eilės Bortezomib Hospira dozių vartojimo turi būti daroma mažiausiai 72 val. pertrauka.

Dozės keitimai gydymo metu ir atnaujinant monoterapiją

Gydymą Bortezomib Hospira būtina sustabdyti pasireiškus bet kokiam 3-iojo laipsnio nehematologiniam arba bet kokiam 4-ojo laipsnio hematologiniam toksiniam poveikiui, išskyrus neuropatiją, kaip tai aptariama toliau (taip pat žr. 4.4 skyrių). Kai toksinio poveikio simptomai išnyksta, gydymą Bortezomib Hospira galima atnaujinti 25 % sumažinta doze (1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozė sumažinti iki 1,0 mg/m², 1,0 mg/m² dozė – iki 0,7 mg/m²). Jeigu toksinis poveikis neišnyksta arba atsinaujina pradėjus gydyti mažiausia doze, gydymą Bortezomib Hospira reikia nutraukti, nebent gydymo nauda yra akivaizdžiai didesnė už riziką.

Neuropatinis skausmas ir (arba) periferinė neuropatija

Pacientus, kuriems atsiranda su bortezomibo vartojimu susijęs neuropatinis skausmas ir (arba) periferinė neuropatija, reikia gydyti taip, kaip nurodyta 1 lentelėje (žr. 4.4 skyrių). Pacientus, kuriems sunki neuropatija pasireiškė prieš pradedant gydymą, gydyti Bortezomib Hospira galima tik atidžiai įvertinus riziką ir naudą.

1 lentelė. Rekomenduojamas* dozavimo keitimas, pasireiškus su bortezomibo vartojimu susijusiai neuropatijai

Neuropatijos sunkumas	Dozavimo keitimas
1-ojo laipsnio (be simptomų; giliųjų sausgyslių refleksų netekimas arba parestezija) be skausmo ar funkcijos praradimo	Nereikia
1-ojo laipsnio su skausmu arba 2-ojo laipsnio (vidutiniškai išreikšti simptomai; ribota instrumentinė kasdienė veikla (KV)**)	Bortezomib Hospira dozę sumažinti iki $1,0 \text{ mg/m}^2$ kūno paviršiaus ploto arba pakeisti Bortezomib Hospira dozavimo schemą ir vartoti $1,3 \text{ mg/m}^2$ vieną kartą per savaitę
2-ojo laipsnio su skausmu arba 3-iojo laipsnio (sunkūs simptomai; ribojantys apsitarnavimo KV***)	Sustabdyti gydymą Bortezomib Hospira, kol išnyks toksinio poveikio simptomai. Kai toksinis poveikis išnyksta, atnaujinti gydymą Bortezomib Hospira ir sumažinti dozę iki $0,7 \text{ mg/m}^2$ kūno paviršiaus ploto vieną kartą per savaitę
4-ojo laipsnio (gyvybei grėsmingos pasekmės; būtina skubi intervencija) ir (arba) sunki autonominė neuropatija	Nutraukti Bortezomib Hospira vartojimą

* Remiantis dozavimo keitimo II ir III fazės klinikinių dauginės mielomos tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką sukaupta patirtimi. Sunkumo klasifikacija paremta JAV Nacionalinio vėžio instituto (angl. *National Cancer Institute*, NCI) bendrojo toksiškumo kriterijais (BTK) (angl.: *Common Toxicity Criteria, CTCAE*) (versija 4.0).

** *Instrumentinė KV*: apima maisto gaminimą, maisto produktų ar drabužių pirkimą, naudojimąsi telefonu, elgesį su pinigais ir kt.

*** *Apsitarnavimo KV*: apima prausimąsi, apsirengimą ir nusirengimą, savarankišką valgymą, naudojimąsi tualetu, vaistinių preparatų vartojimą ir negalėjimo atsikelti iš lovos nebuvimą.

Kombinuotas gydymas kartu su pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu

Bortezomib Hospira suleidžiamas į veną arba po oda, rekomenduojama dozė yra po $1,3 \text{ mg/m}^2$ kūno paviršiaus ploto du kartus per savaitę 2 savaites 1-ąją, 4-ąją, 8-ąją ir 11-ąją dienomis 21 dienos trukmės gydymo ciklo metu. Šis 3 savaičių periodas yra gydymo ciklas. Tarp einančių iš eilės Bortezomib Hospira dozių vartojimo turi būti daroma mažiausiai 72 val. pertrauka.

Pegiliuotos liposominės formos doksorubicino vartojama 30 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto 4-ąją gydymo Bortezomib Hospira ciklo parą 1 valandos infuzijos į veną būdu po to, kai suleidžiama Bortezomib Hospira.

Gali būti taikomi ne daugiau kaip 8 tokio kombinuoto gydymo ciklai, jeigu pacientui nepasireiškia ligos progresavimas ir gydymas toleruojamas. Pacientams, kuriems pasireiškia visiškas atsakas, gydymą galima tęsti bent 2 ciklus po to, kai gaunami pirmieji visiško atsako įrodymai, net jeigu tenka gydyti ilgiau kaip 8 ciklus. Pacientus, kurių paraproteinų koncentracija po 8 ciklų ir toliau mažėja, galima gydyti, kol gydymas toleruojamas ir išlieka atsakas į gydymą.

Daugiau informacijos apie pegiliuotos liposominės formos doksorubiciną pateikiama atitinkamoje preparato charakteristikų santraukoje.

Kombinuotas gydymas kartu su deksametazonu

Bortezomib Hospira leidžiamas į veną arba po oda, rekomenduojama dozė yra po $1,3 \text{ mg/m}^2$ kūno paviršiaus ploto du kartus per savaitę 2 savaites 1-ąją, 4-ąją, 8-ąją ir 11-ąją dienomis 21 dienos trukmės gydymo ciklo metu. Šis 3 savaičių periodas yra gydymo ciklas. Tarp einančių iš eilės Bortezomib Hospira dozių vartojimo turi būti daroma mažiausiai 72 val. pertrauka.

Deksametazonas skiriamas vartoti per burną po 20 mg 1-ąją, 2-ąją, 4-ąją, 5-ąją, 8-ąją, 9-ąją, 11-ąją ir 12-ąją gydymo Bortezomib Hospira ciklo dieną.

Pacientams, kuriems pasiekiamas atsakas arba liga stabilizuojasi po 4 ciklų kombinuoto gydymo šiuo deriniu, galima ir toliau vartoti tą patį derinį ne ilgiau kaip 4 papildomus ciklus.

Daugiau informacijos apie deksametazoną pateikiama atitinkamoje preparato charakteristikų santraukoje.

Dozės keitimas progresuojančia daugine mieloma sergančių pacientų kombinuoto gydymo metu

Keičiant Bortezomib Hospira dozavimą kombinuoto gydymo atveju reikia laikytis anksčiau aprašytų dozavimo keitimo rekomendacijų monoterapijos atveju.

Dozavimas gydant daugine mieloma sergančius pacientus, kurie nebuvo anksčiau gydyti ir kuriems netinka kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija

Kombinuotas gydymas kartu su melfalanu ir prednizonu

Bortezomib Hospira suleidžiamas į veną ar po oda, kartu vartojant geriamojo melfalano ir geriamojo prednizono, kaip nurodyta 2 lentelėje. 6 savaičių laikotarpis yra laikomas gydymo ciklu. 1–4-ojo ciklo metu Bortezomib Hospira leidžiama du kartus per savaitę 1-ąją, 4-ąją, 8-ąją, 11-ąją, 22-ąją, 25-ąją, 29-ąją ir 32-ąją dienomis. 5–9-ojo ciklo metu Bortezomib Hospira leidžiama vieną kartą per savaitę 1-ąją, 8-ąją, 22-ąją ir 29-ąją dienomis. Tarp iš eilės einančių Bortezomib Hospira dozių vartojimo turi būti daroma mažiausiai 72 val. pertrauka.

Melfalaną ir prednizoną reikia vartoti per burną kiekvieno gydymo Bortezomib Hospira ciklo pirmos savaitės 1-ąją, 2-ąją, 3-ąją ir 4-ąją dienomis.

Skiriami devyni šio kombinuoto gydymo ciklai.

2 lentelė. Rekomenduojamas Bortezomib Hospira dozavimas, kai kartu vartojama melfalano ir prednizono

Bortezomib Hospira 2 kartus per savaitę (1–4 ciklai)												
Savaitės	1				2		3	4		5		6
B (1,3 mg/m ²)	1-oji diena	--	--	4-oji diena	8-oji diena	11-oji diena	Pertrauka	22-oji diena	25-oji diena	29-oji diena	32-oji diena	Pertrauka
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	1-oji diena	2-oji diena	3-oji diena	4-oji diena	--	--	Pertrauka	--	--	--	--	Pertrauka
Bortezomib Hospira vieną kartą per savaitę (5–9 ciklai)												
Savaitė	1				2		3	4		5		6
B (1,3 mg/m ²)	1-oji diena	--	--	--	8-oji diena		Pertrauka	22-oji diena		29-oji diena		Pertrauka
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	1-oji diena	2-oji diena	3-oji diena	4-oji diena	--		Pertrauka	--				Pertrauka

B – bortezomibas; M – melfalanas; P – prednizonas.

Dozės keitimas kombinuoto gydymo kartu su melfalanu ir prednizonu metu ir tokio gydymo atnaujinimo atveju

Prieš pradėdant naują gydymo ciklą:

- Trombocitų kiekis turi būti $\geq 70 \times 10^9/l$ ir absoliutus neutrofilų kiekis turi būti $\geq 1 \times 10^9/l$.
- Nehematologinis toksiškumas turi sumažėti iki 1-ojo laipsnio arba pradinio lygmens.

3 lentelė. Dozavimo keitimas vėlesnių gydymo Bortezomib Hospira kartu su melfalanu ir prednizonu ciklų metu

Toksinis poveikis	Dozavimo keitimas arba gydymo atidėjimas
<i>Hematologinis toksinis poveikis ciklo metu</i>	
• Jeigu ankstesnio ciklo metu buvo pastebėta užsitęsusi 4-ojo laipsnio neutropenija arba trombocitopenija, arba trombocitopenija su kraujavimu.	Apsvarstyti melfalano dozės mažinimą 25 % kito ciklo metu.
• Jeigu trombocitų kiekis $\leq 30 \times 10^9/l$ arba ANK $\leq 0,75 \times 10^9/l$ Bortezomib Hospira vartojimo dieną (kitą nei 1-ąją dieną).	Gydymą Bortezomib Hospira reikia sustabdyti.
• Jeigu kelios Bortezomib Hospira dozės ciklo metu buvo sulaikytos (≥ 3 dozės, vartojant du kartus per savaitę, arba ≥ 2 dozės, vartojant vieną kartą per savaitę).	Bortezomib Hospira dozė turi būti sumažinta 1 dozės lygiu (nuo $1,3 \text{ mg/m}^2$ kūno paviršiaus ploto iki 1 mg/m^2 arba nuo 1 mg/m^2 iki $0,7 \text{ mg/m}^2$).
<i>3-iojo laipsnio nehematologinis toksinis poveikis</i>	Gydymas Bortezomib Hospira turi būti sustabdytas, kol toksinio poveikio simptomai sumažės iki 1-ojo laipsnio arba pradinio lygmens. Tada vėl galima atnaujinti gydymą Bortezomib Hospira, sumažinus dozę vienu lygiu (nuo $1,3 \text{ mg/m}^2$ kūno paviršiaus ploto iki 1 mg/m^2 arba nuo 1 mg/m^2 iki $0,7 \text{ mg/m}^2$). Esant su Bortezomib Hospira vartojimu susijusiam neuropatiniam skausmui ir (arba) periferinei neuropatijai, Bortezomib Hospira vartojimą reikia sustabdyti ir (arba) koreguoti dozę, kaip nurodyta 1 lentelėje.

Daugiau informacijos apie melfalaną ir prednizoną pateikiama atitinkamoje preparato charakteristikų santraukoje.

Dozavimas anksčiau dėl dauginės mielomos negydytiems pacientams, kuriems tinka kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija (indukcinis gydymas)

Kombinuotas gydymas kartu su deksametazonu

Bortezomib Hospira suleidžiamas į veną ar po oda, rekomenduojama dozė yra po $1,3 \text{ mg/m}^2$ kūno paviršiaus ploto du kartus per savaitę 2 savaites 1-ąją, 4-ąją, 8-ąją ir 11-ąją dienomis 21 dienos trukmės gydymo ciklo metu. Šis 3 savaitių periodas yra gydymo ciklas. Tarp iš eilės einančių Bortezomib Hospira dozių vartojimo turi būti daroma mažiausiai 72 val. pertrauka.

Deksametazonas skiriamas vartoti per burną po 40 mg 1-ąją, 2-ąją, 3-ąją, 4-ąją, 8-ąją, 9-ąją, 10-ąją ir 11-ąją gydymo Bortezomib Hospira ciklo dienomis.

Yra skiriami keturi šio kombinuoto gydymo ciklai.

Kombinuotas gydymas kartu su deksametazonu ir talidomidu

Bortezomib Hospira suleidžiamas į veną ar po oda, rekomenduojama dozė yra po $1,3 \text{ mg/m}^2$ kūno paviršiaus ploto du kartus per savaitę 2 savaites 1-ąją, 4-ąją, 8-ąją ir 11-ąją dienomis 28 dienų trukmės

gydymo ciklo metu. Šis 4 savaitių periodas yra gydymo ciklas. Tarp iš eilės einančių Bortezomib Hospira dozių vartojimo turi būti daroma mažiausiai 72 val. pertrauka.

Deksametazonas skiriamas vartoti per burną po 40 mg 1-ąją, 2-ąją, 3-ąją, 4-ąją, 8-ąją, 9-ąją, 10-ąją ir 11-ąją dieną gydymo Bortezomib Hospira ciklo metu.

Talidomido 50 mg paros dozė vartojama per burną 1-14-ąją dienomis, ir, jeigu tokia paros dozė toleruojama, 15-28-ąją dienomis ji didinama iki 100 mg bei vėliau nuo 2-ojo ciklo gali būti papildomai didinama iki 200 mg (žr. 4 lentelę).

Skiriami 4 šio kombinuoto gydymo ciklai. Jeigu pasireiškė bent jau dalinis organizmo atsakas į gydymą, rekomenduojama atlikti dar du gydymo ciklus.

4 lentelė. Bortezomib Hospira kombinuoto gydymo dozavimas pacientams, sergantiems anksčiau negydyta daigine mieloma ir kuriems tinka kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija

B+Dx	1-4 ciklai			
	Savaitė	1	2	3
	<u>B (1,3 mg/m²)</u>	1-oji, 4-oji dienos	8-oji, 11-oji dienos	Pertrauka
	Dx 40 mg	1-oji, 2-oji, 3-oji, 4-oji dienos	8-oji, 9-oji, 10-oji, 11-oji dienos	-
B+Dx+T	1 ciklas			
	Savaitė	1	2	3
	<u>B (1,3 mg/m²)</u>	1-oji, 4-oji dienos	8-oji, 11-oji dienos	Pertrauka
	T 50 mg	Kasdien	Kasdien	-
	T 100 mg ^a	-	-	Kasdien
	Dx 40 mg	1-oji, 2-oji, 3-oji, 4-oji dienos	8-oji, 9-oji, 10-oji, 11-oji dienos	-
	2-4 ciklai^b			
	<u>B (1,3 mg/m²)</u>	1-oji, 4-oji dienos	8-oji, 11-oji dienos	Pertrauka
	T 200 mg ^a	Kasdien	Kasdien	Kasdien
	Dx 40 mg	1-oji, 2-oji, 3-oji, 4-oji dienos	8-oji, 9-oji, 10-oji, 11-oji dienos	-

B – bortezomibas; D – deksametazonas; T – talidomidas

^a Talidomido dozė didinama iki 100 mg nuo pirmojo ciklo 3-iosios savaitės tik tuo atveju, jeigu toleruojama 50 mg dozė, ir iki 200 mg nuo antrojo ciklo, jeigu toleruojama 100 mg dozė.

^b Pacientus, kuriems po 4 ciklų pasireiškia bent jau dalinis atsakas, galima gydyti iki 6 ciklų.

Dozavimo keitimas pacientams, kuriems tinka transplantacija

Norint keisti Bortezomib Hospira dozavimą reikia laikytis monoterapijos atveju aprašytų dozės keitimo rekomendacijų.

Be to, taikant kombinuotą gydymą Bortezomib Hospira kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir pasireiškus toksiniam poveikiui, reikia apsvarstyti tinkamą šių vaistinių preparatų dozės sumažinimą pagal preparato charakteristikų santraukose nurodytas rekomendacijas.

Dozavimas pacientams, sergantiems anksčiau negydyta mantijos ląstelių limfoma (MLL)

Kombinuotas gydymas kartu su rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu (BR-CAP)

Bortezomib Hospira suleidžiamas į veną ar po oda, rekomenduojamą po 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozę leidžiant 2 kartus per savaitę dvi savaites 1-ąją, 4-ąją, 8-ąją ir 11-ąją dienomis, po to daroma 10 dienų pertrauka 12-21 dienomis. Šis 3 savaičių laikotarpis laikomas gydymo ciklu. Rekomenduojami šeši gydymo Bortezomib Hospira ciklai, nors pacientams, kuriems pasireiškęs atsakas pirmą kartą dokumentuotas 6-ąjį gydymo ciklą, galima skirti dar papildomus du gydymo Bortezomib Hospira ciklus. Tarp iš eilės einančių Bortezomib Hospira dozių vartojimo turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Kiekvieno 3 savaičių gydymo Bortezomib Hospira ciklo pirmąją dieną infuzijos į veną būdu skiriami šie išvardyti vaistiniai preparatai: rituksimabas 375 mg/m² doze, ciklofosfamidą 750 mg/m² doze ir doksorubicinas 50 mg/m² kūno paviršiaus ploto doze.

Kiekvieno gydymo Bortezomib Hospira ciklo 1-ąją, 2-ąją, 3-iąją, 4-ąją ir 5-ąją dienomis yra skiriamas geriamas prednizonas 100 mg/m² kūno paviršiaus ploto doze.

Dozės keitimas gydymo metu pacientams, kurie serga anksčiau negydyta mantijos ląstelių limfoma

Prieš pradėdant naują gydymo ciklą:

- trombocitų kiekis turi būti $\geq 100\,000$ ląstelių/ μ l ir absoliutus neutrofilų kiekis (ANK) turi būti ≥ 1500 ląstelių/ μ l;
- trombocitų kiekis turi būti $\geq 75\,000$ ląstelių/ μ l pacientams, kuriems yra kaulų čiulpų infiltracija arba blužnies sekvestracija;
- hemoglobino ≥ 8 g/dl;
- nehematologinis toksinis poveikis turi sumažėti iki 1-ojo laipsnio arba pradinio lygmens.

Gydymą Bortezomib Hospira reikia laikinai nutraukti, pasireiškus bet kokiam ≥ 3 laipsnio su Bortezomib Hospira susijusiam nehematologiniam toksiniam poveikiui (išskyrus neuropatiją) arba ≥ 3 laipsnio hematologiniam toksiniam poveikiui (taip pat žr. 4.4 skyrių). Kaip keisti dozę, žr. toliau esančioje 5 lentelėje.

Pasireiškus hematologiniam toksiniam poveikiui, pagal šalyje įprastą gydymo praktiką galima skirti granulocitų kolonijas stimuliuojantį (GKS) faktorių. Profilaktikai GKS faktoriaus vartojimą reikia apsvarstyti tuo atveju, jeigu pakartotinai atidedamas gydymo ciklą taikymas. Trombocitų transfuzija trombocitopenijos gydymui turi būti apsvarstyta esant klinikiniam poreikiui.

5 lentelė. Dozės keitimas gydymo metu pacientams, kurie serga anksčiau negydyta mantijos ląstelių limfoma

Toksiškumas	Dozavimo keitimas arba gydymo atidėjimas
<i>Hematologinis toksinis poveikis</i>	
• ≥ 3 laipsnio neutropenija, pasireiškianti su karščiavimu, ilgiau kaip 7 paras trunkanti 4 laipsnio neutropenija, trombocitų kiekis < 10000 ląstelių/μl.	Gydymą Bortezomib Hospira reikia laikinai nutraukti ne ilgiau kaip 2 savaitėms, kol paciento ANK taps ≥ 750 ląstelių/μl ir trombocitų kiekis taps $\geq 25\,000$ ląstelių/μl. • Jeigu, atidėjus Bortezomib Hospira vartojimą, toksinis poveikis neišnyksta, kaip aprašyta pirmiau, Bortezomib Hospira vartojimą reikia nutraukti. • Jeigu toksinis poveikis išnyksta, t. y. paciento ANK yra ≥ 750 ląstelių/μl ir trombocitų kiekis yra ≥ 25000 ląstelių/μl, Bortezomib Hospira vartojimą galima atnaujinti, skiriant vienu lygmeniu mažesnę dozę (sumažinus nuo 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto iki 1 mg/m² arba nuo 1 mg/m² iki 0,7 mg/m²).
• Jeigu trombocitų kiekis yra < 25000	Gydymą Bortezomib Hospira reikia laikinai nutraukti.

ląstelių/μl arba ANK yra < 750 ląstelių/μl Bortezomib Hospira dozės vartojimo dieną (kitą nei pirmąją kiekvieno ciklo dieną).	
<i>3-iojo laipsnio ir didesnis nehematologinis toksinis poveikis, kuris laikomas susijusiu su bortezomibo vartojimu</i>	Gydymą Bortezomib Hospira būtina laikinai nutraukti, kol toksinio poveikio simptomai sumažės iki 2-ojo ar mažesnio laipsnio. Tada vėl galima atnaujinti gydymą Bortezomib Hospira, sumažinus dozę vienu lygmeniu (nuo 1,3 mg/m ² kūno paviršiaus ploto iki 1 mg/m ² arba nuo 1 mg/m ² iki 0,7 mg/m ²). Esant su bortezomibo vartojimu susijusiam neuropatiniam skausmui ir (arba) periferinei neuropatijai, reikia laikinai nutraukti ir (arba) keisti Bortezomib Hospira vartojimą, kaip apibrėžta 1 lentelėje.

Be to, Bortezomib Hospira vartojant kartu su kitais chemoterapiniais vaistinėmis preparatais, pasireiškus toksiniam poveikiui, reikia apsvarstyti šių vaistinių preparatų dozės sumažinimą pagal rekomendacijas atitinkamose preparato charakteristikų santraukose.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Duomenų, rodančių, kad vyresniems kaip 65 metų pacientams, sergantiems daugine mieloma ar mantijos ląstelių limfoma, reikia koreguoti dozę, nėra.

Bortezomibo tyrimų su senyvais pacientais, kurie serga anksčiau negydyta daugine mieloma ir kuriems tinka didelių dozių chemoterapija su kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija, neatlikta. Todėl dozavimo rekomendacijų šiai populiacijai pateikti negalima.

Anksčiau negydyta mantijos ląstelių limfoma sirgusių pacientų klinikinio tyrimo metu 42,9 % ir 10,4 % pacientų bortezomibą vartojusiųjų grupėje buvo atitinkamai nuo 65 iki 74 metų ir ≥ 75 metų asmenų. Pacientai, kuriems buvo ≥ 75 metų, blogiau toleravo abu - BR-CAP ir R-CHOP, gydymo planus (žr. 4.8 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia, juos reikia gydyti rekomenduojama doze. Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, gydymą reikia pradėti pirmojo gydymo ciklo metu vienkartinę Bortezomib Hospira dozę sumažinant iki $0,7 \text{ mg/m}^2$ kūno paviršiaus ploto, o vėliau, atsižvelgiant į tai, kaip pacientas toleruoja gydymą, galima apsvarstyti dozės padidinimą iki $1,0 \text{ mg/m}^2$ arba papildomą dozės sumažinimą iki $0,5 \text{ mg/m}^2$ (žr. 6 lentelę bei 4.4 ir 5.2 skyrius).

