

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml šķīduma injekcijām satur 2,5 mg bortezomiba (mannīta boronskābes estera veidā) (*Bortezomibum*).

Viens 1 ml flakons šķīduma injekcijām satur 2,5 mg bortezomiba (*Bortezomibum*).

Viens 1,4 ml flakons šķīduma injekcijām satur 3,5 mg bortezomiba.

Pēc atšķaidīšanas 1 ml šķīduma intravenozām injekcijām satur 1 mg bortezomiba.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums ar pH vērtību 4,0-7,0.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Bortezomib Accord kā monoterapija vai kombinācijā ar pegilētu liposomālo doksorubicīnu vai deksametazonu ir indicētas progresējošas multiplās mielomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši vismaz vienu terapijas kursu un kuriem jau izdarīta asinsrades cilmes šūnu transplantācija vai kuri asinsrades cilmes šūnu transplantācijai nav piemēroti.

Bortezomib Accord kombinācijā ar melfalānu un prednizonu indicēts pieaugušo pacientu ar iepriekš neārstētu multiplo mielomu ārstēšanai, ja ķīmijterapija lielās devās ar asinsrades cilmes šūnu transplantāciju nav piemērota.

Bortezomib Accord kombinācijā ar deksametazonu vai ar deksametazonu un talidomīdu indicēts indukcijas terapijai pieaugušiem pacientiem, kuriem iepriekš nav ārstēta multiplā mieloma un kuri ir piemēroti lielu devu ķīmijterapijai un asinsrades cilmes šūnu transplantācijai.

Bortezomib Accord kombinācijā ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu ir indicēts iepriekš neārstētas mantijas šūnu limfomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem asinsrades cilmes šūnu transplantācija nav piemērota.

4.2. Devas un lietošanas veids

Bortezomib Accord terapija jāuzsāk vēža pacientu ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā, bet ievadīt Bortezomib Accord ir atļauts veselības aprūpes speciālistam ar pieredzi ķīmijterapeitisko līdzekļu lietošanā. Bortezomib Accord pagatavošana jāveic veselības aprūpes speciālistam (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Devas progresējošas multiplās mielomas ārstēšanai (pacienti, kuri saņēmuši vismaz vienu iepriekšēju terapiju)

Monoterapija

Bortezomib Accord ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā ieteicamā sākuma devā 1,3 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, kas jāievada divas reizes nedēļā divas nedēļas 21 dienas ārstēšanas cikla 1., 4., 8., un 11. dienā. Šis 3 nedēļu periods tiek uzskatīts par ārstēšanas ciklu. Pēc pilnīgas atbildes reakcijas apstiprināšanas pacientiem ir ieteicams saņemt divus bortezamiba ciklus. Arī pacientiem, kuriem ir atbildes reakcija, bet kuri nerasniedz pilnīgu remisiju, iesaka kopumā saņemt 8 bortezamiba ārstēšanas ciklus. Starp divām secīgām bortezamiba devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

Devas pielāgošana terapijas laikā un atsākot terapiju monoterapijas gadījumā

Bortezamiba ārstēšana jāpārtrauc, konstatējot jebkādas 3. pakāpes nehematoloģiskas vai jebkādas 4. pakāpes hematoloģiskas toksicitātes rašanos, izņemot neiropātiju, kā minēts zemāk (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tiklīdz toksicitātes simptomi izzūd, ārstēšanu ar bortezamibu var atsākt, par 25% samazinot devu (1,3 mg/m² samazinot līdz 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² samazinot līdz 0,7 mg/m²). Ja toksicitāte neizzūd vai atjaunojas pie zemākās devas, jāapsver bortezamiba lietošanas izbeigšana, ja vien ārstēšanas ieguvums nav acīmredzami pārkāps par risku.

Neiropātiskas sāpes un/vai perifērā neiropātija

Pacienti, kuriem parādās ar bortezomibu saistītas neiropātiskas sāpes un/vai perifērā neiropātija, jāārstē, kā norādīts 1. tabulā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientus ar iepriekš esošu smagu neiropātiju var ārstēt ar bortezomibu tikai pēc rūpīgas riska/ieguvumu izvērtēšanas.

1. tabula. Ieteicamā devas pielāgošana ar Bortezomib Accord saistītās neiropātijas gadījumā.*

Neiropātijas smagums	Devas pielāgošana
1. pakāpe (asimptomātiska; dziļo cīpslu refleksu zudums vai parestēzija) bez sāpēm vai funkcijas zuduma	Nav nepieciešama
1. pakāpe ar sāpēm vai 2. pakāpe (vidēji smagi simptomi; ierobežo svarīgākās ikdienas aktivitātes (IA)**)	Samazināt Bortezomib Accord līdz 1,0 mg/m ² vai mainīt Bortezomib Accord shēmu uz 1,3 mg/m ² reizi nedēļā
2. pakāpe ar sāpēm vai 3. pakāpe (smagi simptomi; ierobežo ar pašaprūpi saistītās IA***)	Pārtraukt Bortezomib Accord līdz toksicitātes simptomu izzušanai. Kad toksicitāte izzūd, atsākt Bortezomib Accord terapiju un samazināt devu līdz 0,7 mg/m ² vienu reizi nedēļā.
4. pakāpe (dzīvībai bīstamas sekas; indicēta steidzama iejaukšanās) un/vai smaga autonomā neiropātija	Pārtraukt Bortezomib Accord terapiju

* Pamatojas uz devas pielāgošanu multiplās mielomas II un III fāzes pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzi. Daļējums pakāpēs pamatojas uz NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0.

