

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bortezomib SUN 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Miltelius ištirpinus, 1 ml injekcinio po oda leidžiamo tirpalo yra 2,5 mg bortezomibo.

Miltelius ištirpinus, 1 ml injekcinio į veną leidžiamo tirpalo yra 1 mg bortezomibo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekciniam tirpalui.

Balti arba balkšvi liofilizuoti milteliai ar gumulėlis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Bortezomib SUN 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 taikyta kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija arba šis gydymo metodas netinka.

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

Bortezomib SUN derinyje su deksametazonu arba su 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 SUN derinyje su rituksimabu, ciklofosfamidų, 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 SUN turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydant vėžiu sergančius pacientus, tačiau gydymą Bortezomib SUN gali taikyti ir sveikatos priežiūros specialistas, turintis gydymo chemoterapiniais vaistinėmis preparatais patirties. Bortezomib SUN paruošti vartojimui turi sveikatos priežiūros specialistas (žr. 6.6 skyrių).

Dozavimas gydant progresuojančią daugiinę mielomą (bent kartą anksčiau gydyti pacientai)

Monoterapija

Bortezomib SUN skiriamas į veną arba po oda rekomenduojama doze – 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto – du kartus per savaitę dvi savaites, 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą 21 dienos trukmės gydymo ciklo dienomis. Šis 3 savaičių laikotarpis laikomas gydymo ciklu. Pacientams rekomenduojama skirti dar 2 gydymo Bortezomib SUN ciklus po to, kai patvirtinamas visiškas atsakas. Taip pat pacientams, kurie gavo atsaką, bet nepasiekė visiškos remisijos, rekomenduojama skirti iš viso 8 gydymo Bortezomib SUN ciklus. Tarp nuosekliai vartojamų Bortezomib SUN dozių turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Dozės keitimai gydant ir atnaujinant monoterapiją

Gydymą Bortezomib SUN būtina sustabdyti prasidėjus 3 laipsnio nehematologiniam ar bet kokiam 4 laipsnio hematologiniam toksiniam poveikiui, išskyrus neuropatiją (tai aptariama toliau, taip pat žr. 4.4 skyrių).

Kai toksinio poveikio požymiai išnyksta, gydymą Bortezomib SUN galima atnaujinti 25 % mažesne doze (1,3 mg/m² dozę sumažinti iki 1,0 mg/m², 1,0 mg/m² dozę – iki 0,7 mg/m²). Jei toksinio poveikio požymiai neišnyksta ar atsinaujina pradėjus gydyti mažiausia doze, gydymą Bortezomib SUN reikia nutraukti, nebent jei gydymo nauda aiškiai nusveria 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 prieš gydymą jau yra sunki neuropatija, Bortezomib SUN galima pradėti gydyti tik kruopščiai įvertinus riziką ir naudą.

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

Neuropatijos sunkumas	Dozavimo keitimas
1 laipsnio (be simptomų; giliųjų sausgyslinių refleksų netekimas ar parestezija) be skausmo ar funkcijos praradimo	Keisti nereikia
1 laipsnio su skausmu ar 2 laipsnio (vidutinio sunkumo simptomai; ribota instrumentinė kasdienė veikla (KV)**)	Bortezomib SUN dozę sumažinti iki 1,0 mg/m ² arba pakeisti Bortezomib SUN dozavimo schemą į 1,3 mg/m ² vieną kartą per savaitę.
2 laipsnio su skausmu ar 3 laipsnio (sunkūs simptomai; ribota apsitarnavimo KV***)	Sustabdyti gydymą Bortezomib SUN, kol išnyks toksinio poveikio požymiai. Kai toksinis poveikis išnyksta, atnaujinti gydymą Bortezomib SUN sumažinus dozę iki 0,7 mg/m ² vieną kartą per savaitę.
4 laipsnio (gyvybei grėsmingos pasekmės; reikalinga neatidėliotina pagalba) ir (ar) sunki autonominė neuropatija	Bortezomib SUN vartojimą nutraukti

* Remiantis dozavimo keitimo II ir III fazės klinikinių dauginės mielomos tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką sukaupta patirtimi. Klasifikacijaparemta NCI bendrojo toksiškumo kriterijais CTCAE 4.0 v.

** *Instrumentinė KV* apima maisto gaminimą, maisto produktų ar drabužių pirkimą, naudojimąsi telefonu, pinigų apskaitą ir t. t.

*** *Apsitarnavimo KV* apima prausimąsi, apsirengimą ir nusirengimą, sugebėjimą pačiam maitintis, naudojimąsi tualetu, vaistų vartojimą irnebuvimą prikaustytam prie patalo.

Kombinuotas gydymas kartu su pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu

Bortezomib SUN skiriamas į veną arba po oda rekomenduojama doze – 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto – du kartus per savaitę dvi savaites, 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą 21 dienos trukmės gydymo ciklo dienomis. Šis 3 savaičių laikotarpis laikomas gydymo ciklu. Tarp nuosekliai vartojamų Bortezomib SUN dozių turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Pegiliuotos liposominės formos doksorubicinas skiriamas vartoti po 30 mg/m² 4-ą gydymo Bortezomib SUN ciklo parą 1 valandos infuzijos į veną būdu po Bortezomib SUN injekcijos. Tokiu deriniu galima gydyti iki 8 ciklų tol, kol pacientui nepasireiškia ligos progresavimas ir gydymas yra 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. Pacientams, kurių paraproteinų koncentracija po 8 ciklų ir toliau mažėja, galima gydyti tol, kol gydymas yra toleruojamas ir pasireiškia atsakas į gydymą. Daugiau informacijos apie pegiliuotos liposominės formos doksorubiciną žr. atitinkamoje preparato charakteristikų santraukoje.

Kombinuotas gydymas kartusu deksametazonu

Bortezomib SUN skiriamas į veną arba po oda rekomenduojama doze – 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto – du kartus per savaitę dvi savaites, 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą 21 dienos trukmės gydymo ciklo dienomis. Šis 3 savaičių laikotarpis laikomas gydymo ciklu. Tarp nuosekliai vartojamų Bortezomib SUN dozių turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Deksametazonas skiriamas vartoti po 20 mg per burną 1-ą, 2-ą, 4-ą, 5-ą, 8-ą, 9-ą, 11-ą ir 12-ą Bortezomib SUN gydymo ciklo dienomis.

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.

Papildomos informacijos apie deksametazoną ieškokite šio vaistinio preparato charakteristikų santraukoje.

Dozės keitimas progresuojančia daugine mieloma sergančių pacientų kombinuoto gydymo metu

Keičiant Bortezomib SUN dozavimą, taikant kombinuotą terapiją, reikia laikytis pirmiau aprašytų dozavimo keitimo rekomendacijų, taikytinų gydant monoterapiją.

Dozavimas pacientams, kurie nebuvo gydyti nuo dauginės mielomos ir kuriems netinka kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija

Kombinuotas gydymas kartu su melfalanu ir prednizonu

Bortezomib SUN skiriamas į veną arba po oda kartu su geriamuoju melfalanu ir geriamuoju prednizonu, kaip parodyta 2 lentelėje. Šis 6 savaičių laikotarpis laikomas gydymo ciklu. Per 1-4 ciklus Bortezomib SUN skiriamas du kartus per savaitę, 1-ą, 4-ą, 8-ą, 11-ą, 22-ą, 25-ą, 29-ą ir 32-ą dienomis. Per 5-9 ciklus Bortezomib SUN skiriamas du kartus per savaitę, 1-ą, 8-ą, 22-ą ir 29-ą dienomis. Tarp nuosekliai vartojamų Bortezomib SUN dozių turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka. Melfalaną ir prednizoną reikia vartoti per burną kiekvieno gydymo Bortezomib SUN ciklo pirmos savaitės 1-ą, 2-ą, 3-ią ir 4-ą dienomis.

Skiriami devyni šio kombinuoto gydymo ciklai.

2 lentelė. Rekomenduojamas dozavimas pacientams, kai Bortezomib SUN skiriamas kartu su melfalanu ir prednizonu

Bortezomib SUN du kartus per savaitę (1–4 ciklai)										
Savaitė	1				2		3	4		5
Bzmb (1,3 mg/m ²)	Diena 1	--	--	Diena 4	Diena 8	Diena 11	Pertrauka	Diena 22	Diena 25	Diena 29
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Diena 1	Diena 2	Diena 3	Diena 4	--	--	Pertrauka	--	--	--
										Pertrauka
Bortezomib SUN vieną kartą per savaitę (5–9 ciklai)										
Savaitė	1				2		3	4		5
Bzmb (1,3 mg/m ²)	Diena 1	--	--	--	8 diena		Pertrauka	22 diena		29 diena
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Diena 1	Diena 2	Diena 3	Diena 4	--		Pertrauka	--		
										Pertrauka

Bzmb – Bortezomib SUN, 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 (ANK) turi būti $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
- Nehematologinis toksinis poveikis turi sumažėti iki 1 laipsnio arba pradinio lygmens.

3 lentelė. Dozavimo keitimai vėlesnių gydymo Bortezomib SUN kartu su melfalanu ir prednizonu ciklą metu

Toksiškumas	Dozavimo keitimas arba gydymo atidėjimas
<i>Hematologinis toksinis poveikis ciklo metu</i> - Jei praėjusio ciklo metu buvo pastebėta užsitęsusi 4 laipsnio neutropenija, trombocitopenija arba trombocitopenija su kraujavimu	Apsvarstyti melfalano dozės mažinimą 25 % per kitą ciklą.
Jei trombocitų kiekis $\leq 30 \times 10^9/l$ arba ANK $\leq 0,75 \times 10^9/l$ Bortezomib SUN vartojimo dieną (kitą nei 1 dieną)	Gydymą Bortezomib SUN reikia laikinai nutraukti
- Jei kelios Bortezomib SUN dozės per ciklą buvo sulaikytos (≥ 3 dozės, skiriant du kartus per savaitę, arba ≥ 2 dozės, skiriant vieną kartą per savaitę)	Bortezomib SUN dozė turi būti sumažinta 1 dozės lygiu (nuo $1,3 \text{ mg/m}^2$ iki 1 mg/m^2 arba nuo 1 mg/m^2 iki $0,7 \text{ mg/m}^2$).
3 laipsnio ir didesnis nehematologinis toksinis poveikis	Gydymas Bortezomib SUN turi būti sustabdytas, kol toksinio poveikio simptomai sumažės iki 1 laipsnio arba pradinio lygmens. Tada vėl galima atnaujinti gydymą Bortezomib SUN, sumažinus dozę vienu lygiu (nuo $1,3 \text{ mg/m}^2$ iki 1 mg/m^2 arba nuo 1 mg/m^2 iki $0,7 \text{ mg/m}^2$). Esant su bortezomibo vartojimu susijusiam neuropatiniam skausmui ir (arba) periferinei neuropatijai, reikia laikinai nutraukti ir (arba) keisti Bortezomib SUN vartojimą, kaip apibrėžta 1 lentelėje.

Papildomą informaciją apie melfalaną ir prednizoną žr. atitinkamose preparato charakteristikų santraukose.

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

Kombinuotas gydymas kartu su deksametazonu

Bortezomib SUN skiriamas į veną arba po oda rekomenduojama doze – $1,3 \text{ mg/m}^2$ kūno paviršiaus ploto – du kartus per savaitę dvi savaites, 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą 21 dienos trukmės gydymo ciklo dienomis. Šis 3 savaičių laikotarpis laikomas gydymo ciklu. Tarp nuosekliai vartojamų Bortezomib SUN dozių turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

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

Skiriami keturi šio kombinuoto gydymo ciklai.

Kombinuotas gydymas kartu su deksametazonu ir talidomidu

Bortezomib SUN skiriamas į veną arba po oda rekomenduojama doze – 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto – du kartus per savaitę dvi savaites, 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą 28 dienos trukmės gydymo ciklo dienomis. Šis 4 savaičių laikotarpis laikomas gydymo ciklu.

Tarp nuosekliai vartojamų Bortezomib SUN dozių turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

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

Talidomidas skiriamas vartoti per burną po 50 mg per parą 1-14 dienomis ir, jeigu tokia dozė toleruojama, vėliau dozė didinama iki 100 mg per parą 15-28 dienomis, dar vėliau nuo 2 ciklo gali būti papildomai didinama iki 200 mg per parą (žr. 4 lentelę).

Skiriami keturi šio kombinuoto gydymo ciklai. Pacientams, kuriems buvo nustatytas bent jau dalinis organizmo atsakas į gydymą, rekomenduojama skirti dar 2 gydymo ciklus.

4 lentelė. Bortezomib SUN kombinuoto gydymo dozavimas pacientams, kurie serga anksčiau negydyta daugine mieloma ir kuriems tinka kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija

Bzmb + Dx	Nuo 1 iki 4 ciklo			
	Savaitė	1	2	3
	Bzmb (1,3 mg/m ²)	1, 4 diena	8, 11 diena	Pertrauka
	Dx 40 mg	1, 2, 3, 4 diena	8, 9, 10, 11 diena	-
Bzmb + Dx + T	1 ciklas			
	Savaitė	1	2	3
	Bzmb (1,3 mg/m ²)	1, 4 diena	8, 11 diena	Pertrauka
	T 50 mg	Per parą	Per parą	-
	T 100 mg ^a	-	-	Per parą
	Dx 40 mg	1, 2, 3, 4 diena	8, 9, 10, 11 diena	-
	Nuo 2 iki 4 ciklo ^b			
	Bzmb (1,3 mg/m ²)	1, 4 diena	8, 11 diena	Pertrauka
	T 200 mg ^a	Per parą	Per parą	Per parą
	Dx 40 mg	1, 2, 3, 4 diena	8, 9, 10, 11 diena	-

Bzmb – Bortezomib SUN; Dx – deksametazonas; T – talidomidas

^a Talidomido dozė didinama iki 100 mg nuo 3-ios 1 ciklo savaitės tik tuo atveju, jeigu toleruojama 50 mg dozė, ir iki 200 mg nuo 2 ciklo, jeigu toleruojama 100 mg dozė.

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

Dozavimo keitimai pacientams, kuriems tinka transplantacija

Atliekant Bortezomib SUN dozavimo keitimus, reikia laikytis monoterapijos atveju aprašytų dozės keitimo rekomendacijų.

Be to, kai skiriamas kombinuotas gydymas Bortezomib SUN kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais, pasireiškus toksiniam poveikiui reikia apsvarstyti tinkamai mažinti šių vaistinių preparatų dozes pagal preparato charakteristikų santraukose nurodytas rekomendacijas.

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

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

Bortezomib SUN skiriamas į veną arba po oda rekomenduojama doze – 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto – du kartus per savaitę dvi savaites 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis, po to 10 dienų 12-21 dienomis vaistas neskiriamas. Šis 3 savaičių laikotarpis laikomas gydymo ciklu. Rekomenduojami šeši gydymo Bortezomib SUN ciklai, nors pacientams, kuriems pasireiškęs atsakas pirmą kartą dokumentuotas per 6 gydymo ciklą, galima skirti du papildomus gydymo Bortezomib SUN ciklus. Tarp nuosekliai vartojamų Bortezomib SUN dozių turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Kiekvieno 3 savaičių gydymo Bortezomib SUN ciklo 1-ą dieną infuzija į veną skiriami toliau išvardyti vaistiniai preparatai: rituksimabo 375 mg/m² dozė, ciklofosfamido 750 mg/m² dozė ir doksorubicino 50 mg/m² dozė.

Prednizonas skiriamas vartoti po 100 mg/m² per burną 1-ą, 2-ą, 3-ią, 4-ą ir 5-ą Bortezomib SUN gydymo ciklo dienomis.

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 $\geq 1\,500$ ląstelių/ μ l;
- trombocitų kiekis pacientams, kuriems yra kaulų čiulpų infiltracija arba blužnies sekvestracija, turi būti $\geq 75\,000$ ląstelių/ μ l;
- hemoglobino lygis ≥ 8 g/dl;
- Nehematologinis toksinis poveikis turi sumažėti iki 1 laipsnio arba pradinio lygmens.

Gydymą Bortezomib SUN reikia laikinai nutraukti, pasireiškus bet kokiam ≥ 3 laipsnio su bortezomibu 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 stimuliuojančius faktorius. Profilaktinį granulocitų kolonijas stimuliuojančių faktorių skyrimą reikia apsvarstyti tuo atveju, jeigu pakartotinai atidedama suleisti gydymo ciklus. Esant klinikiniam poreikiui turi būti apsvarstyta trombocitų transfuzija trombocitopenijai gydyti.

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

Toksiškumas	Dozavimo keitimas arba gydymo atidėjimas
<u>Hematologinis toksinis poveikis</u>	
- ≥ 3 laipsnio neutropenija, pasireiškianti su karščiavimu, 4 laipsnio neutropenija, trunkanti ilgiau kaip 7 paras, trombocitų kiekis $< 10\,000$ ląstelių/ μ l	Gydymą Bortezomib SUN reikia laikinai nutraukti ne ilgiau kaip 2 savaitėms, kol paciento ANK taps ≥ 750 ląstelių/ μ l ir trombocitų kiekis taps $\geq 25\,000$ ląstelių/ μ l. - Jeigu atidėjus Bortezomib SUN vartojimą toksinis poveikis neišnyksta, kaip aprašyta pirmiau, Bortezomib SUN vartojimą reikia nutraukti. - Jeigu toksinis poveikis išnyksta, t. y. paciento ANK yra ≥ 750 ląstelių/μl ir trombocitų kiekis $\geq 25\,000$ ląstelių/μl, Bortezomib SUN vartojimą galima atnaujinti, skiriant vienu lygmeniu mažesnę dozę (sumažinus nuo 1,3 mg/m² iki 1 mg/m² arba nuo 1 mg/m² iki 0,7 mg/m²).
- Jeigu trombocitų kiekis yra $< 25\,000$ ląstelių/ μ l arba ANK yra < 750 ląstelių/ μ l Bortezomib SUN dozės vartojimo dieną (kitą nei 1-ą kiekvieno ciklo dieną)	Gydymą Bortezomib SUN reikia laikinai nutraukti
3 laipsnio ir didesnis nehematologinis toksinis poveikis, kuris laikomas susijusiu su Bortezomib SUN vartojimu	Gydymas Bortezomib SUN turi būti sustabdytas, kol toksinio poveikio simptomai sumažės iki 2 laipsnio arba pradinio lygmens. Tada vėl galima atnaujinti gydymą Bortezomib SUN, sumažinus dozę vienu lygmeniu (nuo 1,3 mg/m ²

	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 SUN vartojimą, kaip apibrėžta 1 lentelėje.
--	---

Be to, kai skiriamas kombinuotas gydymas Bortezomib SUN kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais, pasireiškus toksiniam poveikiui, reikia apsvarstyti tinkamai mažinti šių vaistinių preparatų dozes pagal atitinkamo preparato charakteristikų santraukose nurodytas rekomendacijas.