6 lentelė. Rekomenduojamas pradinės Bortezomib Hospira dozės keitimas pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Kepenų funkcijos sutrikimo laipsnis*	Bilirubino kiekis	SGOT (AST) kiekis	Pradinės dozės keitimas
Lengvas	$\leq 1,0 \times \text{VNR}$	$> \text{VNR}$	Nereikia
	$> 1,0-1,5 \times \text{VNR}$	Bet koks	Nereikia
Vidutinio sunkumo	$> 1,5-3 \times \text{VNR}$	Bet koks	Bortezomib Hospira dozę sumažinti iki $0,7 \text{ mg/m}^2$ kūno paviršiaus ploto pirmojo gydymo ciklo metu.
Sunkus	$> 3 \times \text{VNR}$	Bet koks	Tolesnių ciklų metu, atsižvelgiant į tai, kaip pacientas toleruoja gydymą, apsvarstyti dozės padidinimą iki $1,0 \text{ mg/m}^2$ arba papildomą dozės sumažinimą iki $0,5 \text{ mg/m}^2$.

Santrumpos: SGOT – serumo gliutamato oksaloacetattransaminazė;

AST – aspartato aminotransferazė; VNR – viršutinė normos riba.

* Remiantis JAV Nacionalinio vėžio instituto (angl. *National Cancer Institute*, NCI) organų funkcijos sutrikimo darbo grupės sukurta kepenų funkcijos sutrikimo laipsnio apibūdinimo klasifikacija (lengvas, vidutinio sunkumo, sunkus).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kuriems yra lengvas ar vidutinis inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas (CrCL) $> 20 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ kūno paviršiaus ploto), organizme bortezomibo farmakokinetika nepakinta, todėl tokiems pacientams dozės keisti nebūtina. Ar bortezomibo farmakokinetika pakinta pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (CrCL $< 20 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) ir kuriems neatliekamos dializės, organizme, nežinoma. Dializė gali sumažinti bortezomibo koncentraciją, todėl Bortezomib Hospira reikia vartoti po dializės procedūros (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Bortezomibo saugumas ir veiksmingumas vaikams jaunesniems nei 18 metų neištirti (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). Šiuo metu turimi duomenys aprašyti 5.1 skyriuje, bet dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Bortezomib Hospira skirtas leisti į veną arba po oda.

Bortezomib Hospira negalima vartoti kitais būdais. Intratekalinis vartojimas baigėsi mirtimi.

Injekcija į veną

Paruoštas Bortezomib Hospira tirpalas suleidžiamas per 3-5 sekundes kaip smūginė dozė į periferinę arba centrinę veną per kateterį, kurį po to reikia praplauti 9 mg/ml ($0,9 \%$) natrio chlorido injekciniu tirpalu. Tarp Bortezomib Hospira einančių iš eilės dozių vartojimo turi būti daroma mažiausiai 72 val. pertrauka.

Injekcija po oda

Paruoštas Bortezomib Hospira tirpalas suleidžiamas po šlaunies (kairės arba dešinės) arba pilvo (kairiosios ar dešinėsios pusės) oda. Tirpalą reikia suleisti po oda, adatą laikant 45-90° kampu.

Kiekvieną kartą injekcijos vietą reikia keisti.

Jeigu po Bortezomib Hospira injekcijos po oda pasireiškė reakcija injekcijos vietoje, rekomenduojama arba po oda leisti mažesnės koncentracijos Bortezomib Hospira tirpalą (Bortezomib Hospira praskiesti ne iki 2,5 mg/ml, o iki 1 mg/ml koncentracijos), arba Bortezomib Hospira pradėti leisti į veną.

Bortezomib Hospira skiriant vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais, šių vaistinių preparatų vartojimo instrukcijas žiūrėkite jų preparato charakteristikų santraukose.

Nurodymai, kaip paruošti vaistinį preparatą prieš vartojimą, pateikti 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, borui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Ūminė difuzinė infiltracinė plaučių ir perikardo liga.

Bortezomib Hospira vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, reikia atsižvelgti į papildomas kontraindikacijas, nurodytas šių vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukose.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bortezomib Hospira vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, prieš pradėdant gydymą Bortezomib Hospira reikia perskaityti kitų vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukas. Vartojant talidomido, ypatingas dėmesys turi būti kreipiamas į reikalavimus, susijusius su nėštumo testais ir jo prevencija (žr. 4.6 skyrių).

Intratekalinis vartojimas

Po atsitiktinio bortezomibo suleidimo intratekaliai buvo mirties atvejų. Bortezomib Hospira skirtas leisti į veną arba po oda. Bortezomib Hospira negalima vartoti intratekaliai.

Toksinis poveikis virškinimo traktui

Gydymo bortezomibu metu labai dažnai atsiranda toksinis poveikis virškinimo traktui, pasireiškiantis pykinimu, viduriavimu, vėmimu ir vidurių užkietėjimu. Gauta pranešimų apie nedažnus žarnų nepraeinamumo atvejus (žr. 4.8 skyrių). Todėl pacientus, kuriems būna vidurių užkietėjimas, būtina atidžiai stebėti.

Hematologinis toksinis poveikis

Gydymas bortezomibu labai dažnai būna susijęs su hematologiniu toksiniu poveikiu (trombocitopenija, neutropenija ir anemija). Klinikiniuose tyrimuose su pacientais, kurie dėl dauginės mielomos atkryčio buvo gydyti bortezomibu, ir su pacientais, kurie dėl anksčiau negydytos MLL buvo gydyti bortezomibu kartu su rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu (BR-CAP), vienas dažniausiai pasireiškusių hematologinio toksinio poveikio reiškinių buvo laikina trombocitopenija. Mažiausias trombocitų kiekis buvo 11-ąją kiekvieno gydymo bortezomibo ciklo dieną ir dažniausiai prieš pradėdant kitą ciklą atsistatydavo iki pradinio lygmens. Požymių, kad gydymo metu vystytųsi kumuliacinė trombocitopenija, nebuvo. Dauginės mielomos gydymo vienu vaistiniu preparatu tyrimuose vidutinis mažiausias trombocitų kiekis siekė apytikriai 40 % jų pradinio kiekio, o MLL klinikiniame tyrime – 50 %. Pacientams, kurie sirgo pažengusia daugine mieloma,

trombocitopenijos sunkumas buvo susijęs su trombocitų kiekiu prieš gydymą: 90 % iš 21 tiriamojo paciento, kurių pradinis trombocitų kiekis buvo $< 75\ 000/\mu\text{l}$, klinikinio tyrimo metu trombocitų kiekis buvo $\leq 25\ 000/\mu\text{l}$, tarp jų 14 % – $< 10\ 000/\mu\text{l}$; priešingai, iš 309 tiriamųjų pacientų, kurių pradinis trombocitų kiekis buvo $> 75\ 000/\mu\text{l}$, tik 14 % trombocitų kiekis tyrimo metu buvo $\leq 25\ 000/\mu\text{l}$.

Tarp MLL sergančių pacientų (tyrimas LYM-3002) ≥ 3 laipsnio trombocitopenija dažniau (56,7 %, palyginti su 5,8 %) pasireiškė gydymo bortezomibu grupėje (BR-CAP), palyginti su gydymo grupe, kurioje bortezomibas nevartotas (skirtas rituksimabas, ciklofosfamidai, doksorubicinas, vinkristinas ir prednizonas (R-CHOP)). Abiejose gydymo grupėse buvo panašus bendrasis visų sunkumo laipsnių kraujavimo reiškinių (6,3 % BR-CAP grupėje ir 5,0 % R-CHOP grupėje), taip pat ir 3 laipsnio ar sunkesnių kraujavimo reiškinių dažnis (BR-CAP: 4 pacientams (1,7 %); R-CHOP: 3 pacientams (1,2 %)). BR-CAP grupėje 22,5 % pacientų buvo perpilta trombocitų, palyginti su 2,9 % pacientų R-CHOP grupėje.

Buvo pranešta apie kraujavimus iš virškinimo trakto ir į galvos smegenis, susijusius su bortezomibo vartojimu. Todėl trombocitų kiekis turi būti tikrinamas prieš kiekvieną Bortezomib Hospira dozę. Gydymas Bortezomib Hospira turi būti pristabdytas, jeigu trombocitų kiekis yra $< 25\ 000/\mu\text{l}$, arba tuo atveju, jeigu vartojant kartu su melfalanu ir prednizonu, trombocitų kiekis yra $\leq 30\ 000/\mu\text{l}$ (žr. 4.2 skyrių). Reikia atidžiai pasverti galimą gydymo naudą ir riziką, ypač jeigu yra vidutinio ar didelio laipsnio trombocitopenija ir su kraujavimu susijusių rizikos veiksnių.

Viso gydymo Bortezomib Hospira metu būtina dažnai atlikti bendrą kraujo tyrimą (BKT) su ląstelių diferenciacija, kartu nustatant ir trombocitų kiekį. Esant klinikiniam poreikiui turi būti apsvaistyta trombocitų transfuzija (žr. 4.2 skyrių).

Buvo pastebėta, kad MLL sergantiems pacientams pasireiškia laikina neutropenija, kuri išnykdavo tarp ciklų ir neturėjo kumuliacinės neutropenijos požymių. Mažiausias neutrofilų kiekis buvo 11-ąją kiekvieno gydymo bortezomibu ciklo dieną ir dažniausiai prieš pradedant kitą gydymo ciklą atsistatydavo iki pradinio lygmens. Tyrimo LYM-3002 metu gydymas kolonijas stimuliuojančiais faktoriais buvo skirtas 78 % pacientų BR-CAP grupėje ir 61 % pacientų R-CHOP grupėje. Kadangi pacientams, kuriems pasireiškia neutropenija, yra didesnė infekcijos rizika, juos reikia stebėti, ar neatsiranda infekcijos požymių ir simptomų, ir nedelsiant gydyti. Pasireiškus hematologiniam toksiniam poveikiui, pagal šalyje įprastą praktiką galima skirti granulocitų kolonijas stimuliuojančių faktorių. Profilaktiškai skirti granulocitų kolonijas stimuliuojančių faktorių reikia apsvarstyti tuo atveju, jeigu pakartotinai atidedamas gydymo ciklas (žr. 4.2 skyrių).

Herpes zoster viruso reaktyvacija

Pacientams, gydomiems Bortezomib Hospira, rekomenduojama profilaktiškai vartoti antivirusinius vaistinius preparatus.

III fazės klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo nuo dauginės mielomos anksčiau negydyti pacientai, metu *Herpes zoster* infekcija dažniau atsinaujino pacientams, vartojusiems bortezomibą, melfalaną ir prednizoną, palyginti su vartojusiais melfalaną ir prednizoną (atitinkamai 14 % ir 4 %).

MLL sergantiems pacientams (tyrimas LYM-3002) juostinės pūslelinės (*herpes zoster*) infekcija pasireiškė 6,7 % pacientų BR-CAP grupėje ir 1,2 % pacientų R-CHOP grupėje (žr. 4.8 skyrių).

Hepatito B viruso (HBV) reaktyvacija ir infekcija

Rituksimabą vartojant kartu su Bortezomib Hospira, prieš pradedant gydymą visada reikia atlikti HBV patikrą pacientams su HBV infekcijos rizika. Reikia atidžiai stebėti, ar kombinuoto gydymo rituksimabu kartu su Bortezomib Hospira metu arba po jo neatsiranda aktyvios HBV infekcijos klinikinio ir laboratorinio požymių hepatito B virusą nešiotojams ir pacientams, kuriems anksčiau buvo diagnozuotas hepatitas B. Reikia apsvarstyti priešvirusinės profilaktikos skyrimą. Daugiau informacijos žiūrėkite rituksimabo preparato charakteristikų santraukoje.

Progresuojanti daugiažidinė leukoencefalopatija (PDL)

Gauta pranešimų apie bortezomibu gydytiems pacientams pasireiškusius labai retus nežinomos priežasties *John Cunningham* (JC) viruso sukeltos infekcijos atvejus, kurie baigėsi PDL ir mirtimi. Pacientai, kuriems buvo diagnozuota PDL, prieš gydymą arba jo metu vartojo imunosupresantų. Dauguma PDL atvejų buvo diagnozuoti per 12 mėnesių nuo pirmosios bortezomibo dozės pavartojimo. Pacientus reikia reguliariais intervalais stebėti dėl bet kokių naujų ar blogėjančių neurologinių simptomų ar požymių, kurie gali rodyti PDL, pasireiškimo bei vertinti juos atliekant CNS sutrikimų diferencinę diagnozę. Įtarus PDL diagnozę, pacientus turi konsultuoti PDL specialistas ir reikia imtis tinkamų PDL diagnozavimo priemonių. Jeigu diagnozuojama PDL, gydymą Bortezomib Hospira reikia nutraukti.

Periferinė neuropatija

Gydymas bortezomibu labai dažnai būna susijęs su periferine neuropatija, dažniausiai sensorinio tipo. Vis dėlto gauta pranešimų ir apie sunkios motorinės neuropatijos atvejus su periferine sensorine neuropatija arba be jos. Periferinės neuropatijos pasireiškimo dažnumas padidėja ankstyvuojų gydymo laikotarpiu ir didžiausias būna 5-ojo ciklo metu.

Rekomenduojama atidžiai stebėti pacientus, ar jiems neatsiranda tokių neuropatijos simptomų, kaip deginimo pojūtis, hiperestezija, hipoestezija, parestezijos, diskomfortas, neuropatinis skausmas arba silpnumas.

III fazės klinikinio tyrimo metu lyginant į veną ir po oda leidžiamo bortezomibo poveikį, antro arba didesnio laipsnio periferinės neuropatijos reiškinių atsirado 24 % pacientų, kuriems bortezomibo buvo leidžiama po oda, ir 41 % pacientų, kuriems vaistinio preparato buvo leidžiama į veną ($p=0,0124$). Trečio arba didesnio laipsnio neuropatija pasireiškė 6 % pacientų, kuriems bortezomibo buvo leidžiama po oda, ir 16 % pacientų, kuriems vaistinio preparato buvo leidžiama į veną ($p=0,0264$). Anksčiau atliktų tyrimų metu visų laipsnių neuropatijos dažnumas bortezomibo vartojant į veną buvo mažesnis, palyginti su tyrimo MMY-3021 metu nustatytu dažnumu.

Pacientams, kuriems atsiranda arba pasunkėja periferinė neuropatija, reikia atlikti neurologinį įvertinimą, gali prireikti keisti vaistinio preparato dozę, dozavimo schemą arba vartojimo būdą (t. y. pradėti leisti po oda) (žr. 4.2 skyrių). Neuropatija buvo gydoma pagalbinėmis priemonėmis ir kitais gydymo būdais.

Pacientams, gydomiems Bortezomib Hospira kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie, žinoma, kad gali sukelti neuropatiją (pvz., talidomidu), reikia numatyti ankstyvą ir reguliarią stebėjimą, ar gydymo metu neatsiranda neuropatijos simptomų, kuriuos būtina skubiai gydyti, taip pat neurologinės būklės įvertinimą, atitinkamo dozės sumažinimo, gydymo nutraukimo poreikį.

Be periferinės neuropatijos, įtaką kai kurioms nepageidaujamoms reakcijoms, pvz., ortostatinei hipotenzijai ir sunkiam vidurių užkietėjimui su žarnų nepraeinamumu, gali daryti ir autonominė neuropatija. Duomenų apie autonominę neuropatiją ir jos įtaką šiam nepageidaujamam poveikiui nepakanka.

Traukuliai

Pacientams, kuriems anksčiau nebuvo traukulių arba nebuvo diagnozuota epilepsija, nedažnai atsirado traukulių. Jeigu yra bet kokių traukulių atsiradimo rizikos veiksnių, pacientus reikia gydyti ypač atsargiai.

Hipotenzija

Gydymas bortezomibu dažnai susijęs su ortostatine (padėties) hipotenzija. Dažniausiai šios nepageidaujamos reakcijos būna nesunkios arba vidutinio sunkumo ir pasireiškia viso gydymo metu. Pacientams, kuriems vartojant bortezomibo (leidžiamo į veną), pasireiškė ortostatinė hipotenzija, jos

požymių prieš gydymą bortezomibu nebuvo. Daugumai pacientų ortostatinę hipotenziją reikėjo gydyti. Nedidelei daliai pacientų, kuriems buvo ortostatinė hipotenzija, pasireiškė sinkopės reiškinių. Ortostatinė (padėties) hipotenzija su bortezomibo smūginės dozės infuzija aiškiai susijusi nebuvo. Šio reiškinio atsiradimo mechanizmas nėra žinomas, nors iš dalies jis gali būti susijęs su autonominė neuropatija. Autonominė neuropatija gali būti susijusi su bortezomibo vartojimu arba bortezomibas gali pasunkinti jau esantį sutrikimą, pvz., diabetinę ar amiloidinę neuropatiją. Rekomenduojama laikytis atsargumo priemonių gydant pacientus, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi sinkopė vartojant hipotenziją galinčius sukelti vaistinius preparatus, bei pacientus, kuriems yra dehidratacija dėl pasikartojančio viduriavimo arba vėmimo. Ortostatinei (padėties) hipotenzijai gydyti galima koreguoti antihipertenzinį gydymą, atlikti rehidrataciją arba skirti vartoti mineralokortikoidų ir (arba) simpatikomimetikų. Pacientams būtina nurodyti, kad jie kreiptųsi medicinos pagalbos, jeigu jiems pasireiškia svaigulys, galvos sukimosi arba trumpi alpimo epizodai.

Užpakalinės laikinos encefalopatijos sindromas (ULES)

Gauta pranešimų apie bortezomibo vartojantiems pacientams pasireiškusių ULES atvejus. ULES yra retas, dažnai laikinas, greitai progresuojantis nervų sistemos sutrikimas, kuris gali pasireikšti traukuliais, hipertenzija, galvos skausmu, letargija, konfūzija, aklumu bei kitokiais regėjimo ir neurologiniais sutrikimais. Šiai diagnozei patvirtinti taikomi smegenų vaizdo tyrimo metodai, geriausiai tam tinka magnetinio rezonanso tomografija (MRT). Pacientams, kuriems pasireiškia ULES, gydymas Bortezomib Hospira reikia nutraukti.

Širdies nepakankamumas

Gauta pranešimų apie gydymo bortezomibu metu pacientams ūmiai prasidėjusį arba paūmėjusį stazinį širdies nepakankamumą ir (arba) pirmą kartą sumažėjusią širdies kairiojo skilvelio išstūmimo frakciją. Širdies nepakankamumo požymių ir simptomų atsiradimą gali skatinti skysčių susikaupimas. Pacientus, kurie serga širdies liga ar turi jos pasireiškimo rizikos faktorių, reikia atidžiai stebėti.

Elektrokardiogramos tyrimai

Klinikinių tyrimų metu buvo pavienių QT intervalo pailgėjimo atvejų, kurių priežastinis ryšys nebuvo nustatytas.

Plaučių sutrikimai

Retai pranešama apie dėl nežinomos priežasties kilusią ūminę difuzinę infiltracinę plaučių ligą, pvz., pneumonitą, intersticinę pneumoniją, plaučių infiltraciją ir ūminį kvėpavimo sutrikimo sindromą (ŪKSS) bortezomibu gydomiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Kai kurie iš šių atvejų pasibaigė mirtimi. Prieš pradėdant gydymą bortezomibu rekomenduojama atlikti krūtinės ląstos rentgenogramą, kad pagal ją būtų galima nustatyti galimus vėlesnius plaučių pakitimus, atsiradusius po gydymo.

Atsiradus naujiems arba pasunkėjus jau esantiems plaučių klinikiškiems simptomams (pvz., kosuliui, dusuliui), reikia nedelsiant pacientą ištirti ir pradėti tinkamai gydyti. Prieš tęsiant gydymą Bortezomib Hospira, reikia įvertinti naudos ir rizikos santykį.

Klinikiniame tyrime du pacientai (iš 2), kuriems buvo pradėtas ūminės mielogeninės leukemijos atkryčio gydymas didele citarabino doze (2 g/m² paros dozė) nepertraukiamai infuzuojant 24 valandas kartu su daunorubicinu ir bortezomibu, mirė ankstyvoje gydymo stadijoje nuo ŪKSS, tyrimas buvo nutrauktas. Dėl to ši specifinė gydymo schema kartu su didele citarabino doze (2 g/m² paros dozė) nepertraukiamai infuzuojant 24 valandas nerekomenduojama.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Daugine mieloma sergantiems pacientams dažnai pasireiškia inkstų komplikacijų. Pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia atidžiai stebėti (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Bortezomibą metabolizuoja kepenų fermentai. Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme bortezomibo ekspozicija būna padidėjusi. Šiuos pacientus reikia gydyti sumažintomis Bortezomib Hospira dozėmis ir atidžiai stebėti, ar nepasireiškia toksinis poveikis (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Kepenų reakcijos

Gauta retų pranešimų apie kepenų nepakankamumo atvejus pacientams, kurie bortezomibo vartojo kartu su kitais vaistiniais preparatais ir tuo pat metu sirgo kitokiomis sunkiomis ligomis. Pasitaikė pranešimų apie kitas kepenų reakcijas, tokias kaip kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, hiperbilirubinemija ir hepatitas. Tokie pakitimai gali išnykti nutraukus gydymą bortezomibu (žr. 4.8 skyrių).

Naviko irimo sindromas

Bortezomibas yra citotoksinis vaistinis preparatas ir gali greitai sunaikinti piktybines plazmos ląsteles ir MLL ląsteles, o tai gali sukelti komplikacijų - naviko irimo sindromą. Naviko irimo sindromo atsiradimo rizikos grupei priklauso pacientai, kurių navikas prieš gydymą buvo labai išvešėjęs. Tokius pacientus būtina atidžiai stebėti ir imtis tinkamų atsargumo priemonių.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai

Pacientus, kurie Bortezomib Hospira vartoja kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais, būtina atidžiai stebėti. Bortezomib Hospira taip pat būtina atsargiai skirti kartu su CYP3A4 ar CYP2C19 substratais (žr. 4.5 skyrių).

Reikia įsitikinti, kad geriamųjų hipoglikeminių vaistinių preparatų vartojančių pacientų kepenų funkcija yra normali; tokius pacientus gydyti reikia atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Galimai su imuniniais kompleksais susijusios reakcijos

Apie tokias galimai su imuniniais kompleksais susijusias reakcijas, kaip seruminės ligos tipo reakcija, poliartritas su išbėrimu ir proliferacinis glomerulonefritas, pranešama nedažnai. Jeigu pasireiškia sunkių reakcijų, gydymą bortezomibu reikia nutraukti.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Tyrimai *in vitro* rodo, kad bortezomibas yra silpnas citochromo P450 (CYP) izofermentų 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ir 3A4 inhibitorius. Kadangi CYP2D6 įtaka bortezomibo metabolizmui yra maža (sudaro 7 %), nesitikima, kad lėtai metabolizuojantis CYP2D6 fenotipas veiktų bendrą bortezomibo dispoziciją.

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimas, remiantis 12 pacientų duomenimis, kurio metu buvo vertinamas stipraus CYP3A4 inhibitoriaus ketokonazolo poveikis bortezomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetikai, parodė vidutinį bortezomibo AUC padidėjimą 35 % (PI₉₀ % (1,032-1,772)). Todėl pacientus, kurie bortezomibo vartoja kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., ketokonazolu, ritonaviru), reikia atidžiai stebėti.

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimas, kurio metu buvo vertinamas stipraus CYP2C19 inhibitoriaus omeprazolo poveikis bortezomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetikai, reikšmingo poveikio bortezomibo farmakokinetiniams parametrams neparodė (remiantis 17 pacientų duomenimis).

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimas, remiantis 6 pacientų duomenimis, kuriuo buvo vertinamas stipraus CYP3A4 induktoriaus rifampicino poveikis bortezomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetikai, parodė vidutinį bortezomibo AUC sumažėjimą 45 %. Todėl bortezomibą vartoti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (pvz., rifampicinu, karbamazepinu, fenitoinu, fenobarbitaliu ir jonažolių preparatais) nerekomenduojama, nes gali sumažėti veiksmingumas.

To paties vaistinių preparatų sąveikos tyrimo metu vertinant silpnescio CYP3A4 induktoriaus deksametazono poveikį bortezomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetikai, remiantis 7 pacientų duomenimis reikšmingo poveikio bortezomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetiniams parametrams nenustatyta.

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimas, remiantis 21 paciento duomenimis, kuriuo buvo vertinamas melfalano ir prednizono poveikis bortezomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetikai, parodė vidutinį bortezomibo AUC padidėjimą 17 %. Tai nelaikoma kliniškai svarbiu rezultatu.