** Svarīgākās IA: attiecas uz ēst gatavošanu, pārtikas vai apģērba iegādi, tālruņa lietošanu, naudas līdzekļu pārvaldīšanu u.c.

*** Ar pašaprūpi saistītās IA: attiecas uz mazgāšanos, apģērbšanos un noģērbšanos, patstāvīgu ēšanu, tualetes lietošanu, zāļu lietošanu un gultas klāšanu.

Kombinētā ar pegilētu liposomālo doksorubicīnu

Bortezomib Accord ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā ieteicamā devā 1,3 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma divreiz nedēļā divas nedēļas - 21 dienas ārstēšanas cikla 1., 4., 8. un 11. dienā. Šādu 3 nedēļu periodu uzskata par ārstēšanas ciklu. Starp secīgām Bortezomib Accord devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

Pegilētu liposomālo doksorubicīnu ievada devā 30 mg/m² 4. Bortezomib Accord terapijas dienā 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā pēc Bortezomib Accord injekcijas.

Var lietot līdz 8 šādas kombinētās ārstēšanas cikliem, kamēr vien pacientam nav konstatējama slimības progresēšana un ārstēšana ir panesama. Pacientiem, kuriem tiek panākta pilnīga atbildes reakcija, ārstēšanu var turpināt vismaz 2 ciklu garumā pēc pirmā pierādījuma par pilnīgu atbildes reakciju, pat ja tādā gadījumā nepieciešami vairāk nekā 8 cikli. Arī pacientiem, kuriem pēc 8 cikliem

turpinās paraproteīna koncentrācijas pazemināšanās, terapiju var turpināt, kamēr vien ārstēšana ir panesama un saglabājas atbildes reakcija.

Papildu informāciju par pegilētu liposomālo doksorubicīnu skatīt attiecīgajā zāļu aprakstā.

Kombinācija ar deksametazonu

Bortezomib Accord ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā ieteicamā devā 1,3 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma divreiz nedēļā divas nedēļas 21 dienas ārstēšanas cikla 1., 4., 8. un 11. dienā. Šādu 3 nedēļu periodu uzskata par ārstēšanas ciklu.

Starp secīgām Bortezomib Accord devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

Deksametazonu lieto iekšķīgi 20 mg devā Bortezomib Accord ārstēšanas cikla 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. un 12. dienā.

Pacientiem, kuriem pēc 4 šādas kombinētas ārstēšanas cikliem ir panākta atbildes reakcija vai slimības stabilizācija, var turpināt lietot tādu pašu kombināciju maksimāli 4 papildu ciklus.

Papildu informāciju par deksametazonu skatīt attiecīgajā zāļu aprakstā.

Devas pielāgošana kombinētās terapijas gadījumā pacientiem ar progresējošu multiplo mielomu

Informāciju par Bortezomib Accord devas pielāgošanu kombinētās terapijas gadījumā lūdzam skatīt iepriekš, sadaļā par monoterapiju sniegtajās norādēs par devas pielāgošanu.

Lietošana iepriekš neārstētiem pacientiem ar multiplo mielomu, kuri nav piemēroti asinsrades cilmes šūnu transplantācijai

Kombinēta terapija ar melfalānu un prednizonu

Bortezomib Accord ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā kombinācijā ar iekšķīgi lietojamu melfalānu un iekšķīgi lietojamu prednizonu, kā norādīts 2. tabulā. Par vienu ārstēšanas ciklu uzskata 6 nedēļas ilgu laika posmu. 1. – 4. ciklā Bortezomib Accord ievada divas reizes nedēļā 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. un 32. dienā. 5. – 9. ciklā Bortezomib Accord ievada vienu reizi nedēļā 1., 8., 22. un 29. dienā. Starp secīgām Bortezomib Accord devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam. Melfalāns un prednizons jālieto iekšķīgi katra Bortezomib Accord ārstēšanas cikla pirmajā nedēļā 1., 2., 3., un 4. dienā.

Nepieciešami deviņi šādas kombinētās ārstēšanas cikli.

2. tabula. Ieteicamās Bortezomib Accord devas, lietojot kombinācijā ar melfalānu un prednizonu

Bortezomib Accord divas reizes nedēļā (1. – 4. cikls)												
Nedēļa	1				2	3	4		5		6	
Bz (1,3 mg/m ²)	1. diena	--	--	4. diena	8. diena	11. diena	miera periods	22. diena	25. diena	29. diena	32. diena	miera periods
M (9 mg/m ²)	1. diena	2. diena	3. diena	4. diena	--	--	miera periods	--	--	--	--	miera periods
P (60 mg/m ²)	1. diena	2. diena	3. diena	4. diena	--	--	miera periods	--	--	--	--	miera periods
Bortezomib Accord vienu reizi nedēļā (5. – 9. cikls)												
Nedēļa	1				2	3	4		5		6	
Bz (1,3 mg/m ²)	1. diena	--	--	--	8. diena	miera periods	22. diena	29. diena	miera periods			
M (9 mg/m ²)	1. diena	2. diena	3. diena	4. diena	--	miera periods	--	--	miera periods			
P (60 mg/m ²)	1. diena	2. diena	3. diena	4. diena	--	miera periods	--	--	miera periods			

Bz = Bortezomib Accord; M = melfalāns, P = prednizons

Devu pielāgošana ārstēšanas laikā un ārstēšanas atsākšana kombinētās gadījumā ar melfalānu un prednizonu

Pirms jauna ārstēšanas cikla uzsākšanas:

- trombocītu skaitam jābūt $\geq 70 \times 10^9/l$ un absolūtajam neitrofilo leukocītu skaitam jābūt $\geq 1,0 \times 10^9/l$;
- nehematoloģiskai toksicitātei jāsamazinās līdz 1. pakāpei vai sākuma stāvoklim.