Specialių grupių pacientai

Senyvi žmonės

Duomenų, rodančių, kad vyresniems kaip 65 metų pacientams, kuriems yra dauginė mieloma ar mantijos ląstelių limfoma, reikėtų koreguoti dozę, nėra.

Bortezomibo tyrimų su senyvais pacientais, kuriems yra anksčiau negydyta dauginė mieloma ir tinka didelių dozių chemoterapija su kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija, neatlikta.

Todėl dozavimo rekomendacijų šiai populiacijai pateikti negalima.

Anksčiau negydyta mantijos ląstelių limfoma sirgusių pacientų tyrime 42,9 % ir 10,4 % pacientų bortezomibą vartojusiųjų grupėje buvo atitinkamai nuo 65 iki 74 metų ir ≥ 75 metų. Pacientai, kuriems buvo ≥ 75 metų, blogiau toleravo abi, BzmbR-CAP ir R-CHOP, gydymo schemas (žr. 4.8 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų veiklos sutrikimas, dozės keisti nereikia ir juos reikia gydyti rekomenduojama doze. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, gydymą reikia pradėti pirmojo gydymo ciklo metu per vieną injekciją leidžiant sumažintą 0,7 mg/m² Bortezomib SUN dozę, o vėliau, atsižvelgiant į tai, kaip pacientas toleruoja gydymą, galima apsvarstyti dozės padidinimo iki 1,0 mg/m² arba papildomo dozės sumažinimo iki 0,5 mg/m² reikalingumą (žr. 6 lentelę bei 4.4 ir 5.2 skyrius).

6 lentelė. Rekomenduojamas pradinės Bortezomib SUN dozės keitimas pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas

Kepenų funkcijos sutrikimo laipsnis*	Bilirubino koncentracija	SGOT (AST) aktyvumas	Pradinės dozės keitimas
Nesunkus	≤ 1,0 x VNR	> VNR	Keisti nereikia
	> 1,0–1,5 x VNR	Bet koks	Keisti nereikia
Vidutinio sunkumo	> 1,5–3 x VNR	Bet koks	Bortezomib SUN dozę sumažinti iki 0,7 mg/m ² pirmojo gydymo ciklo metu. Tolesnių ciklų metu, atsižvelgiant į tai, kaip pacientas toleruoja gydymą, apsvarstyti dozės padidinimo iki 1,0 mg/m ² arba papildomo dozės sumažinimo iki 0,5 mg/m ² reikalingumą.
Sunkus	> 3 x VNR	Bet koks	

Santrumpos: SGOT – serumo gliutamato oksalo acetato transaminazė;

AST – aspartato aminotransferazė; VNR – viršutinė normos riba.

* Remiantis JAV nacionalinio vėžio tyrimo instituto (NCI) organų funkcijos sutrikimo darbo grupės klasifikacija apibūdinant. kepenų funkcijos sutrikimo laipsnį (lengvas, vidutinio sunkumo, sunkus).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas $[CrCL] > 20 \text{ ml/min./1,73 m}^2$), organizme bortezomibo farmakokinetika nepakinta, todėl tokiems pacientams vaistinio preparato 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 Bortezomib SUN koncentraciją, todėl bortezomibą reikia vartoti po dializės procedūros (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

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

Vartojimo metodas

Bortezomib SUN gali būti leidžiamas į veną arba po oda.

Bortezomib SUN negalima vartoti kitais būdais. Vartojimas į povoratinklinę ertmę baigėsi mirtimi.

Injekcija į veną

Paruoštas Bortezomib SUN tirpalas turi būti suleistas per 3-5 sekundes boliusu į periferinę ar centrinę veną per kateterį, kurį po to reikia praplauti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu. Tarp nuosekliai vartojamų Bortezomib SUN dozių turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Injekcija po oda

Paruoštas tirpalas turi būti suleistas po šlaunies (dešinėsios arba kairiosios) arba pilvo (dešinės arba kairės pusės) oda. Tirpalą reikia suleisti po oda 45-90° kampu. Kiekvieną kitą kartą injekcijos vietą reikia keisti.

Jeigu po Bortezomib SUN injekcijos po oda pasireiškė vietinė reakcija injekcijos vietoje, galima po oda leisti mažesnės koncentracijos Bortezomib SUN tirpalą (3,5 mg bortezomibo reikia praskiesti iki 1 mg/ml koncentracijos vietoj 2,5 mg/ml) arba pereiti prie injekcijos į veną.

Bortezomib SUN skiriant vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais, reikia žiūrėti šių vaistinių preparatų vartojimo instrukcijas atitinkamose preparato charakteristikų santraukose.

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 SUN vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, apie papildomas kontraindikacijas žr. šių vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukose.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bortezomib SUN vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, prieš pradėdant gydymą Bortezomib SUN reikia perskaityti šių kitų vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukas. Vartojant talidomidą, turi būti skiriamas ypatingas dėmesys nėštumo testams ir prevencijos reikalavimams (žr. 4.6 skyrių).

Vartojimas į povoratinklinę ertmę

Buvo mirties atvejų per neapdairumą suleidus bortezomibo į povoratinklinę ertmę. Bortezomib SUN yra skirtas leisti į veną arba po oda. Bortezomib SUN negalima vartoti į povoratinklinę ertmę.

Toksinis poveikis virškinimo traktui

Vartojant bortezomibą labai dažnai būna toksinis poveikis virškinimo traktui, pasireiškiantis pykinimu, viduriavimu, vėmimu ir vidurių užkietėjimu. Yra buvę nedažnų žarnų nepraeinamumo atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Todėl pacientus, kuriems yra vidurių užkietėjimas, būtina atidžiai stebėti.

Hematologinis toksinis poveikis

Gydymas bortezomibu labai dažnai yra susijęs su hematologiniu toksiniu poveikiu (trombocitopenija, neutropenija ir anemija).

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 (BzmbR-CAP), viena iš dažniausių hematologinio toksinio poveikio reakcijų buvo laikina trombocitopenija. Mažiausias trombocitų kiekis buvo 11-ą kiekvieno gydymo bortezomibu ciklo dieną ir dažniausiai prieš pradedant kitą ciklą sugrįždavo iki pradinio lygmens. Požymių, kad vystytųsi kumuliacinė trombocitopenija, nepastebėta. Dauginės mielomos gydymo vienu vaistiniu preparatu tyrimuose vidutinis mažiausias trombocitų kiekis siekė apytikriai 40 % jų pradinio kiekio, o MLL tyrime – 50 %. Pacientams, kurie serga progresavusia daugine mieloma, trombocitopenijos sunkumas buvo susijęs su trombocitų kiekiu prieš gydymą: 90 % tiriamųjų iš 21 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 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 (Bzmb-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 % Bzmb-CAP grupėje ir 5,0 % R-CHOP grupėje), taip pat 3 laipsnio ar sunkesnių kraujavimo reiškinių dažnis (Bzmb-CAP: 4 pacientams [1,7 %]; R-CHOP: 3 pacientams [1,2 %]). BzmbR-CAP grupėje trombocitus teko perpilti 22,5 % pacientų, palyginti su 2,9 % pacientų R-CHOP grupėje.

Buvo pranešta apie kraujavimus iš virškinimo trakto ir į galvos smegenis, susijusius su gydymu bortezomibu. Todėl trombocitų kiekis turi būti tikrinamas prieš kiekvieną bortezomibo dozę.

Gydymas bortezomibu turi būti pristabdytas, jeigu trombocitų kiekis yra $< 25\,000/\mu\text{l}$ arba, vartojant kartu su melfalanu ir prednizonu, trombocitų kiekis yra $\leq 30\,000/\mu\text{l}$ (žr. 4.2 skyrių). Reikia atidžiai palyginti galimą gydymo naudą ir riziką, ypač jeigu yra vidutinio ar didelio laipsnio trombocitopenija ir kraujavimo rizikos veiksnių.

Per visą gydymo bortezomibu laikotarpį būtina dažnai atlikti bendrą kraujo tyrimą (BKT) su leukocitų formulės tyrimu, kartu nustatant ir trombocitų kiekį. Esant klinikiniam poreikiui turi būti apsvaistytas trombocitų transfuzija (žr. 4.2 skyrių).

Buvo pastebėta, kad MLL sergantiems pacientams pasireiškia laikina neutropenija, kuri tarp ciklų išnykdavo ir neturėjo kumuliacinės neutropenijos požymių. Mažiausias neutrofilų kiekis buvo 11-ą kiekvieno gydymo bortezomibu ciklo dieną ir dažniausiai prieš pradedant kitą ciklą sugrįždavo iki pradinio lygmens. Tyrimo LYM-3002 gydymas kolonijas stimuliuojančiu faktoriumi buvo skirtas 78 % pacientų BzmbR-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 gydymo praktiką galima skirti granulocitų kolonijas stimuliuojančius faktorius. Galimybę profilaktiškai skirti granulocitų kolonijas stimuliuojančius faktorius reikia apsvaistyti tuo atveju, jeigu pakartotinai atidedami gydymo ciklai (žr. 4.2 skyrių).

Juostinės pūslelinės viruso reaktyvacija

Pacientams, gydomiems bortezomibu, rekomenduojama profilaktiškai vartoti antivirusinius vaistinius preparatus. III fazės klinikinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo nuo dauginės mielomos anksčiau negydyti pacientai, juostinės pūslelinės infekcija dažniau atsinaujino pacientams, vartojusiems bortezomibą, melfalaną ir prednizoną, palyginti su vartojusiais melfalaną ir prednizoną (atitinkamai 14 %, palyginti su 4 %).

Tarp MLL sergančių pacientų (tyrimas LYM-3002) juostinės pūslelinės infekcija pasireiškė 6,7 % pacientų BzmbR-CAP grupėje ir 1,2 % pacientų R-CHOP grupėje (žr. 4.8 skyrių).

Hepatito B viruso (HBV) reaktyvacija ir infekcija

Rituksimabą vartojant kartu su bortezomibu, prieš pradedant gydymą visada reikia atlikti HBV patikrą pacientams, turintiems HBV infekcijos riziką. Reikia atidžiai stebėti, ar kombinuoto gydymo rituksimabu kartu su bortezomibu metu arba po jo neatsiranda aktyvios HBV infekcijos klinikinių ir laboratorinių požymių hepatito B virusų nešiotojams ir pacientams, kuriems anksčiau buvo diagnozuotas hepatitas B.

Reikia apsvarstyti antivirusinės profilaktikos skyrimą. Daugiau informacijos pateikiama rituksimabo preparato charakteristikų santraukoje.

Progresuojanti daugiažidinė leukoencefalopatija (PDL)

Buvo gauta pranešimų apie bortezomibu gydytiems pacientams pasireiškusių labai retus nežinomos priežasties John Cunningham (JC) viruso infekcijos atvejus, kurie baigėsi PDL ir mirtimi. Pacientai, kuriems buvo diagnozuota PDL, anksčiau arba kartu buvo gydomi imunosupresantais. Dauguma PDL atvejų buvo diagnozuoti per 12 mėnesių nuo pirmosios bortezomibo dozės suvartojimo. Atliekant CNS sutrikimų diferencinę diagnostiką, pacientus reikia reguliariais intervalais stebėti dėl bet kokių naujų ar sunkėjančių neurologinių simptomų ar požymių, kurie gali rodyti PDL, pasireiškimo. Jeigu įtariama PDL diagnozė, pacientus turi konsultuoti PDL specialistas ir reikia imtis tinkamų PDL diagnozavimo priemonių. Jeigu diagnozuojama PDL, nutraukite gydymą bortezomibu.

Periferinė neuropatija

Gydymas bortezomibu labai dažnai būna susijęs su periferine neuropatija, kuri dažniausiai yra sensorinė. Tačiau gauta pranešimų apie sunkios motorinės neuropatijos atvejus, lydimus arba nelydimus periferinės sensorinės neuropatijos. Periferinės neuropatijos pasireiškimo dažnumas padidėja ankstyvuojų gydymo laikotarpiu ir būna didžiausias per 5 ciklą.

Rekomenduojama pacientus atidžiai stebėti, ar jiems neatsiranda neuropatijos požymių, pvz., deginimo jausmo, hiperestezijos, hipestezijos, parestezijos, diskomforto, neuropatinio skausmo ar silpnumo.

III fazės klinikiniame tyrime lyginant į veną skiriamą bortezomibą su skiriamu po oda, 2 ir didesnio laipsnio periferinės neuropatijos reiškiniai pasitaikė 24 % injekcijos po oda grupėje ir 41 % injekcijos į veną grupėje ($p = 0,0124$). 3 ir didesnio laipsnio neuropatija pasitaikė 6 % pacientų, gydomų vaistą suleidžiant po oda, grupėje, palyginti su 16 % pacientų, gydomų vaistą suleidžiant į veną, grupėje ($p = 0,0264$). Visų laipsnių neuropatijos dažnumas bortezomibą skiriant į veną buvo mažesnis seniau atliktuose tyrimuose su į veną leidžiamu bortezomibu, palyginti su dažnumu tyrime MMY-3021.

Pacientams, kuriems atsiranda ar paūmėja periferinė neuropatija, reikia atlikti neurologinį įvertinimą ir gali prireikti keisti bortezomibo dozę arba dozavimo schemą (žr. 4.2 skyrių). Neuropatija buvo gydoma pagalbinėmis priemonėmis ir kitais gydymo būdais.

Pacientams, gydomiems bortezomibu kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie žinomi susiję su neuropatija (pvz., talidomidu), reikia apsvarstyti galimybę anksti pradėti stebėjimą ir reguliariai stebėti, ar gydymo metu neatsiranda neuropatijos simptomų, ir atlikti neurologinės būklės įvertinimą, taip pat reikia apsvarstyti tinkamai mažinti dozę arba gydymą nutraukti.

Be periferinės neuropatijos, įtakos kai kurioms nepageidaujamoms reakcijoms, pvz., nuo padėties priklausančiai hipotenzijai ir sunkiam vidurių užkietėjimui, lydimam žarnų nepraeinamumo, gali turėti ir autonominė neuropatija. Duomenų apie autonominę neuropatiją ir jos įtaką šiems nepageidaujamiems reiškiniams nepakanka.

Traukuliai

Nedažnai pacientams, kuriems praeityje nebuvo traukulių ar nebuvo diagnozuota epilepsija, pasireiškė traukuliai.

Todėl pacientus, turinčius traukulių rizikos veiksnių, reikia gydyti labai atsargiai.

Hipotenzija

Gydymas bortezomibu dažnai yra susijęs su ortostatine (nuo padėties priklausoma) hipotenzija. Dažniausiai nepageidaujamos reakcijos būna nesunkios ar vidutinio sunkumo ir pastebimos viso gydymo metu. Pacientams, kuriems vartojant bortezomibą (leidžiamą į veną) pasireiškė ortostatinė hipotenzija, jos požymių prieš gydymą bortezomibu nebuvo. Daugumai pacientų reikėjo ortostatinės hipotenzijos gydymo. Nedidelei daliai pacientų, kuriems buvo ortostatinė hipotenzija, pasireiškė sinkopės reiškiniai. Ortostatinė (nuo padėties priklausoma) hipotenzija nebuvo aiškiai susijusi su bortezomibo boliuso infuzija. Šio reiškinio atsiradimo būdas nežinomas, nors iš dalies gali būti nulemtas autonominės neuropatijos. Autonominė neuropatija gali būti susijusi su bortezomibo vartojimu arba bortezomibas gali pasunkinti esamą pataloginę būklę, pvz., diabetinę ar amiloidinę neuropatiją. Būtina laikytis atsargumo priemonių gydant pacientus, kuriems anksčiau pasireiškė sinkopė ir kurie vartoja galimai hipotenziją sukeliantį vaistinių preparatų, taip pat pacientus, kuriems yra dehidratacija dėl pasikartojančio viduriavimo ar vėmimo. Ortostatinei (nuo padėties priklausomai) hipotenzijai gydyti galima koreguoti antihipertenzinį gydymą, atlikti rehidrataciją ar skirti mineralokortikoidų ir (ar) simpatomimetikų. Pacientams būtina nurodyti, kad jie kreiptųsi medicinos pagalbos pasireiškus svaigulio, galvos sukimosi ar trumpo alpimo epizodams.

Užpakalinės laikinos encefalopatijos sindromas (ULES)

Gauta pranešimų, kad bortezomibą vartojantiems pacientams pasireiškė *ULES*. *ULES* yra reta, dažnai – praeinanti, greitai progresuojanti nervų sistemos būklė, kuri gali pasireikšti priepuoliais, hipertenzija, galvos skausmu, letargija, sumišimu, aklumu bei kitokiais regėjimo ir neurologiniais sutrikimais. Šiai diagnozei patvirtinti taikomi smegenų vaizdinių tyrimų metodai, geriausiai tam tinka magnetinio rezonanso tomografija (MRT). Pacientams, kuriems pasireiškia *ULES*, gydymas bortezomibu turi būti nutrauktas.

Širdies nepakankamumas

Buvo atvejų, kai gydant bortezomibu pacientams ūmiai prasidėjo arba paūmėjo stazinis širdies nepakankamumas ir (arba) pirmą kartą sumažėjo širdies kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija. Skysčių susikaupimas gali būti skatinančiu veiksniu širdies nepakankamumo požymiams ir simptomams atsirasti. Rizikos veiksnių susirgti širdies liga turinčius ar ja sergančius pacientus reikia nuolat atidžiai stebėti.