Klinikinių tyrimų metu cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kurie vartojo geriamųjų hipoglikeminių vaistinių preparatų, nedažnai ir dažnai pasireiškė hipoglikemija ir hiperglikemija, todėl gali reikėti atidžiai stebėti geriamųjų antidiabetinių vaistinių preparatų vartojančių pacientų, gydomų Bortezomib Hospira, gliukozės kiekį kraujyje ir prireikus koreguoti antidiabetinių vaistinių preparatų dozę.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vyrų ir moterų kontracepcija

Dėl galimo genotoksinio bortezomibo poveikio (žr. 5.3 skyrių) vaisingo amžiaus moterų gydymo bortezomibu metu ir 8 mėnesius pabaigus gydymą turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą ir vengti pastoti. Pacientai vyrai turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą ir jiems reikia vengti tapti tėvais gydymo bortezomibu metu ir 5 mėnesius pabaigus gydymą (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie bortezomibo ekspoziciją nėštumo metu nėra. Galimas teratogeninis bortezomibo poveikis nebuvo pakankamai ištirtas.

Ikiklinikinių tyrimų duomenimis, bortezomibas žiurkių ir triušių embrionų bei vaisių raidos, kai patelėms buvo skiriama didžiausia toleruojama dozė, neveikė. Tyrimų su gyvūnais bortezomibo įtakai jauniklių atsivedimui ir jų raidai nustatyti neatlikta (žr. 5.3 skyrių). Bortezomib Hospira nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti Bortezomib Hospira.

Bortezomib Hospira vartojančią nėščią moterį arba moterį, pastojusią vartojant šį vaistinį preparatą, būtina informuoti apie galimą žalą vaisiui.

Talidomidas yra žinoma teratogeninė veiklioji medžiaga, žmogui sukelianti sunkius gyvybei pavojingus raidos sutrikimus. Talidomido negalima vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, išskyrus atvejus, kai yra vykdomos visos talidomido nėštumo prevencijos programos sąlygos. Bortezomib Hospira kartu su talidomidu vartojančios pacientės turi laikytis talidomido nėštumo prevencijos programos reikalavimų. Daugiau informacijos pateikiama talidomido preparato charakteristikų santraukoje.

Žindymas

Nežinoma, ar bortezomibas išsiskiria į motinos pieną. Dėl galimų sunkių nepageidaujamų reakcijų žindomiems kūdikiams gydymo Bortezomib Hospira metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Bortezomib Hospira poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta (žr. 5.3 skyrių). Dėl galimo genotoksinio bortezomibo (žr. 5.3 skyrių) poveikio pacientai vyrai turi pasitarti dėl spermos išsaugojimo, o vaisingo amžiaus moterys prieš pradėdamos gydymą turi pasikonsultuoti dėl kiaušialąsčių užšaldymo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Bortezomib Hospira gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali veikti vidutiniškai. Bortezomib Hospira gali labai dažnai sukelti nuovargį, dažnai svaigulį, nedažnai apalpimą ir dažnai ortostatinę (padėties) hipotenziją ar matomo vaizdo neryškumą. Dėl šios priežasties pacientai vairuoti ir valdyti mechanizmus turi atsargiai, ir jiems turėtų būti patarta nevairuoti ar nevaldyti mechanizmų, jeigu jiems pasireiškia šie simptomai (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Gydymo bortezomibu metu nedažnai buvo pranešta apie šias sunkias nepageidaujamas reakcijas: širdies nepakankamumą, naviko irimo sindromą, plautinę hipertenziją, užpakalinės laikinos encefalopatijos sindromą, ūminius difuzinius infiltracinius plaučių sutrikimus, retai pasireiškė autonominė neuropatija.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta gydymo bortezomibu metu, yra pykinimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, vėmimas, nuovargis, karščiavimas, trombocitopenija, anemija, neutropenija, periferinė neuropatija (įskaitant sensorinę), galvos skausmas, parestzija, apetito sumažėjimas, dusulys, išbėrimas, juostinė pūslelinė ir mialgija.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėse

Dauginė mieloma

7 lentelėje išvardytas nepageidaujamas poveikis tyrėjų nuomone turėjo mažiausiai galimą arba tikėtiną priežastinį ryšį su bortezomibo vartojimu. Šios nepageidaujamos reakcijos pagrįstos integruotais duomenimis apie 5476 pacientus, iš kurių 3996 buvo gydyti bortezomibo 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto doze, ir išvardytos 7 lentelėje. Iš viso 3974 pacientai vartojo bortezomibo dauginę mielomai gydyti.

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$), nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. 7 lentelė buvo sudaryta naudojant MedDRA žodyno versiją 14.1.

Įtrauktos ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką pastebėtos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias nebuvo gauta duomenų klinikinių tyrimų metu.

7 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios daugine mieloma sergantiems pacientams, klinikinių tyrimų metu gydytiems bortezomibu, ir visos nepageidaujamos reakcijos, nepriklausomai nuo indikacijos, gautos po vaistinio preparato pateikimo į rinką[#].

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Dažnas	<i>Herpes zoster</i> infekcija (įskaitant išplitusią ir akių), pneumonija*, <i>Herpes simplex</i> infekcija*, grybelinė infekcija*
	Nedažnas	Infekcija*, bakterinės infekcijos*, virusinės infekcijos*, sepsis (įskaitant sepsinį šoką)*, bronchopneumonija, <i>Herpes</i> viruso infekcija*, <i>Herpes</i> virusų sukeltas meningoencefalitas [#] , bakteriemija (įskaitant stafilokokinę), miežis, gripas, celiulitas, su prietaisu

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
		susijusi infekcija, odos infekcija*, ausies infekcija*, stafilokokinė infekcija, danties infekcija*
	Retas	Meningitas (įskaitant bakterinį), Epšteino-Baro (<i>Epstein-Barr</i>) viruso infekcija, lyties organų pūslelinė, tonzilitas, mastoiditas, nuovargio sindromas po virusinės infekcijos
Gerybiniai, piktybiniai ir napatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Retas	Piktybinis navikas, plazmocitinė leukemija, inkstų ląstelių vėžys, darinys, grybiškoji granuloma, gerybinis navikas*
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Trombocitopenija*, neutropenija*, anemija*
	Dažnas	Leukopenija*, limfopenija*
	Nedažnas	Pancitopenija*, febrilinė neutropenija, koagulopatija*, leukocitozė*, limfadenopatija, hemolizinė anemija [#]
	Retas	Diseminuota intravaskulinė koaguliacija, trombocitozė*, padidėjusio kraujo klampumo sindromas, trombocitų sutrikimas (NK), trombozinė mikroangiopatija (įskaitant trombocitopeninę purpurą) [#] , kraujo sutrikimas (NK), hemoraginė diatezė, limfocitinė infiltracija
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Angioneurozinė edema [#] , padidėjęs jautrumas*
	Retas	Anafilaksinis šokas, amiloidozė, imuninių kompleksų sukelta III tipo reakcija
Endokrininiai sutrikimai	Nedažnas	Kušingo (<i>Cushing</i>) sindromas*, hipertirozė*, sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromas
	Retas	Hipotiroidizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Sumažėjęs apetitas
	Dažnas	Dehidratacija, hipokalemija*, hiponatremija*, nenormalus gliukozės kiekis kraujyje*, hipokalcemija*, nenormalus fermentų aktyvumas*
	Nedažnas	Naviko irimo sindromas, augimo sulėtėjimas*, hipomagnezemija*, hipofosfatemija*, hiperkalemija*, hiperkalcemija*, hipernatremija*, nenormalus šlapimo rūgšties kiekis*, cukrinis diabetas*, skysčių susilaikymas
	Retas	Hipermagnezemija*, acidozė, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas*, skysčių perteklius, hipochloremija*, hipovolemija, hiperchloremija*, hiperfosfatemija*, metabolinis sutrikimas, B grupės vitaminų komplekso stoka, vitamino B ₁₂ stoka, podagra, padidėjęs apetitas, alkoholio netoleravimas
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Nuotaikos sutrikimai ir sutrikdymai*, nerimo sutrikimas*, miego sutrikimai ir sutrikdymai*
	Nedažnas	Psichikos sutrikimas*, haliucinacijos*, psichozės*, sumišimas*, neramumas
	Retas	Mintys apie savižudybę*, adaptacijos sutrikimas, delyras, sumažėjęs lytinis potraukis
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Neuropatijos*, periferinė sensorinė neuropatija, dizestezija*, neuralgija*
	Dažnas	Motorinė neuropatija*, sąmonės netekimas (įskaitant apalimą), svaigulys*, skonio pojūčio sutrikimas*, letargija, galvos skausmas*
	Nedažnas	Tremoras, periferinė sensomotorinė neuropatija, diskinezija*, smegenėlių sąlygojami koordinacijos ir pusiausvyros sutrikimai*, atminties netekimas (išskyrus demenciją)*, encefalopatija*, užpakalinės laikinos encefalopatijos sindromas [#] , neurotoksinis poveikis, traukuliais pasireiškiantys sutrikimai*, neuralgija po juostinės pūslelinės, kalbos sutrikimas*, neramių kojų

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
		sindromas, migrena, išialgija, dėmesio sutrikimas, nenormalūs refleksai*, uoslės sutrikimas
	Retas	Kraujavimas į smegenis*, kraujavimas į kaukolės ertmę (įskaitant subarachnoidinį)*, smegenų edema, praeinantysis smegenų išemijos priepuolis, koma, autonominės nervų sistemos pusiausvyros sutrikimas, autonominė neuropatija, galvinių nervų paralyžius*, paralyžius*, parėzė*, presinkopė, smegenų kamieno sindromas, galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, nervo šaknelės pažeidimas, psichomotorinis hiperaktyvumas, nugaros smegenų suspaudimas, kognityvinis sutrikimas (NK), motorinės funkcijos sutrikimas, nervų sistemos liga (NK), radikulitas, seilėtekis, hipotonija, Gijeno-Bare (Guillain Barré) sindromas#, demielinizuojanti polineuropatija#
Akių sutrikimai	Dažnas	Akies patinimas*, regėjimo sutrikimas*, konjunktyvitas*
	Nedažnas	Akies kraujosruva*, akies voko infekcija*, chalazionas#, blefaritas#, akies uždegimas*, diplopija, akies sausumas*, akies sudirginimas*, akies skausmas, sustiprėjęs ašarojimas, išskyros iš akies
	Retas	Ragenos pažeidimas*, išverstakumas, retinitas, skotoma, akies (įskaitant akies voką) sutrikimas (NK), įgytas dakrioadenitas, fotofobija, fotopsija, regos nervo neuropatija#, įvairaus laipsnio regėjimo pakenkimas (iki aklumo)*
Ausų ir labirintų sutrikimai	Dažnas	Galvos svaigimas (<i>vertigo</i>)*
	Nedažnas	Klausos sutrikimas (įskaitant spengimą)*, klausos pablogėjimas (iki apkurtimo ir įskaitant kurtumą), ausies diskomfortas*
	Retas	Kraujavimas iš ausies, vestibulinis neuronitas, ausies sutrikimas (NK)
Širdies sutrikimai	Nedažnas	Širdies tamponada#, širdies bei kvėpavimo sustojimas*, širdies virpėjimas (įskaitant prieširdžių), širdies nepakankamumas (įskaitant kairiojo ir dešiniojo skilvelių)*, aritmija*, tachikardija*, palpitacijos, krūtinės angina, perikarditas (įskaitant skystį perikardo ertmėje)*, kardiomiopatija*, skilvelio disfunkcija*, bradikardija
	Retas	Prieširdžių plazdėjimas, miokardo infarktas*, atrioventrikulinė blokada*, širdies ir kraujagyslių sutrikimas (įskaitant kardiogeninį šoką), <i>Torsade de pointes</i> , nestabili krūtinės angina, širdies vožtuvų sutrikimai*, vainikinės arterijos kraujotakos nepakankamumas, sinusinio ritmo išnykimas
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Hipotenzija*, ortostatinė hipotenzija, hipertenzija*
	Nedažnas	Smegenų kraujotakos sutrikimas#, giliųjų venų trombozė*, kraujavimas*, tromboflebitas (įskaitant paviršinį), kraujotakos kolapsas (įskaitant hipovoleminį šoką), flebitas, paraudimas*, hematoma (įskaitant perirenalinę)*, bloga periferinė kraujotaka*, vaskulitas, hiperemija (įskaitant akių)
	Retas	Periferinė embolija, limfedema, blyškumas, eritromelalgija, kraujagyslių išsiplėtimas, venų spalvos pokyčiai, venų nepakankamumas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir	Dažnas	Dusulys*, kraujavimas iš nosies, viršutinių ar apatinių kvėpavimo takų infekcija*, kosulys*

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Tarpuplaučio sutrikimai	Nedažnas	Plaučių embolija, skystis pleuros ertmėje, plaučių edema (įskaitant ūminę), kraujavimas iš plaučių alveolių [#] , bronchų spazmas, lėtinė obstrukcinė plaučių liga*, hipoksemija*, kvėpavimo takų paburkimas*, hipoksija, pleuritas*, žagsėjimas, rinorėja, disfonija, švokštimas
	Retas	Kvėpavimo nepakankamumas, ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas, apnėja, pneumotoraksas, atelektazė, plautinė hipertenzija, atsikosėjimas krauju, hiperventiliacija, ortopnėja, pneumonitas, respiracinė alkalozė, tachipnėja, plaučių fibrozė, bronchų sutrikimas*, hipokapnija*, intersticinė plaučių liga, plaučių infiltracija, spaudimo jausmas gerklėje, gerklės džiuvimas, sustiprėjusi sekrecija viršutiniuose kvėpavimo takuose, gerklės dirginimas, viršutinių kvėpavimo takų kosulio sindromas
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pykinimo ir vėmimo simptomai*, viduriavimas*, vidurių užkietėjimas
	Dažnas	Kraujavimas iš virškinimo trakto (įskaitant gleivinę)*, dispepsija, stomatitas*, pilvo išpūtimas, burnos ir ryklės skausmas*, virškinimo trakto obstrukcija (įskaitant žarnų nepraeinamumą)*, pilvo skausmas (įskaitant virškinimo trakto ir blužnies skausmą)*, burnos sutrikimas*, dujų kaupimasis žarnyne
	Nedažnas	Pankreatitas (įskaitant lėtinį)*, vėmimas krauju, lūpų patinimas*, virškinamojo trakto obstrukcija (įskaitant plonosios žarnos nepraeinamumą, žarnų nepraeinamumą)*, pilvo diskomfortas, burnos išopėjimas*, enteritas*, gastritas*, kraujavimas iš dantenų, gastroezofaginio reflukso liga*, kolitas (įskaitant sukeltą <i>C. difficile</i>)*, išeminis kolitas*, virškinimo trakto uždegimas*, disfagija, dirgliosios žarnos sindromas, virškinimo trakto sutrikimas (NK), liežuvio apnašos, virškinimo trakto motorikos sutrikimas*, seilių liaukos sutrikimas*
	Retas	Ūminis pankreatitas, peritonitas*, liežuvio edema*, ascitas, ezofagitas, cheilitas, išmatų nelaikymas, išangės žiedinio raumens atonija, fekaloma*, virškinimo trakto išopėjimas ir prakiurimas*, dantenų hipertrofija, gaubtinės žarnos išsiplėtimas, išskyros iš tiesiosios žarnos, burnos ir ryklės pūslės*, lūpų skausmas, periodontitas, išangės įplėša, tuštinimosi pokyčiai, proktalgija, nenormalios išmatos
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnas	Nenormalus kepenų fermentų aktyvumo pokytis*
	Nedažnas	Toksinis poveikis kepenims (įskaitant kepenų sutrikimą), hepatitas*, cholestazė
	Retas	Kepenų nepakankamumas, hepatomegalija, Bado-Čiari (<i>Budd-Chiari</i>) sindromas, citomegalovirusų sukeltas hepatitas, kraujavimas į kepenis, tulžies pūslės akmenligė
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Išbėrimas*, niežėjimas*, eritema, sausa oda
	Nedažnas	Daugiaformė raudonė (<i>erythema multiforme</i>), dilgėlinė, ūminė febrilinė neutrofilinė dermatozė, toksinis odos išbėrimas, toksinė epidermio nekrolizė [#] , <i>Stevens-Johnson</i> sindromas [#] , dermatitas*, plaukų pažeidimas*, petechijos, ekchimozė, odos pažeidimas, purpura, odos gumbas*, žvynelinė, hiperhidrozė, naktinis prakaitavimas, pragulų opos [#] , spuogai*, pūslė*, pigmentacijos sutrikimas*

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
	Retas	Odos reakcija, <i>Jessnerio</i> limfocitinė infiltracija, delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, poodinis kraujavimas, marmurinė oda (<i>Livedo reticularis</i>), odos suketėjimas, papulės, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, seborėja, šaltas prakaitas, odos sutrikimas (NK), eritrozė, odos opa, nagų liga
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Raumenų ir kaulų skausmas*
	Dažnas	Raumenų spazmai*, galūnės skausmas, raumenų silpnumas
	Nedažnas	Raumenų trūkčiojimas, sąnarių patinimas, artritas*, sąnarių sustingimas, miopatija*, sunkumo pojūtis
	Retas	Rabdomiolizė, smilkininio-apatinio žandikaulio sąnario sindromas, fistulė, skysčio kaupimasis sąnaryje, žandikaulio skausmas, kaulų liga, griaučių, raumenų ir jungiamojo audinio infekcinės ligos bei uždegimas*, sinovjinė cista
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas	Inkstų funkcijos sutrikimas*
	Nedažnas	Ūminis inkstų nepakankamumas, lėtinis inkstų nepakankamumas*, šlapimo takų infekcija*, šlapimo takų sutrikimų požymiai ir simptomai*, hematurija*, šlapimo susilaikymas, šlapinimosi sutrikimas*, proteinurija, azotemija, oligurija*, padažnėjęs šlapinimasis
	Retas	Šlapimo pūslės dirginimas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažnas	Kraujavimas iš makšties, lyties organų skausmas*, sutrikusi erekcija
	Retas	Sėklidžių liga*, prostatitas, krūties liga moterims, antiseklidžio jautrumas, antiseklidžio uždegimas, skausmas dubens srityje, vulvos išopėjimas
Igimtos, šeiminės ir genetinės ligos	Retas	Aplazija, virškinimo trakto vystymosi defektas, ichtiozė
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Karščiavimas*, nuovargis, astenija
	Dažnas	Edema (įskaitant periferinę), šaltkrėtis, skausmas*, bendrasis negalavimas*
	Nedažnas	Bendrasis fizinės sveikatos būklės pablogėjimas*, veido edema*, injekcijos vietos reakcija*, gleivinės sutrikimas*, krūtinės skausmas, sutrikusi eisena, šalčio pojūtis, ekstravazacija*, su kateterio naudojimu susijusi komplikacija*, troškulio pojūčio pokytis*, diskomforto pojūtis krūtinėje, kūno temperatūros pokyčio jutimo stoka*, injekcijos vietos skausmas*
	Retas	Mirtis (įskaitant staigią), daugelio organų nepakankamumas, kraujosruva injekcijos vietoje*, išvarža (įskaitant diafragminę)*, sutrikęs gijimas*, uždegimas, flebitas injekcijos vietoje*, skausmingumas, opa, dirglumas, su širdimi nesusijęs krūtinės skausmas, kateterio vietos skausmas, svetimkūnio pojūtis
Tyrimai	Dažnas	Sumažėjęs kūno svoris
	Nedažnas	Hiperbilirubinemija*, nenormalūs baltymų analizės rodmenys*, padidėjęs kūno svoris, nenormalūs kraujo tyrimo rodmenys*, padidėjęs C-reaktyvaus baltymo kiekis
	Retas	Nenormalūs dujų kraujyje rodmenys*, nenormalus EKG rodmuo (įskaitant QT intervalo pailgėjimą)*, nenormalus tarptautinis normalizuotas santykis*, sumažėjęs skrandžio pH, padidėjusi trombocitų agregacija, padidėjusi

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
		troponino I koncentracija, virusų atpažinimas ir serologija*, nenormalūs šlapimo tyrimo duomenys*
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Nedažnas	Griuvimas, sumušimas
	Retas	Transfuzijos reakcija, lūžiai*, sustingimas*, veido pažeidimas, sąnario pažeidimas*, nudegimai, įplyšimas, su procedūra susijęs skausmas, radiaciniai pažeidimai*
Chirurginės ir terapinės procedūros	Retas	Makrofagų aktyvacija

NK – neklasifikuojama kitaip

* Daugiau kaip vienos MedDRA rekomenduojamos sąvokos grupavimas

Nepageidaujama reakcija, duomenų apie kurią gauta po vaistinio preparato pateikimo į rinką (nepriklausomai nuo indikacijos)

Mantijos ląstelių limfoma (MLL)

Bortezomibo saugumo duomenys 240 MLL sirgusių pacientų, gydytų bortezomibu 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto doze kartu su rituksimabu, ciklofosfamidų, doksorubicinu ir prednizonu (BR-CAP), palyginti su 242 pacientų, gydytų rituksimabu, ciklofosfamidų, doksorubicinu, vinkristinu ir prednizonu (R-CHOP), santykinai atitiko duomenis, stebėtus dauginę mieloma sergantiems pacientams; pagrindiniai skirtumai yra aprašyti toliau. Papildomos nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų, nustatytos kaip susijusios su kombinuotu gydymu (BR-CAP), buvo hepatito B infekcija (< 1 %) ir miokardo išemija (1,3 %). Panašus šių reiškinų dažnis abiejose gydymo grupėse parodė, kad šių nepageidaujamų reakcijų į vaistinių preparatų negalima priskirti vien tik bortezomibui. Pastebimi skirtumai MLL sergančių pacientų populiacijoje, palyginti su dauginės mielomos tyrimuose dalyvavusiais pacientais, buvo ≥ 5 % didesnis hematologinių nepageidaujamų reakcijų (neutropenijos, trombocitopenijos, leukopenijos, anemijos, limfopenijos), periferinės sensorinės neuropatijos, hipertenzijos, karščiavimo, plaučių uždegimo, stomatito ir plaukų pažeidimų dažnis.

Nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo nustatytos kaip pasireiškusios ≥ 1 % dažnumu, panašiu ar didesniu dažnumu BR-CAP grupėje ir turinčios bent galimą arba tikėtiną ryšį su BR-CAP grupėje vartojamais vaistiniais preparatais, yra išvardytos toliau esančioje 8 lentelėje. Be to, įtrauktos nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų, kurios buvo nustatytos BR-CAP grupėje ir tyrėjų nuomone turėjo bent jau galimą arba tikėtiną ryšį, remiantis istoriniais dauginės mielomos tyrimų duomenimis, su bortezomibu.

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų išvardytos toliau pagal organų sistemų klases ir dažnį. Naudojami tokie sutrikimų dažnio apibūdinimai: labai dažni (≥ 1/10), dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažni (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), reti (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai reti (< 1/10 000); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. 8 lentelė buvo paruošta naudojant MedDRA žodyno 16 versiją.