3. tabula. *Devas pielāgošana turpmāko Bortezomib Accord kombinācijā ar melfalānu un prednizonu ciklu laikā*

Toksicitāte	Devas maiņa vai lietošanas atlikšana
<i>Hematoloģiska toksicitāte cikla laikā:</i>	
ja iepriekšējā ciklā novērota ilgstoša 4. pakāpes neitropēnija vai trombocitopēnija, vai trombocitopēnija ar asiņošanu	Apsvērt melfalāna devas samazināšanu par 25% nākamajā ciklā.
ja trombocītu skaits $\leq 30 \times 10^9/l$ vai ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ Bortezomib Accord ievadīšanas dienā (izņemot 1. dienā)	Bortezomib Accord terapija jāpārtrauc
ja vairākas Bortezomib Accord devas ciklā ir izlaistas (≥ 3 devas, lietojot divas reizes nedēļā, vai ≥ 2 devas, lietojot vienu reizi nedēļā)	Bortezomib Accord deva jāsamazina par 1 devas līmeni (no $1,3 \text{ mg/m}^2$ līdz 1 mg/m^2 vai no 1 mg/m^2 līdz $0,7 \text{ mg/m}^2$)
<i>Nehematoloģiskas toksicitātes pakāpe ≥ 3</i>	Bortezomib Accord terapiju pārtrauc, līdz toksicitātes simptomi atgriežas līdz 1. pakāpei vai sākuma stāvoklim. Pēc tam Bortezomib Accord lietošanu var atsākt ar vienu līmeni mazāku devu (no $1,3 \text{ mg/m}^2$ līdz 1 mg/m^2 vai no 1 mg/m^2 līdz $0,7 \text{ mg/m}^2$). Ar bortezomiba lietošanu saistītu neiropātisku sāpju un/vai perifērās neiropātijas gadījumā Bortezomib Accord lietošanu pārtrauc un/vai maina, kā norādīts 1. tabulā.

Papildus informāciju par melfalānu un prednizonu skatīt atbilstošajā zāļu aprakstā.

Devas iepriekš neārstētiem pacientiem ar multiplo mielomu, kuri ir piemēroti asinsrades cilmes šūnu transplantācijai (indukcijas terapija)

Kombinēta terapija ar deksametazonu

Bortezomib Accord ievada intravenozās vai subkutānās injekcijas veidā ieteiktā devā – $1,3 \text{ mg/m}^2$ ķermeņa virsmas laukuma – divreiz nedēļā divas nedēļas 21 dienas ārstēšanas cikla 1., 4., 8. un 11. dienā. Šo 3 nedēļu periodu uzskata par ārstēšanas ciklu. Starp divām secīgām Bortezomib Accord devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

Deksametazonu lieto iekšķīgi pa 40 mg Bortezomib Accord ārstēšanas cikla 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. un 11. dienā.

Nepieciešami četri šādi kombinētās ārstēšanas cikli.

Kombinēta terapija ar deksametazonu un talidomīdu

Bortezomib Accord ievada intravenozās vai subkutānās injekcijas veidā ieteiktā devā – $1,3 \text{ mg/m}^2$ ķermeņa virsmas laukuma – divreiz nedēļā divas nedēļas 28 dienu ārstēšanas cikla 1., 4., 8. un 11. dienā. Šo četru nedēļu periodu uzskata par ārstēšanas ciklu. Starp divām Bortezomib Accord devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

Deksametazonu lieto iekšķīgi pa 40 mg Bortezomib Accord ārstēšanas cikla 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. un 11. dienā.

Talidomīdu lieto iekšķīgi pa 50 mg dienā 1. – 14. dienā, un, ja devai ir laba panesamība, to pēc tam (15.–28. dienā) palielina līdz 100 mg dienā. Pēc tam, sākot no 2. cikla, to var palielināt līdz 200 mg dienā (skatīt 4. tabulu).

Nepieciešami četri šādi kombinētās ārstēšanas cikli. Pacientiem ar vismaz daļēju atbildes reakciju ieteicams saņemt 2 papildu ciklus.