Elektrokardiogramos tyrimai

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

Plaučių sutrikimai

Retai yra buvę pranešimų apie nežinomos etiologijos ūminę difuzinę infiltracinę plaučių ligą, pvz., pneumonitą, intersticinę pneumoniją, plaučių infiltraciją ir ūminį kvėpavimo sutrikimo sindromą (ŪKSS, angl. Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) bortezomibu gydomiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Kai kurie iš šių atvejų pasibaigė mirtimi. Prieš pradedant gydymą bortezomibu, rekomenduojama atlikti krūtinės ląstos rentgenogramą, kad pagal ją būtų galima nustatyti galimus plaučių pakitimus, atsiradusius po gydymo.

Atsiradus naujiems ar pasunkėjus jau esamiems plaučių klinikiniais simptomams (pvz., kosulys, dusulys), reikia nedelsiant atlikti paciento ištyrimą ir tinkamai gydyti. Prieš tęsiant gydymą bortezomibu, reikia įvertinti galimos naudos ir rizikos santykį.

Klinikiniame tyrime dėl recidyvuojančios ūminės mielogeninės leukemijos pradėjus gydymą didelės dozės citarabino (2 g/m² per parą) 24 valandų trukmės nenutrūkstama infuzija kartu su daunorubicinu ir bortezomibu, du pacientai (iš 2) ankstyvoje gydymo stadijoje mirė dėl ŪKSS ir tyrimas buvo nutrauktas. Dėl to šis specifinis skyrimo būdas kartu su didele citarabino doze (2 g/m² per parą) 24 valandų trukmės nenutrūkstama infuzija nerekomenduojamas.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Daugine mieloma sergantiems pacientams dažnai būna inkstų komplikacijų. Pacientus, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu, 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 bortezomibo dozėmis ir atidžiai stebėti, ar jiems nepasireiškia toksinis poveikis (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Kepenų reakcijos

Retais atvejais buvo pranešama apie atsiradusį kepenų nepakankamumą pacientams, kurie kartu vartojo bortezomibą ir kitus vaistinius preparatus ir kurių sveikatos būklė buvo sunki. Buvo pranešimų ir 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 lizės sindromas

Bortezomibas yra citotoksinis vaistas ir gali greitai sunaikinti piktybines plazmines ląsteles ir MLL ląsteles, dėl to gali atsirasti naviko lizės sindromo komplikacijų. Naviko lizės sindromo rizikos grupei priklauso pacientai, kuriems prieš gydymą navikas buvo labai išvesęs. Šiuos pacientus būtina atidžiai stebėti ir taikyti tinkamas atsargumo priemonės.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai

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

Reikia įsitikinti, kad geriamuosius hipoglikeminius vaistus vartojančių pacientų kepenų funkcija yra normali. Tokius pacientus reikia gydyti atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Reakcijos, kurios gali būti susijusios su imuniniais kompleksais

Galimai su imuniniais kompleksais susijusios reakcijos, tokios kaip seruminės ligos tipo reakcija, poliartritas su bėrimu ir proliferacinis glomerulonefritas, pasitaikė nedažnai. Jeigu pasireiškia sunkios reakcijos, gydymas bortezomibu turi būti nutrauktas.

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 (7 %), nesitikima, kad CYP2D6 fenotipas, kai paciento organizme jo metabolinis aktyvumas silpnas, veiktų bendrą bortezomibo pasiskirstymą.

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimas, kuriuo buvo įvertintas stipraus CYP3A4 inhibitoriaus ketokonazolo poveikis bortezomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetikai, parodė vidutinės bortezomibo AUC padidėjimą 35 % (PI90 % [1,032–1,772]), remiantis 12 pacientų duomenimis.

Todėl pacientus, kuriems bortezomibas yra skiriamas kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., ketokonazolu, ritonaviru), reikia atidžiai stebėti.

Vaistinių preparatų sąveikos tyrime, kuriame buvo vertinamas stipraus CYP2C19 inhibitoriaus omeprazolo poveikis bortezomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetikai, remiantis 17 pacientų duomenimis, reikšmingo poveikio bortezomibo farmakokinetiniams rodikliams nebuvo.

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

Tame pačiame vaistinių preparatų sąveikos tyrime vertinant silpnesnio CYP3A4 induktoriaus deksametazono poveikį bortezomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetikai, remiantis 7 pacientų duomenimis, reikšmingo poveikio bortezomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetiniams rodikliams nebuvo.

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimas, kuriame buvo vertinamas melfalano ir prednizono poveikis bortezomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetikai, parodė vidutinį bortezomibo AUC padidėjimą 17 %, remiantis 21 paciento duomenimis. Nemanoma, kad tai kliniškai svarbu.

Klinikinių tyrimų metu diabetu sergantiems pacientams, kurie vartojo geriamuosius hipoglikeminius vaistus, nedažnai ir dažnai pasireiškė hipoglikemija ir hiperglikemija. Todėl gali tekti atidžiai stebėti geriamuosius preparatus nuo diabeto vartojančių pacientų, gydomų bortezomibu, gliukozės koncentraciją kraujyje ir prireikus koreguoti vaistinių preparatų nuo diabeto 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. Teratogeninio bortezomibo poveikio galimybė nebuvo pakankamai ištirta.

Neklinikinių tyrimų duomenimis, bortezomibas neveikė žiurkių ir triušių embriono ir vaisiaus vystymosi, kai patelėms buvo skiriama didžiausia toleruojama dozė. Tyrimų su gyvūnais bortezomibo įtakai jauniklių atsivedimui ir jų vystymuisi ištirti neatlikta (žr. 5.3 skyrių). Bortezomibo nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti bortezomibu. Bortezomibą vartojančią nėščią moterį ar moterį, pastojusią vartojant šį vaistinį preparatą, būtina informuoti apie galimą žalą vaisiui.

Talidomidas yra žinoma teratogeninė veiklioji medžiaga, žmogui sukelianti sunkius gyvybei pavojingus apsigimimus. Talidomido negalima vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, nebent vykdomos visos talidomido nėštumo prevencijos programos sąlygos. Bortezomibą kartu su talidomidu vartojančios pacientės turi laikytis talidomido nėštumo prevencijos programos reikalavimų. Daugiau informacijos žr. talidomido preparato charakteristikų santraukoje.

Žindymas

Nežinoma, ar bortezomibas išsiskiria į motinos pieną. Dėl galimos sunkios nepageidaujamos reakcijos žindomiems vaikams gydymo bortezomibu metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Vaisingumo tyrimų su bortezomibu 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

Bortezomibas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali veikti vidutiniškai. Bortezomibas labai dažnai gali sukelti nuovargį, dažnai svaigulį, nedažnai sinkopę ir dažnai ortostatinę (nuo padėties priklausomą) hipotenziją ar neryškų matymą. Todėl pacientai privalo būti atsargūs vairuodami ar valdydami mechanizmus, 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 lizės sindromą, plautinę hipertenziją, užpakalinės laikinos encefalopatijos sindromą, ūminius difuzinius infiltracinius plaučių sutrikimus. Retais atvejais pasireiškė autonominė neuropatija. Gydymo bortezomibu metu dažniausiai buvo pranešta apie tokias nepageidaujamas reakcijas: pykinimą, viduriavimą, vidurių užkietėjimą, vėmimą, nuovargį, karščiavimą, trombocitopeniją, anemiją, neutropeniją, periferinę neuropatiją (įskaitant sensorinę), galvos skausmą, parestziją, apetito sumažėjimą, dusulį, išbėrimą, juostinę pūslelinę ir mialgiją.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Dauginė mieloma

7 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos turėjo tyrėjų nurodytą mažiausiai galimą ar tikėtiną priežastinį ryšį su bortezomibo vartojimu. Šios nepageidaujamos reakcijos pagrįstos integruotais duomenimis apie 5 476 pacientus, iš kurių 3 996 buvo gydyti bortezomibo 1,3 mg/m² doze, ir išvardytos 7 lentelėje.

Bortezomibas buvo skirtas iš viso 3 974 pacientams dauginei mielomai gydyti.

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų išvardytos toliau pagal organų sistemų klases ir dažnį. Dažniai apibūdinami taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis nurodomas mažėjančio sunkumo tvarka. 7 lentelė parengta naudojant MedDRA žodyno 14.1 versiją. Taip pat įtrauktos po vaistinio preparato patekimo į rinką užregistruotos nepageidaujamos reakcijos, kurių nebuvo pastebėta klinikinių tyrimų metu.

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

Organų sistemos klasės	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Dažni	Juostinė pūslelinė (įskaitant diseminuotą ir akių), plaučių uždegimas*, paprastoji pūslelinė*, grybelinė infekcija*
	Nedažni	Infekcija*, bakterinės infekcijos*, virusinės infekcijos*, sepsis (įskaitant sepsinį šoką)*, bronchopneumonija, pūslelinės viruso infekcija*, pūslelinės viruso sukeltas meningoencefalitas [#] , bakteriemija (įskaitant stafilokokinę), miežis, gripas, celiulitas, su prietaisu

Organų sistemos klasės	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
		susijusi infekcija, odos infekcija*, ausies infekcija*, stafilokokinė infekcija*, danties infekcija*
	Reti	Meningitas (įskaitant bakterinį), Epšteino-Baro viruso infekcija, lyties organų pūslelinė, tonzilitas, mastoiditas, povirusinis nuovargio sindromas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Reti	Piktybinis navikas, plazmocitinė leukemija, inkstų ląstelių vėžys, darinys, grybiškoji granuloma, gerybinis navikas*
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažni	Trombocitopenija*, neutropenija*, anemija*
	Dažni	Leukopenija*, limfopenija*
	Nedažni	Pancitopenija*, febrilinė neutropenija, koaguliopatija*, leukocitozė*, limfadenopatija, hemolizinė anemija [#]
	Reti	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	Nedažni	Angioneurozinė edema [#] , padidėjęs jautrumas*
	Reti	Anafilaksinis šokas, amiloidozė, imuninių kompleksų sukelta III tipo reakcija
Endokrininiai sutrikimai	Nedažni	Kušingo sindromas*, hipertirozė*, neatitinkanti antidiurezinio hormono sekrecija
	Reti	Hipotiroidizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažni	Sumažėjęs apetitas
	Dažni	Dehidratacija, hipokalemija*, hiponatremija*, nenormali gliukozės koncentracija kraujyje*, hipokalcemija*, fermentų sutrikimas*
	Nedažni	Naviko lizės sindromas, augimo sulėtėjimas*, hipomagnezemija*, hipofosfatemija*, hiperkalemija*, hiperkalcemija*, hipernatremija*, nenormali šlapimo rūgšties koncentracija*, cukrinis diabetas*, skysčių susilaikymas
	Reti	Hipermagnezemija*, acidozė, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas*, skysčių persikaupimas, hipochloremija*, hipovolemija, hiperchloremija*, hiperfosfatemija*, metabolinis sutrikimas, B grupės vitaminų sudėtinė stoka, vitamino B12 stoka, podagra, padidėjęs apetitas, alkoholio netoleravimas
Psichikos sutrikimai	Dažni	Nuotaikos sutrikimai ir sutrikdymai*, nerimo sutrikimas*, miego sutrikimai ir sutrikdymai*
	Nedažni	Psichikos sutrikimas*, haliucinacijos*, psichozinis sutrikimas*, sumišimas*, neramumas
	Reti	Mintys apie savižudybę*, adaptacijos sutrikimas, delyras, sumažėjęs lytinis potraukis
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni	Neuropatijos*, periferinė sensorinė neuropatija, sutrikęs jutimas*, neuralgija*
	Dažni	Motorinė neuropatija, sąmonės netekimas (įskaitant apalpimą), galvos svaigimas*, skonio pojūčio sutrikimas*, letargija, galvos skausmas*
	Nedažni	Tremoras, periferinė sensomotorinė neuropatija, diskinezija*, su smegenėlėmis susiję koordinacijos ir pusiausvyros sutrikimai*, atminties netekimas (išskyrus

Organų sistemos klasės	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
		demencija)*, encefalopatija*, užpakalinės laikinos encefalopatijos sindromas#, neurotoksiškumas, priepuoliai*, poherpetinė neuralgija, kalbos sutrikimas*, neramių kojų sindromas, migrena, išialgija, dėmesio sutrikimas, nenormalūs refleksai*, uoslės iškrypimas
	Reti	Kraujavimas į smegenis*, intrakranijinis kraujavimas (įskaitant subarachnoidinį)*, smegenų edema, praeinantysis smegenų išemijos priepuolis, koma, autonominės nervų sistemos pusiausvyros sutrikimas, autonominė neuropatija, galvos 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 sutrikimas (NK), radikulitas, seilėtekis, hipotonija, Gijeno-Bare (<i>Guillain-Barré</i>) sindromas#, demielinizuojanti polineuropatija#
Akių sutrikimai	Dažni	Akies patinimas*, regėjimo sutrikimas*, konjunktyvitas*
	Nedažni	Akies kraujosruva*, akies voko infekcija*, chalazionas#, blefaritas#, akies uždegimas*, dvejinimasis (diplopija), sausa akis*, akies sudirginimas*, akies skausmas, sustiprėjęs ašarojimas, išskyros iš akies
	Reti	Ragenos pažeidimas*, išverstakumas, retinitas, skotoma, akies (įskaitant akies voko) sutrikimas (NK), įgytas dakrioadenitas, fotofobija, fotopsija, regos nervo neuropatija#, įvairaus laipsnio regėjimo pažeidimas (iki aklumo)*
Ausų ir labirintų sutrikimai	Dažni	Galvos svaigimas (vertigo)*
	Nedažni	Klausos sutrikimas (įskaitant ūžesius)*, pažeista klausla (iki apkurtimo ir įskaitant kurtumą), ausies diskomfortas*
	Reti	Kraujavimas iš ausies, vestibulinis neuronitas, ausies sutrikimas (NK)
Širdies sutrikimai	Nedažni	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
	Reti	Prieširdžių plazdėjimas, miokardo infarktas*, atrioventrikulinė blokada*, širdies ir kraujagyslių sutrikimas (įskaitant kardiogeninį šoką), Torsade de pointes (širdies ritmo sutrikimas), nestabili krūtinės angina, širdies vožtuvų sutrikimai*, vainikinės arterijos kraujotakos nepakankamumas, sinusinio ritmo išnykimas
Kraujagyslių sutrikimai	Dažni	Hipotenzija*, ortostatinė hipotenzija, hipertenzija*
	Nedažni	Smegenų kraujagyslių sutrikimas#, giliųjų venų trombozė*, kraujavimas (hemoragija)*, tromboflebitas (įskaitant paviršinį), kraujotakos kolapsas (įskaitant hipovoleminį šoką), flebitas, veido ir kaklo paraudimas*, hematoma (įskaitant perirenalinę)*, prasta periferinė kraujotaka*, vaskulitas, hiperemija (įskaitant akių)*

Organų sistemos klasės	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
	Reti	Periferinė embolija, limfedema, blyškumas, eritromelalgija, kraujagyslių išsiplėtimas, venos spalvos pokyčiai, venų nepakankamumas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažni	Dusulys*, kraujavimas iš nosies, viršutinių ar apatinių kvėpavimo takų infekcija*, kosulys*
	Nedažni	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
	Reti	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 sausumas, padidėjusi sekrecija viršutiniuose kvėpavimo takuose, gerklės dirginimas, viršutinių kvėpavimo takų kosulio sindromas
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni	Pykinimo ir vėmimo simptomai*, viduriavimas*, vidurių užkietėjimas
	Dažni	Kraujavimas iš virškinimo trakto (įskaitant gleivinę)*, dispepsija, stomatitas*, pilvo išpūtimas, burnos ir ryklės skausmas*, pilvo skausmas (įskaitant virškinimo trakto ir blužnies skausmą)*, burnos sutrikimas*, meteorizmas
	Nedažni	Pankreatitas (įskaitant lėtinį)*, vėmimas krauju, lūpos patinimas*, virškinimo trakto obstrukcija (įskaitant plonosios žarnos nepraeinamumą, žarnų nepraeinamumą)*, pilvo diskomfortas, burnos išopėjimas*, enteritas*, gastritas*, kraujavimas iš dantenų, gastroezofaginio reflukso liga*, kolitas (įskaitant C. difficile sukeltą kolitą)*, išeminis kolitas#, virškinimo trakto uždegimas*, disfagija, dirgliosios žarnos sindromas, virškinimo trakto sutrikimas (NK), liežuvio apnašos, virškinimo trakto motorikos sutrikimas*, seilių liaukos sutrikimas*
	Reti	Ūminis pankreatitas, peritonitas*, liežuvio edema*, ascitas, ezofagitas, cheilitas, išmatų nelaikymas, išangės rauko atonija, fekaloma*, virškinimo trakto išopėjimas ir prakiurimas*, dantenų hipertrofija, gaubtinės žarnos išsiplėtimas, išskyros iš tiesiosios žarnos, burnos ir ryklės pūslės*, lūpos skausmas, periodontitas, išangės įplėša, tuštinimosi pokyčiai, proktalgija, nenormalios išmatos
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai	Dažni	Kepenų fermentų pakitimai*
	Nedažni	Toksinis poveikis kepenims (įskaitant kepenų sutrikimą), hepatitas*, cholestazė
	Reti	Kepenų nepakankamumas, hepatomegalija, Bado-Chiari sindromas, citomegalovirusų sukeltas hepatitas, kraujavimas į kepenis, tulžies pūslės akmenligė
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažni	Išbėrimas*, niežulys*, eritema, sausa oda
	Nedažni	Daugiaformė eritema, dilgėlinė, ūminė febrilinė