8 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos mantijos ląstelių limfoma sergantiems pacientams, kurie klinikinio tyrimo metu buvo gydyti BR-CAP

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažni	Plaučių uždegimas*
	Dažni	Sepsis (įskaitant sepsinį šoką)*, juostinė pūslelinė (<i>herpes zoster</i>) (įskaitant diseminuotą ir akių), <i>herpes</i> viruso infekcija*, bakterinės infekcijos*, viršutinių ar apatinių kvėpavimo takų infekcija*, grybelinė infekcija*, paprastoji pūslelinė (<i>herpes simplex</i>)*
	Nedažni	Hepatitas B, infekcija*, bronchopneumonija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažni	Trombocitopenija*, febrilinė neutropenija, neutropenija*, leukopenija*, anemija*, limfopenija*
	Nedažni	Pancitopenija*
Imuninės sistemos	Dažni	Padidėjęs jautrumas

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
sutrikimai	Nedažni	Anafilaksinė reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažni	Sumažėjęs apetitas
	Dažni	Hipokalemija*, pakitusi gliukozės koncentracija kraujyje*, hiponatremija*, cukrinis diabetas*, skysčių susilaikymas
	Nedažni	Naviko irimo sindromas
Psichikos sutrikimai	Dažni	Miego sutrikimai ir sutrikdymai*
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni	Periferinė sensorinė neuropatija, sutrikęs jutimas*, neuralgija*
	Dažni	Neuropatijos*, motorinė neuropatija*, sąmonės netekimas (įskaitant apalpimą), encefalopatija*, periferinė sensomotorinė neuropatija, svaigulys*, skonio pojūčio sutrikimas*, autonominė neuropatija
	Nedažni	Autonominės nervų sistemos pusiausvyros sutrikimas
Akių sutrikimai	Dažni	Regėjimo sutrikimas*
Ausų ir labirintų sutrikimai	Dažni	Klausos sutrikimas (įskaitant užesį)*
	Nedažni	Galvos svaigimas (<i>vertigo</i>)*, klausos sutrikimas (iki apkurtimo ir įskaitant kurtumą)
Širdies sutrikimai	Dažni	Širdies virpėjimas (įskaitant prieširdžių), aritmija*, širdies nepakankamumas (įskaitant kairiojo ir dešiniojo skilvelių)*, miokardo išemija, skilvelių disfunkcija*
	Nedažni	Širdies ir kraujagyslių sutrikimas (įskaitant kardiogeninį šoką)
Kraujagyslių sutrikimai	Dažni	Hipertenzija*, hipotenzija*, ortostatinė hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažni	Dusulys*, kosulys*, žagsėjimas
	Nedažni	Ūminis kvėpavimo sutrikimų sindromas, plaučių embolija, pneumonitas, plautinė hipertenzija, plaučių edema (įskaitant ūminę)
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni	Pykinimas ir vėmimas*, viduriavimas*, stomatitas*, vidurių užkietėjimas
	Dažni	Kraujavimas iš virškinimo trakto (įskaitant iš gleivinių)*, pilvo pūtimas, dispepsija, burnos ir ryklės skausmas*, gastritas*, burnos išopėjimas*, pilvo diskomfortas, disfagija, virškinimo trakto uždegimas*, pilvo skausmas (įskaitant virškinimo trakto ir blužnies skausmą)*, burnos liga*
	Nedažni	Kolitas (įskaitant <i>C. difficile</i> sukeltą kolitą)*
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai	Dažni	Toksinis poveikis kepenims (įskaitant kepenų sutrikimą)
	Nedažni	Kepenų nepakankamumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažni	Plaukų pažeidimas*
	Dažni	Niežulys*, dermatitas*, išbėrimas*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažni	Raumenų spazmai*, raumenų ir kaulų skausmas*, galūnės skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažni	Šlapimo takų infekcija*
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	Karščiavimas*, nuovargis, astenija
	Dažni	Edema (įskaitant periferinę), šaltkrėtis, reakcija injekcijos vietoje*, bendras negalavimas*
Tyrimai	Dažni	Hiperbilirubinemija*, pakitę baltymų analizės rodmenys*, sumažėjęs kūno svoris, padidėjęs kūno svoris

* Daugiau kaip vienos pageidautinos sąvokos pagal MedDRA grupavimas.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Herpes zoster viruso reaktyvacija

Mantijos ląstelių limfoma

Profilaktiškai vartojami antivirusiniai vaistiniai preparatai buvo skiriami 26 % pacientų B+M+P grupėje. *Herpes zoster* pasireiškė 17 % B+M+P grupės pacientų, kuriems nebuvo profilaktiškai skiriami antivirusiniai vaistiniai preparatai, palyginti su 3 % pacientų, kuriems profilaktiškai buvo skiriami antivirusiniai vaistiniai preparatai.

Mantijos ląstelių limfoma

Priešvirusinė profilaktika buvo skirta 137 iš 240 pacientų (57 %) BR-CAP grupėje. Juostinė pūslelinė (*herpes zoster*) BR-CAP pacientų grupėje pasireiškė 10,7 % dažnumu pacientams, kuriems nebuvo taikyta priešvirusinė profilaktika, palyginti su 3,6 % pacientų, kuriems buvo taikyta priešvirusinė profilaktika (žr. 4.4 skyrių).

Hepatito B viruso (HBV) reaktyvacija ir infekcija

Mantijos ląstelių limfoma

HBV infekcija su mirtina baigtimi pasireiškė 0,8 % (n = 2) gydymo be bortezomibo grupės (kai skirtas rituksimabas, ciklofosfamid, doksorubicinas, vinkristinas ir prednizonas; R-CHOP) pacientų ir 0,4 % (n = 1) pacientų, vartojusių bortezomibą kartu su rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu (BR-CAP). Bendras hepatito B infekcijų dažnis pacientų, gydytų BR-CAP ar R-CHOP grupėse buvo panašus (atitinkamai 0,8 %, palyginti su 1,2 %).

Periferinė neuropatija, gydant pagal kombinuoto gydymo planą

Mantijos ląstelių limfoma

Tyrimų, kurių metu bortezomibas buvo skirtas indukciniam gydymui derinant su deksametazonu (tyrimas IFM-2005-01) bei deksametazonu-talidomidu (tyrimas MMY-3010), duomenimis, periferinės neuropatijos, gydant pagal kombinuoto gydymo planus, dažnis yra nurodytas toliau esančioje lentelėje.

9 lentelė. Periferinės neuropatijos dažnis indukcinio gydymo metu pagal toksiškumą ir gydymo nutraukimą dėl periferinės neuropatijos

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BDx (N=239)	TDx (N=126)	BTDx (N=130)
PN dažnis (%)				
Visų laipsnių PN	3	15	12	45
≥2 laipsnio PN	1	10	2	31
≥3 laipsnio PN	< 1	5	0	5
Gydymo nutraukimas dėl PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx - vinkristinas, doksorubicinas, deksametazonas; BDx - bortezomibas, deksametazonas; TDx - talidomidas, deksametazonas;

BTDx - bortezomibas, talidomidas, deksametazonas; PN - periferinė neuropatija

Pastaba: periferinė neuropatija apima rekomenduojamas sąvokas: periferinė neuropatija, periferinė motorinė neuropatija, periferinė sensorinė neuropatija ir polineuropatija.

Mantijos ląstelių limfoma

Klinikinio tyrimo LYM-3002 metu, kai bortezomibas buvo skirtas vartoti kartu su rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu (R-CAP), periferinės neuropatijos dažnis gydant pagal kombinuoto gydymo planus yra pateiktas toliau esančioje lentelėje.

10 lentelė. Periferinės neuropatijos dažnis tyrimo LYM-3002 metu pagal toksinį poveikį ir gydymo nutraukimą dėl periferinės neuropatijos

	BR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
PN dažnis (%)		
Visų laipsnių PN	30	29
≥2 laipsnio PN	18	9
≥3 laipsnio PN	8	4
Gydymo nutraukimas dėl PN (%)	2	<1

BR-CAP=bortezomibas, rituksimabas, ciklofosfamid, doksorubicinas ir prednizonas; R-CHOP = rituksimabas, ciklofosfamid, doksorubicinas, vinkristinas ir prednizonas; PN = periferinė neuropatija.

Periferinė neuropatija apima pasirinktas sąvokas: periferinė sensorinė neuropatija, periferinė neuropatija, periferinė motorinė neuropatija ir periferinė sensomotorinė neuropatija.

Senyvi pacientai, sergantys MLL

BR-CAP grupėje 42,9 % ir 10,4 % pacientų buvo atitinkamai 65-74 metų ir ≥ 75 metų. Nors pacientai, kuriems buvo ≥ 75 metų, blogiau toleravo BR-CAP ir R-CHOP, sunkių nepageidaujamų reiškinių dažnis BR-CAP grupėje buvo 68 %, palyginti su 42 % R-CHOP grupėje.

Pastebimi po oda ir į veną vartojamo bortezomibo (monoterapijos) saugumo savybių skirtumai

III fazės klinikinio tyrimo metu pacientams, kuriems bortezomibo buvo leidžiama po oda, bendras gydymo metu atsiradusių 3 ar didesnio toksiškumo laipsnio nepageidaujamų reakcijų, kurias reikėjo skubiai gydyti, dažnumas buvo 13 % mažesnis, o bortezomibo vartojimo nutraukimo dažnumas – 5 % mažesnis, palyginti su pacientais, kuriems vaistinio preparato buvo leidžiama į veną. Bendras viduriavimo, virškinimo trakto ir pilvo skausmo, asteninių būklių, viršutinių kvėpavimo takų infekcijų ir periferinių neuropatijų dažnumas vartojimo po oda grupėje buvo 12–15 % mažesnis, palyginti su dažniu vartojimo į veną grupėje. Be to, 3 ar didesnio laipsnio periferinių neuropatijų dažnumas buvo 10 % mažesnis, o gydymo nutraukimo dėl periferinių neuropatijų dažnumas – 8 % mažesnis vartojimo po oda grupėje, palyginus su vartojimo į veną grupe.

6 % pacientų po suleidimo po oda pasireiškė vietinė nepageidaujama reakcija, daugiausia paraudimas. Laiko, per kurį sutrikimai praėjo, mediana buvo 6 dienos, dviem pacientams reikėjo keisti dozę. Dviem (1 %) pacientams pasireiškė sunkios reakcijos: vienu atveju tai buvo niežulys, kitu – paraudimas.

Gydymo metu įvykusios mirties dažnumas buvo 5 % vartojimo po oda grupėje ir 7 % vartojimo į veną grupėje. Mirties dėl „progresuojančios ligos“ dažnumas buvo 18 % vartojimo po oda grupėje ir 9 % vartojimo į veną grupėje.

Pakartotinis pacientų, kuriems pasireiškė dauginės mielomos atkrytis, gydymas

Klinikinio tyrimo metu bortezomibu pakartotinai buvo gydyti 130 pacientų, kuriems buvo diagnozuota atsinaujinusi dauginė mieloma ir kuriems anksčiau buvo pasireiškęs bent dalinis atsakas gydant pagal schemą, į kurią įtrauktas bortezomibas; nustatyta, kad dažniausi visų sunkumo laipsnių nepageidaujami reiškiniai, kurių pasireiškė mažiausiai 25 % pacientų, buvo trombocitopenija (55 %), neuropatija (40 %), anemija (37 %), viduriavimas (35 %) ir vidurių užkietėjimas (28 %). Visų sunkumo laipsnių periferinė neuropatija ir ≥3 sunkumo laipsnio periferinė neuropatija pasireiškė atitinkamai 40 % ir 8,5 % pacientų.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Pacientams, kurie pavartojo daugiau kaip dvigubai didesnę už rekomenduojamą vaistinio preparato dozę, staiga pasireiškė simptominė hipotenzija ir trombocitopenija, pasibaigusios mirtimis. Duomenų apie ikiklinikinius kardiovaskulinio saugumo farmakologijos tyrimus pateikiama 5.3 skyriuje.

Perdozavimo atveju specifinio bortezomibo priešnuodžio nėra. Įvykus perdozavimui, turi būti stebimi paciento gyvybiniai parametrai ir taikomas atitinkamas palaikomasis gydymas, siekiant palaikyti normalų kraujospūdį (infuzuojami skysčiai, vartojami kraujospūdį didinantys vaistiniai preparatai ir (arba) širdies raumens susitraukimą stiprinantys vaistiniai preparatai) ir kūno temperatūrą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, kiti antinavikiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – L01XG01.

Veikimo mechanizmas

Bortezomibas yra proteosomos inhibitorius. Jis specifiskai sukurtas taip, kad slopintų žinduolių ląstelių 26S proteosomos aktyvumą, panašų į chimotripsino. 26S proteosoma yra didelis baltymo kompleksas, kuris suardo ubikvitinu modifikuotus baltymus. Ubikvitino - proteosomos kelias vaidina pagrindinį vaidmenį reguliuojant specifinių baltymų apykaitą. Taip jie palaiko ląstelės homeostazę. 26S proteosomos slopinimas apsaugo nuo šios kryptingos proteolizės ir veikia daugybę signalinių kaskadų ląstelės viduje, kas galiausiai sukelia vėžinių ląstelių žūtį.

Bortezomibas yra labai selektyvus proteosomai. Esant 10 μ M koncentracijai bortezomibas neslopina nė vieno iš daugelio įvairių kitų tikrintų receptorių bei proteazių ir yra daugiau kaip 1500 kartų selektyvesnis proteosomai negu kitam pagal selektyvumą veikiamam fermentui. Proteosomos slopinimo kinetika buvo tiriama *in vitro* ir nustatyta, kad pusinis bortezomibo disociacijos nuo proteosomos laikas ($t_{1/2}$) yra 20 min., tai rodo, kad bortezomibo sukeltas proteosomos slopinimas yra grįžtamo pobūdžio.

Bortezomibo skatinamas proteosomos slopinimas vėžines ląsteles veikia įvairiais būdais; vienas, bet ne vienintelis iš jų – reguliavime dalyvaujančių baltymų, kontroliuojančių ląstelės ciklo progresavimą ir branduolinio faktoriaus kapa B (NF- κ B) aktyvinimą, pokyčiai. Dėl proteosomos slopinimo sustoja ląstelės ciklas ir įvyksta apoptozė. NF- κ B yra transkripcijos faktorius, kurio aktyvinimas svarbus daugeliui naviko genėzės aspektų, įskaitant ląstelės augimą ir išlikimą, angiogenezę, ląstelių tarpusavio sąveiką ir metastazavimą. Sergant mieloma, bortezomibas veikia mielominių ląstelių gebėjimą sąveikauti su kaulų čiulpų mikroaplinka.

Tyrimais nustatyta, kad bortezomibas sukelia citotoksinį poveikį įvairių tipų vėžinėms ląstelėms ir vėžinės ląstelės yra daug jautresnės negu normalios ląstelės proapoptoziniam proteosomos inhibitorių poveikiui. Bortezomibas *in vivo* slopina naviko augimą naudojant įvairius ikiklinikinius naviko modelius, įskaitant dauginės mielomos modelį,

Tyrimų *in vitro*, *ex-vivo* ir modelių su gyvūnais duomenys rodo, kad bortezomibas didina osteoblastų diferenciaciją ir aktyvumą bei slopina osteoklastų funkciją. Toks poveikis pasireiškė daugine mieloma su progresavusia osteolizine liga sergantiems pacientams, kurie buvo gydyti bortezomibu.

Klinikinis veiksmingumas anksčiau negydytos dauginės mielomos atveju

Buvo atliktas perspektyvinis III fazės, tarptautinis, atsitiktinių imčių (1:1), atviras klinikinis tyrimas (MMY-3002 VISTA), kuriame dalyvavo 682 pacientai. Jo metu siekta nustatyti, ar vartojant bortezomibo ($1,3 \text{ mg/m}^2$ kūno paviršiaus ploto, leidžiamo į veną) kartu su melfalanu (9 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto) ir prednizonu (60 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto) pailgėja laikas iki ligos progresavimo (LIP), palyginti su melfalano (9 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto) ir prednizono (60 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto) poveikiu pacientams, negydytiems dėl dauginės mielomos. Gydytas buvo taikomas ne daugiau kaip 9 ciklus (maždaug 54 savaites) ir buvo anksti nutrauktas dėl ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio.

Tyrimo dalyvavusių pacientų amžiaus mediana buvo 71 metai, 50 % iš jų buvo vyrai, 88 % – baltodžiai, o jų funkcinės būklės *Karnofsky* įverties mediana buvo 80. Pacientai sirgo IgG/IgA/lengvųjų grandinių mieloma 63 %/25 %/8 % atvejų, hemoglobino kiekio mediana buvo 105 g/l , trombocitų kiekio mediana – $221,5 \times 10^9/\text{l}$. Pacientų, kurių kreatinino klirensas $\leq 30 \text{ ml/min.}$, dalis grupėse buvo panaši (3 % kiekvienoje grupėje).

Iš anksto suplanuotos tarpinės duomenų analizės metu buvo nustatyta, kad pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis (LIP) yra pasiekta, ir pacientams, vartojusiems M+P, buvo pasiūlyta gydytis B+M+P. Stebėjimo trukmės mediana buvo 16,3 mėnesio. Galutiniai duomenys apie išgyvenamumą yra pagrįsti 60,1 mėnesio stebėjimo trukmės (mediana) duomenimis. B+M+P gydymo grupėje buvo nustatytas statistškai reikšmingai ilgesnis išgyvenamumas ($RS=0,695$, $p=0,00043$), nepriklausomai nuo to, koks buvo tolesnis gydymas, įskaitant gydymo schemas, kai pagrindinis vaistinis preparatas yra bortezomibas. B+M+P gydymo grupėje išgyvenamumo mediana buvo 56,4 mėnesio, palyginti su 43,1 mėnesio M+P gydymo grupėje. Veiksmingumo rezultatai pateikti 11 lentelėje.

11 lentelė. VISTA tyrimo veiksmingumo rezultatai, galutiniai atnaujinti išgyvenamumo duomenys

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	B+M+P n=344	M+P n=338
Laikas iki ligos progresavimo		
Atvejų n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediana ^a (95 % PI)	20,7 mėn. (17,6; 24,7)	15,0 mėn. (14,1; 17,9)
Rizikos santykis ^b (95 % PI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p reikšmė ^c	0,000002	
Išgyvenamumas be ligos progresavimo		
Atvejų n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediana ^a (95 % PI)	18,3 mėn. (16,6; 21,7)	14,0 mėn. (11,1; 15,0)
Rizikos santykis ^b (95 % PI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p reikšmė ^c	0,00001	
Bendras išgyvenamumas*		
Atvejų (mėn.) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediana ^a (95 % PI)	56,4 mėn. (52,8; 60,9)	43,1 mėn. (35,3; 48,3)
Rizikos santykis ^b (95 % PI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p reikšmė ^c	0,00043	
Atsako dažnis		
Populiacija^e n=668		
VA ^f n (%)	n=337 102 (30)	n=331 12 (4)
DA ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nVA n (%)	5 (1)	0
VA+DA ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
p reikšmė ^d	<10 ⁻¹⁰	

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	B+M+P n=344	M+P n=338
M baltymo kiekio serume sumažėjimas	n=336	n=331
<u>Populiacija^g n=667</u>		
$\geq 90\%$ n (%)	151 (45)	34 (10)
Laikas iki pirmojo atsako VA + DA grupėje		
Mediana	1,4 mėn.	4,2 mėn.
Atsako trukmės mediana^a		
VA ^f	24,0 mėn.	12,8 mėn.
VA+DA ^f	19,9 mėn.	13,1 mėn.
Laikas iki kito gydymo		
Atvejų n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediana ^a	27,0 mėn.	19,2 mėn.
(95 % PI)	(24,7; 31,1)	(17,0; 21,05)
Rizikos santykis ^b	0,557	
(95 % PI)	(0,462; 0,671)	
p reikšmė ^c	<0,00001	

^a Kaplano ir Mejerio įvertis.

^b Rizikos santykis įvertintas remiantis Cox proporcinė rizikos analize, pritaikyta stratifikavimo faktoriais: β_2 mikroglobulinui, albuminui ir regionui. Rizikos santykis, mažesnis nei 1, rodo B+M+P pranašumą.

^c Nominali p-reikšmė paremta stratifikuotos log-rank analizės kriterijumi, pritaikytu stratifikavimo faktoriais: β_2 mikroglobulinui, albuminui ir regionui.

^d Atsako dažnio p-reikšmė (VA+DA) pagal Cochran-Mantel-Haenszel chi kvadratinį kriterijų, pritaikytą stratifikavimo faktoriais.

^e Atsako populiacija apima pacientus, kurių ligą buvo galima įvertinti pradinio vertinimo metu.

^f VA - visiškas atsakas; DA - dalinis atsakas. EBMt kriterijai.

^g Visi į atsitiktines imtis įtraukti pacientai, kurie sirgo sekretuojančia liga.

* Duomenys apie išgyvenamumą atnaujinti remiantis 60,1 mėnesio trukmės (mediana) stebėjimo duomenimis.

mėn. – mėnesiai.

PI - pasikliautinis intervalas.

Pacientai, kuriems tinka kamieninių ląstelių transplantacija

Dviejų atsitiktinių imčių, atvirų daugiacentrinių III fazės klinikinių tyrimų (IFM-2005-01, MMY-3010) metu siekta įrodyti bortezomibo saugumą ir veiksmingumą, jo vartojant kartu su dviem ar trimis kitais chemoterapiniais vaistinais preparatais indukciniam pacientų, sergančių anksčiau negydyta daugine mieloma, gydymui prieš kamieninių ląstelių transplantaciją.

Tyrimo IFM-2005-01 metu bortezomibo vartojimas kartu su deksametazonu (BDx, n=240) buvo palygintas su gydymu vinkristinu, doksorubicinu ir deksametazonu (VDDx, n=242). BDx grupės pacientams buvo atlikti keturi 21-os dienos ciklai, kiekvieno jų metu buvo vartojama bortezomibo (po 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto į veną du kartus per savaitę 1-ąją, 4-ąją, 8-ąją ir 11-ąją dienomis) ir geriamojo deksametazono (40 mg per parą nuo 1-osios iki 4-osios dienos ir nuo 9-osios iki 12-osios dienos 1-ojo ir 2-ojo gydymo ciklą metu bei nuo 1-osios iki 4-osios dienos 3-iojo ir 4-ojo gydymo ciklą metu).

Autologinės kamieninės ląstelės buvo persodintos 198 (82 %) ir 208 (87 %) atitinkamai VDDx ir BDx grupių pacientams. Daugumai pacientų buvo atlikta viena persodinimo procedūra.

Pacientų demografinės ir pradinės ligos charakteristikos gydymo grupėse buvo panašios. Tyrime dalyvavusių pacientų amžiaus mediana buvo 57 metai, 55 % pacientų buvo vyriškos lyties ir 48 % pacientų nustatyta didelės rizikos citogenetika. Gydymo trukmės mediana buvo 13 savaičių VDDx grupėje ir 11 savaičių BDx grupėje. Gydymo ciklo skaičiaus mediana abiejose grupėse buvo 4 ciklai.

Pagrindinė tyrimo veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo atsako dažnis (VA+nVA) po indukcinio gydymo. Buvo stebėtas statistškai reikšmingas VA+nVA dažnio skirtumas gydymo bortezomibu kartu su deksametazonu grupės naudai. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys apėmė atsako po persodinimo dažnį (VA+nVA, VA+nVA+VGPR+DA), laikotarpį, per kurį liga neprogresavo, ir bendrąjį išgyvenamumą (BI). Pagrindiniai veiksmingumo duomenys pateikti 12 lentelėje.

12 lentelė. IFM-2005-01 tyrimo veiksmingumo duomenys

Vertinamoji baigtis IFM-2005-01	BDx N=240 (ITT populiacija)	VDDx N=242 (ITT populiacija)	ŠS; 95 % PI; p reikšmė ^a
AD (po indukcinio gydymo) *VA+nVA VA+nVA+ LGDA +DA % (95 % PI)	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
AD (po transplantacijos) ^b VA+nVA VA+nVA+ LGDA +DA % (95 % PI)	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

PI - pasikliautinis intervalas; VA – visiškas atsakas; nVA – nevisiškas atsakas; ITT – numatytų gydyti pacientų (*intent to treat*) populiacija; AD – atsako dažnis;

B – bortezomibas; BDx=bortezomibas, deksametazonas; VDDx – vinkristinas, doksorubicinas, deksametazonas; LGDA – labai geras dalinis atsakas; DA – dalinis atsakas; ŠS – šansų santykis.

* Pirminė vertinamoji baigtis.

^a Atsako dažnio ŠS, paremtas bendro šansų santykio *Mantel-Haenszel* įverčiu stratifikuotų imčių lentelėmis; p reikšmė pagal *Cochran-Mantel-Haenszel* kriterijų.

^b Nurodo atsako dažnį po antrojo persodinimo tiriamiesiems, kuriems buvo atliktas antrasis persodinimas (42 iš 240 (18 %) BDx grupėje ir 52 iš 242 (21 %) VDDx grupėje).

Pastaba. ŠS> 1 rodo indukcinio gydymo, kurio sudėtyje yra bortezomibo, pranašumą.