4. tabula. *Bortezomib Accord lietošana kombinētā terapijā pacientiem ar iepriekš neārstētu multiplo mielomu, kuri ir piemēroti asinsrades cīmes šūnu transplantācijai*

Bz+ Dx	1.–4. cikls				
	Nedēļa	1	2	3	
	Bz (1,3 mg/m ²)	1. un 4. diena	8. un 11. diena	Miera periods	
	Dx 40 mg	1., 2, 3., un 4. diena	8., 9., 10. un 11. diena	-	
Bz +Dx+T	1. cikls				
	Nedēļa	1	2	3	4
	Bz (1,3 mg/m ²)	1. un 4. diena	8. un 11. diena	Miera periods	Miera periods
	T 50 mg	Vienreiz dienā	Vienreiz dienā	-	-
	T 100 mg ^a	-	-	Vienreiz dienā	Vienreiz dienā
	Dx 40 mg	1., 2, 3., un 4. diena	8., 9., 10. un 11. diena	-	-
	2.–4. cikls ^b				
	Bz(1,3 mg/m ²)	1. un 4. diena	8. un 11. diena	Miera periods	Miera periods
	T 200 mg ^a	Vienreiz dienā	Vienreiz dienā	Vienreiz dienā	Vienreiz dienā
	Dx 40 mg	1., 2, 3., un 4. diena	8., 9., 10. un 11. diena	-	-

Bz = Bortezomib Accord; Dx = deksametazons; T = talidomīds

^a 1. cikla 3. nedēļā talidomīda deva līdz 100 mg jāpalielina tikai tad, ja ir bijusi panesama 50 mg liela deva, un sākot no 2. cikla deva līdz 200 mg jāpalielina tikai tad, ja ir bijusi panesama 100 mg liela deva.

^b Līdz sešiem cikliem var saņemt pacienti, kuriem pēc četriem cikliem bijusi vismaz daļēja atbildes reakcija.

Devas pielāgošana pacientiem, kuri ir piemēroti transplantācijai

Informāciju par Bortezomib Accord devas pielāgošanu skatīt monoterapijas devas pielāgošanas vadlīnijās.

Turklāt, lietojot Bortezomib Accord kombinācijā ar citām ķīmijterapijas zālēm, jāapsver atbilstošas šo zāļu devas samazināšanas nepieciešamība, ja rodas toksicitāte – saskaņā ar ieteikumiem zāļu aprakstā.

Devas pacientiem ar iepriekš neārstētu mantijas šūnu limfomu (MSL)

Kombinēta terapija ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu (BzR-CAP)

Bortezomib Accord ievadīta intravenozās vai subkutānās injekcijas veidā ieteicamā devā pa 1,3 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma divas reizes nedēļā divas nedēļas 1., 4., 8. un 11. dienā, kam seko 10 dienu pārtraukums no 12. līdz 21. dienai. Šis trīs nedēļu periods tiek uzskatīts par ārstēšanas ciklu. Ieteicami seši bortezomiba cikli, lai gan pacientiem, kuriem atbildes reakcija pirmo reizi dokumentēta 6. ciklā, papildus var veikt vēl divus bortezomiba ciklus. Starp secīgām Bortezomib Accord devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

Katra bortezomiba 3 nedēļu cikla 1. dienā ar intravenozu infūziju jāievada šādas zāles: rituksimabu 375 mg/m², ciklofosfamīdu 750 mg/m² un doksorubicīnu 50 mg/m².

Prednizons tiek lietots iekšķīgi pa 100 mg/m² katra bortezomiba ārstēšanas cikla 1., 2., 3., 4. un 5. dienā.

Devas pielāgošana terapijas laikā pacientiem ar iepriekš neārstētu mantijas šūnu limfomu

Pirms nākamā ārstēšanas cikla uzsākšanas:

- trombocītu skaitam jābūt $\geq 100\,000$ šūnas/ μ l, bet absolūtajam neitrofilo leukocītu skaitam (ANS) jābūt $\geq 1\,500$ šūnas/ μ l;
- pacientiem ar infiltrāciju kaulu smadzenēs vai liesas sekvestrāciju trombocītu skaitam jābūt $\geq 75\,000$ šūnas/ μ l;
- hemoglobīna līmenim jābūt ≥ 8 g/dl;
- nehematoloģiskām toksiskām reakcijām jābūt samazinātām līdz 1. pakāpei vai stāvoklim pirms terapijas.

Ja pacientam rodas jebkāda ≥ 3 . pakāpes ar bortezomibu saistīta nehematoloģiska toksicitāte (izņemot neiropātiju) vai ≥ 3 . pakāpes hematoloģiska toksicitāte, bortezomiba terapija jāatliek (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Informāciju par devas pielāgošanu skatīt turpmāk 5. tabulā.

Hematoloģiskas toksicitātes gadījumā var ievadīt granulocītu koloniju stimulējošus faktorus atbilstoši vietējai standarta praksei. Ja atkārtoti aizkavējas ciklu ievadīšana, jāapsver profilaktiska granulocītu koloniju stimulējošo faktoru lietošana. Trombocitopēnijas terapijā var apsvērt trombocītu transfūziju, ja tas ir klīniski piemēroti.