Organų sistemos klasės	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
		neutrofilinė dermatozė, toksinis odos išbėrimas, toksinė epidermio nekrolizė [#] , Stivenso-Džonsono sindromas [#] , dermatitas*, plaukų pažeidimas*, petechijos, ekchimozė, odos pažeidimas, purpura, odos gumbas*, žvynelinė, hiperhidrozė, naktinis prakaitavimas, pragulų opos [#] , spuogai*, pūslė*, pigmentacijos sutrikimas*
	Reti	Odos reakcija, Jessnerio limfocitinė infiltracija, delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, poodinis kraujavimas, marmuruota oda (Livedo reticularis), odos sukietėjimas, papulė, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, seborėja, šaltas prakaitas, odos sutrikimas (NK), eritrozė, odos opa, nagų sutrikimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažni	Raumenų ir kaulų skausmas*
	Dažni	Raumenų spazmai*, galūnės skausmas, raumenų silpnumas
	Nedažni	Raumenų trūkčiojimas, sąnarių patinimas, artritas*, sąnarių sustingimas, miopatijos*, sunkumo pojūtis
	Reti	Rabdomiolizė, smilkininio apatinio žandikaulio sąnario sindromas, fistulė, skysčio kaupimasis sąnaryje, žandikaulio skausmas, kaulų sutrikimas, griaučių, raumenų ir jungiamojo audinio infekcinės ligos bei uždegimas*, sinovijinė cista
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažni	Inkstų funkcijos sutrikimas*
	Nedažni	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
	Reti	Šlapimo pūslės dirginimas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažni	Kraujavimas iš makšties, lyties organų skausmas*, erekcijos sutrikimas
	Reti	Sėklidžių sutrikimas*, prostatitas, krūties sutrikimas moterims, antiseklidžio skausmingumas, epididimitas, mažojo dubens skausmas, vulvos išopėjimas
Įgimtos, šeiminės ir genetinės ligos	Reti	Aplazija, virškinimo trakto vystymosi yda, ichtiozė
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	Karščiavimas*, nuovargis, astenija
	Dažni	Edema (įskaitant periferinę), drebulys, skausmas*, bendras negalavimas*
	Nedažni	Bendrasis fizinės sveikatos būklės pablogėjimas*, veido edema*, injekcijos vietos reakcija*, gleivinės sutrikimas*, krūtinės skausmas, eisenos sutrikimas, šalčio pojūtis, ekstravazacija*, su kateterio naudojimu susijusi komplikacija*, troškulio pokytis*, diskomforto pojūtis krūtinėje, kūno temperatūros pokyčio jutimas, injekcijos vietos skausmas*
	Reti	Mirtis (įskaitant staigią), daugelio organų nepakankamumas, kraujosruva injekcijos vietoje*, išvarža (įskaitant diafragminę)*, sutrikęs gijimas*, uždegimas, flebitas injekcijos vietoje*, skausmingumas, opa, dirglumas, nekardialinis krūtinės skausmas,

Organų sistemos klasės	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
		kateterio vietos skausmas, svetimkūnio pojūtis
Tyrimai	Dažni	Sumažėjęs kūno svoris
	Nedažni	Hiperbilirubinemija*, nenormalūs baltymų analizės rodmenys*, padidėjęs kūno svoris, nenormalus kraujo tyrimas*, padidėjęs C reaktyviojo baltymo kiekis
	Reti	Nenormalūs dujų kraujyje rodmenys*, nenormalus radinys elektrokardiogramoje (įskaitant QT intervalo pailgėjimą)*, nenormalus tarptautinis normalizuotas santykis*, sumažėjęs skrandžio pH, padidėjusi trombocitų agregacija, padidėjusi troponino I koncentracija, virusų atpažinimas ir serologija*, nenormalūs šlapimo tyrimo duomenys*
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Nedažni	Pargriuvimas, sumušimas
	Reti	Transfuzijos reakcija, lūžiai*, sustingimas*, veido pažeidimas, sąnario pažeidimas*, nudegimai, įplyšimas, su procedūra susijęs skausmas, radiaciniai pažeidimai*
Chirurginės ir terapinės procedūros	Reti	Makrofagų aktyvacija

NK – neklasifikuojama kitaip

* Daugiau kaip vienos pageidautinos sąvokos pagal MedDRA grupavimas

Nepageidaujama reakcija, nepriklausomai nuo indikacijos, užregistruota po vaistinio preparato pateikimo į rinką

Mantijos ląstelių limfoma (MLL)

Bortezomibo saugumo duomenys 240 MLL sirgusių pacientų, gydytų bortezomibo 1,3 mg/m² doze kartu su rituksimabu, ciklofosfamidų, doksorubicinu ir prednizonu (BzmbR-CAP), palyginti su 242 pacientų, gydytų rituksimabu, ciklofosfamidų, doksorubicinu, vinkristinu ir prednizonu [R-CHOP], santykinai atitiko duomenis, nustatytus daugine mieloma sergantiems pacientams, o pagrindiniai skirtumai yra aprašyti toliau. Papildomos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, nustatytos kaip susijusios su kombinuotu gydymu (BzmbR-CAP), buvo hepatito B infekcija (< 1 %) ir miokardo išemija (1,3 %). Panašus šių reiškinų dažnis abiejose gydymo grupėse parodė, kad šių nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą 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 BzmbR-CAP grupėje ir turinčios bent galimą arba tikėtiną ryšį su BzmbR-CAP grupėje vartojamais vaistiniais preparatais, išvardytos toliau 8 lentelėje. Be to, įtrauktos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, kurios buvo nustatytos BzmbR-CAP grupėje ir, tyrėjo nuomone, turėjo bent jau galimą arba tikėtiną ryšį su bortezomibu, remiantis istoriniais dauginės mielomos tyrimų duomenimis.

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą išvardytos toliau pagal organų sistemų klases ir dažnį. Dažniai apibūdinami taip: 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 įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis nurodomas mažėjančio sunkumo tvarka. 8 lentelė parengta naudojant MedDRA žodyno 16 versiją.

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

Organų sistemos klasės	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
------------------------	--------	-------------------------

Organų sistemos klasės	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažni	Plaučių uždegimas*
	Dažni	Sepsis (įskaitant sepsinį šoką)*, juostinė pūslelinė (įskaitant diseminuotą ir akių), pūslelinės viruso infekcija*, bakterinės infekcijos*, viršutinių ar apatinių kvėpavimo takų infekcija*, grybelinė infekcija*, paprastoji pūslelinė*
	Nedažni	Hepatitis B, infekcija*, bronchopneumonija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažni	Trombocitopenija*, febrilinė neutropenija, neutropenija*, leukopenija*, anemija*, limfopenija*
	Nedažni	Pancitopenija*
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažni	Padidėjęs jautrumas*
	Nedažni	Anafilaksinė reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažni	Sumažėjęs apetitas
	Dažni	Hipokalemija*, pakitusi gliukozės koncentracija kraujyje*, hiponatremija*, cukrinis diabetas*, skysčių susilaikymas
	Nedažni	Naviko lizės 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, galvos svaigimas*, skonio pojūčio sutrikimas*, autonominė neuropatija
	Nedažni	Autonominės nervų sistemos pusiausvyros sutrikimas
Akių sutrikimai	Dažni	Regėjimo sutrikimas*
Ausų ir labirintų sutrikimai	Dažni	Klausos sutrikimas (įskaitant spengimą ausyse)*
	Nedažni	Galvos sukimasis (vertigo)*, pažeista klausa (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 distreso sindromas, plaučių embolija, pneumonitas, plautinė hipertenzija, plaučių edema (įskaitant ūminę)
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni	Pykinimo ir vėmimo simptomai*, viduriavimas*, stomatitas*, vidurių užkietėjimas
	Dažni	Kraujavimas iš virškinimo trakto (įskaitant gleivines)*, 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 sutrikimas*
	Nedažni	Kolitas (įskaitant C. difficile sukeltą kolitą)*
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažni	Toksinis poveikis kepenims (įskaitant kepenų sutrikimą)
	Nedažni	Kepenų nepakankamumas
Odos ir poodinio audinio	Labai dažni	Plaukų pažeidimas*

Organų sistemos klasės	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
sutrikimai	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

Atskirų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Juostinės pūslelinės viruso reaktyvacija

Dauginė mieloma

Profilaktiškai vartojami antivirusiniai vaistiniai preparatai buvo skiriami 26 % pacientų Bzmb + M + P grupėje. Juostinė pūslelinė pasireiškė 17 % Bzmb + 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

Antivirusinė profilaktika buvo skirta 137 iš 240 pacientų (57 %) BzmbR-CAP grupėje. Juostinė pūslelinė BzmbR-CAP pacientų grupėje pasireiškė 10,7 % dažnumu pacientams, kuriems nebuvo taikyta antivirusinė profilaktika, palyginti su 3,6 % pacientų, kuriems buvo taikyta antivirusinė profilaktika (žr. 4.4 skyrių).

Hepatito B viruso (HBV) reaktyvacija ir infekcija

Mantijos ląstelių limfoma

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

Periferinė neuropatija, gydant pagal kombinuoto gydymo schemą

Dauginė mieloma

Tyrimų, kuriuose bortezomibas buvo skirtas indukciniam gydymui kartu su deksametazonu (tyrimas IFM-2005-01) ir deksametazonu bei talidomidu (tyrimas MMY-3010), duomenimis pagrįstas periferinės neuropatijos, gydant pagal kombinuoto gydymo schemas, dažnis yra nurodytas lentelėje toliau.

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

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N = 239)	BzmbDx (N = 239)	TDx (N = 126)	BzmbTDx (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; BzmbDx – bortezomibas, deksametazonas; TDx – talidomidas, deksametazonas; BzmbTDx – bortezomibas, talidomidas, deksametazonas; PN – periferinė neuropatija.

Pastaba: periferinė neuropatija apima pasirinktines sąvokas: periferinė neuropatija, periferinė motorinė neuropatija, periferinėsensorinė neuropatija ir polineuropatija.

Mantijos ląstelių limfoma

Tyrimo LYM-3002 metu, kai bortezomibas buvo skirtas vartoti kartu su rituksimabu, ciklofosfamidų, doksorubicinu ir prednizonu (R-CAP), nustatytas periferinės neuropatijos dažnis gydant pagal kombinuoto gydymo schemas nurodytas toliau esančioje lentelėje.

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

	BzmbR-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

BzmbR-CAP – bortezomibas, rituksimabas, ciklofosfamidai, doksorubicinas ir prednizonas; R-CHOP – rituksimabas, ciklofosfamidai, doksorubicinas, vinkristinas ir prednizonas; PN – periferinė neuropatija.

Periferinė neuropatija apima pasirinktines sąvokas: periferinė neuropatija, periferinėmotorinė neuropatija ir periferinė sensomotorinė neuropatija.

Senyvi pacientai, sergantys MLL

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

Pastebimi bortezomibo, vartojamo kaip vienintelio gydomojo preparato, saugumo savybių skirtumai, lyginant vartojamą po oda preparatą su leidžiamu į veną

III fazės klinikinio tyrimo metu pacientams, kuriems bortezomibas buvo skiriamas po oda, palyginus su leidžiamu į veną, bendras gydymo metu atsiradusių 3 ar didesnio toksiškumo laipsnio nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo 13 % mažesnis, o bortezomibo vartojimo nutraukimo dažnis buvo 5 % mažesnis. Bendras viduriavimo, virškinimo trakto ir pilvo skausmo, asteninių būklių, viršutinių kvėpavimo takų infekcijų ir periferinių neuropatijų dažnis vartojimo po oda grupėje buvo 12-15 % mažesnis nei švirkštimo į veną grupėje. Be to, 3 ar didesnio laipsnio periferinių neuropatijų dažnis buvo 10 % mažesnis, o gydymo nutraukimo dėl periferinių neuropatijų dažnis buvo 8 % mažesnis vartojimo po oda grupėje, palyginus su švirkštimo į veną grupe.

Šešiams procentams pacientų pasireiškė vietinė nepageidaujama reakcija į preparato leidimą po oda, daugiausia paraudimas. Laiko, per kurį reakcijos praėjo, mediana buvo 6 dienos, dviem pacientams reikėjo keisti dozę. Dviem (1 %) pacientams pasireiškė sunkios reakcijos: 1 atveju tai buvo niežulys ir 1 – paraudimas.

Gydymo metu įvykusios mirties dažnis buvo 5 % vartojimo po oda grupėje ir 7 % leidžiamo į veną preparato grupėje. Mirties dėl progresuojančios ligos dažnis buvo 18 % vartojimo po oda grupėje ir 9 % leidžiamo į veną preparato grupėje.

Pakartotinis pacientų, kuriems pasireiškė dauginės mielomos atkrytis, gydymas

Tyrimo, kuriame bortezomibu pakartotinai buvo gydyti 130 pacientų, kuriems buvo diagnozuota atsinaujinusi dauginė mieloma ir anksčiau buvo pasireiškęs bent dalinis atsakas gydant pagal schemą, apimančią bortezomibą, duomenimis, dažniausi visų sunkumo laipsnių nepageidaujami reiškiniai, pasireiškę ne mažiau kaip 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

Daugiau kaip dvigubai didesnę už rekomenduojamą vaistinio preparato dozę pavartojusiems pacientams staiga pasireiškė simptominė hipotenzija ir trombocitopenija, pasibaigusios mirtimi. Apie ikiklinikinius kardiovaskulinio saugumo farmakologijos tyrimus žr. 5.3 skyriuje.

Perdozavimo atveju specifinio bortezomibo priešnuodžio nėra. Perdozavus turi būti stebimi pagrindiniai paciento gyvybiniai požymiai ir taikomas atitinkamas palaikomasis gydymas, siekiant palaikyti normalų kraujospūdį (skiriant skysčius, kraujospūdį didinančius preparatus ir (ar) širdies raumens susitraukimą stiprinančius medikamentus) ir kūno temperatūrą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: antinavikiniai vaistai, kiti antinavikiniai vaistai, ATC kodas: L01XG01.

Veikimo mechanizmas

Bortezomibas yra proteosomos inhibitorius. Jis specifiskai sukurtas tam, kad slopintų žinduolių ląstelių 26S proteosomos aktyvumą, panašų į chimotripsino. 26S proteosoma yra didelis baltymo kompleksas, kuris suardo ubikvitinu modifikuotus baltymus. Ubikvitino ir 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 μM koncentracijai bortezomibas neslopina nė vieno iš daugelio įvairių kitų tikrintų receptorių bei proteazių ir yra daugiau kaip 1 500 kartų selektyvesnis proteosomai negu kitam iš eilės pagal selektyvumą jo veikiamam fermentui. Proteosomos slopinimo kinetika buvo tirama *in vitro*. Nustatyta, kad bortezomibo disociacijos nuo proteosomos pusperiodis ($t_{1/2}$) yra 20 min. Tai rodo, kad bortezomibo sukeltas proteosomos slopinimas yra grįžtamojo pobūdžio.

Bortezomibo skatinama proteosomos inhibicija vėžines ląsteles veikia įvairiais būdais, vienas, bet ne vienintelis iš jų – reguliacinių baltymų, kontroliuojančių ląstelės ciklo seką 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 tumorogenezės aspektų, tarp jų ląstelės dauginimuisi ir išlikimui, angiogenezei, ląstelių tarpusavio sąveikai ir metastazavimuisi. Sergant mieloma, bortezomibas veikia mielominių ląstelių gebėjimą sąveikauti su kaulų čiulpu mikroaplinka.

Eksperimentais nustatyta, kad bortezomibas sukelia citotoksinį poveikį įvairių tipų vėžinėms ląstelėms ir kad vėžinės ląstelės būna daug jautresnės proapoptoziniam proteosomos inhibitorių poveikiui nei normalios ląstelės. Bortezomibas *in vivo* slopina įvairių ikiklinikinių naviko modelių, tarp jų ir dauginės mielomos, naviko augimą.

Tyrimų *in vitro*, *ex-vivo* ir modelių su gyvūnais duomenys rodo, kad bortezomibas didina osteoblastų diferenciaciją bei aktyvumą ir slopina osteoklastų funkciją. Toks poveikis pasireiškė daugine mieloma su labai išplitusia 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) atvirasis klinikinis tyrimas (MMY-3002 VISTA), kuriame dalyvavo 682 pacientai, siekiant nustatyti, ar vartojant bortezomibą (1,3 mg/m², leidžiamą į veną) kartu su melfalanu (9 mg/m²) ir prednizonu (60 mg/m²) pailgėja laikas iki ligos progresavimo (LIP), palyginti su melfalano (9 mg/m²) ir prednizono (60 mg/m²) poveikiu pacientams, negydytiems nuo daugdauginės mielomos. Gydytas buvo taikomas daugiausia 9 ciklus (maždaug 54 savaites) ir buvo anksti nutrauktas dėl ligos progresavimo arba nepageidaujamo toksinio poveikio. Tyrime dalyvavusių pacientų amžiaus mediana buvo 71 metai, 50 % iš jų buvo vyrai, 88 % – europidai, o jų medianinis funkcinės būklės Karnofsky indeksas buvo 80. Pacientai sirgo IgG, IgA arba lengvųjų grandinių mieloma 63 %, 25 % ir 8 % atvejų, medianinis hemoglobino kiekis buvo 105 g/l ir medianinis trombocitų kiekis – 221,5 x 10⁹/l. Pacientų, kurių kreatinino klirensas ≤ 30 ml/min., santykis grupėse buvo panašus (3 % kiekvienoje grupėje).

Iš anksto suplanuotos tarpinės duomenų analizės metu buvo nustatyta, kad pagrindinis tyrimo vertinimo kriterijus (laikas iki ligos progresavimo) yra pasiektas, ir pacientams, vartojusiems M + P, buvo pasiūlyta gydytis Bzmb + M + P. Stebėjimo trukmės mediana buvo 16,3 mėnesio. Galutiniai duomenys apie išgyvenamumą yra pagrįsti 60,1 mėnesio stebėjimo trukmės medianos duomenimis. Bzmb + M + P gydymo grupėje buvo nustatyta statistiškai reikšmingai ilgesnė bendra gyvenimo trukmė (RS = 0,695, p = 0,00043), nepaisant tolesnio gydymo, įskaitant gydymo schemas, kurių pagrindą sudarė bortezomibas. Bzmb + M + P gydymo grupėje bendros gyvenimo trukmės 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, galutinai atnaujinus bendros gyvenimo trukmės duomenis

Veiksmingumo kriterijus	Bzmb + M + P n = 344	M + P n = 338
Laikas iki ligos progresavimo		
Atvejų skaičius (%)	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	
Laikas iki ligos progresavimo		
Atvejų skaičius (%)	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	
Bendra gyvenimo trukmė*		
Atvejų skaičius (mirtys) 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)

Veiksmingumo kriterijus	Bzmb + M + P n = 344	M + P n = 338
Rizikos santykis ^b (95 % PI)	0,695 (0,567, 0,852)	
p reikšmė ^c	0,00043	
Atsako dažnis Populiacijos ^e n = 668	n = 337	n = 331
VR ^f skaičius (%)	102 (30)	12 (4)
DA ^f skaičius (%)	136 (40)	103 (31)
nVR skaičius (%)	5 (1)	0
VR + DA ^f skaičius (%)	238 (71)	115 (35)
p reikšmė ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Serumo M baltymo sumažėjimas Populiacija ^g n = 667	n = 336	n = 331
>= 90 % n (%)	151 (45)	34 (10)
Laikas iki pirmojo atsako VR + DA grupėje		
Mediana	1,4 mėn.	4,2 mėn.
Atsako trukmės mediana^a		
VR ^f	24,0 mėn.	12,8 mėn.
VR + DA ^f	19,9 mėn.	13,1 mėn.
Laikas iki kito gydymo Atvejų skaičius (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediana ^a (95 % PI)	27,0 mėn. (24,7, 31,1)	19,2 mėn. (17,0, 21,0)
Rizikos santykis ^b (95 % PI)	0,557 (0,462, 0,671)	
p reikšmė ^c	< 0,000001	

^a Įvertinta Kaplan- Meier metodu.