Klinikiniame tyrime MMY-3010 indukcinis gydymas bortezomibu kartu su talidomidu ir deksametazonu (BTDx, n=130) buvo palygintas su gydymu talidomidu ir deksametazonu (TDx, n=127). BTDx grupės pacientams buvo atlikti šeši 4 savaitių ciklai, kurių kiekvieno metu buvo vartojama bortezomibo (1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozė buvo vartojama du kartus per savaitę 1-ąją, 4-ąją, 8-ąją ir 11-ąją dienomis, po to buvo daroma 17 dienų pertrauka nuo 12-osios iki 28-osios dienos), deksametazono (40 mg dozė per burną buvo vartojama nuo 1-osios iki 4-osios dienos ir nuo 8-osios iki 11-osios dienos) ir talidomido (50 mg paros dozė buvo vartojama per burną 1-14 dienomis, padidinta iki 100 mg 15-28 dienomis, po to vartota 200 mg paros dozė).

Vienkartinė autologinė kamieninių ląstelių transplantacija buvo atlikta 105 (81 %) ir 78 (61 %) atitinkamai BTDx ir TDx grupės pacientams. Pacientų demografinės ir pradinės ligos charakteristikos gydymo grupėse buvo panašios. BTDx ir TDx grupių pacientų amžiaus mediana buvo atitinkamai 57 metai ir 56 metai, atitinkamai 99 % ir 98 % pacientų buvo baltaodžiai, 58 % ir 54 % pacientų buvo vyrai. 12 % BTDx grupės pacientų buvo citogenetiškai klasifikuoti kaip didelės rizikos, palyginti su 16 % pacientų TDx grupėje. Gydymo trukmės mediana buvo 24,0 savaitės, o gydymo ciklų skaičiaus mediana buvo 6,0 ir buvo pastovi tarp gydymo grupių.

Pagrindinės tyrimo veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo atsako po indukcinio gydymo ir po persodinimo dažnis (VA+nVA). Buvo stebėtas statistiškai reikšmingas VA+nVA skirtumas gydymo bortezomibu kartu su deksametazonu ir talidomidu grupėje naudai. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys apėmė laikotarpį, per kurį liga neprogresavo, ir BI. Pagrindiniai veiksmingumo duomenys pateikti 13 lentelėje.

13 lentelė. MMY-3010 tyrimo veiksmingumo duomenys

Vertinamoji baigtis MMY-3010	BTDx N=130 (ITT populiacija)	VDDx N=127 (ITT populiacija)	ŠS; 95 % PI; p reikšmė ^a
* AD (po indukcinio gydymo) VA+nVA VA+nVA +DA% (95 % PI)	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
* AD (po transplantacijos) ^b VA+nVA	55,4 (46,4, 64,1)	34,6 (26,4, 43,6)	2,34 (1,42, 3,87); 0,001 ^a

Vertinamoji baigtis	BTDx	VDDx	ŠS; 95 % PI; p reikšmė ^a
MMY-3010	N=130 (ITT populiacija)	N=127 (ITT populiacija)	
VA+nVA +DA% (95 % PI)	77,7 (69,6, 84,5)	56,7 (47,6, 65,5)	2,66 (1,55, 4,57); < 0,001 ^a

PI - pasikliautinis intervalas; VA – visiškas atsakas; nVA – nevisiškas atsakas; ITT – numatytų gydyti pacientų (*intent to treat*) populiacija; AD – atsako dažnis;

B – bortezomibas; BTDx – bortezomibas, talidomidas, deksametazonas; TDx – talidomidas, deksametazonas; DA – dalinis atsakas;

ŠS – šansų santykis.

* Pirminė vertinamoji baigtis

^a Atsako dažnio ŠS, paremtas bendro šansų santykio *Mantel-Haenszel* įverčių stratifikuotų imčių lentelėmis; p reikšmė pagal *Cochran-Mantel-Haenszel* kriterijų.

Pastaba. ŠS > 1 rodo indukcinio gydymo, kurio sudėtyje yra bortezomibo, pranašumą.

Klinikinis veiksmingumas atsinaujinusios ar į gydymą nereaguojančios dauginės mielomos atveju

Bortezomibo (leidžiamo į veną) gydymo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti 2 klinikiniuose tyrimuose, kurių metu pacientai vartojo 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozę. III fazės atsitiktinių imčių palyginamojo tyrimo (APEX) metu 669 pacientai, sergantys atsinaujinusia ar į gydymą nereaguojančia daugine mieloma ir jau anksčiau gydyti 1-3 gydymo schemomis, vartojo bortezomibo, poveikis buvo lyginamas su deksametazono (Dex) poveikiu. II fazės vienos grupės klinikinio tyrimo metu buvo vertinamas bortezomibo poveikis 202 atsinaujinusia ar į gydymą nereaguojančia daugine mieloma ir jau anksčiau mažiausiai 2 gydymo schemomis gydytiems pacientams, kurių liga progresavo paskutinio gydymo metu.

III fazės klinikinio tyrimo metu bortezomibu gydytiems pacientams, palyginti su deksametazonu gydytais pacientais, buvo stebimas reikšmingai ilgesnis LIP, reikšmingai ilgesnis išgyvenamumas ir reikšmingai didesnis nustatyto atsako į gydymą skaičius (žr. 14 lentelę), toks poveikis nustatytas analizuojant tiek visų tyrimo pacientų, tiek pacientų, kurie anksčiau jau buvo gydyti 1 gydymo schema, duomenis. Suplanuotos tarpinės analizės metu gautų rezultatų pagrindu pacientų įtraukimas į deksametazonu gydytų tiriamųjų imtį ir tolimesnis gydymas deksametazonu buvo sustabdytas rekomendavus klinikinio tyrimo duomenų priežiūros komitetui, o visiems gydymo deksametazonu imčiai priskirtiems pacientams (neatsižvelgiant į ligos būklę) buvo siūlomas gydymas bortezomibu. Dėl tokio ankstyvo gydymo keitimo išgyvenusių pacientų stebėjimo laikotarpio mediana yra 8,3 mėnesio. Bortezomibo grupėje nustatyti reikšmingai geresni B1r atsako į gydymą rezultatai tiek pacientams, kurie nereagavo į paskutinį ankstesnį gydymą, tiek pacientams, kurių liga nebuvo atspari gydymui.

Iš 669 į tyrimą įtrauktų pacientų 245 (37 %) pacientai buvo 65 metų amžiaus ar vyresni.

Nepriklausomai nuo amžiaus, atsako į gydymą parametrai, kaip ir laikas iki ligos progresavimo (LIP), buvo reikšmingai geresni gydymo bortezomibu grupėje. Nepriklausomai nuo pradinio β₂ mikroglobulino kiekio, visi veiksmingumo parametrai (LIP, BI ir atsakas į gydymą) buvo reikšmingai geresni bortezomibu gydytų pacientų grupėje.

II fazės klinikinio tyrimo metu tiriant pacientus, kurių liga į ankstesnį gydymą nereagavo, atsaką į gydymą nustatė nepriklausomas peržiūros komitetas (NPK), remdamasis Europos kaulų čiulpų transplantacijos grupės nurodytais kriterijais. Visų įtrauktų pacientų išgyvenamumo mediana buvo 17 mėnesių (nuo <1 iki 36+ mėnesių). Šis išgyvenamumas buvo ilgesnis už 6-9 mėnesių išgyvenamumo medianą, prognozuotą konsultuojančių klinikinių tyrėjų panašioms pacientams. Multivariantinė analizė parodė, kad atsako dažnis nepriklauso nuo mielomos tipo, bendrosios būklės, 13-osios chromosomos ištrūkimo (delecijos) tipų, ankstesnių gydymo būdų skaičiaus ir tipo. Atsakas pasireiškė 32 % (10 iš 32) pacientų, anksčiau gydytų 2 ar 3 gydymo būdais, ir 31 % (21 iš 67) pacientų, anksčiau gydytų daugiau kaip 7 gydymo būdais.

14 lentelė. III fazės (APEX) ir II fazės klinikinių tyrimų ligos vertinamųjų baigčių apibendrinimas

	III fazė		III fazė		III fazė		III fazė
	Visi pacientai		1 ankstesnis gydymo būdas		>1 ankstesnis gydymo būdas		≥2 ankstesni gydymo būdai
Su laiku susiję parametrai	B n=333 ^a	Dex n=336 ^a	B n=132 ^a	Dex n=119 ^a	B n=200 ^a	Dex n=217 ^a	B n=202 ^a
LIP, dienos (95 % PI)	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 ^b (154, 281)
1 metų išgyvenamumas, % (95 % PI)	80 ^d (74,85)	66 ^d (59,72)	89 ^d (82,95)	72 ^d (62,83)	73 (64,82)	62 (53,71)	60
Geriausias atsakas (%)	B n=315 ^c	Dex n=312 ^c	B n=128	Dex n=110	B n=187	Dex n=202	B n=193
VA	20 (6) ^b	2 (< 1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
VA + nVA	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
VA+nVA+DA	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
VA+nVA+DA+MA	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Trukmės mediana Dienos (mėnesiai)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Laikas iki atsako VA + DA (dienos)	43	43	44	46	41	27	38*

^a ITT – numatytų gydyti pacientų (*intent to treat*) populiacija

^b p reikšmė paremta stratifikuotos *log-rank* analizės kriterijumi; analizė atlikta pagal gydymo būdą, atmetant suskirstymą pagal anksčiau taikytą gydymą; $p < 0,0001$.

^c Pacientams, kuriems pasireiškė atsakas, buvo priskirti ir pacientai, kuriems liga buvo įvertinta pradinio vertinimo metu ir kurie suvartojo bent 1 tiriamojo vaistinio preparato dozę.

^d p reikšmė pagal *Cochran-Mantel-Haenszel chi* kvadratinį kriterijų, pritaikytą stratifikavimo faktoriams; analizė atlikta pagal gydymo būdą, atmetant suskirstymą pagal anksčiau taikytą gydymą.

* VA+DA+MA **VA – VA (IF-); nVA – VA (IF+)

NA – neaktualu, NV – nebuvo vertinama

LIP – laikas iki progresavimo

PI – pasikliautinis intervalas

B – bortezomibas, Dex – deksametazonas

VA – visiškasis atsakas; nVA – nevisiškas atsakas,

DA – dalinis atsakas; MA – minimalus atsakas

II fazės klinikinio tyrimo protokolas pacientams tais atvejais, kai po gydymo vien tik bortezomibu buvo gautas mažesnis už optimalų atsakas į gydymą, leido kartu su bortezomibu vartoti dideles deksametazono dozes. Gydymas bortezomibu ir deksametazono deriniu buvo taikytas iš viso 74 pacientams. Taikant kombinuotąjį gydymą, 18 % pacientų atsakas į gydymą buvo gautas arba pagerėjo (MA (11 %) arba DA (7 %)).

Po oda leidžiamo bortezomibo klinikinis veiksmingumas pacientams, sergantiems pasikartojančia ar į gydymą nereaguojančia mieloma

Atviro atsitiktinių imčių, III fazės ne žemesnio veiksmingumo (nususileidžiančio) poveikio tyrime buvo palygintas po oda ir į veną leidžiamo bortezomibo veiksmingumas ir saugumas. Šiame tyrime dalyvavo 222 pasikartojančia ar į gydymą nereaguojančia daugine mieloma sergantys pacientai, kurie buvo suskirstyti į atsitiktines imtis santykiu 2:1, vieniems buvo atlikti 8 ciklai 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto bortezomibo dozę leidžiant po oda, kitiems – leidžiant į veną. Pacientams, kuriems nebuvo optimalaus atsako (mažesnis nei visiškasis atsakas (VA)) į gydymą, skiriant vien tik bortezomibo, po 4 ciklų buvo leista vartoti 20 mg deksametazono paros dozę tą pačią dieną, kai buvo vartojama bortezomibo, ir kitą dieną po to. Pacientai, kuriems iš pat pradžių buvo ≥2 laipsnio periferinė neuropatija arba trombocitų kiekis buvo < 50 000/μl, į tyrimą nebuvo įtraukti. Iš viso atsaką buvo galima įvertinti 218 pacientų.

Tyrimo metu buvo pasiektas pagrindinis tikslas – ne žemesnio atsako dažnis (VA (visiškas atsakas) + DA (dalinis atsakas)) po 4 gydymo ciklą vien tik bortezomibu: vartojant tiek po oda, tiek į veną, atsako dažnis buvo 42 %. Be to, su antriniu atsaku susijusios ir su laiku iki įvykio susijusios veiksmingumo vertinamosios baigtys parodė nuoseklius rezultatus bortezomibo vartojant po oda ir į veną (žr. 15 lentelę).

15 lentelė. Veiksmingumo analizių apibendrinimas palyginant bortezomibo vartojimą po oda ir į veną

	Bortezomibo vartojimo į veną grupė	Bortezomibo vartojimo po oda grupė
Pacientai, kurių atsakas buvo įvertintas	n=73 n	n=145
Atsako dažnis po 4 ciklą n (%)		
BAD (VA+DA)	31 (42)	61 (42)
p reikšmė ^a	0,00201	
VA n (%)	6 (8)	9 (6)
DA n (%)	25 (34)	52 (36)
nVA n (%)	4 (5)	9 (6)
Atsako dažnis po 8 ciklą n (%)		
BAD (VA+DA)	38 (52)	76 (52)
p reikšmė ^a	0,0001	
VA n (%)	9 (12)	15 (10)
DA n (%)	29 (40)	61 (42)
nVA n (%)	7 (10)	14 (10)
Numatytų gydyti pacientų populiacija^b	n=74	n=148
LIP (mėn.)	9,4	10,4
(95 % PI)	(7,6, 10,6)	(8,5, 11,7)
Rizikos santykis (95 % PI) ^c	0,839 (0,564, 1,249)	
p reikšmė ^d	0,38657	
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (mėn.)	8,0	10,2
(95 % PI)	(6,7, 9,8)	(8,1, 10,8)
Rizikos santykis (95 % PI) ^c	0,824 (0,574, 1,183)	
p-reikšmė ^d	0,295	
Bendras 1-erių metų išgyvenamumas (%)^e	76,7	72,6
(95 % PI)	(64,1, 85,4)	(63,1, 80,0)

^a p-reikšmė taikoma ne žemesnio veiksmingumo hipotezei, kad po oda leidžiamo vaistinio preparato grupėje atsako dažnis išlaikys ne mažiau kaip 60 % atsako dažnio į veną leidžiamo vaistinio preparato grupėje

^b tyrime dalyvavo 222 tiriamieji; 221 tiriamasis buvo gydytas bortezomibu

^c Rizikos santykio apskaičiavimas paremtas Cox modeliu, pritaikytu stratifikacijos faktoriams: ISS stadijoms ir anksčiau taikytų gydymo metodų skaičiui

^d Log-rank testas pritaikytas stratifikavimo faktoriams: ISS stadijoms ir anksčiau taikytų gydymo schemų skaičiui

^e Tolesnio stebėjimo mediana yra 11,8 mėn.

Kombinuotasis gydymas bortezomibu kartu su pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu (tyrimas DOXIL-MMY-3001)

III fazės atsitiktinių imčių, paralelinių grupių, atviras daugiacentris tyrimas, kurio metu buvo įvertintas gydymo bortezomibu kartu su pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu ir gydymo vien bortezomibu saugumas ir veiksmingumas 646 pacientams, kuriems buvo diagnozuota dauginė mieloma, ir kuriems anksčiau buvo taikytas bent vienas gydymo būdas bei liga neprogresavo, taikant gydymo pagal schemą, kurios pagrindą sudarė antraciklinai. Svarbiausioji veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo laikas iki progresavimo (LIP), o antrinės vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenamumas (BI) ir bendrasis atsako dažnis (BAD = VA + DA) pagal Europos kraujo ir kaulų čiulpų transplantacijos grupės (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT)

kriterijus.

Pagal protokolą suplanuota tarpinė analizė (paremta 249 LIP reiškiniais) paskatino nutraukti tyrimą anksčiau nei numatyta dėl veiksmingumo. Ši tarpinė analizė parodė LIP rizikos sumažėjimą 45 % (95 % PI; 29-57 %, $p < 0,0001$) pacientų, kuriems buvo taikytas kombinuotas gydymas bortezomibu ir pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu. LIP mediana pacientams, kuriems buvo taikyta monoterapija bortezomibu buvo 6,5 mėnesio, pacientams, kuriems buvo taikytas kombinuotas gydymas bortezomibu ir pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu - 9,3 mėnesio. Šie duomenys, nors ir negalutiniai, buvo įtraukti į pagal protokolą apibrėžtą galutinę analizę.

Galutinė BI duomenų analizė, atlikta po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana yra 8,6 metų, neparodė reikšmingo BI skirtumo tarp dviejų gydymo grupių. Pacientų, kuriems taikyta monoterapija bortezomibu, BI mediana buvo 30,8 mėnesio (95 % PI; nuo 25,2 iki 36,5 mėnesio), o pacientų, kuriems buvo taikytas kombinuotas gydymas bortezomidu kartu su pegiliuotu liposominiu doksorubicinu – 33,0 mėnesiai (95 % PI; nuo 28,9 iki 37,1 mėnesio).

Kombinuotasis gydymas, bortezomibo vartojant kartu su deksametazonu

Kadangi nėra jokio tiesioginio pacientų, kuriems diagnozuota progresavusi dauginė mieloma, gydymo vienu bortezomibu ir bortezomibu su deksametazonu palyginimo duomenų, buvo atlikta statistinė atitinkančių porų duomenų analizė, kuria norėta palyginti bortezomibo vartojimo neatsitiktinėse imtyse kartu su deksametazonu grupės duomenis (atviru būdu atliktas II fazės tyrimas MMY-2045) su duomenimis, gautais monoterapijos bortezomibu grupėse skirtingų III fazės atsitiktinių imčių tyrimų metu (M34101-039 (APEX) ir DOXIL MMY-3001), esant tokiai pat indikacijai.

Palyginamų porų duomenų analizė yra statistinio tyrimo metodas, pagal kurį gydymo grupės (pvz., gydymo bortezomibu kartu su deksametazonu) ir lyginamosios grupės (pvz., gydymo bortezomibu) pacientų duomenys palyginami, atsižvelgiant į įtakos turinčius veiksnius, individualiai suporuojant tiriamuosius. Tai sumažina klaidas dėl įtakos turinčių veiksnių buvimo, kai gydomasis poveikis įvertinamas naudojant neatsitiktinių imčių duomenis.

Buvo nustatytos 127 palyginamos pacientų poros. Analizė parodė BAD pagerėjimą (VA + DA) (šansų santykis 3,769; 95 % PI 2,045-6,947; $p < 0,001$), išgyvenimo ligai neprogresuojant (ILNP) pagerėjimą (santykinė rizika 0,511; 95 % PI 0,309-0,845; $p=0,008$) ir LIP pagerėjimą (santykinė rizika 0,385; 95 % PI 0,212-0,698; $p=0,001$) bortezomibo vartojant kartu su deksametazonu, palyginti su bortezomibo monoterapija.

Duomenys apie dauginės mielomos atkryčio pakartotinį gydymą bortezomibu yra riboti.

II fazės atviras vienos grupės klinikinis tyrimas MMY-2036 (RETRIEVE) buvo atliktas siekiant nustatyti pakartotinio gydymo bortezomibu veiksmingumą ir saugumą. 130 pacientų (≥ 18 metų), sergančių daugine mieloma, kuriems anksčiau pasireiškė bent dalinis atsakas į gydymą pagal schemą, į kurią įtrauktas bortezomibas, nustačius ligos progresavimą buvo gydyti pakartotinai. Praėjus ne mažiau kaip 6 mėnesiams po ankstesnio gydymo, bortezomibas buvo pradėtas vartoti skiriant paskutinę toleruotą 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozę ($n=93$) arba $\leq 1,0$ mg/m² ($n=37$) dozę, kuri buvo vartota 1-ąją, 4-ąją, 8-ąją ir 11-ąją kiekvienos iš 3 savaičių dienomis ne ilgiau kaip 8 ciklus kaip vienintelis vaistinis preparatas arba kartu su deksametazonu, vadovaujantis įprastinio gydymo gairėmis. Pirmojo ciklo metu deksametazoną kartu su bortezomibu vartojo 83 pacientai, pakartotinio gydymo bortezomibu ciklą metu deksametazoną vartojo 11 papildomų pacientų.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo geriausias patvirtintas atsakas į pakartotinį gydymą pagal EBMT kriterijus. Bendrasis geriausio atsako dažnis (VA + DR) pakartotinai gydytiems 130 pacientų buvo 38,5 % (95 % PI: 30,1, 47,4).

Klinikinis veiksmingumas gydant anksčiau negydytą mantijos ląstelių limfoma (MLL) sergančius pacientus

Klinikinis tyrimas LYM-3002 buvo III fazės, atsitiktinių imčių, atviras tyrimas, kurio metu buvo palygintas kombinuoto gydymo borteomibu, rituksimabu, ciklofosfamidų, doksorubicinu ir prednizonu (BR-CAP; n = 243) veiksmingumas ir saugumas su gydymo rituksimabu, ciklofosfamidų, doksorubicinu, vinkristinu ir prednizonu (R-CHOP; n = 244) veiksmingumu ir saugumu suaugusiems pacientams, sergantiems anksčiau negydyta MLL (II, III ar IV stadijos). BR-CAP gydymo grupės pacientai vartojo borteomibą (1,3 mg/m²; 1-ąją, 4-ąją, 8-ąją, 11-ąją dienomis, pertrauka 12-21 dienomis), 375 mg/m² rituksimabo į veną 1-ąją dieną, 750 mg/m² ciklofosfamido į veną 1-ąją dieną, 50 mg/m² doksorubicino į veną 1-ąją dieną ir 100 mg/m² prednizono per burną nuo 1-osios iki 5-osios dienos 21 dienos trukmės borteomibo gydymo ciklo metu. Pacientams, kuriems pasireiškęs atsakas pirmą kartą buvo dokumentuotas 6-ąjį ciklą, buvo paskirti du papildomi gydymo ciklai.

Svarbiausia veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenimas ligai neprogresuojant (ILNP), remiantis NPK įvertinimu. Antrinės vertinamosios baigtys apėmė laikotarpį iki LIP, laikotarpį iki kito gydymo nuo limfomos (LIKG), laikotarpio be gydymo trukmę (LBG), bendrojo atsako dažnį (BAD) ir visiško atsako (VA/nVA) dažnį, BI ir atsako trukmę.

Demografiniai duomenys ir pradinės ligos charakteristikos abiejose gydymo grupėse iš esmės buvo panašūs: pacientų amžiaus mediana buvo 66 metai, 74 % tiriamųjų buvo vyrai, 66 % buvo baltųjų rasės ir 32 % – azijiečiai, 69 % pacientų buvo MLL aptikta kaulų čiulpių aspirate ir (arba) kaulų čiulpių biopsijos medžiagoje, 54 % pacientų buvo įvertinti ≥ 3 Tarptautinio prognostinio indekso (TPI) balais ir 76 % buvo diagnozuota IV stadijos liga. Gydymo trukmė (mediana = 17 savaičių) ir stebėjimo trukmė (mediana = 40 mėnesių) abiejose gydymo grupėse buvo panašios. Abiejų grupių pacientų gydymo mediana buvo 6 ciklai, o 14 % BR-CAP grupės tiriamųjų ir 17 % R-CHOP grupės pacientų buvo skirti 2 papildomi ciklai. Dauguma abiejų grupių pacientų baigė gydymą: 80 % pacientų BR-CAP grupėje ir 82 % pacientų R-CHOP grupėje. Veiksmingumo duomenys yra pateikti 16 lentelėje.