5. tabula. *Devas pielāgošana terapijas laikā pacientiem ar iepriekš neārstētu mantijas šūnu limfomu*

Toksicitāte	Devas pielāgošana vai atlikšana
<i>Hematoloģiska toksicitāte</i>	
≥ 3. pakāpes neutropēnija ar drudzi, 4. pakāpes neutropēnija, kas ilgst vairāk nekā 7 dienas, trombocītu skaits ir $< 10\,000$ šūnas/μl	Bortezomib Accord terapija jāatliek uz laiku līdz 2 nedēļām, līdz pacienta ANS ir ≥ 750 šūnas/μl un trombocītu skaits ir $\geq 25\,000$ šūnas/μl. - Ja pēc Bortezomib Accord ievadīšanas atlikšanas toksicitāte nesamazinās līdz iepriekš norādītajai pakāpei, Bortezomib Accord lietošana jāpārtrauc pavisam. - Ja toksicitāte samazinās, t. i., pacienta ANS ir ≥ 750 šūnas/μl un trombocītu skaits ir $\geq 25\,000$ šūnas/μl, Bortezomib Accord ievadīšanu var atsākt devā, kas samazināta par vienu devas pakāpi (no $1,3\text{ mg/m}^2$ līdz 1 mg/m^2 vai no 1 mg/m^2 līdz $0,7\text{ mg/m}^2$).
Ja Bortezomib Accord ievadīšanas dienā (kas nav cikla 1. diena) trombocītu skaits ir $< 25\,000$ šūnas/μl vai ANS ir < 750 šūnas/μl	Bortezomib Accord terapija ir jāatliek.
≥ 3 . pakāpes nehematoloģiska toksicitāte, ko uzskata par saistītu ar Bortezomib Accord	Bortezomib Accord terapija ir jāatliek, līdz toksisko reakciju simptomi ir samazinājušies līdz 2. vai mazākai pakāpei. Tad Bortezomib Accord ievadīšanu var atsākt devā, kas samazināta par vienu devas pakāpi (no $1,3\text{ mg/m}^2$ līdz 1 mg/m^2 vai no 1 mg/m^2 līdz $0,7\text{ mg/m}^2$). Ja pacientam ir ar bortezomibu saistītas neiropātiskas sāpes un/vai perifērā neiropātija, Bortezomib Accord ievadīšana ir jāatliek un/vai tā deva ir jāmaina, kā norādīts 1. tabulā.

Turklāt gadījumos, kad bortezomibu lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, toksicitātes gadījumā jāapsver atbilstoša šo zāļu devas samazināšana atbilstoši to zāļu aprakstā sniegtajiem ieteikumiem.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pierādījumu, kas liecinātu par devas pielāgošanas nepieciešamību par 65 gadiem vecākiem pacientiem ar multiplo mielomu vai mantijas šūnu limfomu, nav.

Pētījumu par bortezomiba lietošanu gados vecākiem pacientiem ar iepriekš neārstētu multiplo mielomu, kuriem ir piemērota lielu devu ķīmijterapija un asinsrades cilmes šūnu transplantācija, nav. Tāpēc šai pacientu grupai nevar sniegt ieteikumus par devām.

Pētījumā pacientiem ar iepriekš neārstētu mantijas šūnu limfomu 42,9% un 10,4% pacientu, kas saņēma bortezomibu, bija attiecīgi 65-74 gadi un ≥ 75 gadi. 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem bija sliktāka abu shēmu – BzR-CAP un R-CHOP – panesamība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama, un tie jāārstē ar ieteicamo devu. Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem Bortezomib Accord lietošana jā sāk ar samazinātu devu 0,7 mg/m² injekcijā pirmajā ārstēšanas ciklā un pēc tam, ņemot vērā zāļu panesamību, var apsvērt devas palielināšanu līdz 1,0 mg/m² vai turpmāku devas samazināšanu līdz 0,5 mg/m² (skatīt 6. tabulu un 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

6. tabula. *Ieteicamā Bortezomib Accord sākuma devas pielāgošana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem*

Aknu darbības traucējumu smaguma pakāpe*	Bilirubīna līmenis	SGOT (ASAT) līmenis	Sākuma devas pielāgošana
Viegli traucējumi	≤1,0x ANR	> ANR	Nav nepieciešama
	> 1,0x – 1,5x ANR	Jebkāds	Nav nepieciešama
Vidēji smagi traucējumi	> 1,5x–3x ANR	Jebkāds	Samazināt Bortezomib Accord devu līdz 0,7 mg/m ² pirmajā ārstēšanas ciklā. Apsvērt devas palielināšanu līdz 1,0 mg/m ² vai turpmāku devas samazināšanu līdz 0,5 mg/m ² turpmākos ciklos, pamatojoties uz zāļu panesamību.
Smagi traucējumi	> 3x ANR	Jebkāds	

Saīsinājumi: SGOT = seruma glutāmskābes oksalacettransamināze; ASAT = aspartāta aminotransferāze; ANR = augšējā normas robeža.

* Pamatojoties uz NCI orgānu darbības traucējumu pētījumu darba grupas klasifikāciju aknu darbības traucējumu (vieglu, vidēji smagu, smagu) kategorizācijai.

Nieru darbības traucējumi

Bortezomiba farmakokinētika pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss [KrKL] > 20 ml/min/1,73 m²) netiek ietekmēta, tādēļ šiem pacientiem nav jāpielāgo deva. Nav zināms, vai pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kuriem netiek veikta dialīze (KrKL < 20 ml/min/1,73 m²), tiek ietekmēta bortezomiba farmakokinētika. Tā kā dialīze var samazināt bortezomiba koncentrāciju, Bortezomib Accord jālieto pēc dialīzes procedūras (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Bortezomiba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml šķīdums injekcijām ir paredzēts subkutānai ievadīšanai, un pēc atšķaidīšanas arī intravenozai ievadīšanai.

Bortezomib Accord nedrīkst ievadīt citādi. Intratekālas ievadīšanas rezultātā ir iestājusies nāve.