^b Rizikos santykis įvertintas, remiantis Cox proporcinė rizikos analize, pritaikyta stratifikavimo faktoriams: beta-2 mikroglobulinui, albuminui ir regionui. Rizikos santykis, mažesnis nei 1, rodo Bzmb + M + P pranašumą.

^c Nominali p reikšmė paremta stratifikuotos logaritminio rango analizės kriterijumi, pritaikytu stratifikavimo faktoriams: beta-2 mikroglobulinui, albuminui ir regionui.

^d Atsako dažnio p reikšmė (VR + DA) pagal Cochran Mantel-Haenszel či kvadrato kriterijų, pritaikytą stratifikavimo faktoriams

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

^f VR – visiška remisija; DA – dalinis atsakas. EBMT kriterijai.

^g Visi atsitiktinių imčių būdu atrinkti pacientai, sergantys sekretuojančia liga.

* Duomenys apie išgyvenamumą atnaujinti remiantis 60,1 mėnesio stebėjimo trukmės medianos duomenimis.

mėn. – mėnesiai.

PI – pasikliautinis intervalas

Pacientai, kuriems tinka kamieninių ląstelių transplantacija

Siekiant parodyti bortezomibo saugumą ir veiksmingumą, skiriant kombinuotą gydymą dviem ar trimis vaistiniais preparatais su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais indukciniam gydymui prieš kamieninių ląstelių transplantaciją pacientams, sergantiems anksčiau negydyta dauginine mieloma, atlikti du atsitiktinių imčių atvirieji daugiacentriai III fazės tyrimai (IFM-2005-01, MMY-3010).

Tyrimė IFM-2005-01 bortezomibas, vartojamas kartu su deksametazonu [BzmbDx, n = 240], buvo palygintas su gydymu vinkristinu, doksorubicinu ir deksametazonu [VDDx, n = 242]. BzmbDx grupės pacientai buvo gydomi keturiais 21-os dienos ciklais, per kiekvieną ciklą jie vartojo bortezomibą (1,3 mg/m² į veną du kartus per savaitę 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis) ir geriamąjį

deksametazoną (40 mg per parą nuo 1-os iki 4-os dienos ir nuo 9-os iki 12-os dienos per 1 ir 2 gydymo ciklus ir nuo 1-os iki 4-os dienos per 3 ir 4 gydymo ciklus). Autologinės kamieninės ląstelės buvo persodintos atitinkamai 198 (82 %) ir 208 (87 %) VDDx ir BzmbDx grupių pacientams. Daugumai pacientų tai atlikta per vieną transplantavimo procedūrą. Pacientų demografinės ir ligos gydymo pradžios charakteristikos gydymo grupėse buvo panašios. Tyrime dalyvavusių pacientų amžiaus mediana buvo 57 metai, 55 % pacientų buvo vyriškosios lyties ir 48 % pacientų buvo nustatyta didelės rizikos citogenetika. Gydymo trukmės mediana buvo 13 savaičių VDDx grupėje ir 11 savaičių BzmbDx grupėje. Gydymo ciklų skaičiaus mediana abiejose grupėse buvo 4 ciklai. Pagrindinis veiksmingumo vertinimo kriterijus buvo atsako dažnis (VR + bVR) po indukcinio gydymo. Buvo pastebėtas statistiškai reikšmingas VR + bVR skirtumas gydymo bortezomibu kartu su deksametazonu grupės naudai. Antriniai veiksmingumo vertinimo kriterijai buvo atsako po transplantacijos dažnis (VR + bVR, VR + bVR + LGDA + DA), laikas iki ligos progresavimo ir bendra gyvenimo trukmė. Pagrindiniai veiksmingumo duomenys pateikti 12 lentelėje.

12 lentelė. IFM-2005-01 tyrimo veiksmingumo duomenys

Kriterijai	BzmbDx	VDDx	GS; 95 % PI; p reikšmė ^a
IFM-2005-01	N = 240 (ITT populiacija)	N = 242 (ITT populiacija)	
<i>AD (po indukcinio gydymo)</i> * VR + bVR VR + bVR + 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
<i>AD (po transplantacijos)^b</i> VR + bVR VR + bVR + 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; VR – visiška remisija; bVR – beveik visiška remisija; ITT (angl. intent to treat) – ketinamų gydyti pacientų populiacija; AD – atsako dažnis;

Bzmb – bortezomibas; BzmbDx – bortezomibas, deksametazonas; VDDx – vinkristinas, doksorubicinas, deksametazonas; LGDA – labai geras dalinis atsakas; DA – dalinis atsakas; GS – galimybių santykis.

* Pagrindinis kriterijus

^a Atsako dažnio GS, pagrįstas bendro galimybių santykio sluoksniuotųjų imčių lentelės Mantel-Haenszel apskaičiavimu; p reikšmės pagal Cochran-Mantel-Haenszel kriterijų.

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

Pastaba: GS > 1 rodo indukcinio gydymo, kurio sudėtyje yra Bzmb, pranašumą.

Tyrime MMY-3010 indukcinis gydymas bortezomibu kartu su talidomidu ir deksametazonu [BzmbTDx, n = 130] buvo palygintas su gydymu talidomidu ir deksametazonu [TDx, n = 127]. BzmbTDx grupės pacientai buvo gydyti šešis 4 savaičių ciklus ir per kiekvieną ciklą vartojo bortezomibą (1,3 mg/m² dozė buvo skirta du kartus per savaitę 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis, po to buvo daroma 17 dienų pertrauka nuo 12-os iki 28-os dienos), deksametazoną (40 mg geriamoji dozė buvo skirta nuo 1-os iki 4-os dienos ir nuo 8-os iki 11-os dienos) ir talidomidą (50 mg geriamoji paros dozė buvo skirta 1-14 dienomis, padidinta iki 100 mg 15-28 dienomis ir vėliau skirta 200 mg paros dozė).

Viena autologinė kamieninių ląstelių transplantacija buvo atlikta atitinkamai 105 (81 %) ir 78 (61 %) BzmbTDx ir TDx grupės pacientams. Pacientų demografinės ir ligos gydymo pradžios charakteristikos gydymo grupėse buvo panašios. BzmbTDx ir TDx grupių pacientų amžiaus mediana buvo atitinkamai 57 metai, palyginti su 56 metais, 99 % pacientų, palyginti su 98 %, buvo baltųjų rasės ir 58 % pacientų, palyginti su 54 %, buvo vyrai. 12 % BzmbTDx 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, ji buvo pastovi tarp gydymo grupių.

Pirminiai veiksmingumo vertinimo kriterijai buvo atsako po indukcinio gydymo ir po persodinimo dažnis (VR + bVR). Buvo pastebėtas statistiškai reikšmingas VR + bVR skirtumas gydymo bortezomibo kartu su deksametazonu ir talidomidu grupėje naudai. Antriniai veiksmingumo vertinimo kriterijai buvo laikas iki ligos progresavimo ir bendra gyvenimo trukmė. Pagrindiniai veiksmingumo duomenys pristatomi 13 lentelėje.

13 lentelė. MMY-3010 tyrimo veiksmingumo duomenys

Kriterijai	BzmbTDx	TDx	GS; 95 % PI; p reikšmė ^a
MMY-3010	N = 130 (ITT populiacija)	N = 127 (ITT populiacija)	
*AD (po indukcinio gydymo)			
VR + bVR	49,2 (40,4; 58,1)	17,3 (11,2; 25,0)	4,63 (2,61, 8,22); < 0,001 ^a
VR + bVR + DA % (95 % PI)	84,6 (77,2; 90,3)	61,4 (52,4; 69,9)	3,46 (1,90, 6,27); < 0,001 ^a
*AD (po transplantacijos)			
VR + bVR	55,4 (46,4; 64,1)	34,6 (26,4; 43,6)	2,34 (1,42, 3,87); 0,001 ^a
VR + bVR + 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; VR – visiška remisija; bVR – beveik visiška remisija; ITT (angl. intent to treat) – ketinamų gydyti pacientų populiacija; AD – atsako dažnis; Bzmb – bortezomibas; BzmbTDx – bortezomibas, talidomidas, deksametazonas; TDx – talidomidas, deksametazonas; DA – dalinis atsakas; GS = galimybių santykis.

* Pagrindinis kriterijus

^a Atsako dažnio GS, pagrįstas bendro galimybių santykio sluoksniuotųjų imčių lentelės Mantel-Haenszel apskaičiavimu; p reikšmės pagal Cochran Mantel-Haenszel testą.

Pastaba: GS > 1 rodo indukcinio gydymo, kurio sudėtyje yra Bzmb, pranašumą.

Klinikinis veiksmingumas atsinaujinusios ar atsparios daugdauginės mielomos atveju

Bortezomibo (leidžiamo į veną) gydymo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti 2 klinikiniuose tyrimuose pacientams skiriant 1,3 mg/m² dozę. III fazės atsitiktinių imčių palyginamajame tyrime (APEX) 669 pacientams, sergantiems atsinaujinusia ar atsparia gydymui daugdaugine mieloma, kurie jau anksčiau buvo gydyti 1-3 gydymo metodais, bortezomibo poveikis buvo palygintas su deksametazono (Dex) poveikiu. Kitame II fazės vienos imties klinikiname tyrime buvo analizuojamas bortezomibo poveikis 202 atsinaujinusia ar atsparia gydymui daugine mieloma sirgusiems pacientams, kurie anksčiau jau buvo gydyti mažiausiai 2 gydymo būdais ir kurių liga paskutinio gydymo metu progresavo.

III fazės klinikinio tyrimo metu bortezomibu gydytiems pacientams, palyginti su deksametazonu gydytų tiriamųjų grupe, buvo pastebimas reikšmingai ilgesnis laikotarpis iki ligos progresavimo, gerokai ilgesnė gyvenimo trukmė ir reikšmingai didesnis atsako į gydymą dažnis. Šie dėsningumai pasireiškė tiek tarp visų pacientų, tiek ir analizuojant pacientus, kurie anksčiau jau buvo gydyti vienu gydymo metodu (žr. 14 lentelę). Remiantis suplanuotos tarpinės analizės metu gautais rezultatais pacientų įtraukimas į deksametazonu gydytų tiriamųjų imtį ir tolimesnis gydymas deksametazonu buvo sustabdytas rekomendavus klinikinio tyrimo duomenų priežiūros komitetui, o visiems į deksametazono gydymo imtį atrinktiems pacientams nepriklausomai nuo ligos būklės buvo siūlomas gydymas bortezomibu. Dėl tokio ankstyvo perėjimo išgyvenusių pacientų stebėjimo laikotarpio mediana yra 8,3 mėnesio. Tiek tarp paskutiniame anksčiau taikytam gydymui atsparia liga sirgusių pacientų, tiek ir tarp pacientų, kurių liga nebuvo atspari gydymui, bortezomibu gydytiems pacientams nustatyti bendros gyvenimo trukmės ir atsako į gydymą rezultatai buvo kur kas geresni.

Iš 669 į tyrimą įtrauktų pacientų 245 (37 %) pacientai buvo 65 metų amžiaus ar vyresni. Nepaisant amžiaus, atsako į gydymą rodikliai, kaip ir laikas iki ligos progresavimo (LIP), buvo kur kas geresni bortezomibo gydymo grupėje. Nepriklausomai nuo beta-2 mikroglobulino koncentracijos pradinio

įvertinimo metu, visi vaisto veiksmingumo rodikliai (laikas iki ligos progresavimo (LIP), bendra gyvenimo trukmė ir atsakas į gydymą) buvo reikšmingai geresni bortezomibu gydytų pacientų grupėje.

II fazės klinikinio tyrimo metu tiriant pacientus, sergančius gydymui atsparia liga, atsaką į gydymą nustatė nepriklausomas peržiūros komitetas pagal Europos kaulų čiulpų transplantacijos grupės nurodytus kriterijus. Visų įtrauktų pacientų bendros gyvenimo trukmės mediana buvo 17 mėnesių (nuo < 1 iki 36 ir daugiau mėnesių). Ši gyvenimo trukmė buvo ilgesnė už šešių–devynių mėnesių gyvenimo trukmės medianą, konsultuojančių klinikinių tyrėjų numatomą panašioms pacientams. Multivariantinė analizė parodė, kad atsako dažnis nepriklauso nuo mielomos tipo, bendros būklės, 13-osios chromosomos išnykimo, 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. II fazės ir III fazės (APEX) klinikinių tyrimų ligos vertinamųjų baigčių santrauka

	III fazė		III fazė		III fazė		II fazė
	Visi pacientai		1 ankstesnis gydymo būdas		> 1 ankstesnis gydymo būdas		≥ 2 ankst. gyd. būdai
Su laiku susiję rodikliai	Bzmb n = 333 ^a	Dex n = 336 ^a	Bzmb n = 132 ^a	Dex n = 119 ^a	Bzmb n = 200 ^a	Dex n = 217 ^a	Bzmb n = 202 ^a
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 [154, 281]
Išgyvenę 1 metus, % [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 (%) (%)	Bzmb n = 315 ^c	Dex n = 312 ^c	Bzmb n = 128	Dex n = 110	Bzmb n = 187	Dex n = 202	Bzmb n = 193
VR	20 (6) ^b	2 (< 1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
VR + bVR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
VR+ bVR + DA	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
VR + bVR + 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 VR + DA (dienos)	43	43	44	46	41	27	38*

^a Ketinamų gydyti pacientų populiacija

^b p reikšmė pagal stratifikuotos logaritminio rango analizės kriterijų; analizė atlikta pagal gydymo būdą, atmetant suskirstymą pagal anksčiau taikytą gydymą; p < 0,0001.

^c Pacientų, kurie sulaukė atsako į gydymą, populiacija apėmė pacientus, kuriems liga buvo įvertinta pradinio vertinimo metu ir kurie gydymo tikslais gavo bent 1 tiriamojo vaistinio preparato dozę.

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

* VR + DA + MA ** VR = VR (IF-); bVR = VR (IF+).

NA – neaktualu, NV – nebuvo vertinama //

LIP - Laikas iki ligos progresavimo
 PI – pasikliautinis intervalas
 Bzmb – bortezomibas; Dex – deksametazonas
 VR – visiška remisija; bVR – beveik visiška remisija
 DA – dalinis atsakas; MA – minimalus atsakas

Pagal II fazės klinikinio tyrimo protokolą pacientams tais atvejais, kai po gydymo vien tik bortezomibu buvo gautas mažesnis už optimalų atsakas į gydymą, buvo leidžiama gydymui kartu su bortezomibu skirti dideles deksametazono dozes. Kai po gydymo vien tik bortezomibu buvo gautas mažesnis už optimalų atsakas į gydymą, pagal tyrimo protokolą buvo leidžiama gydymui kartu su bortezomibu skirti deksametazono dozes. Gydymas bortezomibu ir deksametazono kombinacija buvo taikytas iš viso 74 vertinti tinkamiems pacientams. Taikant sudėtinį gydymą, aštuoniolika procentų pacientų pasiekė atsaką į gydymą arba jis pagerėjo [MA (11 %) arba DA (7 %)].

Po oda leidžiamo bortezomibo klinikinis veiksmingumas pacientams, sergantiems pasikartojančia ar gydymui atsparia mieloma

Atvirajame atsitiktinių imčių III fazės ne prastesnio poveikio tyrime buvo palygintas po oda ir į veną leidžiamo bortezomibo veiksmingumas ir saugumas. Šiame tyrime dalyvavo 222 pasikartojančia ar gydymui atsparia daugine mieloma sergantys pacientai, kurie atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į grupes santykiu 2:1, vieniems skiriant 8 ciklus 1,3 mg/m² bortezomibo po oda, kitiems – į veną. Pacientams, kuriems nebuvo optimalaus atsako (mažesnis nei visiškas atsakas [VA]) į gydymą, skiriant vien tik bortezomibą, po 4 ciklų buvo leista vartoti 20 mg deksametazono per parą tą pačią dieną, kai vartojo bortezomibą, ir kitą dieną po to. Pacientai, kuriems iš pat pradžių buvo ≥ 2 laipsnio periferinė neuropatija ar trombocitų kiekis buvo < 50 000/μl, nebuvo įtraukti į tyrimą. Iš viso atsaką buvo galima įvertinti 218 pacientų.

Šis tyrimas pasiekė pagrindinį tikslą – ne prastesnio atsako dažnis (VA (visiškas atsakas) + DA (dalinis atsakas)) po 4 vien tik bortezomibo vartojimo tiek po oda, tiek į veną ciklų abiejose grupėse buvo 42 %. Be to, su antriniu atsaku susiję ir su laiku iki įvykio susiję veiksmingumo vertinimo kriterijai atskleidė, kad rezultatai vaistą suleidžiant po oda ir į veną buvo panašūs (žr. 15 lentelę).