16 lentelė. Tyrimo LYM-3002 veiksmingumo duomenys

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	BR-CAP	R-CHOP	
n: ITT pacientai	243	244	
Išgyvenimas ligai neprogresuojant (NPK) ^a			
Reiškiniai n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	SR ^b (95 % PI)=0,63 (0,50;0,79) p reikšmė ^d < 0,001
Mediana ^c (95 % PI) (mėnesiais)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	
Atsako dažnis			
n: pacientai, kuriems atsakas buvo įvertintas	229	228	
Bendras visiškas atsakas (VA+nVA) ^f n(%)	122 (53,3 %)	95 (41,7 %)	ŠS ^e (95 % PI)=1,688 (1,148; 2,481) p-reikšmė ^g =0,007
Bendras atsakas (VA+nVA+DA) ^h n(%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	ŠS ^e (95 % PI)=1,428 (0,749; 2,722) p-reikšmė ^g =0,275

- ^a Remiantis nepriklausomos peržiūros komiteto (NPK) įvertinimu (tik radiologiniai duomenys).
- ^b Santykinės rizikos rodiklis pagrįstas Cox modeliu, duomenis sluoksniuojant pagal TPI riziką ir ligos stadiją. Santykinė rizika < 1 rodo pranašumą gydymo BR-CAP naudai.
- ^c Remiantis Kaplan-Meier ribiniais įverčiais.
- ^d Remiantis log rank testu, duomenis sluoksniuojant pagal TPI riziką ir ligos stadiją.
- ^e Mantel-Haenszel bendrojo atsako šansų santykis, apskaičiuotas naudojant sluoksniuotųjų imčių lenteles, kaip sluoksniavimo veiksnį naudojant TPI riziką ir ligos stadiją. Šansų santykis (ŠS) > 1 rodo pranašumą gydymo BR-CAP naudai.
- ^f Apima visus VA + nVA: pagal NPK, kaulų čiulpių ir laktato dehidrogenazės (LDH) duomenis.
- ^g P-reikšmė, remiantis Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrato testu, kaip sluoksniavimo veiksnį naudojant TPI riziką ir ligos stadiją.
- ^h Apima visus radiologinius VA + nVA + DA pagal NPK, nepriklausomai nuo patvirtinimo pagal kaulų čiulpių ir laktatdehidrogenazės (LDH) duomenis.

VA = visiškas atsakas, nVA = nepatvirtintas visiškas atsakas, DA = dalinis atsakas, PI = pasikliautinis intervalas, SR = santykinė rizika, ŠS = šansų santykis. ITT = angl. *Intent to Treat* – numatytų gydyti pacientų populiacija.

ILNP mediana tyrėjo įvertinimu truko 30,7 mėnesio BR-CAP grupėje ir 16,1 mėnesio R-CHOP grupėje (santykinė rizika (SR) = 0,51; $p < 0,001$). Statistiškai reikšminga nauda ($p < 0,001$) gydymo BR-CAP grupėje, palyginti su R-CHOP grupe, buvo nustatyta LIP (mediana 30,5 mėnesio, palyginti su 16,1 mėnesio), LIKG (mediana 44,5 mėnesio, palyginti su 24,8 mėnesio) ir LBG (mediana 40,6 mėnesio, palyginti su 20,5 mėnesio). Visiško atsako trukmės mediana buvo 42,1 mėnesio BR-CAP grupėje, palyginti su 18 mėnesių R-CHOP grupėje. Bendrojo atsako trukmė BR-CAP grupėje buvo 21,4 mėnesio ilgesnė (mediana 36,5 mėnesio, palyginti su 15,1 mėnesio R-CHOP grupėje). Galutinė BI duomenų analizė atlikta po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana yra 82 mėnesiai. BR-CAP grupėje BI mediana buvo 90,7 mėnesio palyginti su 55,7 mėnesio R-CHOP grupėje (SR = 0,66; $p = 0,001$). Stebėtas galutinis BI skirtumas tarp dviejų gydomųjų grupių buvo 35 mėnesiai.

Pacientai, kurie anksčiau buvo gydyti nuo lengvųjų grandinių (AL) amiloidozės

Anksčiau nuo lengvųjų grandinių (AL) amiloidozės gydytų pacientų gydymo borteomibu saugumui ir veiksmingumui nustatyti buvo atliktas atviras ne atsitiktinių imčių I/II fazės tyrimas. Tyrimo metu naujų duomenų, keliančių abejonių dėl saugumo, nebuvo gauta ir borteomibas organų taikinių (širdies, inkstų ir kepenų) pažaidos nepasunkino. Žvalgomosios veiksmingumo analizės duomenimis, ištyrus 49 įvertinamus pacientus, kurie buvo gydyti didžiausiomis leidžiamomis 1,6 mg/m² vieną kartą per savaitę ir 1,3 mg/m² du kartus per savaitę dozėmis, buvo nustatytas 67,3 % atsako, įvertinto pagal hematologinį (M-baltymo) atsaką, dažnis (įskaitant 28,6 % visiško atsako dažnį). Šių dozių kohortose nustatytas bendro išgyvenamumo vienerius metus dažnis buvo 88,1 %.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti borteomibo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis dauginės mielomos ir mantijos ląstelių limfomos indikacijoms (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

II fazės vienos grupės aktyvumo, saugumo ir farmakokinetikos tyrimo, kurį atliko Vaikų onkologijos grupė, metu buvo įvertintas pakartotinai pradėtos chemoterapijos keliais vaistinėmis preparatais papildymo borteomibu aktyvumas vaikų ir jaunų suaugusiųjų populiacijos pacientams, kuriems buvo diagnozuoti limfinio audinio piktybiniai navikai (prie-B ląstelių ūminė limfoblastinė leukemija (ŪLL), T ląstelių ŪLL ir T ląstelių limfoblastinė limfoma (LL)). Veiksmingos iš naujo pradėtos chemoterapijos keliais vaistinėmis preparatais planas buvo skiriamas 3 etapais. Borteomibas buvo vartotas tik pirmojo ir antrojo etapų metu, kad būtų išvengta galimo toksiškumo persidengimo su kartu vartojamais vaistinėmis preparatais trečiojo etapo metu.

Visiškas atsakas (VA) buvo įvertinta pirmojo etapo pabaigoje. VA dažnis B ŪLL sergančių pacientų, kuriems atkrytis pasireiškė per 18 mėnesių po diagnozės nustatymo, grupėje ($n = 27$) buvo 67 % (95 % PI: 46, 84), o išgyvenamumo 4 mėnesius be reiškinio dažnis buvo 44 % (95 % PI: 26, 62). B ŪLL sergantiems pacientams, kuriems atkrytis pasireiškė per 18–36 mėnesius po diagnozės nustatymo ($n = 33$), VA dažnis buvo 79 % (95 % PI: 61, 91), o išgyvenamumo 4 mėnesius be reiškinio dažnis buvo 73 % (95 % PI: 54, 85). VA dažnis pirmą kartą atkrytį patyrusiems T ląstelių ŪLL sergantiems pacientams ($n = 22$) buvo 68 % (95 % PI: 45, 86), o išgyvenamumo 4 mėnesius be reiškinio dažnis buvo 67 % (95 % PI: 42, 83). Pateikti veiksmingumo duomenys yra laikomi neišsamiais (žr. 4.2 skyrių).

440 pacientų, kuriems diagnozuota ŪLL arba LL, buvo įtraukta į tyrimą buvo ir jiems buvo įvertinti saugumo duomenys. Amžiaus mediana buvo 10 metų (kitimo sritis nuo 1 iki 26). Borteomibo pradėjus papildomai vartoti kartu su įprastiniu pagrindiniu vaikų prie-B ląstelių ŪLL chemoterapijos planu, naujų saugumo problemų nepastebėta. Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos (≥ 3 sunkumo laipsnio) buvo stebėtos dažniau šio tyrimo metu gydant pagal planą, kurio sudėtyje yra borteomibo, palyginti vien su pagrindiniu gydymo planu istorinio kontrolinio tyrimo metu: periferinė sensorinė neuropatija (3 %, palyginti su 0 %), žarnų nepraeinamumas (2,1 %, palyginti su 0 %), hipoksija (8 %, palyginti su 2 %) stebėti pirmajame etape. Informacijos apie galimas periferinės neuropatijos pasekmes ar išnykimo dažnį šio tyrimo metu negauta. Buvo stebėtas didesnis infekcijos

su ≥ 3 sunkumo laipsnio neutropenija dažnis (24 %, palyginti su 19 %, pirmajame etape ir 22 %, palyginti su 11 %, antrajame etape), suaktyvėjusi ALT (17 %, palyginti su 8 %, antrajame etape), hipokalemija (18 %, palyginti su 6 %, pirmajame etape ir 21 %, palyginti su 12 %, antrajame etape) ir hiponatremija (12 %, palyginti su 5 %, pirmajame etape ir 4 %, palyginti su 0, antrajame etape).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

11 daugine mieloma sergančių pacientų, kurių kreatinino klirensas buvo didesnis kaip 50 ml/min., į veną suleidus smūginę 1,0 mg/m² ir 1,3 mg/m² dozę, vidutinė didžiausia bortezomibo koncentracija plazmoje po pirmos vaistinio preparato dozės buvo atitinkamai 57 ng/ml ir 112 ng/ml. Po kartotinių vaistinio preparato dozių suleidimo vidutinė didžiausia bortezomibo koncentracija plazmoje buvo nuo 67 ng/ml iki 106 ng/ml po 1,0 mg/m² dozės pavartojimo ir nuo 89 ng/ml iki 120 ng/ml po 1,3 mg/m² dozės pavartojimo.

Daugine mieloma sergantiems pacientams suleidus smūginę 1,3 mg/m² dozę į veną (n=14) arba po oda (n=17), bendra sisteminė ekspozicija po kartotinių dozių suleidimo (AUC_{last}) buvo tokia pati tiek suleidus į veną, tiek po oda. Po suleidimo po oda C_{max} (20,4 ng/ml) buvo mažesnė, nei suleidus į veną (223 ng/ml). AUC_{last} geometrinis vidutinis santykis buvo 0,99 ir 90 %, pasikliautinieji intervalai buvo 80,18–122,80 %.

Pasiskirstymas

Vidutinis bortezomibo pasiskirstymo tūris (V_d) po vienkartinės arba kartotinių 1,0 mg/m² arba 1,3 mg/m² dozių suleidimo į veną daugine mieloma sergantiems pacientams svyravo nuo 1 659 l iki 3 294 l. Tai reiškia, kad bortezomibas plačiai pasiskirsto periferiniuose audiniuose. Kai bortezomibo koncentracija yra 0,01-1,0 µg/ml, su žmogaus plazmos baltymais *in vitro* susijungia vidutiniškai 82,9 % vaistinio preparato. Su plazmos baltymais susijungusio bortezomibo frakcija nepriklauso nuo vaistinio preparato koncentracijos.

Biotransformacija

Tyrimų *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis ir cDNR išreikštais citochromo P450 izofermentais metu nustatyta, kad bortezomibas pirmiausiai yra metabolizuojamas oksidacijos būdu, veikiant citochromo P450 izofermentams 3A4, 2C19 ir 1A2. Pagrindinis metabolizmo būdas yra deboronavimas, kurio metu atsiranda du deboronuoti metabolitai, kurie vėliau yra hidroksilinami ir virsta keliais metabolitais. Deboronuoti bortezomibo metabolitai 26S proteosomos neslopina.

Eliminacija

Vidutinis bortezomibo pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) po kartotinių dozių pavartojimo yra 40-193 val. Bortezomibas iš organizmo šalinamas greičiau po pirmos dozės pavartojimo, palyginti su šalinimu po kartotinių dozių pavartojimo. Vidutinis bendras organizmo klirensas po pirmos 1,0 mg/m² ir 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto vaistinio preparato dozės pavartojimo buvo atitinkamai 102 l/val. ir 112 l/val., o po kartotinių 1,0 mg/m² ir 1,3 mg/m² dozių buvo atitinkamai 15-32 l/val. ir 18-32 l/val.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Kepenų funkcijos sutrikimo įtaka bortezomibo farmakokinetikai buvo įvertinta I fazės tyrime pirmojo gydymo ciklo metu į analizę įtraukus 61 pacientą visų pirma su solidiniais navikais, kuriems buvo įvairaus laipsnio kepenų funkcijos sutrikimas; vartota bortezomibo dozė buvo 0,5-1,3 mg/m².

Palyginti su pacientų, kurių kepenų funkcija buvo normali, rodmenimis, lengvas kepenų funkcijos sutrikimas įtakos pagal dozę koreguotam bortezomibo AUC neturėjo. Vis dėlto pagal dozę koreguoto

bortezomibo AUC vidutiniai rodmenys pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme padidėjo maždaug 60 %. Pacientų, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, gydymą rekomenduojama pradėti mažesne doze ir juos reikia atidžiai stebėti (žr. 4.2 skyrių, 6 lentelę).

Sutrikusi inkstų funkcija

Atlikto farmakokinetikos tyrimo metu pacientai, kuriems buvo įvairaus sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, buvo suskirstyti atsižvelgiant į kreatinino klirenso (CrCL) rodmenis į tokias grupes: normalios inkstų funkcijos ($\text{CrCL} \geq 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$, $n=12$), lengvo inkstų funkcijos sutrikimo ($\text{CrCL} = 40\text{--}59 \text{ ml/min./1,73 m}^2$, $n=10$), vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimo ($\text{CrCL} = 20\text{--}39 \text{ ml/min./1,73 m}^2$, $n=9$) ir sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo ($\text{CrCL} < 20 \text{ ml/min./1,73 m}^2$, $n=3$). Tyrimo dalyvavo ir pacientai ($n=8$), kuriems buvo atliekamos dializės ir vaistinio preparato dozė buvo sureguliuojama po dializės procedūros. Pacientams du kartus per savaitę į veną buvo leidžiama 0,7–1,3 mg/m² bortezomibo dozės. Bortezomibo ekspozicija (pagal dozę koreguoti AUC ir C_{max}) visose grupėse buvo panaši (žr. 4.2 skyrių).

Amžius

Bortezomibo farmakokinetikos savybės buvo apibūdintos po 1,3 mg/m² dozių suleidimo du kartus per savaitę smūgine doze į veną 104 vaikų populiacijos pacientams (2–16 metų), kuriems buvo diagnozuota ūminė limfoblastinė leukemija (ŪLL) ar ūminė mieloidinė leukemija (ŪML). Remiantis farmakokinetikos duomenų populiacijoje analize, bortezomibo klirensas didėjo didėjant kūno paviršiaus plotui (KPP). Klirenso geometrinis vidurkis (%CV) buvo 7,79 (25 %) l/val./m², pasiskirstymo tūris pusiausvyros apykaitos sąlygomis buvo 834 (39 %) l/m², o pusinės eliminacijos periodas truko 100 (44 %) valandų. Koregavus duomenis pagal KPP poveikį, kiti demografiniai rodmenys, tokie kaip amžius, kūno masė ir lytis kliniškai reikšmingos įtakos bortezomibo klirensui neturėjo. Pagal KPP normalizuotas bortezomibo klirensas vaikų populiacijos pacientų organizme buvo panašus į stebėtą suaugusiesiems.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Bortezomibas gali būti genotoksiškas. Nustatytas teigiamas klastogeninis bortezomibo aktyvumas (struktūrinės chromosominės aberacijos) *in vitro* atliekant chromosomų aberacijos testą su kininių žiurkėnų kiaušidžių (KŽK) ląstelėmis vartojant 3,125 µg/ml koncentraciją, kuri buvo mažiausia vertinta koncentracija. Atliekant *in vitro* mutageninio poveikio testą (*Ames* testą) ir *in vivo* mikrobranduolių testą pelėms, aiškaus bortezomibo poveikio nenustatyta.

Toksinio poveikio žiurkių ir triušių raidai tyrimai parodė, kad vaistinis preparatas sukelia embriono ir vaisiaus žūtį, jeigu dozė yra toksiška patelei, tačiau vartojant toksinio poveikio patelei nesukeliančią dozę tiesioginio toksinio poveikio embrionui ir vaisiui nepastebėta. Poveikio vislumui tyrimų neatlikta, tačiau lytinės sistemos audiniai buvo tiriami bendrojo toksinio poveikio tyrimų metu. 6 mėnesių tyrimo su žiurkėmis metu nustatytas degeneracinis poveikis sėklidėms ir kiaušidėms. Vadinasi, tikėtina, kad bortezomibas gali turėti įtakos patinų ir patelių vislumui. Perinatalinės ir postnatalinės raidos tyrimų neatlikta.

Daugiacikliai bendrojo toksinio poveikio tyrimai, atlikti su žiurkėmis ir beždžionėmis, parodė, kad labiausiai paveikiami organai yra virškinimo traktas (toksinis poveikis pasireiškia vėmimu ir (arba) viduriavimu); hemopoezinis ir limfinis audinys (pasireiškia citopenija periferiniame kraujyje, limfinio audinio atrofija, sumažėja hemopoezinių kaulų čiulpų ląstelių skaičius); taip pat pasireiškia periferinė neuropatija (pasitaikė beždžionėms, pelėms ir šunims), apimanti sensorinių nervų aksonus, bei nedideli inkstų pokyčiai. Nutraukus gydymą, visi šie paveikti organai iš dalies ar visiškai atsigavo.

Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad bortezomibas, jeigu ir prasiskverbia pro hematoencefalinį barjerą, tai labai nedideliais kiekiais, ir šių duomenų reikšmė žmonėms nėra žinoma.

Su beždžionėmis ir šunimis atlikti kardiovaskulinio saugumo farmakologijos tyrimai parodė, kad į veną suleistos maždaug 2-3 kartus didesnės už rekomenduojamas vartoti klinikinėje praktikoje (skaičiuojant mg/m²) dozės yra susijusios su širdies susitraukimų dažnumo padidėjimu, širdies raumens kontraktilumo sumažėjimu, hipotenzija ir žūtimi. Šunų sumažėjęs širdies raumens kontraktilumas ir hipotenzija reagavo greitai pavartojus teigiamu inotropiniu poveikiu pasižyminčių arba kraujospūdį didinančių vaistinių preparatų. Be to, tyrimų su šunimis metu buvo stebimas nežymus koreguoto QT intervalo pailgėjimas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E 421)

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

3 metai

Paruoštas tirpalas

Paruoštas tirpalas turi būti suvartotas nedelsiant po paruošimo. Jeigu iš karto nevartojamas, atsakomybė už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant vaistinį preparatą tenka vartotojui. Vis dėlto prieš vartojant 25 °C temperatūroje gamintojo flakone ir (arba) švirkšte laikomo paruošto tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 8 val. Visas paruošto vaistinio preparato laikymo prieš vartojimą laikas turi būti ne ilgesnis kaip 8 val.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

5 ml I tipo stiklo silikonintas flakonas, užkimštas guminiu kamščiu ir aliuminio gaubteliu, flakone yra 1 mg borteomibo.

10 ml I tipo stiklo flakonas, užkimštas guminiu kamščiu ir aliuminio gaubteliu, flakone yra 2,5 mg; 3 mg arba 3,5 mg borteomibo.

Kiekvienoje pakuotėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Bendros atsargumo priemonės

Bortezomibas yra citotoksinis vaistinis preparatas, todėl tvarkyti ir ruošti Bortezomib Hospira reikia atsargiai. Rekomenduojama mūvėti pirštines ir dėvėti kitą apsauginę aprangą, kad oda būtų apsaugota nuo kontakto su vaistiniu preparatu.

Bortezomib Hospira sudėtyje nėra konservantų, todėl visos procedūros metu būtina griežtai laikytis **aseptikos reikalavimų**.

Buvo mirties atvejų po atsitiktinio bortezomibo suleidimo intratekaliai. Bortezomib Hospira skirtas leisti į veną arba po oda. Bortezomib Hospira negalima vartoti intratekaliai.

Paruošimo instrukcija

Bortezomib Hospira paruošti turi sveikatos priežiūros specialistas.

Injekcija į veną

Bortezomib Hospira 1 mg milteliai injekciniam tirpalui

Kiekvieno 5 ml Bortezomib Hospira 1 mg miltelių injekciniam tirpalui flakono turinį reikia atsargiai ištirpinti 1 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, naudojant tinkamo dydžio švirkštą, nenuimant flakono kamščio. Liofilizuoti milteliai visiškai ištirpsta greičiau kaip per 2 min.

Kiekviename paruošto tirpalo mililitre yra 1 mg bortezomibo. Paruoštas tirpalas yra skaidrus, bespalvis, jo galutinis pH 4–7. Paruoštą tirpalą prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar nėra kietųjų dalelių ir ar nepakitusi spalva. Jeigu spalva pakitusi ar yra kietųjų dalelių, paruoštą tirpalą būtina sunaikinti.

Bortezomib Hospira 2,5 mg milteliai injekciniam tirpalui

Kiekvieno 10 ml Bortezomib Hospira 2,5 mg miltelių injekciniam tirpalui flakono turinį reikia atsargiai ištirpinti 2,5 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, naudojant tinkamo dydžio švirkštą, nenuimant flakono kamščio. Liofilizuoti milteliai visiškai ištirpsta greičiau kaip per 2 min.

Kiekviename paruošto tirpalo mililitre yra 1 mg bortezomibo. Paruoštas tirpalas yra skaidrus, bespalvis, jo galutinis pH 4–7. Paruoštą tirpalą prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar nėra kietųjų dalelių ir ar nepakitusi spalva. Jeigu spalva pakitusi ar yra kietųjų dalelių, paruoštą tirpalą būtina sunaikinti.

Bortezomib Hospira 3 mg milteliai injekciniam tirpalui

Kiekvieno 10 ml Bortezomib Hospira 3 mg miltelių injekciniam tirpalui flakono turinį reikia atsargiai ištirpinti 3 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, naudojant tinkamo dydžio švirkštą, nenuimant flakono kamščio. Liofilizuoti milteliai visiškai ištirpsta greičiau kaip per 2 min.

Kiekviename paruošto tirpalo mililitre yra 1 mg bortezomibo. Paruoštas tirpalas yra skaidrus, bespalvis, jo galutinis pH 4–7. Paruoštą tirpalą prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar nėra kietųjų dalelių ir ar nepakitusi spalva. Jeigu spalva pakitusi ar yra kietųjų dalelių, paruoštą tirpalą būtina sunaikinti.

Bortezomib Hospira 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui

Kiekvieno 10 ml Bortezomib Hospira 3,5 mg miltelių injekciniam tirpalui flakono turinį reikia atsargiai ištirpinti 3,5 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, naudojant tinkamo dydžio švirkštą, nenuimant flakono kamščio. Liofilizuoti milteliai visiškai ištirpsta greičiau kaip per 2 min.

Kiekviename paruošto tirpalo mililitre yra 1 mg bortezomibo. Paruoštas tirpalas yra skaidrus, bespalvis, jo galutinis pH 4-7. Paruoštą tirpalą prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar nėra kietųjų dalelių ir ar nepakitusi spalva. Jeigu spalva pakitusi ar yra kietųjų dalelių, paruoštą tirpalą būtina sunaikinti.

Injekcija po oda

Bortezomib Hospira 1 mg milteliai injekciniam tirpalui

Kiekvieno 5 ml Bortezomib Hospira 1 mg miltelių injekciniam tirpalui flakono turinį reikia atsargiai ištirpinti 0,4 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, naudojant tinkamo dydžio švirkštą, nenuimant flakono kamščio. Liofilizuoti milteliai visiškai ištirpsta greičiau kaip per 2 min.

Kiekviename paruošto tirpalo mililitre yra 2,5 mg bortezomibo. Paruoštas tirpalas yra skaidrus, bespalvis, jo galutinis pH 4-7. Paruoštą tirpalą prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar nėra kietųjų dalelių ir ar nepakitusi spalva. Jeigu spalva pakitusi ar yra kietųjų dalelių, paruoštą tirpalą būtina sunaikinti.

Bortezomib Hospira 2,5 mg milteliai injekciniam tirpalui

Kiekvieno 10 ml Bortezomib Hospira 2,5 mg miltelių injekciniam tirpalui flakono turinį reikia atsargiai ištirpinti 1 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, naudojant tinkamo dydžio švirkštą, nenuimant flakono kamščio. Liofilizuoti milteliai visiškai ištirpsta greičiau kaip per 2 min.

Kiekviename paruošto tirpalo mililitre yra 2,5 mg bortezomibo. Paruoštas tirpalas yra skaidrus, bespalvis, jo galutinis pH 4-7. Paruoštą tirpalą prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar nėra kietųjų dalelių ir ar nepakitusi spalva. Jeigu spalva pakitusi ar yra kietųjų dalelių, paruoštą tirpalą būtina sunaikinti.

Bortezomib Hospira 3 mg milteliai injekciniam tirpalui

Kiekvieno 10 ml Bortezomib Hospira 3 mg miltelių injekciniam tirpalui flakono turinį reikia atsargiai ištirpinti 1,2 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, naudojant tinkamo dydžio švirkštą, nenuimant flakono kamščio. Liofilizuoti milteliai visiškai ištirpsta greičiau kaip per 2 min.