Intravenoza injekcija

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml šķīdumu injekcijām vispirms atšķaida līdz 1 mg/ml (skatīt 6.6. apakšpunktu), un pēc atšķaidīšanas ievada 3 - 5 sekunžu ilgās intravenozas bolus injekcijas veidā caur perifēro vai centrālo katetru. Pēc tam izskalo ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda injekciju šķīdumu. Starp secīgi lietotām Bortezomib Accord devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

Subkutāna injekcija

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml šķīdumu injekcijām ievada subkutāni augšstilbā (labajā vai kreisajā) vai vēdera priekšējā sienā (labajā vai kreisajā pusē). Šķīdums jāievada subkutāni 45 °–90 ° leņķī. Nākamajās injicēšanas reizēs injekcijas vietas jāmaina.

Ja pēc Bortezomib Accord subkutānas injekcijas rodas lokāla reakcija injekcijas vietā, ieteicams vai nu subkutāni ievadīt mazāk koncentrētu Bortezomib Accord šķīdumu (1 mg/ml, nevis 2,5 mg/ml), vai arī pāriet uz intravenozu injicēšanu.

Lietojot Bortezomib Accord kombinācijā ar citām zālēm, norādījumus par to lietošanu skatīt šo zāļu aprakstā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, boru vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Akūta difūza infiltratīva plaušu un perikarda slimība.

Ja Bortezomib Accord lieto kombinācijā ar citām zālēm, citas kontrindikācijas skatīt attiecīgajos zāļu aprakstos.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja Bortezomib Accord lieto kombinācijā ar citām zālēm, pirms Bortezomib Accord lietošanas uzsākšanas ir jāiepazīstas ar attiecīgajiem zāļu aprakstiem. Talidomīda lietošanas laikā īpaša uzmanība jāpievērš grūtniecības testu rezultātiem un nepieciešamības gadījumos arī grūtniecības nepieļaušanai (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Intratekāla lietošana

Ir bijuši gadījumi, kad bortezomiba nejauša intratekāla lietošana ir beigusies ar letālu iznākumu. Bortezomib Accord 2,5 mg/ml šķīdums injekcijām ir paredzēts intravenozai vai subkutānai lietošanai. Bortezomibu nedrīkst lietot intratekāli.

Kuņģa-zarnu trakta toksicitāte

Bortezomiba terapijas laikā ļoti bieži novēro kuņģa-zarnu trakta toksicitāti, tajā skaitā sliktu dūšu, caureju, vemšanu un aizcietējumu. Retākos gadījumos ziņots par ileusa gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tāpēc pacienti, kuriem novēro aizcietējumu, rūpīgi jānovēro.

Hematoloģiskā toksicitāte

Ārstēšana ar bortezomibu ļoti bieži saistīta ar hematoloģisko toksicitāti (trombocitopēniju, neitropēniju un anēmiju). Pētījumos pacientiem ar recidivējušu multiplo mielomu, kuri tika ārstēti ar bortezomibu, un pacientiem ar iepriekš neārstētu MŠL, kuri tika ārstēti ar bortezomibu kombinācijā ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu (BzR-CAP), viena no biežākajām hematoloģiskajām toksicitātēm bija pārejoša trombocitopēnija. Vismazākais trombocītu skaits bija katra bortezomiba ārstēšanas cikla 11. dienā, un parasti līdz nākamajam ciklam to skaits atjaunojās līdz sākotnējam skaitam. Pierādījumu par kumulatīvo trombocitopēniju nav. Vidējais noteiktais trombocītu skaita maksimālais samazinājums bija apmēram 40 % no sākotnējā rādītāja multiplās mielomas monoterapijas pētījumos un 50 % MŠL pētījumā. Pacientiem ar progresējošu mielomu trombocitopēnijas smagums bija saistīts ar trombocītu skaitu pirms terapijas: gadījumos ar sākotnējo trombocītu skaitu < 75 000/μl, 90% no 21 pacienta trombocītu skaits pētījuma laikā bija ≤ 25 000/μl, tai skaitā 14% < 10 000/μl; turpretī gadījumos ar sākotnējo trombocītu skaitu > 75 000/μl, tikai 14% no 309 pacientiem pētījuma laikā trombocītu skaits bija ≤ 25 000/μl.

Pacientiem ar MŠL (LYM-3002 pētījums) bortezomiba terapijas grupā (BzR-CAP) ≥ 3. pakāpes trombocitopēnijas sastopamība bija lielāka bortezomibu nesaturošās shēmas grupā (rituksimabs, ciklofosfamīds, doksorubicīns, vinkristīns un prednizons [R-CHOP]) (attiecīgi 56,7 % un 5,8 %). Abās terapijas grupās jebkādas pakāpes asiņošanas epizožu kopējā sastopamība (6,3 % BzR-CAP grupā un 5,0 % R-CHOP grupā) un 3. un augstākas pakāpes asiņošanas epizožu

sastopamība (BzR-CAP: 4 pacientiem [1,7 %]; R-CHOP: 3 pacientiem [1,2 %])) bija līdzīga. BzR-CAP grupā trombocītu masas transfūzija tika veikta 22,5 % pacientu, bet R-CHOP grupā – 2,9 % pacientu.