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

	Bortezomibo, skiriamo į veną, grupė n = 73		Bortezomibo, skiriamo po oda, grupė n = 145
Populiacija, kuriai atsakas įvertinamas			
Atsako dažnio po 4 ciklų skaičius (%)			
BAD (VR + DA)	31 (42)	0,00201	61 (42)
p reikšmė ^a			
VR skaičius (%)	6 (8)		9 (6)
DA skaičius (%)	25 (34)		52 (36)
bVR skaičius (%)	4 (5)		9 (6)
Atsako dažnio po 8 ciklų skaičius (%)			
BAD (VR + DA)	38 (52)	0,0001	76 (52)
p reikšmė ^a			
VR skaičius (%)	9 (12)		15 (10)
DA skaičius (%)	29 (40)		61 (42)
bVR skaičius (%)	7 (10)		14 (10)
Ketinamų gydyti pacientų populiacija^b	n = 74		n = 148
ITT, mėn. (95 % PI)	9,4 (7,6, 10,6)		10,4 (8,5, 11,7)

Rizikos santykis (95 % PI) ^c	0,839 (0,564; 1,249)	
p reikšmė ^d	0,38657	
Laikas iki ligos progresavimo, mėnesiai	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	
Išgyvenę 1 metus(%)^e	76,7	72,6
(95 % PI)	(64,1, 85,4)	(63,1, 80,0)

^a p reikšmė taikoma ne prastesnio poveikio hipotezei, kad po oda leidžiamo vaistinio preparato grupėje atsako dažnis lieka ne mažiau kaip 60 % atsako dažnio lygio į veną leidžiamo preparato grupėje.

^b Tyrimo dalyvavo 222 tiriamieji; 221 tiriamasis buvo gydytas bortezomibu.

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

^d Logaritminis ranginis testas pritaikytas stratifikacijos faktoriams: ISS stadijoms ir anksčiau taikytų gydymo metodų skaičiui.

^e Tolesnio stebėjimo mediana yra 11,8 mėn.

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

Buvo atliktas III fazės atsitiktinių imčių, lygiagrečių grupių atvirasis tyrimas, kuriame vertintas gydymo bortezomibu kartu su pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu saugumas ir veiksmingumas 646 pacientams, kuriems buvo diagnozuota dauginė mieloma ir kuriems anksčiau buvo taikytas bent 1 gydymo būdas ir liga neprogresavo, taikant gydymo schemą, kurios pagrindą sudarė antraciklinai, palyginti su monoterapija bortezomibu. Svarbiausias veiksmingumo kriterijus buvo LIP, o antriniai vertinimo kriterijai buvo bendra gyvenimo trukmė (BI) ir bendrasis atsako dažnis (BAD = VR + DA) pagal Europos kraujo ir kaulų čiulpų transplantacijos grupės (angl. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)) kriterijus.

Pagal protokolą suplanuotoji tarpinė analizė (pagrįsta 249 LIP atvejais) paskatino nutraukti tyrimą anksčiau numatytojo laiko dėl veiksmingumo. Ši tarpinė analizė parodė LIP rizikos sumažėjimą 45 % (95 % PI; 29-57 %, $p < 0,0001$) pacientams, kuriems buvo taikytas kombinuotas gydymas bortezomibu ir pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu. LIP mediana buvo 6,5 mėnesio pacientams, kuriems buvo taikyta monoterapija bortezomibu, palyginti su 9,3 mėnesio pacientams, kuriems buvo taikytas kombinuotas gydymas bortezomibu ir pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu. Šie duomenys, nors ir nėra galutiniai, įtraukti į protokole numatytą 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 taikytas kombinuotas gydymas bortezomibu kartu su pegiliuotu liposominiu doksorubicinu - 33,0 mėnesiai (95 % PI; nuo 28,9 iki 37,1 mėnesio).

Kombinuotas gydymas bortezomibu vartojant kartu su deksametazonu

Kadangi nėra jokio tiesioginio pacientų, kuriems diagnozuota išplitusi dauginė mieloma, gydymo bortezomibu ir bortezomibo vartojimo kartu su deksametazonu palyginimo duomenų, buvo atlikta statistinė suderintų porų duomenų analizė, kuria norėta palyginti bortezomibo vartojimo neatsitiktinėje imtyje kartu su deksametazonu grupės duomenis (atvirasis II fazės tyrimas MMY-2045) su duomenimis, gautais monoterapijos bortezomibu grupėse skirtingų III fazės atsitiktinių imčių tyrimo (M34101039039 [APEX] ir DOXIL MMY30013001), esant tokiai pat indikacijai.

Suderintų porų duomenų analizė yra statistinio tyrimo metodas, pagal kurį gydymo grupės (pvz., bortezomibo vartojimo kartu su deksametazonu) pacientų ir palyginimo grupės (pvz., bortezomibo vartojimo) pacientų duomenys palyginami, atsižvelgiant į iškraipiančiuosius veiksniai, individualiai suporuojant tiriamųjų duomenis. Tai sumažina klaidas dėl iškraipiančiųjų veiksnių įtakos, kai gydymasis poveikis vertinamas naudojant ne atsitiktinėse imtyse gautus duomenis.

Buvo nustatytos šimtas dvidešimt septynios suderintos pacientų poros. Analizė parodė BAD pagerėjimą (VR + DA) (galimybių santykis 3,769; 95 % PI 2,045-6,947; $p < 0,001$), laiko iki ligos progresavimo (ILNP) pagerėjimą (santykinė rizika 0,511; 95 % PI 0,309-0,845; $p = 0,008$), LIP

pagerėjimą (santykinė rizika 0,385; 95 % PI 0,212-0,698; $p = 0,001$) bortezomibą vartojant kartu su deksametazonu, palyginti su monoterapija bortezomibu.

Duomenys apie dauginės mielomos atkryčio pakartotinį gydymą bortezomibu yra riboti. Siekiant nustatyti pakartotinio gydymo bortezomibu veiksmingumą ir saugumą atliktas II fazės atvirasis vienos grupės tyrimas MMY-2036 (RETRIEVE). Vienas šimtas trisdešimt dauginę mielomą sergančių pacientų (≥ 18 metų), kuriems anksčiau pasireiškė bent dalinis atsakas į gydymą pagal schemą, apimančią bortezomibą, buvo pakartotinai gydyti, nustačius ligos progresavimą. Praėjus ne mažiau kaip 6 mėnesiams po ankstesnio gydymo, bortezomibas buvo pradėtas vartoti skiriant paskutinę toleruotą $1,3 \text{ mg/m}^2$ dozę ($n = 93$) arba $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$ ($n = 37$) dozę. Ji buvo vartojama 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą kiekvienos iš 3 savaitių dienomis ne ilgiau kaip 8 ciklus kaip vienintelis vaistinis preparatas arba kartu su deksametazonu, atsižvelgiant į standartinį gydymą. Deksametazonas buvo skiriamas kartu su bortezomibu 83 pacientams per 1 ciklą ir pakartotinio gydymo bortezomibu ciklą metu deksametazonas buvo skiriamas vartoti papildomai 11 pacientų. Pagrindinis kriterijus buvo geriausiai patvirtintas atsakas į pakartotinį gydymą, įvertinus pagal EBMT kriterijus. Bendrasis geriausio atsako dažnis (VR + DA) pakartotinai gydytiems 130 pacientų buvo 38,5 % (95 % PI: 30,1, 47,4).

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

Tyrimas LYM-3002 buvo III fazės atsitiktinių imčių atvirasis tyrimas, kuriame kombinuoto gydymo bortezomibu, rituksimabu, ciklofosfamidų, doksorubicinu ir prednizonu (BzmbR-CAP; $n = 243$) veiksmingumas ir saugumas buvo lyginamas 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). BzmbR-CAP gydymo grupės pacientai vartojo bortezomibą ($1,3 \text{ mg/m}^2$; 1-ą, 4-ą, 8-ą, 11-ą dienomis, pertrauka 12-21 dienomis), 375 mg/m^2 rituksimabo į veną 1-ą dieną, 750 mg/m^2 ciklofosfamido į veną 1-ą dieną, 50 mg/m^2 doksorubicino į veną 1-ą dieną ir 100 mg/m^2 geriamojo prednizono nuo 1-os iki 5-os dienos per 21 dienos trukmės bortezomibo gydymo ciklą. Pacientams, kuriems pasireiškęs atsakas pirmą kartą buvo dokumentuotas per 6 ciklą, buvo paskirti du papildomi gydymo ciklai.

Pagrindinis veiksmingumo kriterijus buvo laikas iki ligos progresavimo (ILNP), remiantis nepriklausomo peržiūros komiteto (NPK) įvertinimu. Antriniai vertinimo kriterijai buvo laikas iki ligos progresavimo (LIP), laikas iki kito gydymo nuo limfomos (LIKG), laikotarpio be gydymo trukmė (LBG), bendrojo atsako dažnis (BAD) ir visiškos remisijos (VR/nVR) dažnis, bendra gyvenimo trukmė (BI) ir atsako trukmė.

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 MLL buvo 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 savaitių) ir stebėjimo trukmė (mediana = 40 mėnesių) abiejose gydymo grupėse buvo panašios. Abiejų grupių pacientų gydymo mediana buvo 6 ciklai, o 14 % BzmbR-CAP grupės tiriamųjų ir 17 % R-CHOP grupės pacientų buvo skirti 2 papildomi ciklai. Dauguma abiejų grupių pacientų baigė gydymą: 80 % pacientų BzmbR-CAP grupėje ir 82 % pacientų R-CHOP grupėje. Veiksmingumo duomenys pateikti 16 lentelėje.

16 lentelė. LYM-3002 tyrimo veiksmingumo duomenys

16 lentelė. ERM-5002 tyrimo veiksmingumo duomenys			
Veiksmingumo kriterijus	BzmbR-CAP	R-CHOP	
n: ITT pacientai	243	244	
Laikas iki ligos progresavimo (NPK) ^a			
Atvejų skaičius (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6%)	RS ^b (95 % PI) = 0,63 (0,50; 0,79) p reikšmė ^d < 0,001
Mediana ^c (95 % PI) (mėnesiai)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	
Atsako dažnis			

n: pacientai, kuriems atsakas buvo įvertintas	229	228	
<i>Bendra visiška remisija (VR + nVR)^fn (%)</i>	122 (53,3%)	95 (41,7%)	GS ^b (95 % PI) = 1,688 (1,148; 2,481) p reikšmė ^g < 0,007
<i>Bendras atsakas (VR + nVR + DA)^hn (%)</i>	211 (92,1%)	204 (89,5%)	GS ^b (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 stratifikuojant pagal TPI riziką ir ligos stadiją. Santykinė rizika < 1 rodo pranašumą gydymo BzmbR-CAP naudai.

^c Remiantis Kaplan-Meier ribiniais įverčiais.

^d Remiantis logaritminiu ranginiu testu, duomenis sluoksniuojant pagal TPI riziką ir ligos stadiją.

^e Mantel-Haenszel bendrojo atsako galimybių santykis, apskaičiuotas naudojant sluoksniuotųjų imčių lenteles, kaip stratifikavimo veiksnis naudojant TPI riziką ir ligos stadiją. Galimybių santykis (GS) > 1 rodo pranašumą gydymo BzmbR-CAP naudai.

^f Apima visus VR + nVR: pagal NPK, kaulų čiulpų ir laktato dehidrogenazės (LDH) duomenis.

^g p reikšmė, remiantis Cochran Mantel-Haenszel chi kvadrato testu, kaip stratifikavimo veiksnis naudojant TPI riziką ir ligos stadiją.

^h Apima visus radiologinius VR + nVR + DA pagal NPK, nepriklausomai nuo patvirtinimo pagal kaulų čiulpų ir laktato dehidrogenazės (LDH) duomenis.

VR – visiška remisija.; nVR – nepatvirtinta visiška remisija; DA – dalinis atsakas; PI – pasikliautinis intervalas; SR = santykinė rizika; GS = galimybių santykis; ITT (angl. Intent to Treat) – numatytų gydyti pacientų populiacija.

ILNP mediana, tyrėjo įvertinimu, truko 30,7 mėnesio BzmbR-CAP grupėje ir 16,1 mėnesio R-CHOP grupėje (santykinė rizika [SR] = 0,51; p < 0,001). Statistiškai reikšminga nauda (p < 0,001) gydymo BzmbR-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). Visiškos remisijos trukmės mediana buvo 42,1 mėnesio BzmbR-CAP grupėje, palyginti su 18 mėnesių R-CHOP grupėje. Bendrojo atsako trukmė BzmbR-CAP grupėje buvo 21,4 mėnesio ilgesnė (mediana 36,5 mėnesio, palyginti su 15,1 mėnesio R-CHOP grupėje). Galutinė BI analizė buvo atlikta po 82 mėnesių stebėjimo medianos. BI mediana buvo 90,7 mėnesio VcR-CAP grupėje, lyginant su 55,7 mėnesio R-CHOP grupėje (SR=0,66; p=0,001). Pastebėta galutinė BI skirtumo tarp 2 gydymo grupių mediana buvo 35 mėnesiai.

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

Anksčiau nuo lengvųjų grandinių (AL) amiloidozės gydytų pacientų gydymo bortezomibu saugumui ir veiksmingumui nustatyti buvo atliktas atvirasis ne atsitiktinių imčių I ir II fazių tyrimas. Tyrimo metu naujų duomenų, keliančių abejonių dėl saugumo, negauta ir konkrečiai bortezomibas nesunkino organų taikinių (širdies, inkstų ir kepenų) pažaidos. 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 1 metus išgyvenusių pacientų kompleksinis dažnis buvo 88,1 %.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti bortezomibo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis, susijusius su daigine mieloma ir mantijos ląstelių limfoma (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 vaistiniais preparatais papildymo bortezomibu aktyvumas vaikų ir jaunų suaugusiųjų populiacijos pacientams, kuriems buvo diagnozuoti limfinio audinio piktybiniai navikai (pre B ląstelių ūminė limfoblastinė leukemija [ULL], T ląstelių ULL ir T ląstelių limfoblastinė limfoma [LL]). Veiksmingos iš naujo pradėtos chemoterapijos keliais vaistiniais preparatais planas buvo skiriamas 3 etapais. Bortezomibo buvo

vertomas tik pirmojo ir antrojo etapų metu, kad būtų išvengta galimo toksiškumo persidengimo su kartu vartojamais vaistiniais preparatais trečiojo etapo metu.

Visiška remisija (VR) buvo įvertinta pirmojo etapo pabaigoje. VR 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 reiškinių dažnis buvo 44 % (95 % PI: 26, 62). B ŪLL sergantiems pacientams, kuriems atkrytis pasireiškė per 18-36 mėnesius po diagnozės nustatymo ($n = 33$), VR dažnis buvo 79 % (95 % PI: 61, 91), o išgyvenamumo 4 mėnesius be reiškinių dažnis buvo 73 % (95 % PI: 54, 85). VR dažnis pirmą kartą atkrytį patyrusiems T ląstelių ŪLL sergantiems pacientams ($n = 22$) buvo 68 % (95 % PI: 45, 86), o išgyvenamumo 4 mėnesius be reiškinių dažnis buvo 67 % (95 % PI: 42, 83). Pateikti veiksmingumo duomenys yra laikomi neišsamiais (žr. 4.2 skyrių).

140 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). Bortezomibo pradėjus papildomai vartoti kartu su įprastiniu pagrindiniu vaikų pre 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 bortezomibo, 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 nei 50 ml/min., po 1,0 mg/m² ir 1,3 mg/m² dozės boliuso injekcijos į veną vidutinė didžiausia bortezomibo koncentracija plazmoje po pirmos vaistinio preparato dozės buvo atitinkamai 57 ng/ml ir 112 ng/ml. Po kartotinių vaistinio preparato dozių vidutinė didžiausia bortezomibo koncentracija plazmoje svyravo nuo 67 ng/ml iki 106 ng/ml po 1,0 mg/m² dozės ir nuo 89 ng/ml iki 120 ng/ml po 1,3 mg/m² dozės.

Daugine mieloma sergantiems pacientams suleidus 1,3 mg/m² dozę iš karto (boliusu) į veną arba injekcija po oda (į veną leidžiamo preparato grupės pacientų skaičius $n = 14$, po oda – $n = 17$), bendra sisteminė ekspozicija po pakartotinės dozės (AUC_{last}) buvo ekvivalentiška tiek suleidus į veną, tiek po oda. Suleidus po oda maksimali koncentracija 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 %, pasikliautinasis intervalas – 80,18-122,80 %.

Pasiskirstymas

Vidutinis bortezomibo pasiskirstymo tūris (V_d) po vienkartinės ar kartotinių 1,0 mg/m² arba 1,3 mg/m² vaistinio preparato dozių 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

Tyrimuose *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis ir komplementarios DNR išreikštais citochromo P450 izofermentais nustatyta, kad bortezomibas pirmiausia 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 nepasižymi 26S proteosomą slopinančiu poveikiu.

Eliminacija

Vidutinio bortezomibo pusinės eliminacijos periodo ($t_{1/2}$) po kartotinių dozių ribos yra 40-193 val. Bortezomibas iš organizmo yra šalinamas greičiau po pirmos dozės, palyginti su kartotinėmis dozėmis. Vidutinis bendras klirensas iš organizmo po pirmos 1,0 mg/m² ir 1,3 mg/m² vaistinio preparato dozės buvo atitinkamai 102 l/val. ir 112 l/val., o po kartotinių 1,0 mg/m² ir 1,3 mg/m² dozių svyravo atitinkamai nuo 15 l/val. iki 32 l/val. ir nuo 18 l/val. iki 32 l/val.

Specialių grupių pacientai

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kepenų funkcijos sutrikimo įtaka bortezomibo farmakokinetikai vertinta I fazės tyrime per pirmąjį gydymo ciklą, kurio metu 61 pacientas, sergantis visų pirma solidiniais navikais ir įvairaus laipsnio kepenų funkcijos sutrikimu, buvo gydomi nuo 0,5 iki 1,3 mg/m² bortezomibo dozėmis.

Palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija buvo normali, lengvas kepenų funkcijos sutrikimas neturėjo įtakos pagal dozę koreguotam bortezomibo AUC. Vis dėlto pagal dozę koreguoto bortezomibo AUC vidutiniai rodmenys pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme padidėjo maždaug 60 %. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama skirti mažesnę pradinę dozę ir šie pacientai turi būti atidžiai stebimi (žr. 6 lentelę 4.2 skyriuje).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Atlikto farmakokinetikos tyrimo metu pacientai, kuriems yra įvairaus sunkumo inkstų veiklos sutrikimas, buvo suskirstyti atsižvelgiant į kreatinino klirensą (CrCL) rodmenis į tokias grupes: normalios inkstų funkcijos (CrCL $\geq$ 60 ml/min./1,73 m², n = 12), lengvo inkstų funkcijos sutrikimo (CrCL = 40-59 ml/min./1,73 m², n = 10), vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimo (CrCL = 20-39 ml/min./1,73 m², n = 9) ir sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo (CrCL < 20 ml/min./1,73 m², n = 3). Tyrime dalyvavo ir pacientai (n = 8), kuriems buvo atliekamos dializės ir vartojama vaistinio preparato dozė po dializės seanso. Pacientams du kartus per savaitę į veną buvo leidžiamos nuo 0,7 mg/m² iki 1,3 mg/m² bortezomibo dozės. Bortezomibo ekspozicija (nuo dozės priklausomas 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 boliusu 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) atliekant *in vitro* chromosomų aberacijos testą su kininių žiurkėnų kiaušidžių (KŽK) ląstelėmis, vartojant tik 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 vystymuisi tyrimai parodė, kad preparatas pavojingas embriono ir vaisiaus gyvybei, jei dozės patelei toksinės, tačiau tiesioginio toksinio poveikio embrionui ir vaisiui nepastebėta, jei dozės patelei buvo mažesnės nei toksinės dozės. Vaisingumo tyrimų neatlikta, tačiau lytinės sistemos audiniai buvo tiriami bendrojo toksinio poveikio tyrime. Per 6 mėnesių žiurkių tyrimą nustatytas degeneracinis poveikis ir sklaidėms, ir kiaušidėms. Todėl manoma, kad bortezomibas gali turėti įtakos patinų ir patelių vaisingumui. Perinatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimų neatlikta.

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

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

Su beždžionėmis ir šunimis atlikti kardiovaskulinio saugumo farmakologijos tyrimai parodė, kad į veną suleistos maždaug nuo dviejų iki trijų kartų didesnės už rekomenduojamas vartoti klinikinėje praktikoje skaičiuojant mg/m² žmogaus kūno paviršiaus ploto vaisto dozės yra susijusios su širdies susitraukimų dažnio padidėjimu, širdies raumens susitraukiamumo sumažėjimu, hipotenzija ir mirtimi. Šunų sumažėjęs širdies raumens susitraukiamumas ir hipotenzija reagavo į ūminę intervenciją skiriant teigiamu inotropiniu poveikiu pasižyminčių ar kraujospūdį didinančių preparatų. Be to, tyrimuose su šunimis buvo pastebimas nedidelis koreguoto QT intervalo pailgėjimas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E421)

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

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą tirpalą reikia suvartoti nedelsiant po paruošimo. Jeigu jis iš karto nevartojamas, atsakomybė už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant vaistinį preparatą tenka naudotojui. 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 laikas prieš vartojimą neturi būti ilgesnis kaip 8 valandos.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

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

10 ml 1 tipo vamzdelio formos stiklinis flakonas, kuriame tyra 3,5 mg bortezomibo, užkimštas pilku brombutilo gumos kamščiu, užsandarintas šviesiai žaliu nuplėšiamuoju aliuminio gaubteliu. Flakonas yra permatomoje lizdinėje pakuotėje, kurią sudaro dėklas ir dangtelis. Kiekvienoje pakuotėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Bendros atsargumo priemonės

Bortezomibas yra citotoksinis vaistinis preparatas. Todėl ruošiant ir vartojant Bortezomib SUN būtina laikytis atsargumo priemonių. Rekomenduojama mėvėti pirštines ir dėvėti kitą apsauginę aprangą, kad oda būtų apsaugota nuo kontakto su vaistiniu preparatu.

Bortezomib SUN sudėtyje nėra konservantų, todėl per visą procedūrą būtina griežtai laikytis aseptikos reikalavimų.

Buvo mirties atvejų po atsitiktinio bortezomibo suleidimo į povoratinklinę ertmę Bortezomib SUN yra skirtas leisti į veną arba po oda. Bortezomib SUN negalima vartoti į povoratinklinę ertmę.

Paruošimo instrukcija

Bortezomib SUN turi paruošti sveikatos priežiūros specialistas.

Injekcija į veną

Kiekvieno 10 ml Bortezomib SUN flakono turinį reikia atsargiai tirpinti 3,5 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, naudojant tinkamo dydžio švirkštą, nenuimant flakono kamščio. Liofilizuoti milteliai ištirpsta greičiau kaip per 2 min. Ištirpinus viename 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 nuosėdų ir ar nepakitusi spalva. Jeigu spalva pakitusi ar yra dalelių, paruoštą tirpalą būtina sunaikinti.

Injekcija po oda

Kiekvieno 10 ml Bortezomib SUN flakono turinį reikia atsargiai tirpinti 1,4 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, naudojant tinkamo dydžio švirkštą, nenuimant flakono kamščio. Liofilizuoti milteliai ištirpsta greičiau kaip per 2 min. Ištirpinus viename 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 nuosėdų ir ar nepakitusi spalva. Jeigu spalva pakitusi ar yra dalelių, paruoštą tirpalą būtina sunaikinti.

Atliekų tvarkymas

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

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1102/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. liepos 22d.

Paskutinio perregistravimo data: 2021 m. birželio 22d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS 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, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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, SKIRTI 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.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bortezomib SUN 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui
bortezomibas

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinė medžiaga: manitolis (E421)

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui.

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Leisti tik po oda arba į veną.

Gali baigtis mirtimi vartojant kitais būdais.

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

Leidžiant į veną: ištirpinti 3,5 ml natrio chlorido 0,9 % tirpalo, kad paruošto tirpalo 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 VAISTAS. Taikomos specifinės ruošimo instrukcijos.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

Tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1102/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

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

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**FLAKONAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Bortezomib SUN 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui

bortezomibas

Leisti tik po oda arba į veną.

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.

Gali baigtis mirtimi vartojant kitais būdais.

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

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

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

CITOTOKSINIS VAISTAS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Bortezomib SUN 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui bortezomibas

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

1. Kas yra Bortezomib SUN ir kam jis vartojamas

Bortezomib SUN sudėtyje yra veikliosios medžiagos bortezomibo, vadinamojo proteosomos inhibitoriaus. Proteosomos yra svarbios kontroliuojant ląstelių funkcijas ir dauginimąsi. Veikdamas ląstelių funkcijas bortezomibas gali naikinti vėžio ląsteles.

Bortezomib SUN vartojamas:

- **nuo dauginės mielomos** (kaulų čiulpų vėžio) vyresniems kaip 18 metų pacientams:
 - vienas arba kartu su vaistais pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu arba deksametazonu pacientams, kurių liga po bent vieno ankstesnio gydymo kurso sunkėja (progresuoja) ir kuriems taikytas kraujo kamieninių ląstelių persodinimas nebuvo sėkmingas arba šis gydymo būdas netinka,
 - kartu su vaistais melfalanu ir prednizonu pacientams, kurių liga anksčiau nebuvo gydyta ir kuriems netinka didelių dozių chemoterapija su kraujo kamieninių ląstelių persodinimu,
 - kartu su vaistais deksametazonu arba deksametazonu kartu su talidomidu pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti dėl ligos, prieš skiriant didelių dozių chemoterapiją su kraujo ląstelių persodinimu (indukcinis gydymas);
- **nuo mantijos ląstelių limfomos** (limfmazgius pažeidžiančio vėžio) 18 metų ir vyresniems pacientams, kai liga anksčiau nebuvo gydyta ir negalima atlikti kraujo kamieninių ląstelių transplantavimo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Bortezomib SUN

Bortezomib SUN vartoti draudžiama:

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasakykite gydytojui, jeigu yra kuri nors iš išvardytų būklių:

- mažas raudonųjų ar baltųjų kraujo ląstelių skaičius;
- kraujavimo sutrikimas ir (arba) kraujo plokštelių (trombocitų) kiekio sumažėjimas;
- viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pykinimas ar vėmimas;
- anksčiau esate nualpę, patyrę galvos svaigimą ar sukimąsi;
- patiriate inkstų problemų;
- patiriate vidutinio sunkumo ar sunkių kepenų problemų;
- anksčiau pasireiškė plaštakų ar pėdų tirpimas, dilgčiojimas ar skausmas (neuropatija);
- širdies ar kraujospūdžio sutrikimai;
- kvėpavimo pasunkėjimas ar kosulys;
- traukuliai;
- pūslelinė (įskaitant pasireiškusių aplink akis arba išplitusių visame kūne);
- naviko lizės sindromas, pavyzdžiui: raumenų mėšlungis, raumenų silpnumas, sumišimas, apakimas ar regėjimo sutrikimai ir dusulys;
- atminties praradimas, sunkumas mąstyti, pasunkėjęs vaikščiojimas arba regėjimo praradimas. Tai gali būti sunkios galvos smegenų infekcijos požymiai ir Jūsų gydytojas gali pasiūlyti atlikti papildomus tyrimus ir Jus stebėti.

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

Jeigu sergate mantijos ląstelių limfoma ir kartu su Bortezomib SUN vartojate vaistą rituksimabą, 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 ir tai gali būti mirtina. Jeigu Jums anksčiau buvo diagnozuota hepatito B infekcija, Jūsų gydytojas atidžiai stebės Jus, ar neatsiranda aktyvaus hepatito B požymių.

Privalote perskaityti visų kartu su Bortezomib SUN vartojamų vaistinių preparatų pakuotės lapeliuose pateiktą informaciją, susijusią su šiais vaistais, prieš pradėdant gydymą Bortezomib SUN. Jeigu vartojate talidomidą, reikia skirti ypatingą dėmesį nėštumo testams ir apsisaugojimo nuo nėštumo reikalavimams (žr. šio skyriaus skyrelį „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“).

Vaikams ir paaugliams

Bortezomib SUN vaikams ir paaugliams skirti negalima, nes nežinoma, kaip vaistas gali juos paveikti.

Kiti vaistai ir Bortezomib SUN

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

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

- ketokonazolo, skiriamo gydyti nuo grybelių sukeltų infekcijų;
- ritonaviro, vartojamo ŽIV infekcijai gydyti;
- rifampicino, antibiotiko, kuriuo gydoma nuo bakterijų sukeltų infekcijų;
- karbamazepino, fenitoino ar fenobarbitalio, vartojamų gydyti nuo epilepsijos;
- jonažolių preparatų (*Hypericum perforatum*), vartojamų gydyti nuo depresijos ir kitų ligų;
- geriamųjų vaistų nuo diabeto.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, Bortezomib SUN vartoti negalite, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

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

Jeigu vartojate Bortezomib SUN, žindyti negalite. Pasitarkite su gydytoju, kada baigus gydymą saugu vėl atnaujinti žindymą.

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Bortezomib SUN gali sukelti nuovargį, svaigulį, alpimą ir neryškų matymą. Jeigu pasireiškė toks šalutinis poveikis, vairuoti ir mechanizmų ar įrenginių valdyti negalima. Net jeigu Jums nepasireiškė tokių reiškinių, vis tiek turite būti atsargūs.

3. Kaip vartoti Bortezomib SUN

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

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

Progresuojanti dauginė mieloma

- Vartojant vien tik Bortezomib SUN, Jums bus skiriamos 4 Bortezomib SUN dozės į veną arba po oda 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dieną, paskui bus daroma 10 dienų pertrauka (poilsis) be gydymo. Šis 21 dienos laikotarpis (3 savaitės) atitinka vieną gydymo ciklą. Jūs galite būti gydomi ne daugiau kaip 8 ciklus (24 savaites).

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

- Bortezomib SUN vartojant kartu su pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu, Bortezomib SUN Jums bus leidžiamas į veną arba po oda per 21 dienos gydymo ciklą. 30 mg/m² pegiliuotos liposominės formos doksorubicino dozė bus vartojama 4-ą 21 dienos gydymo Bortezomib SUN ciklo dieną infuzijos į veną būdu po Bortezomib SUN injekcijos. Jūs galite būti gydomi ne daugiau kaip 8 ciklus (24 savaites).
- Bortezomib SUN vartojant kartu su deksametazonu, Bortezomib SUN Jums bus leidžiamas į veną arba po oda per 21 dienos gydymo ciklą. Geriamasis deksametazonas skiriamas vartoti po 20 mg 1-ą, 2-ą, 4-ą, 5-ą, 8-ą, 9-ą, 11-ą ir 12-ą dienomis per 21 dienos Bortezomib SUN gydymo ciklą. Jūs galite būti gydomi ne daugiau kaip 8 ciklus (24 savaites).

Anksčiau negydyta dauginė mieloma

Jeigu anksčiau **nesigydyte** nuo dauginės mielomos ir Jums netinka kraujo kamieninių ląstelių persodinimas, Bortezomib SUN bus skiriamas kartu su dviem kitais vaistais – melfalanu ir prednizonu.

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

- Per 1–4 ciklus Bortezomib SUN skiriamas du kartus per savaitę, 1-ą, 4-ą, 8-ą, 11-ą, 22-ą, 25-ą, 29-ą ir 32-ą dienomis.
 - Per 5–9 ciklus Bortezomib SUN skiriamas kartą per savaitę, 1-ą, 8-ą, 22-ą ir 29-ą dienomis.
- Melfalaną (9 mg/m²) ir prednizoną (60 mg/m²) reikia gerti kiekvieno gydymo ciklo pirmosios savaitės 1-ą, 2-ą, 3-ią ir 4-ą dienomis.

Jeigu Jūs anksčiau nebuvote **gydyti** dėl dauginės mielomos ir Jums netinka kamieninių kraujo ląstelių persodinimas, Bortezomib SUN Jums bus skiriamas į veną arba po oda kartu su vaistais deksametazonu arba deksametazonu ir talidomidu kaip indukcinis gydymas.

- Bortezomib SUN vartojant kartu su deksametazonu, Bortezomib SUN Jums bus leidžiamas į veną arba po oda per 21 dienos gydymo ciklą. Geriamasis deksametazonas skiriamas vartoti po 40 mg 1-ą, 2-ą, 3-ą, 4-ą, 8-ą, 9-ą, 10-ą ir 11-ą dienomis per 21 dienos Bortezomib SUN gydymo ciklą.
Jums bus paskirti 4 ciklai (12 savaitių).
- Bortezomib SUN vartojant kartu su talidomidu ir deksametazonu, gydymo ciklas trunka 28 dienas (4 savaites).
Geriamasis deksametazonas skiriamas vartoti po 40 mg 1-ą, 2-ą, 3-ą, 4-ą, 8-ą, 9-ą, 10-ą ir 11-ą dienomis per 28 dienos Bortezomib SUN gydymo ciklą. Geriamasis talidomidas skiriamas vartoti po 50 mg per parą iki 14 pirmojo ciklo dienos ir, jeigu tokia dozė toleruojama, vėliau talidomido dozė didinama iki 100 mg per parą 15–28 dienomis ir vėliau nuo antro ciklo gali būti papildomai didinama iki 200 mg per parą.
Jūs galite būti gydomi ne daugiau kaip 6 ciklus (24 savaites).

Anksčiau negydyta mantijos ląstelių limfoma

Jeigu Jūs anksčiau nebuvote gydyti dėl mantijos ląstelių limfomos, Bortezomib SUN bus leidžiamas į veną arba po oda kartu su kitais vaistais: rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu. Bortezomib SUN leidžiamas į veną arba po oda 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą 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-ą kiekvieno 21 dienos trukmės gydymo Bortezomib SUN ciklo dieną:

375 mg/m² rituksimabo, 750 mg/m² ciklofosfamido ir 50 mg/m² doksorubicino.

Geriamasis prednizonas skiriamas vartoti po 100 mg/m² 1-ą, 2-ą, 3-ią, 4-ą ir 5-ą dienomis per Bortezomib SUN gydymo ciklą.

Kaip vartoti Bortezomib SUN

Šis vaistas skirtas suleisti į veną arba po oda. Bortezomib SUN Jums paskirs sveikatos priežiūros specialistas, kuris turi gydymo citotoksinių vaistais patirties.

Bortezomib SUN milteliai ištirpinami prieš pat vartojimą. Tai padarys sveikatos priežiūros specialistas. Po to paruoštas tirpalas bus suleistas į veną arba po oda. Injekcija į veną atliekama greitai ir trunka 3–5 sekundes. Injekcija po oda atliekama šlaunų ar pilvo srityse.

Ką daryti pavartojus per didelę Bortezomib SUN dozę?

Kadangi vaistą suleis gydytojas arba slaugytoja, mažai tikėtina, kad bus suleista per daug vaisto. Atsitiktinio perdozavimo atveju gydytojas stebės, ar Jums nepasireiškia šalutinis poveikis.

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.

Jeigu vartojate Bortezomib SUN dauginei mielomai arba mantijos ląstelių limfomai gydyti, nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pajutote toliau išvardytus simptomus:

- raumenų mėšlungis, raumenų silpnumas;
- sumišimas, regėjimo praradimas arba sutrikimai, aklumas, traukuliai, galvos skausmas;
- dusulys, kojų patinimas arba širdies plakimo pokyčiai, aukštas kraujospūdis, nuovargis, alpimas;
- kosulys ir sunkumas kvėpuoti arba spaudimo krūtinėje pojūtis.

Gydant Bortezomib SUN labai dažnai gali sumažėti raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių kiekis. Todėl prieš pradedant gydymą Bortezomib SUN ir reguliariai gydymo metu Jums bus atliekami kraujo tyrimai ir nustatomas kraujo ląstelių kiekis. Gali sumažėti toliau išvardytų ląstelių kiekis:

- kraujo plokštelių (trombocitų) – dėl to gali dažniau atsirasti mėlynių ar pasireikšti kraujavimas be akivaizdaus sužalojimo (pvz., kraujavimas iš žarnyno, skrandžio, burnos ir dantenų arba kraujavimas į smegenis ar kraujavimas iš kepenų);
- raudonųjų kraujo ląstelių – tai gali sukelti mažakraujystę (anemiją), kuri pasireiškia nuovargiu ir blyškumu;
- baltųjų kraujo ląstelių – dėl to gali dažniau pasireikšti infekcijos ar į gripą panašūs simptomai.