Kiekviename paruošto tirpalo mililitre yra 2,5 mg bortezomibo. Paruoštas tirpalas yra skaidrus, bespalvis, jo galutinis pH 4-7. Paruoštą tirpalą prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar nėra kietųjų dalelių ir ar nepakitusi spalva. Jeigu spalva pakitusi ar yra kietųjų dalelių, paruoštą tirpalą būtina sunaikinti.

Bortezomib Hospira 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui

Kiekvieno 10 ml Bortezomib Hospira 3,5 mg miltelių injekciniam tirpalui flakono turinį reikia atsargiai ištirpinti 1,4 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, naudojant tinkamo dydžio švirkštą, nenuimant flakono kamščio. Liofilizuoti milteliai visiškai ištirpsta greičiau kaip per 2 min.

Kiekviename paruošto tirpalo mililitre yra 2,5 mg bortezomibo. Paruoštas tirpalas yra skaidrus, bespalvis, jo galutinis pH 4-7. Paruoštą tirpalą prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar nėra kietųjų dalelių ir ar nepakitusi spalva. Jeigu spalva pakitusi ar yra kietųjų dalelių, paruoštą tirpalą būtina sunaikinti.

Atliekų tvarkymas

Bortezomib Hospira yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1114/001
EU/1/16/1114/002
EU/1/16/1114/003
EU/1/16/1114/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. liepos 25 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2021 balandžio 28 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Pfizer Service Company BV,
Hoge Wei 10,
1930 Zaventem,
Belgija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo (preparato charakteristikų santraukos) 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ BORTEZOMIB HOSPIRA 1mg****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Bortezomib Hospira 1 mg milteliai injekciniam tirpalui
bortezomibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename miltelių flakone yra 1 mg bortezomibo (manitolio boro esterio pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis (E421).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti tik po oda arba į veną.
Tik vienkartiniam vartojimui.
Vartojamas kitais būdais gali būti pavojingas gyvybei.

Leidžiant po oda: ištirpinti 0,4 ml 0,9 % natrio chlorido tirpalo, kad galutinė koncentracija būtų 2,5 mg/ml.

Leidžiant į veną: ištirpinti 1 ml 0,9 % natrio chlorido tirpalo, kad galutinė koncentracija būtų 1 mg/ml.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

CITOTOKSINIS. Taikomos specifinės ruošimo instrukcijos.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Paruoštas tirpalas turi būti suvartotas nedelsiant po paruošimo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Atliekas tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1114/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

<2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.>

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ BORTEZOMIB HOSPIRA 2.5 mg****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Bortezomib Hospira 2,5 mg milteliai injekciniam tirpalui
bortezomibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename miltelių flakone yra 2,5 mg bortezomibo (manitolio boro esterio pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis (E421).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti tik po oda arba į veną.
Tik vienkartiniam vartojimui.
Vartojamas kitais būdais gali būti pavojingas gyvybei.

Leidžiant po oda: ištirpinti 1 ml 0,9 % natrio chlorido tirpalo, kad galutinė koncentracija būtų 2,5 mg/ml.

Leidžiant į veną: ištirpinti 2,5 ml 0,9 % natrio chlorido tirpalo, kad galutinė koncentracija būtų 1 mg/ml.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

CITOTOKSINIS. Taikomos specifinės ruošimo instrukcijos.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Paruoštas tirpalas turi būti suvartotas nedelsiant po paruošimo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Atliekas tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1114/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

<2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.>

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ BORTEZOMIB HOSPIRA 3 mg****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Bortezomib Hospira 3 mg milteliai injekciniam tirpalui
bortezomibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename miltelių flakone yra 3 mg bortezomibo (manitolio boro esterio pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis (E421).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti tik po oda arba į veną.
Tik vienkartiniam vartojimui.
Vartojamas kitais būdais gali būti pavojingas gyvybei.

Leidžiant po oda: ištirpinti 1,2 ml 0,9 % natrio chlorido tirpalo, kad galutinė koncentracija būtų 2,5 mg/ml.

Leidžiant į veną: ištirpinti 3 ml 0,9 % natrio chlorido tirpalo, kad galutinė koncentracija būtų 1 mg/ml.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

CITOTOKSINIS. Taikomos specifinės ruošimo instrukcijos.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Paruoštas tirpalas turi būti suvartotas nedelsiant po paruošimo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Atliekas tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1114/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtās pagrindimas informācijas Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

<2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.>

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ BORTEZOMIB HOSPIRA 3.5 mg****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Bortezomib Hospira 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui
bortezomibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename miltelių flakone yra 3,5 mg bortezomibo (manitolio boro esterio pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis (E421).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti tik po oda arba į veną.
Tik vienkartiniam vartojimui.
Vartojamas kitais būdais gali būti pavojingas gyvybei.

Leidžiant po oda: ištirpinti 1,4 ml 0,9 % natrio chlorido tirpalo, kad galutinė koncentracija būtų 2,5 mg/ml.

Leidžiant į veną: ištirpinti 3,5 ml 0,9 % natrio chlorido tirpalo, kad galutinė koncentracija būtų 1 mg/ml.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

CITOTOKSINIS. Taikomos specifinės ruošimo instrukcijos.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Paruoštas tirpalas turi būti suvartotas nedelsiant po paruošimo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Atliekas tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1114/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

<2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.>

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

Vaistinis preparatas neberegistruotas

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ BORTEZOMIB HOSPIRA 1 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Bortezomib Hospira 1 mg milteliai injekciniam tirpalui
bortezomibum
Tik s.c. arba i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 mg

6. KITA

Tik vienkartiniam vartojimui.

Vartojamas kitais būdais gali būti pavojingas gyvybei.

Leidžiant po oda: ištirpinti 0,4 ml 0,9 % natrio chlorido tirpalo, kad galutinė koncentracija būtų 2,5 mg/ml.

Leidžiant į veną: ištirpinti 1 ml 0,9 % natrio chlorido tirpalo, kad galutinė koncentracija būtų 1 mg/ml.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Nulupti čia.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ BORTEZOMIB HOSPIRA 2.5 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Bortezomib Hospira 2,5 mg milteliai injekciniam tirpalui
bortezomibum
Tik s.c. arba i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2,5 mg

6. KITA

Tik vienkartiniam vartojimui.

Vartojamas kitais būdais gali būti pavojingas gyvybei.

Leidžiant po oda: ištirpinti 1 ml 0,9 % natrio chlorido tirpalo, kad galutinė koncentracija būtų 2,5 mg/ml.

Leidžiant į veną: ištirpinti 2,5 ml 0,9 % natrio chlorido tirpalo, kad galutinė koncentracija būtų 1 mg/ml.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Nulupti čia

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ BORTEZOMIB HOSPIRA 3 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Bortezomib Hospira 3 mg milteliai injekciniam tirpalui
bortezomibum
Tik s.c. arba i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

3 mg

6. KITA

Tik vienkartiniam vartojimui.

Vartojamas kitais būdais gali būti pavojingas gyvybei.

Leidžiant po oda: ištirpinti 1,2 ml 0,9 % natrio chlorido tirpalo, kad galutinė koncentracija būtų 2,5 mg/ml.

Leidžiant į veną: ištirpinti 3 ml 0,9 % natrio chlorido tirpalo, kad galutinė koncentracija būtų 1 mg/ml.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Nulupti čia

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**FLAKONO ETIKETĖ BORTEZOMIB HOSPIRA 3.5 mg****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Bortezomib Hospira 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui
bortezomibum
Tik s.c. arba i.v.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

3,5 mg

6. KITA

Tik vienkartiniam vartojimui.

Vartojamas kitais būdais gali būti pavojingas gyvybei.

Leidžiant po oda: ištirpinti 1,4 ml 0,9 % natrio chlorido tirpalo, kad galutinė koncentracija būtų 2,5 mg/ml.

Leidžiant į veną: ištirpinti 3,5 ml 0,9 % natrio chlorido tirpalo, kad galutinė koncentracija būtų 1 mg/ml.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Nulupti čia.

Vaistinis preparāts neberegistrēots

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Bortezomib Hospira 1 mg milteliai injekciniam tirpalui
Bortezomib Hospira 2,5 mg milteliai injekciniam tirpalui
Bortezomib Hospira 3 mg milteliai injekciniam tirpalui
Bortezomib Hospira 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui
bortezomibas (*bortezomibum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Bortezomib Hospira ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Bortezomib Hospira
3. Kaip vartoti Bortezomib Hospira
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Bortezomib Hospira
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Bortezomib Hospira ir kam jis vartojamas

Bortezomib Hospira sudėtyje yra veikliosios medžiagos bortezomibo, kuris vadinamas „proteosomos inhibitoriumi“. Proteosomos yra svarbios kontroliuojant ląstelių funkcijas ir augimą. Veikdamas ląstelių funkcijas, bortezomibas gali naikinti vėžio ląsteles.

Bortezomibas vartojamas gydyti dauginę mielomą (kaulų čiulpų vėžį) vyresniems kaip 18 metų pacientams:

- vien tik bortezomibu arba kartu su kitais vaistais - pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu arba deksametazonu pacientams, kurių liga po ankstesnio bent vieno gydymo kurso sunkėja (progresuoja) ir kuriems taikytas kraujo kamieninių ląstelių persodinimas nebuvo sėkmingas arba šis gydymo būdas netinka;
- kartu su vaistais, kurių sudėtyje yra melfalano ir prednizono, pacientams, kurių liga anksčiau nebuvo gydyta ir kuriems netinka didelių dozių chemoterapija su kraujo kamieninių ląstelių persodiniu;
- kartu su deksametazonu arba su deksametazonu ir talidomidu prieš skiriant didelių dozių chemoterapiją su kraujo ląstelių persodiniu pacientams, kurie anksčiau nuo šios ligos nebuvo gydyti (indukcinis gydymas).

Bortezomibas kartu su kitais vaistais (rituksimabu, ciklofosfamidą, doksorubicinu ir prednizonu) vartojamas gydyti mantijos ląstelių limfomą (limfmazgius pažeidžiantį vėžį) 18 metų ir vyresniems pacientams, kai liga anksčiau nebuvo gydyta ir kai netinka kraujo kamieninių ląstelių persodinimas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Bortezomib Hospira

Bortezomib Hospira vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija bortezomibui, borui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate tam tikromis sunkiomis plaučių ar širdies ligomis.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, jeigu yra bet kuri iš išvardytų būklių:

- raudonųjų arba baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas;
- su kraujavimu susijęs sutrikimas ir (arba) kraujo plokštelių kiekio sumažėjimas;
- viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pykinimas arba vėmimas;
- anksčiau pasireiškė alpuls, svaigulys arba galvos sukimasis;
- inkstų veiklos sutrikimai;
- vidutinio sunkumo arba sunkūs kepenų sutrikimai;
- anksčiau pasireiškė plaštakų arba pėdų tirpimas, dilgčiojimas ar skausmas (neuropatija);
- širdies arba kraujospūdžio sutrikimai;
- kvėpavimo pasunkėjimas arba kosulys;
- traukuliai;
- pūslelinė (įskaitant pasireiškusią aplink akis arba išplitusią visame kūne);
- naviko irimo sindromo simptomai, pvz.: raumenų mėšlungis, raumenų silpnumas, minčių susipainiojimas, apakimas arba regos sutrikimas, dusulys;
- atminties praradimas, sutrikęs mąstymas, apsunkintas vaikščiojimas arba apakimas. Tai gali būti sunkios galvos smegenų infekcijos požymiai ir Jūsų gydytojas gali nurodyti atlikti papildomus tyrimus ir Jus stebėti.

Prieš pradėdant gydymą Bortezomib Hospira ir reguliariai jo metu bus atliekami Jūsų kraujo tyrimai ir reguliariai nustatomas kraujo ląstelių kiekis.

Jeigu sergate mantijos ląstelių limfoma ir vartojate vaistą rituksimabą kartu su Bortezomib Hospira, turite pasakyti savo gydytojui:

- jeigu galvojate, kad dabar esate arba anksčiau buvote užsikrėtę hepatito infekcija. Kai kuriais atvejais pacientams, užsikrėtusiems hepatitu B, gali pasikartoti hepatito paūmėjimas, kuris gali būti mirtinas. Jeigu Jums anksčiau buvo diagnozuota hepatito B infekcija, Jūsų gydytojas atidžiai Jus stebės, ar neatsiranda aktyvaus hepatito B požymių.

Prieš pradėdant gydymą Bortezomib Hospira, Jūs turite perskaityti visų kartu su Bortezomib Hospira vartojamų vaistų pakuočių lapeliuose pateikiamą, su tais vaistais susijusią, informaciją.

Jeigu vartojate talidomidą, reikia skirti ypatingą dėmesį su nėštumo testais ir apsisaugojimu nuo nėštumo susijusiems reikalavimams (žr. šio skyriaus poskyrį „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“).

Vaikams ir paaugliams

Bortezomib Hospira vaikams ir paaugliams vartoti negalima, nes nežinoma, kokį poveikį vaistas gali jiems sukelti.

Kiti vaistai ir Bortezomib Hospira

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate vaistų, kurių sudėtyje yra šių veikliųjų medžiagų:

- ketokonazolo, vartojamo grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti;
- ritonaviro, vartojamo ŽIV infekcijai gydyti;
- rifampicino, antibiotiko, kuriuo gydomos bakterijų sukeltos infekcinės ligos;
- karbamazepino, fenitoino arba fenobarbitalio, vartojamų epilepsijai gydyti;
- jonažolių preparatų (*Hypericum perforatum*), vartojamų depresijai ir kitoms būklėms gydyti;
- geriamųjų vaistų nuo cukrinio diabeto.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, Bortezomib Hospira vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Galintios pastoti moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir 8 mėnesius pabaigus gydymą. Jeigu prieš pradėdant gydymą norite užšaldyti kiaušialąstes, pasitarkite su gydytoju.

Gydymo bortezomibu metu vyrams reikia vengti tapti tėvais ir jie turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir 5 mėnesius pabaigus gydymą. Jeigu prieš pradėdant gydymą norite išsaugoti spermą, pasitarkite su gydytoju.

Jeigu vartojate bortezomibo, žindyti negalima. Pasitarkite su gydytoju, kada baigus gydymą saugu vėl atnaujinti žindymą.

Talidomidas sukelia apsigimimus ir vaisiaus mirtį. Bortezomib Hospira vartodama kartu su talidomidu, privalote laikytis apsisaugojimo nuo nėštumo programos vartojant talidomidą reikalavimų (žr. talidomido pakuotės lapelį).

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Bortezomibas gali sukelti nuovargį, svaigulį, alpimą ir neryškų matymą. Jeigu pasireiškė toks šalutinis poveikis, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų ar įrenginių. Net jeigu tokio poveikio neatsirado, vis tiek turite būti atsargūs.

3. Kaip vartoti Bortezomib Hospira

Bortezomibo dozę, atsižvelgdamas į Jūsų ūgį ir svorį (kūno paviršiaus plotą), apskaičiuos gydytojas. Įprasta pradinė bortezomibo dozė yra po 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto du kartus per savaitę.

Atsižvelgdamas į tai, kaip Jūsų organizmas reaguoja į gydymą, tam tikrą šalutinį poveikį bei kitas Jūsų ligas (pvz., kepenų ligą), gydytojas gali keisti dozę ir bendrą gydymo ciklą skaičių.

Progresuojanti dauginė mieloma

Vartojant vien tik bortezomibo, Jums bus suleistos 4 bortezomibo dozės į veną arba po oda 1-ąją, 4-ąją, 8-ąją ir 11-ąją dienomis, po to bus daroma 10-ties dienų pertrauka (nebus vartojama bortezomibo). Šis 21 dienos laikotarpis (3 savaitės) atitinka vieną gydymo ciklą. Jums gali būti atlikta iki 8 gydymo ciklų (24 savaitės).

Be to, bortezomibo Jums gali būti paskirtas vartoti kartu su pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu arba deksametazonu.

Bortezomibo vartojant kartu su pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu, bortezomibo Jums bus leidžiamas į veną arba po oda 21 dienos gydymo ciklą metu, o 4-ąją 21 dienos gydymo bortezomibu ciklo dieną po bortezomibo injekcijos į veną bus infuzuojama 30 mg/m² pegiliuotos liposominės formos doksorubicino dozė.

Jums gali būti atlikta iki 8 gydymo ciklų (24 savaitės).

Bortezomibo vartojant kartu su deksametazonu, bortezomibo Jums bus leidžiamas į veną ir po oda 21 dienos gydymo ciklą metu, o 1-ąją, 2-ąją, 4-ąją, 5-ąją, 8-ąją, 9-ąją, 11-ąją ir 12-ąją 21-os dienos gydymo bortezomibu ciklo dienomis turėsite išgerti 20 mg deksametazono dozę.

Jums gali būti atlikta iki 8 gydymo ciklų (24 savaitės).

Anksčiau negydyta dauginė mieloma

Jeigu anksčiau nebuvo gydytas nuo dauginės mielomos ir Jums **netinka** kraujo kamieninių ląstelių persodinimas, bortezomibas bus leidžiamas į veną arba po oda kartu su dviem kitais vaistais - melfalanu ir prednizonu.

Šiuo atveju gydymo ciklas trunka 42 dienas (6 savaitės). Jums bus atlikti 9 ciklai (54 savaitės).

- 1-4 ciklą metu bortezomibas vartojamas du kartus per savaitę - 1-ąją, 4-ąją, 8-ąją, 11-ąją, 22-ąją, 25-ąją, 29-ąją ir 32-ąją dienomis.
- 5-9 ciklą metu bortezomibas vartojamas vieną kartą per savaitę - 1-ąją, 8-ąją, 22-ąją ir 29-ąją dienomis.

Melfalaną (9 mg/m²) ir prednizoną (60 mg/m²) reikia gerti kiekvieno gydymo ciklo pirmosios savaitės 1-ąją, 2-ąją, 3-iąją ir 4-ąją dienomis.

Jeigu Jūs anksčiau nebuvote gydytas dėl dauginės mielomos ir Jums **tinka** kamieninių kraujo ląstelių persodinimas, indukciniam gydymui bortezomibo Jums bus leidžiama į veną arba po oda kartu su kitais vaistais, t. y. deksametazonu arba deksametazonu ir talidomidu.

Bortezomibo vartojant kartu su deksametazonu, bortezomibo Jums bus leidžiamas į veną arba po oda 21 dienos gydymo ciklą metu, o 1-ąją, 2-ąją, 3-iąją, 4-ąją, 8-ąją, 9-ąją, 10-ąją ir 11-ąją, 21 dienos gydymo bortezomibu ciklo dienomis, turėsite išgerti 40 mg deksametazono dozę.

Jums bus atlikti 4 ciklai (12 savaitių).

Bortezomibo vartojant kartu su talidomidu ir deksametazonu, gydymo ciklas trunka 28 dienas (4 savaites).

40 mg deksametazono dozė per burną vartojama 1-ąją, 2-ąją, 3-iąją, 4-ąją, 8-ąją, 9-ąją, 10-ąją ir 11-ąją, 28 dienų gydymo bortezomibu ciklo dienomis ir iki 14-osios pirmojo ciklo dienos reikia gerti po 50 mg talidomido per parą. Jeigu talidomidas toleruojamas, jo paros dozė didinama iki 100 mg. 15-28 dienomis bei vėliau (nuo antrojo ciklo) dozė gali būti dar padidinta iki 200 mg.

Jums gali būti atlikta iki 6 ciklų (24 savaitės).

Anksčiau negydyta mantijos ląstelių limfoma

Jeigu anksčiau nesigydytė dėl mantijos ląstelių limfomos, bortezomibo bus leidžiamas į veną arba po oda kartu su vaistais: rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu.

Bortezomibas leidžiamas į veną arba po oda 1-ąją, 4-ąją, 8-ąją ir 11-ąją dienomis, po to daroma pertrauka be gydymo. Gydymo ciklas trunka 21 dieną (3 savaites). Jūs galite būti gydomi ne daugiau kaip 8 ciklus (24 savaites).

Toliau išvardyti vaistai skiriami infuzijos į veną būdu 1-ąją kiekvieno 21 dienos trukmės gydymo bortezomibu ciklo dieną:

375 mg/m² kūno paviršiaus ploto rituksimabo, 750 mg/m² ciklofosfamido ir 50 mg/m² doksorubicino. Prednizonas yra skiriamas po 100 mg/m² per burną 1-ąją, 2-ąją, 3-iąją, 4-ąją ir 5-ąją gydymo bortezomibu ciklo dienomis.

Kaip Bortezomib Hospira vartojamas

Šis vaistas skirtas leisti tik į veną arba po oda. Bortezomibas bus paskirtas sveikatos priežiūros specialisto, kuris turi gydymo citotoksinais vaistais patirties.

Bortezomibo milteliai prieš vartojimą ištirpinami. Tai padarys sveikatos priežiūros specialistas. Gautas tirpalas suleidžiamas į veną arba po oda. Į veną dozė suleidžiama greitai, per 3-5 sekundes. Injekcija po oda atliekama šlaunų arba pilvo srityje.

Ką daryti pavartojus per didelę Bortezomib Hospira dozę?

Šį vaistą Jums suleis gydytojas arba slaugytojas, todėl mažai tikėtina, kad perdozuosite vaisto. Mažai tikėtina perdozavimo atveju, gydytojas Jus stebės dėl galimo šalutinio poveikio.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kartais toks poveikis gali būti sunkus.

Kai vartojate bortezomibo dauginę mielomai arba mantijos ląstelių limfomai gydyti, nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu atsirado bet kuris iš toliau išvardytų simptomų:

- raumenų mėšlungis, raumenų silpnumas;
- minčių susipainiojimas, regėjimo pablogėjimas arba sutrikimas, aklumas, traukuliai, galvos skausmas;
- dusulys, pėdų patinimas arba širdies plakimo pokytis, aukštas kraujospūdis, nuovargis, alpimas;
- kosulys ir sunkumas kvėpuoti arba spaudimo krūtinėje pojūtis;

Dėl gydymo bortezomibu labai dažnai gali sumažėti raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių kiekis. Dėl to, prieš pradedant gydymą bortezomibu ir jo metu, bus reguliariai tiriamas kraujas, siekiant reguliariai stebėti kraujo ląstelių kiekį. Gali sumažėti kiekis:

- kraujo plokštelių ir dėl to gali dažniau atsirasti mėlynių arba pasireikšti kraujavimas be akivaizdaus sužeidimo (pvz.: kraujavimas iš žarnyno, skrandžio, burnos ir dantenų arba kraujavimas į smegenis ar iš kepenų);
- raudonųjų kraujo ląstelių, tai gali sukelti mažakraujystę, kuri pasireiškia tokiais simptomais kaip nuovargis ir blyškumas;
- baltųjų kraujo ląstelių, dėl to gali dažniau pasireikšti infekcijos ar į gripą panašūs simptomai.

Jeigu Jūs vartojate Bortezomib Hospira dauginei mielomai gydyti, gali pasireikšti toliau išvardyti šalutiniai poveikiai.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Odos jautrumas, sustingimas, dilgčiojimo ar deginimo pojūtis arba rankų ar pėdų skausmas dėl nervo pažaidos.
- Raudonųjų ir (arba) baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (žr. anksčiau).
- Karščiavimas.
- Pykinimas (šleikštulys) arba vėmimas, apetito stoka.
- Vidurių užkietėjimas su pilvo pūtimu (gali būti sunkus) arba be jo.
- Viduriavimas; jeigu pradedate viduriuoti, labai svarbu, kad gertumėte daugiau vandens nei paprastai. Gydytojas gali skirti kitą vaistą viduriavimui kontroliuoti.
- Pervargimas (nuovargis), silpnumas.
- Raumenų skausmas, kaulų skausmas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Žemas kraujospūdis, staigus kraujospūdžio sumažėjimas stojantis, kuris gali sukelti apalimą.
- Aukštas kraujospūdis.
- Inkstų funkcijos susilpnėjimas.
- Galvos skausmas.
- Bendrasis negalavimas, skausmas, galvos svaigimas (*vertigo*), galvos sukimasis, silpnumas arba sąmonės netekimas.
- Šaltkrėtis.
- Infekcija, įskaitant plaučių uždegimą, kvėpavimo takų infekciją, bronchitą, grybelinę infekciją, atsikosėjimą skrepliais, į gripą panašią ligą.
- Juostinė pūslelinė (aplink akis arba išplitusi po visą kūną).
- Krūtinės skausmai ar dusulys fizinio krūvio metu.
- Įvairių rūšių bėrimas.
- Odos niežulys, gumbai odoje arba sausa oda.
- Veido odos paraudimas arba maži sutrūkinėję kapiliarai.
- Odos paraudimas.
- Dehidratacija.
- Rėmuo, pilvo pūtimas, raugėjimas, dujų išskyrimas, pilvo skausmas, kraujavimas iš žarnyno arba skrandžio.
- Kepenų funkcijos pokyčiai.
- Burnos ar lūpų skausmas, burnos džiūvimas, burnos opos ar gerklės skausmas.
- Kūno svorio sumažėjimas, skonio pojūčio susilpnėjimas.
- Raumenų mėšlungis, raumenų spazmai, raumenų silpnumas, galūnių skausmas.
- Matomo vaizdo neryškumas.