Saistībā ar bortezomība terapiju ir ziņots par kuņģa un zarnu trakta asiņošanu un intracerebrālu asiņošanu. Tāpēc trombocītu skaits jānosaka pirms katras bortezomība devas. Terapija ar bortezomību jāpārtrauc, ja trombocītu skaits ir mazāks par 25 000/ μ l, vai, lietojot kombinācijā ar melfalānu un prednizonu, ja trombocītu skaits ir $\leq$ 30 000/ μ l (skatīt 4.2. apakšpunktu). Rūpīgi jāizvērtē terapijas iespējamā ieguvuma un riska attiecība, it īpaši vidēji smagas līdz smagas trombocitopēnijas un asiņošanas riska gadījumā.

Bortezomība terapijas laikā regulāri jānosaka pilna asins aina ar leukocītu formulu, ieskaitot trombocītus. Jāapsver trombocītu transfūzija, ja tas ir klīniski piemēroti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar MŠL tika novērota pārejoša neitropēnija, kas ārstēšanas ciklu starplaikā bija atgriezeniska, un nebija pierādījumu par kumulatīvu neitropēniju. Vismazākais neitrofilo leukocītu skaits bija katra bortezomība ārstēšanas cikla 11. dienā, un parasti līdz nākamajam ciklam to skaits atjaunojās līdz sākotnējam skaitam. LYM-3002 pētījumā koloniju stimulējošo faktoru balstterapiju nozīmēja 78 % pacientu BzR-CAP grupā un 61 % pacientu R-CHOP grupā. Tā kā pacientiem ar neitropēniju ir paaugstināts infekciju risks, viņi ir jānovēro, vai nerodas infekcijas pazīmes un simptomi, un nekavējoties jāsāk terapija. Hematoloģiskas toksicitātes gadījumā var ievadīt granulocītu koloniju stimulējošos faktorus atbilstoši vietējai standarta praksei. Ja atkārtoti aizkavējas ciklu ievadīšana, jāapsver profilaktiska granulocītu koloniju stimulējošo faktoru lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Herpes zoster vīrusa reaktivācija

Pacientiem, kurus ārstē ar bortezomību, ieteicama pretvīrusu profilakse. III fāzes pētījumā pacientiem ar iepriekš neārstētu multiplo mielomu *herpes zoster* reaktivācijas kopējā sastopamība pacientiem, kurus ārstēja ar bortezomību+melfalānu+prednizonu, bija lielāka nekā pacientiem, kurus ārstēja ar melfalānu+prednizonu (attiecīgi 14%, salīdzinot ar 4%).

Pacientiem ar MŠL (LYM-3002 pētījums) *herpes zoster* infekcijas sastopamība bija 6,7 % BzR-CAP grupā un 1,2 % R-CHOP grupā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

B vīrushepatīta (HBV) reaktivācija un infekcija

Lietojot rituksimabu kombinācijā ar bortezomību, pacientiem ar HBV infekcijas risku pirms terapijas uzsākšanas vienmēr ir jāveic HBV skrīnings. Rituksimaba un bortezomība kombinētās terapijas laikā un pēc tās uzmanīgi jānovēro, vai B vīrushepatīta nēsātājiem un pacientiem, kuriem anamnēzē ir B hepatīts, nerodas aktīvas HBV infekcijas klīniskās un laboratoriskās pazīmes. Jāapsver profilaktiska pretvīrusu terapija. Sīkāku informāciju skatīt rituksimaba zāļu aprakstā.

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)

Ziņots, ka ar bortezomību ārstētiem pacientiem novēroti ļoti reti nezināmas izcelsmes Džona Kaningema (*John Cunningham*-JC) vīrusa infekcijas gadījumi, kuru dēļ radās PML un iestājās nāve. Pacientiem, kuriem diagnosticēta PML, iepriekš vai vienlaicīgi tika veikta imūnsupresīva terapija. Lielāko daļu PML gadījumu diagnosticēja 12 mēnešu laikā kopš pirmās bortezomība devas saņemšanas. CNS traucējumu diferenciāldiagnostikas ietvaros pacienti regulāri jākontrolē, lai konstatētu, vai nerodas vai nepaasinās neiroloģiski simptomi vai pazīmes, kas var liecināt par PML. Ja ir aizdomas par PML diagnozi, pacienti jānosūta pie PML speciālista un jāsāk atbilstoši PML diagnostikas pasākumi. Ja noteikta PML diagnoze, bortezomība lietošana jāpārtrauc.

Perifērā neiropātija

Ārstēšana ar bortezomību ļoti bieži ir saistīta ar perifēro neiropātiju, kas pārsvarā ir sensorā tipa. Tomēr ir novēroti arī smagi motorās neiropātijas gadījumi ar sensoro perifēro neiropātiju vai bez tās. Perifērās neiropātijas biežums palielinās terapijas sākumā, maksimālo līmeni sasniedzot 5. cikla laikā.

Ieteicams rūpīgi novērot neiropātijas simptomu parādīšanos pacientiem, piemēram, dedzinoša sajūta, hiperestēzija, hipoestēzija, parestēzija, diskomforts, neiropātiskas sāpes vai vājums.