Dauginė mieloma

Jeigu Jūs vartojate Bortezomib SUN dauginei mielomai gydyti, gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis.

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

- odos jautrumas, tirpimas, dilgčiojimo ar deginimo jutimas arba rankų ar pėdų skausmas dėl nervo pažaidos
- raudonųjų ir (ar) baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (žr. pirmiau)
- karščiavimas
- pykinimas (blogavimas) ar vėmimas, apetito stoka
- vidurių užkietėjimas su ar be išsipūtimo (gali būti sunkus)
- viduriavimas; jeigu pradedate viduriuoti, labai svarbu, kad gertumėte daugiau vandens nei paprastai. Gydytojas gali skirti kitą vaistą viduriavimui stabdyti
- pervargimas (nuovargis), silpnumas
- raumenų skausmas, kaulų skausmas.

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

- žemas kraujospūdis, staigus kraujospūdžio sumažėjimas atsistoiant, galintis sukelti apalpimą
- aukštas kraujospūdis
- inkstų funkcijos susilpnėjimas
- galvos skausmas
- bendras negalavimas, skausmas, galvos svaigimas, galvos sukimasis, silpnumas arba sąmonės netekimas
- šaltkrėtis
- infekcijos, įskaitant plaučių uždegimą, kvėpavimo takų infekcijas, bronchitą, grybelines infekcijas, kosulį su skrepliais, į gripą panašią ligą
- pūslelinė (įskaitant pasireiškusią aplink akis arba išplitusią visame kūne)
- krūtinės skausmai ar dusulys fizinio krūvio metu
- įvairaus tipo bėrimas
- odos niežulys, gumbai odoje ar odos išsausėjimas
- veido odos paraudimas arba maži sutrūkinėję kapiliarai
- odos paraudimas
- dehidratacija
- rėmuo, vidurių pūtimas, raugėjimas, dujų išskyrimas, pilvo skausmas, kraujavimas iš žarnyno arba skrandžio
- kepenų funkcijos pokyčiai
- burnos ar lūpų jautrumas, burnos džiūvimas, burnos opos ar gerklės skausmas
- kūno svorio sumažėjimas, skonio netekimas
- raumenų mėšlungis, raumenų spazmai, raumenų silpnumas, galūnių skausmas
- neryškus matymas
- akies išorinio sluoksnio ir voko vidinio paviršiaus infekcija (konjunktyvitas)
- kraujavimas iš nosies

- sunkumas užmigti arba miego problemos, prakaitavimas naktį, nerimas, nuotaikos svyravimai, prisilęgta nuotaika, neramumas arba susijaudinimas, psichinės būklės pokyčiai, orientacijos sutrikimas
- kūno patinimas, įskaitant akių sritį ir kitas kūno dalis.

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

- širdies nepakankamumas, širdies priepuolis, krūtinės skausmas, diskomfortas krūtinėje, padažnėjęs arba suretėjęs širdies plakimas
- inkstų nepakankamumas
- venos uždegimas, kraujotaka kraujagyslėse ir plaučiuose
- kraujotakos problemos
- nepakankama kraujotaka
- aplink širdį esančio dangalo uždegimas arba skystis aplink širdį
- infekcijos, įskaitant šlapimo takų infekcijas, gripą, pūslelinės viruso sukeltas infekcijas, ausies infekciją ir poodinio audinio uždegimą
- kraujingos išmatos, kraujavimas iš gleivinių, pvz., burnos, makšties
- smegenų kraujotakos sutrikimai
- paralyžius, priepuoliai, pargriuvimas, judėjimo sutrikimai, nenormalūs, pasikeitę arba susilpnėję jutimai (jutimo, klausos, skonio, uoslės), dėmesio sutrikimas, drebulys, trūkčiojimas
- 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 be krūvio, paviršutiniškas ar pasunkėjęs kvėpavimas arba kvėpavimo sustojimas, švokštimas)
- žagsėjimas, kalbos sutrikimai
- išskiriamo šlapimo padaugėjimas ar sumažėjimas (dėl inkstų pažaidos), skausmingas šlapinimasis arba kraujas ir baltymai šlapime, skysčių susilaikymas
- sąmonės sutrikimas, sumišimas, atminties sutrikimas arba praradimas
- padidėjęs jautrumas
- priekurimas, kurtumas ar spengimas ausyse, diskomfortas ausyje
- hormoniniai pokyčiai, dėl kurių gali sutrikti druskos ir vandens absorbcija
- pernelyg aktyvi skydliaukė
- organizmo nesugebėjimas gaminti pakankamai insulino arba atsparumas normaliai insulino koncentracijai
- akių sudirgimas arba uždegimas, per didelis akių drėgnumas, akių skausmingumas, akių sausumas, akių infekcijos, 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, burnos opų, stemplės, skrandžio ir žarnų infekcijos ar uždegimas, kartais susiję su skausmu ar kraujavimu, žarnų peristaltikos susilpnėjimas (įskaitant žarnų nepraeinamumą), pilvo arba stemplės diskomfortas, pasunkėjęs rijimas, vėmimas krauju
- odos infekcijos
- bakterinės ir virusinės infekcijos
- danties infekcija
- kasos uždegimas, tulžies latako obstrukcija
- lytinių organų skausmas, erekcijos problemos
- kūno svorio padidėjimas
- troškulys
- hepatitas
- su injekcijos vieta arba injekcijos įtaisu susiję sutrikimai
- odos reakcijos ir sutrikimai (kurie gali būti sunkūs ir pavojingi gyvybei), odos opos

- mėlynių atsiradimas, pargriuvimai ir susižalojimai
- 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 išgydoma galvos smegenų būklė, kurios požymiai yra traukuliai, padidėjęs kraujospūdis, galvos skausmai, nuovargis, sumišimas, aklumas ar kitos regėjimo problemos.

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

- širdies problemos, įskaitant širdies priepuolį, krūtinės anginą
- sunkus nervo uždegimas, galintis sukelti paralyžių ir dusulį (Gijeno-Bare [*Guillain-Barré*] sindromas)
- veido ir kaklo paraudimas
- venų spalvos pokytis
- stuburo nervo uždegimas
- ausų problemos, kraujavimas iš ausies
- nepakankamas skydliaukės aktyvumas
- Bado–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 jautimas, svaigulio ir (arba) apalpimo pojūtis, stiprus odos niežėjimas arba iškilę odos gumbai, veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės patinimas, dėl kurio pasunkėja rijimas, kolapsas
- krūties sutrikimai
- makšties iplėšos
- lytinių organų patinimas
- alkoholio netoleravimas
- išsekimas arba kūno masės netekimas
- padidėjęs apetitas
- fistulė
- skysčio kaupimasis sąnariuose
- sąnarių tepalinės plėvės cistos (sinovijinės cistos)
- lūžis
- raumenų skaidulų irimas, sukeliantis kitas komplikacijas
- kepenų patinimas, kraujavimas iš kepenų
- inkstų vėžys
- odos būklė, panaši į žvynelinę
- odos vėžys
- odos blyškumas
- trombocitų arba plazminių ląstelių (tam tikros rūšies baltųjų kraujo ląstelių) padaugėjimas kraujyje
- kraujo krešulys smulkiose kraujagyslėse (trombozinė mikroangiopatija)
- nenormali reakcija į kraujo perpylimus
- dalinis ar visiškas apakimas
- sumažėjęs lytinis potraukis
- seilėtekis
- išverstakumas
- jautrumas šviesai
- greitas kvėpavimas
- tiesiosios žarnos skausmas
- tulžies akmenys
- išvarža
- traumos
- nagų trapumas arba silpnumas

- nenormalios baltymų sankaupos gyvybiškai svarbiuose organuose
- koma
- žarnyno opos
- dauginis organų nepakankamumas
- mirtis.

Mantijos ląstelių limfoma

Jeigu vartojate Bortezomib SUN kartu su kitais vaistais mantijos ląstelių limfomai gydyti, gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis:

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

- plaučių uždegimas
- apetito praradimas
- odos jautrumas, tirpimas, dilgčiojimo ar deginimo jautimas 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 asmenų)

- pūslelinė (įskaitant pasireiškusių aplink akis arba išplitusių visame kūne)
- pūslelinės viruso infekcijos
- bakterinės ir virusinės infekcijos
- kvėpavimo takų infekcijos, bronchitas, grybelinės infekcijos, kosulys su skrepliais, į gripą panaši liga
- grybelinė infekcija
- padidėjęs jautrumas (alerginė reakcija)
- organizmo nesugebėjimas gaminti pakankamai insulino arba atsparumas normaliai insulino koncentracijai
- skysčių susilaikymas
- sunkumas užmigti arba miego sutrikimas
- sąmonės praradimas
- sąmonės sutrikimas, sumišimas
- svaigulys
- padažnėjęs širdies plakimas, padidėjęs kraujospūdis, prakaitavimas
- regos sutrikimas, neryškus matymas
- širdies nepakankamumas, širdies priepuolis, krūtinės skausmas, diskomfortas krūtinėje, padažnėjęs arba suretėjęs širdies plakimas
- aukštas arba žemas kraujospūdis
- staigus kraujospūdžio sumažėjimas atsistoiant, galintis sukelti apalpimą
- 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

- burnos ar lūpų skausmingumas, gerklės skausmas
- kepenų funkcijos pokyčiai
- odos niežulys
- odos paraudimas
- bėrimas
- raumenų spazmai
- šlapimo takų infekcija
- galūnių skausmas
- kūno patinimas, įskaitant akių sritį ir kitas kūno dalis
- šaltkrėtis
- paraudimas ir skausmas injekcijos vietoje
- bendras negalavimas
- kūno svorio netekimas
- kūno svorio padidėjimas.

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

- hepatitas
- sunki alerginė reakcija (anafilaksinė reakcija), kurios požymiai gali būti pasunkėjęs kvėpavimas, krūtinės skausmas arba spaudimo krūtinėje jautimas, svaigulio ir (arba) apalpimo pojūtis, stiprus odos niežėjimas arba iškilę odos gumbai, veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės patinimas, dėl kurio pasunkėja rijimas, kolapsas
- judėjimo sutrikimai, paralyžius, trūkčiojimas
- galvos svaigimas
- 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 akie voke (chalazionas), paraudę ir patinę akių vokai.

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

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

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. 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 SUN

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant išorinės kartono dėžutės ir ant flakono po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Flakoną laikykite išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą tirpalą reikia suvartoti nedelsiant po paruošimo. Jeigu paruoštas tirpalas iš karto nenaudojamas, atsakomybė už laikymo laiką ir sąlygas prieš suleidžiant vaistą tenka

naudotojui. Vis dėlto 25° C temperatūroje gamintojo flakone ir (arba) švirkšte laikomo paruošto tirpalo savybės nekinta 8 valandas, o visas paruošto vaistinio preparato laikymo laikas prieš vartojimą neturi būti ilgesnis kaip 8 valandos.

Bortezomib SUN skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Bortezomib SUN sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra bortezomibas. Kiekviename flakone yra 3,5 mg bortezomibo (manitolio boro esterio pavidalu).
- Pagalbinė medžiaga yra manitolis (E421).

Į veną leidžiamo tirpalo paruošimas:

Miltelius ištirpinus, 1 ml injekcinio į veną leidžiamo tirpalo yra 1 mg bortezomibo.

Po oda leidžiamo tirpalo paruošimas:

Miltelius ištirpinus, 1 ml injekcinio po oda leidžiamo tirpalo yra 2,5 mg bortezomibo.

Bortezomib SUN išvaizda ir kiekis pakuotėje

Bortezomib SUN 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui yra baltas arba balkšvas gumulėlis ar milteliai. Vienoje Bortezomib SUN kartono dėžutėje yra 10 ml stiklo flakonas su ryškiai mėlynos spalvos dangteliu permatomoje lizdinėje plokštelėje.

Registruotojas ir gamintojas

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

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

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

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

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

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Deutschland

tel. +49 (0) 214 403 99 0

España

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

France

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

Italia

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

Polska

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

România

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

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

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

1. PARUOŠIMAS INJEKCIJAI Į VENA

Pastaba: Bortezomib SUN yra citotoksinis vaistinis preparatas. Todėl vaistinį preparatą ruošiant ir tvarkant būtina laikytis atsargumo priemonių. Rekomenduojama mūvėti pirštines ir dėvėti kitą apsauginę aprangą, kad oda būtų apsaugota nuo kontakto su vaistiniu preparatu.

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

- 1.1 **su 3,5 mg flakono paruošimas.** Į flakoną su Bortezomib SUN milteliais naudojant tinkamo dydžio švirkštą nenuimant flakono kamščio **atsargiai** suleiskite 3,5 ml sterilaus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Liofilizuoti milteliai ištirpsta greičiau kaip per 2 min.

Gauto tirpalo koncentracija – 1 mg/ml. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis, jo galutinis pH 4–7. Tirpalo pH tikrinti nereikia.

- 1.2 Prieš vartojimą apžiūrėkite, ar nepakitusi tirpalo spalva ir ar jame nėra dalelių. Pastebėjus tirpale dalelių ar tirpalo spalvos pokyčių, tirpalą reikia sunaikinti. Įsitikinkite, jog **į veną suleisite** reikiamą dozę (1 mg/ml).
- 1.3 Paruoštame vaistiniame preparate nėra konservantų ir jį reikia vartoti nedelsiant po paruošimo. Vis dėlto prieš vartojant 25° C temperatūroje gamintojo flakone ir (arba) švirkšte laikomo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 8 val. Visas paruošto vaistinio preparato laikymo laikas prieš suleidimą neturi būti ilgesnis kaip 8 valandos. Jeigu paruoštas tirpalas iš karto nenaudojamas, atsakomybė už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant vaistinį preparatą tenka naudotojui.

Paruoštą vaistinį preparatą saugoti nuo šviesos nebūtina.

2. VARTOJIMAS

- Ištirpinę miltelius, iš flakono ištraukite reikiamą paruošto tirpalo kiekį, atitinkantį pagal paciento kūno paviršiaus plotą apskaičiuotą dozę.
- Patikrinkite dozę ir koncentraciją švirkšte prieš vartojimą (patikrinkite, ar ant švirkšto yra pažymėta, kad jis skirtas leisti į veną).
- Suleiskite tirpalą į veną boliuso injekcija per 3-5 sekundes per periferinį ar centrinės venos kateterį.
- Periferinį ar intraveninį kateterį praplaukite steriliu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu.

Bortezomib SUN 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui SKIRTI TIK LEISTI PO ODA ARBA Į VENA. Negalima leisti kitais būdais. Vartojimas į povoratinklinę ertmę sukėlė mirtį.

3. ATLIEKŲ TVARKYMAS

Flakonmo turinį galima naudoti tik vieną kartą, o tirpalo likučius būtina sunaikinti. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Leisti po oda galima tik 3,5 mg flakono turinį, kaip nurodyta toliau.

1. PARUOŠIMAS INJEKCIJAI PO ODA

Pastaba: Bortezomib SUN yra citotoksinis vaistinis preparatas. Todėl vaistinį preparatą ruošiant ir tvarkant būtina laikytis atsargumo priemonių. Rekomenduojama mūvėti pirštines ir dėvėti kitą apsauginę aprangą, kad oda būtų apsaugota nuo kontakto su vaistiniu preparatu.

BORTEZOMIBO SUDETYJE NĖRA KONSERVANTŲ, TODĖL VISOS PROCEDŪROS METU BŪTINA GRIEŽTAI LAIKYTIS ASEPTIKOS REIKALAVIMŲ.

- 1.1 **3,5 mg flakono paruošimas.** Į flakoną su Bortezomib SUN milteliais naudojant tinkamo dydžio švirkštą nenuimant flakono kamščio **atsargiai** suleisti 1,4 ml sterilaus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Liofilizuoti milteliai ištirpsta greičiau kaip per 2 min.

Gauto tirpalo koncentracija – 2,5 mg/ml. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis, jo galutinis pH 4–7. Tirpalo pH tikrinti nereikia.

- 1.2 Prieš vartojimą apžiūrėkite, ar nepakitusi tirpalo spalva ir ar jame nėra dalelių. Pastebėjus tirpale dalelių ar tirpalo spalvos pokyčių, tirpalą reikia sunaikinti. Įsitikinkite, jog **po oda** suleisite reikiamą dozę (2,5 mg/ml).
- 1.3 Paruoštame vaistiniame preparate nėra konservantų ir jį reikia suvartoti nedelsiant po paruošimo. Vis dėlto prieš naudojant 25° C temperatūroje gamintojo buteliuke ir (arba) švirkšte laikomo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 8 val. Visas paruošto vaistinio preparato laikymo laikas prieš suleidimą neturi būti ilgesnis kaip 8 valandos. Jeigu paruoštas tirpalas iš karto nenaudojamas, atsakomybė už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant vaistinį preparatą tenka naudotojui.

Paruoštą vaistinį preparatą saugoti nuo šviesos nebūtina.

2. VARTOJIMAS

- Ištirpinę miltelius, iš flakono ištraukite reikiamą paruošto tirpalo kiekį, atitinkantį pagal paciento kūno paviršiaus plotą apskaičiuotą dozę.
- Prieš vartojimą patikrinkite dozę ir koncentraciją švirkšte (patikrinkite, ar ant švirkšto yra pažymėta, kad jis skirtas leisti po oda).
- Tirpalą suleiskite po oda 45-90° kampu.
- Paruoštas tirpalas turi būti suleistas po šlaunies (dešinėsios arba kairiosios) arba pilvo (dešinės arba kairės pusės) oda.
- Kiekvieną kitą kartą injekcijos vietą reikia keisti.
- Jeigu po Bortezomib SUN injekcijos po oda pasireiškė vietinė reakcija injekcijos vietoje, galima po oda leisti mažesnės koncentracijos Bortezomib SUN tirpalą (1 mg/ml vietoj 2,5 mg/ml) arba pradėti leisti į veną.

Bortezomib SUN 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui SKIRTI LEISTI TIK PO ODA ARBA Į VENĄ. Negalima vartoti kitais būdais. Vartojimas į povoratinklinę ertmę sukėlė mirtį.

3. ATLIEKŲ TVARKYMAS

Flakono turinį galima naudoti tik vieną kartą, o tirpalo likučius būtina sunaikinti.
Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.