- Akies išorinio sluoksnio ir voko vidinio paviršiaus infekcija (konjunktyvitas).
- Kraujavimas iš nosies.
- Užmigimo pasunkėjimas arba miego sutrikimas, prakaitavimas, nerimas, nuotaikos svyravimai, prislėgta nuotaika, neramumas arba baimingas susijaudinimas, psichinės būklės pokyčiai, orientacijos sutrikimas.
- Kūno, įskaitant sritį aplink akis ir kitas kūno dalis, patinimas.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Širdies nepakankamumas, širdies priepuolis, krūtinės skausmas, diskomfortas krūtinėje, padažnėjęs arba suretėjęs širdies plakimas.
- Inkstų nepakankamumas.
- Venos uždegimas, kraujo krešuliai venose ir plaučiuose.
- Kraujo krešėjimo problemos.
- Kraujotakos nepakankamumas.
- Aplink širdį esančio dangalo uždegimas arba skysčio aplink širdį sankaupa.
- Infekcijos, įskaitant šlapimo takų infekciją, gripą, pūslelinės virusų sukeltas infekcijas, ausies infekciją ir celiulitą.
- Kraujingos išmatos arba kraujavimas iš gleivinės, pvz., iš burnos, makšties.
- Smegenų kraujotakos sutrikimai.
- Paralyžius, traukuliai, griuvimas, judėjimo sutrikimai, nenormalūs, pasikeitę arba susilpnėję pojūčiai (jutimo, klausos, skonio, uoslės), dėmesio sutrikimas, drebulys, trūkčiojimai.
- Artritas, įskaitant rankų ir kojų pirštų bei žandikaulio sąnarių uždegimą.
- Plaučių sutrikimai, dėl kurių sutrinka organizmo aprūpinimas deguonimi. Tai gali būti kvėpavimo pasunkėjimas, dusulys, dusulys nesant krūvio, paviršutiniškas ar pasunkėjęs kvėpavimas arba kvėpavimo sustojimas, švokštumas.
- Žagsėjimas, kalbos sutrikimai.
- Šlapimo kiekio padidėjimas ar sumažėjimas (dėl inkstų pažeidimo), skausmingas šlapinimasis arba kraujo ar baltymų atsiradimas šlapime, skysčių susilaikymas.
- Sąmonės sutrikimas, minčių susipainiojimas, atminties pablogėjimas arba netekimas.
- Padidėjęs jautrumas.
- Prikurtimas, kurtumas ar spengimas ausyse, diskomfortas ausyje.
- Hormonų pokyčiai, dėl kurių gali sutrikti druskos ir vandens pasisavinimas.
- Pernelyg aktyvi skydliaukė.
- Organizmo nesugebėjimas gaminti pakankamai insulino arba atsparumas insulinui esant normaliai jo koncentracijai.
- Akių sudirginimas arba uždegimas, per daug drėgnos, skausmingos, sausos akys, akies infekcija, mazgelis akies voke (chalazionas), paraudę ir patinę akių vokai, išskyros iš akių, regos sutrikimas, kraujosruvos akyse.
- Limfmazgių patinimas.
- Sąnarių ar raumenų sąstingis, sunkumo pojūtis, kirkšnies skausmas.
- Plaukų slinkimas ir pakitusi plaukų struktūra.
- Alerginės reakcijos.
- Paraudimas arba skausmas injekcijos vietoje.
- Burnos skausmas.
- Burnos infekcija arba uždegimas, burnos, stemplės, skrandžio ir žarnų išopėjimas, kartais susiję su skausmu arba kraujavimu, žarnų peristaltikos susilpnėjimas (įskaitant žarnų nepraeinamumą), pilvo arba stemplės diskomfortas, pasunkėjęs rijimas, vėmimas krauju.
- Odos infekcija.
- Bakterinė ir virusinė infekcijos.
- Danties infekcija.
- Kasos uždegimas, tulžies latako užsikimšimas.
- Lytinių organų skausmas, erekcijos sutrikimas.
- Kūno svorio padidėjimas.
- Troškulys.
- Kepenų uždegimas.

- Injekcijos vietos arba su injekcijos prietaisu susiję pažeidimai.
- Odos reakcijos ir ligos (gali būti sunkūs ir pavojingi gyvybei), opos odoje.
- Kraujosrūvų (mėlynių) atsiradimas, pargriuvimai ir sužalojimai.
- Kraujagyslių uždegimas arba kraujavimas, kuris gali pasireikšti kaip maži raudoni ar violetiniai taškai (paprastai ant kojų) arba didelės, į mėlynės panašios dėmės po oda ar audiniais.
- Gerybinės cistos.
- Sunki laikina galvos smegenų būklė, kurios požymiai yra traukuliai, aukštas kraujospūdis, galvos skausmai, nuovargis, minčių susipainiojimas, aklumas ar kitos regėjimo problemos.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 žmonių)

- Širdies problemos, įskaitant širdies priepuolį ir krūtinės anginą.
- Staigus veido ir kaklo paraudimas.
- Venų spalvos pokytis.
- Stuburo smegenų nervų uždegimas.
- Sunkus nervo uždegimas, galintis sukelti paralyžių ir dusulį (Gijeno-Bare [Guillain Barré] sindromas)
- Ausies sutrikimai, kraujavimas iš ausies.
- Nepakankamas skydliaukės aktyvumas.
- Bado-čiaris (*budd-chiari*) sindromas (klinikiniai simptomai, kuriuos sukelia kepenų venų užsikimšimas).
- Žarnyno funkcijos pokyčiai arba nenormali žarnyno funkcija.
- Kraujavimas į smegenis.
- Akių ir odos pageltimas (gelta).
- Sunki alerginė reakcija (anafilaksinis šokas), kurios požymiai gali būti pasunkėjęs kvėpavimas, krūtinės skausmas arba spaudimo krūtinėje jautumas ir (arba) svaigulys ar alpulis, stiprus odos niežėjimas arba iškilę odos gumbai, veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės patinimas, dėl kurio gali pasunkėti rijimas, kolapsas.
- Krūties sutrikimai.
- Makšties iplėšos.
- Lytinių organų patinimas.
- Alkoholio netoleravimas.
- Išsekimas arba kūno masės netekimas.
- Padidėjęs apetitas.
- Fistulė.
- Skysčio kaupimasis sąnariuose.
- Sąnarių vidinio sluoksnio cistos (sinovijinės cistos).
- Lūžis.
- Raumenų skaidulų irimas, dėl kurio kyla kitų komplikacijų.
- Kepenų patinimas, kraujavimas iš kepenų.
- Inksto vėžys.
- Į žvynelinę panaši odos būklė.
- Odos vėžys.
- Odos blyškumas.
- Kraujo plokštelių arba plazminių ląstelių (tam tikros rūšies baltųjų kraujo ląstelių) kiekio padidėjimas kraujyje.
- Kraujo krešulys smulkiose kraujagyslėse (trombozinė mikroangiopatija).
- Nenormali reakcija į kraujo perpylimą.
- Dalinis ar visiškas apakimas.
- Sumažėjęs lytinis potraukis.
- Seilėtekis.
- Išverstakumas.
- Jautrumas šviesai.
- Greitas kvėpavimas.
- Tiesiosios žarnos skausmas.

- Tulžies akmenys.
- Išvarža.
- Sužalojimai.
- Trapūs arba silpni nagai.
- Nenormalios baltymo sancaupos gyvybiškai svarbiuose organuose.
- Koma.
- Žarnyno opos.
- Dauginis organų nepakankamumas.
- Mirtis.

Jeigu Jūs vartojate borteomibo kartu su kitais vaistais mantijos ląstelių limfomai gydyti, gali pasireikšti toliau išvardyti šalutiniai poveikiai.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Plaučių uždegimas.
- Apetito praradimas.
- Odos jautrumas, sustingimas, dilgčiojimo ar deginimo pojūtis arba rankų ar pėdų skausmas dėl nervo pažaidos.
- Pykinimas ir vėmimas.
- Viduriavimas.
- Burnos opos.
- Vidurių užkietėjimas.
- Raumenų skausmas, kaulų skausmas.
- Plaukų slinkimas ir pakitusi plaukų struktūra.
- Nuovargis, silpnumas.
- Karščiavimas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Juostinė pūslelinė (lokalizuota, įskaitant akių srities, arba išplitusi po visą kūną).
- *Herpes* viruso infekcijos.
- Bakterinės ir virusinės infekcijos.
- Kvėpavimo takų infekcijos, bronchitas, kosulys su skrepliais, į gripą panaši liga.
- Grybelinės infekcijos.
- Padidėjęs jautrumas (alerginė reakcija).
- Organizmo nesugebėjimas gaminti pakankamai insulino arba atsparumas normaliam insulino kiekiui.
- Skysčių susilaikymas.
- Sunkumas užmigti arba miego sutrikimas.
- Sąmonės praradimas.
- Sąmonės sutrikimas, sumišimas.
- Svaigulio pojūtis.
- Padažnėjęs širdies plakimas, padidėjęs kraujospūdis, prakaitavimas.
- Regos sutrikimas, neryškus matymas.
- Širdies nepakankamumas, širdies smūgis, krūtinės skausmas, diskomfortas krūtinėje, padažnėjęs arba suretėjęs širdies plakimas.
- Padidėjęs arba sumažėjęs kraujospūdis.
- Staigus kraujospūdžio sumažėjimas atsistojant, kuris gali sukelti apalpinimą.
- Dusulys fizinio krūvio metu.
- Kosulys.
- Žagsėjimas.
- Spengimas ausyse, diskomfortas ausyje.
- Kraujavimas iš žarnyno arba skrandžio.
- Rėmuo.
- Pilvo skausmas, vidurių pūtimas.

- Pasunkėjęs rijimas.
- Skrandžio ir žarnų infekcija ar uždegimas.
- Pilvo skausmas.
- Skausminga burna ar lūpos, gerklės skausmas.
- Kepenų funkcijos pokyčiai.
- Odos niežulys.
- Odos paraudimas.
- Išbėrimas.
- Raumenų spazmai.
- Šlapimo takų infekcija.
- Galūnių skausmas.
- Kūno patinimas, įskaitant akių sritį ir kitas kūno dalis.
- Drebulys.
- Paraudimas ir skausmas injekcijos vietoje.
- Bendras negalavimas.
- Kūno svorio netekimas.
- Kūno svorio priaugis.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Hepatitas.
- Sunki alerginė reakcija (anafilaksinė reakcija), kurios požymiai gali būti pasunkėjęs kvėpavimas, krūtinės skausmas arba spaudimo krūtineje jautimas ir (arba) svaigulio ar apalpimo pojūtis, stiprus odos niežėjimas arba iškilę odos gumbai, veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės patinimas, dėl kurio gali pasunkėti rijimas, kolapsas.
- Judėjimo sutrikimai, paralyžius, trūkčiojimas.
- Galvos svaigimas (*vertigo*).
- Prikurtimas, kurtumas.
- Plaučių sutrikimai, dėl kurių sutrinka organizmo aprūpinimas deguonimi. Tai gali būti kvėpavimo pasunkėjimas, dusulys, dusulys be krūvio, paviršutiniškas ar pasunkėjęs kvėpavimas arba kvėpavimo sustojimas, švokštimas.
- Kraujo krešuliai plaučiuose.
- Akių ir odos pageltimas (gelta).
- Mazgelis akies voke (chalazionas), paraudę ir patinę akių vokai.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- Kraujo krešulys smulkiose kraujagyslėse (trombozinė mikroangiopatija).
- Sunkus nervo uždegimas, galintis sukelti paralyžių ir dusulį (Gijeno-Bare [Guillain-Barré] sindromas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu jums pasireiškė šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai apima bet kokią galimą šalutinį poveikį, nenurodytą šiame lapelyje. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Bortezomib Hospira

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruoštas tirpalas turi būti suvartotas nedelsiant po paruošimo. Jeigu paruoštas tirpalas iš karto nevartojamas, atsakomybė už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant vaistą tenka vartotojui. Vis dėlto 25 °C temperatūroje gamintojo flakone ir (arba) švirkšte laikomo paruošto tirpalo savybės nekinta 8 valandas, o visas paruošto vaisto laikymo laikas prieš vartojimą neturi būti ilgesnis kaip 8 valandos.

Bortezomib Hospira skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Bortezomib Hospira sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra bortezomibas.

Bortezomib Hospira 1 mg milteliai injekciniam tirpalui

Kiekviename miltelių flakone yra 1 mg bortezomibo (manitolio boro esterio pavidalu).

Bortezomib Hospira 2,5 mg milteliai injekciniam tirpalui

Kiekviename miltelių flakone yra 2,5 mg bortezomibo (manitolio boro esterio pavidalu).

Bortezomib Hospira 3 mg milteliai injekciniam tirpalui

Kiekviename miltelių flakone yra 3 mg bortezomibo (manitolio boro esterio pavidalu).

Bortezomib Hospira 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui

Kiekviename miltelių flakone yra 3,5 mg bortezomibo (manitolio boro esterio pavidalu).

Į veną leidžiamo tirpalo paruošimas:

Po ištirpinimo, 1 ml į veną leidžiamo injekcinio tirpalo yra 1 mg bortezomibo.

Po oda leidžiamo tirpalo paruošimas:

Po ištirpinimo, 1 ml po oda leidžiamo injekcinio tirpalo yra 2,5 mg bortezomibo.

Pagalbinės medžiagos yra manitolis (E421).

Bortezomib Hospira išvaizda ir kiekis pakuotėje

Bortezomib Hospira milteliai injekciniam tirpalui yra baltas arba balkšvas gumulėlis arba milteliai.

Kiekvienoje Bortezomib Hospira 1 mg dėžutėje yra 5 ml silikonintas stiklinis flakonas, užkimštas guminiu kamščiu ir aliuminio gaubtelio.

Kiekvienoje Bortezomib Hospira 2,5 mg; 3 mg arba 3,5 mg dėžutėje yra 10 ml stiklinis flakonas, užkimštas guminiu kamščiu ir aliuminio gaubtelio.

Registruotojas

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

Gamintojas

Pfizer Service Company BV,
Hoge Wei 10,
1930 Zaventem,
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

AT

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

BE

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

CY

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

DK

Pfizer ApS
Tlf.: + 45 44 20 11 00

DE

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

FR

Pfizer
Tel: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

LV

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

LU

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

MT

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

PL

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

RO

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421–2–3355 5500

IE
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

FI
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

IS
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

SE
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

IT
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

1. PARUOŠIMAS INJEKCIJAI Į VENA

Pastaba: Bortezomib Hospira yra citotoksinis vaistinis preparatas. Todėl tvarkyti ir ruošti Bortezomib Hospira reikia atsargiai. Rekomenduojama mėvėti pirštines ir dėvėti kitą apsauginę aprangą, kad oda būtų apsaugota nuo kontakto su vaistiniu preparatu.

BORTEZOMIB HOSPIRA SUDĖTYJE NĖRA KONSERVANTŲ, TODĖL VISOS PROCEDŪROS METU BŪTINA GRIEŽTAI LAIKYTI ASEPTIKOS REIKALAVIMŲ.

- 1.1 **1 mg flakono paruošimas:** į flakoną, kuriame yra Bortezomib Hospira miltelių, naudojant tinkamo dydžio švirkštą, nenuimant flakono kamščio, **atsargiai reikia suleisti 1,0 ml** 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido sterilaus injekcinio tirpalo. Liofilizuoti milteliai visiškai ištirpsta greičiau kaip per 2 min.

2,5 mg flakono paruošimas: į flakoną, kuriame yra Bortezomib Hospira miltelių, naudojant tinkamo dydžio švirkštą, nenuimant flakono kamščio, **atsargiai reikia suleisti 2,5 ml** 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido sterilaus injekcinio tirpalo. Liofilizuoti milteliai visiškai ištirpsta greičiau kaip per 2 min.

3 mg flakono paruošimas: į flakoną, kuriame yra Bortezomib Hospira miltelių, naudojant tinkamo dydžio švirkštą, nenuimant flakono kamščio, **atsargiai reikia suleisti 3,0 ml** 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido sterilaus injekcinio tirpalo. Liofilizuoti milteliai visiškai ištirpsta greičiau kaip per 2 min.

3,5 mg flakono paruošimas: į flakoną, kuriame yra Bortezomib Hospira miltelių, naudojant tinkamo dydžio švirkštą, nenuimant flakono kamščio, **atsargiai reikia suleisti 3,5 ml** 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido sterilaus injekcinio tirpalo. Liofilizuoti milteliai visiškai ištirpsta greičiau kaip per 2 min.

Gauto tirpalo koncentracija yra 1 mg/ml. Paruoštas tirpalas yra skaidrus, bespalvis, jo galutinis pH 4-7. Tirpalo pH tikrinti nereikia.

- 1.2 Paruoštą tirpalą prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar nėra kietųjų dalelių ir ar nepakitusi spalva. Jeigu spalva pakitusi ar yra kietųjų dalelių, paruoštą tirpalą būtina sunaikinti. Būtina patikrinti flakone esančio tirpalo koncentraciją, kad įsitikintumėte, jog dozė yra tinkama (1 mg/ml) leisti į veną.
- 1.3 Paruoštas tirpalas neturi konservantų ir turi būti suvartotas nedelsiant po paruošimo. Vis dėlto prieš vartojant 25 °C temperatūroje gamintojo flakone ir (arba) švirkšte laikomo tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 8 val. Visas paruošto vaisto laikymo laikas prieš vartojimą neturi būti ilgesnis kaip 8 valandos. Jeigu paruoštas tirpalas iš karto nevartojamas, atsakomybė už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant vaistą tenka vartotojui.

Paruošto vaistinio preparato saugoti nuo šviesos nebūtina.

2. VARTOJIMAS

- Ištirpinus miltelius, iš flakono reikia ištraukti reikiamą paruošto tirpalo kiekį, atitinkantį pagal paciento kūno paviršiaus plotą apskaičiuotą dozę.
- Prieš vartojimą būtina patikrinti dozę ir koncentraciją švirkšte (reikia patikrinti, ar ant švirkšto yra pažymėta, kad tirpalas skirtas leisti į veną).
- Tirpalą reikia suleisti į veną kaip smūginę dozę per 3-5 sekundes per periferinės ar centrinės venos kateterį.

- Intraveninį kateterį reikia praplauti steriliu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu.

Bortezomib Hospira SKIRTAS LEISTI TIK PO ODA ARBA Į VENĄ. Negalima leisti kitais būdais. Vartojimas intratekaliai sukėlė mirtį.

3. ATLIEKŲ TVARKYMAS

Flakonas yra skirtas vienkartiniam vartojimui, tirpalo likutį būtina sunaikinti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Po oda galima leisti 1 mg; 2,5 mg; 3 mg ir 3,5 mg flakonų turinį, kaip nurodyta toliau.

1. PARUOŠIMAS INJEKCIJAI PO ODA

Pastaba: Bortezomib Hospira yra citotoksinis vaistinis preparatas, todėl tvarkyti ir ruošti Bortezomib Hospira reikia atsargiai. Rekomenduojama dėvėti pirštines ir dėvėti kitą apsauginę aprangą, kad oda būtų apsaugota nuo kontakto su vaistiniu preparatu.

BORTEZOMIB HOSPIRA SUDĖTYJE NĖRA KONSERVANTŲ, TODĖL VISOS PROCEDŪROS METU BŪTINA GRIEŽTAI LAIKYTIS ASEPTIKOS REIKALAVIMŲ.

1.1 **1 mg flakono paruošimas:** į flakoną, kuriame yra Bortezomib Hospira miltelių, naudojant tinkamo dydžio švirkštą, nenuimant flakono kamščio, **atsargiai reikia suleisti 0,4 ml** 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido sterilaus injekcinio tirpalo. Liofilizuoti milteliai visiškai ištirpsta greičiau kaip per 2 min.

2,5 mg flakono paruošimas: į flakoną, kuriame yra Bortezomib Hospira miltelių, naudojant tinkamo dydžio švirkštą, nenuimant flakono kamščio, **atsargiai reikia suleisti 1.0 ml** 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido sterilaus injekcinio tirpalo. Liofilizuoti milteliai visiškai ištirpsta greičiau kaip per 2 min.

3 mg flakono paruošimas: į flakoną, kuriame yra Bortezomib Hospira miltelių, naudojant tinkamo dydžio švirkštą, nenuimant flakono kamščio, **atsargiai reikia suleisti 1,2 ml** 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido sterilaus injekcinio tirpalo. Liofilizuoti milteliai visiškai ištirpsta greičiau kaip per 2 min.

3,5 mg flakono paruošimas: į flakoną, kuriame yra Bortezomib Hospira miltelių, naudojant tinkamo dydžio švirkštą, nenuimant flakono kamščio, **atsargiai reikia suleisti 1,4 ml** 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido sterilaus injekcinio tirpalo. Liofilizuoti milteliai visiškai ištirpsta greičiau kaip per 2 min.

Gauto tirpalo koncentracija yra 2,5 mg/ml. Paruoštas tirpalas yra skaidrus, bespalvis, jo galutinis pH 4-7. Tirpalo pH tikrinti nereikia.

1.2 Paruoštą tirpalą prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar nėra kietųjų dalelių ir ar nepakitusi spalva. Jeigu spalva pakitusi ar yra kietųjų dalelių, paruoštą tirpalą būtina sunaikinti. Būtina patikrinti flakone esančio tirpalo koncentraciją, kad įsitikintumėte, jog dozė yra tinkama (2,5 mg/ml) leisti **po oda**.

1.3 Paruoštame tirpale konservantų nėra, todėl jis turi būti suvartotas nedelsiant po paruošimo. Vis dėlto prieš vartojant 25 °C temperatūroje gamintojo flakone ir (arba) švirkšte laikomo tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 8 val. Visas paruošto vaisto laikymo laikas prieš vartojimą neturi būti ilgesnis kaip 8 valandos. Jeigu paruoštas tirpalas iš karto nevartojamas, atsakomybė už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant vaistą tenka vartotojui.

Paruošto vaistinio preparato saugoti nuo šviesos nebūtina.

2. VARTOJIMAS

- Ištirpinus miltelius, iš flakono reikia ištraukti reikiamą paruošto tirpalo kiekį, atitinkantį pagal paciento kūno paviršiaus plotą apskaičiuotą dozę.
- Prieš vartojimą būtina patikrinti dozę ir koncentraciją švirkšte (reikia patikrinti, ar ant švirkšto yra pažymėta, kad tirpalas skirtas leisti po oda).

- Tirpalą reikia suleisti po oda, adatą laikant 45-90° kampu.
- Paruoštas tirpalas suleidžiamas po šlaunies (kairės arba dešinės) arba pilvo (kairiosios ar dešinėsios pusės) oda.
- Kiekvieną kartą injekcijos vietą reikia keisti.
- Jeigu po Bortezomib Hospira injekcijos po oda pasireiškė lokali reakcija injekcijos vietoje, galima arba po oda leisti mažesnės koncentracijos Bortezomib Hospira tirpalą (1 mg/ml vietoj 2,5 mg/ml), arba Bortezomib Hospira pradėti leisti į veną.

Bortezomib Hospira SKIRTAS LEISTI TIK PO ODA ARBA Į VENĄ. Negalima leisti kitais būdais. Vartojimas intratekaliai sukėlė mirtį.

3. ATLIEKŲ TVARKYMAS

Flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui, tirpalo likutį būtina sunaikinti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Vaistinis preparatas neberegistruotas