III fāzes pētījumā, kurā salīdzināja intravenozi un subkutāni ievadītu bortezomibu, ≥ 2 pakāpes perifērās neiropatijas gadījumu sastopamība bija 24% subkutānu injekciju grupā un 41% intravenozu injekciju grupā ($p=0,0124$). ≥ 3 pakāpes perifērā neiropatija radās 6% pacientu subkutānas terapijas grupā un 16% pacientu intravenozas terapijas grupā ($p=0,0264$). Jebkādas pakāpes perifērās neiropatijas sastopamība, lietojot bortezomibu intravenozi, vēsturiskajos pētījumos ar bortezomiba intravenozu lietošanu bija mazāka nekā pētījumā MMY-3021.

Pacientiem ar perifērās neiropatijas simptomu parādīšanos vai stāvokļa pasliktināšanos jāizvērtē neiroloģiskais stāvoklis, un var būt nepieciešams mainīt devu vai terapijas shēmu vai arī pāriet uz subkutānu ievadīšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Neiropatija tika kontrolēta ar uzturošu terapiju un cita veida ārstēšanu.

Pacientiem, kuri saņem bortezomibu kombinācijā ar zālēm, kas, kā zināms, izraisa neiropatiju (piemēram, talidomīdu), jāapsver nepieciešamība agrīni un regulāri kontrolēt, vai neparādās ar ārstēšanu saistītas neiropatijas simptomi, veicot neiroloģiskus izmeklējumus, kā arī nepieciešamības gadījumā atbilstoši jāsamazina deva vai jāpārtrauc ārstēšana.

Papildus perifērai neiropatijai iespējama autonomās neiropatijas ietekme uz atsevišķām nevēlamām blakusparādībām, piemēram, posturālu hipotensiju un smagu aizcietējumu ar ileusu. Informācija par autonomo neiropatiju un tās nozīmi šo nevēlamo blakusparādību attīstības procesā ir ierobežota.

Krampji

Pacientiem, kuriem krampji vai epilepsija iepriekš nebija novēroti, ziņojumi par krampjiem bija reti. Ārstējot pacientus, kuriem ir jebkāds krampju risks, nepieciešama īpaša piesardzība.

Hipotensija

Ārstēšana ar bortezomibu bieži ir saistīta ar ortostatisku/posturālu hipotensiju. Vairums nevēlamo blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas un tiek novērotas visu ārstēšanas laiku. Pacientiem, kuriem bortezomiba (intravenozi injicēta) lietošanas laikā attīstījās ortostatiska hipotensija, pirms terapijas ar bortezomibu ortostatisku hipotensiju nenovēroja. Vairumam pacientu ortostatiskā hipotensija bija jāārstē. Nelielai pacientu daļai ar ortostatisku hipotensiju novēroja sinkopi. Ortostatiska/posturāla hipotensija faktiski nebija saistīta ar bortezomiba bolus infūziju. Šī procesa mehānisms nav zināms, lai gan autonomā neiropatija varētu būt viena no mehānisma sastāvdaļām. Autonomā neiropatija varētu būt saistīta ar bortezomibu, vai arī bortezomibs var pasliktināt pamatslimību, piemēram, diabētisko vai amiloīdo neiropatiju. Piesardzība jāievēro, ārstējot pacientus ar sinkopi anamnēzē, kuri lieto zāles, kas var izraisīt hipotensiju, kā arī pacientus, kuriem atkārtota caureja vai vemšana izraisījusi dehidratāciju. Ortostatiskas/posturālas hipotensijas novēršanai var pielāgot antihipertensīvo zāļu devu, veikt rehidratāciju vai nozīmēt minerālkortikosteroīdus un/vai simpatomimētiskus līdzekļus. Pacientiem jāiesaka griezties pēc medicīniskās palīdzības gadījumā, ja parādās reibonis, apdullums vai ģībonis.

Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms (AMES)

Pacientiem, kuri saņem bortezomibu, ir ziņots par AMES. AMES ir reti sastopams, bieži atgriezenisks, strauji progresējošs neiroloģisks stāvoklis, kas var izpausties ar krampjiem, hipertensiju, galvassāpēm, letarģiju, apjukumu un aklumu, kā arī citiem redzes un neiroloģiska rakstura traucējumiem. Diagnozes apstiprināšanai izmanto galvas smadzeņu attēldiagnostikas metodes, vislabāk – magnētisko rezonansi (MR). Pacientiem, kuriem attīstās AMES, bortezomiba lietošana jāpārtrauc.

Sirds mazspēja

Bortezomiba terapijas laikā ziņots par sastrēguma sirds mazspējas akūtu attīstību vai pasliktināšanos un/vai kreisā kambara izviedes frakcijas samazināšanos un/vai pasliktināšanos. Sirds mazspējas simptomu un pazīmju predisponējošais faktors var būt šķidruma aizture. Pacienti ar sirds slimības riska faktoriem vai esošu sirds slimību ir rūpīgi jānovēro.

Elektrokardiogrāfiski izmeklējumi

Klīniskajos pētījumos tika novēroti atsevišķi QT-intervāla pagarināšanās gadījumi, kuru cēlonis netika noteikts.

Pulmonāli traucējumi

Pacientiem, kuri lieto bortezomibu, bijuši reti ziņojumi par nezināmas izcelsmes akūtām difūzi infiltratīvām plaušu slimībām, piemēram, pneimonītu, intersticiālu pneimoniju, plaušu infiltrātu un akūtu respiratorā distresa sindromu (ARDS) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Daži no šiem gadījumiem bijuši letāli. Pirms terapijas uzsākšanas ieteicams krūškurvja rentgens, lai būtu atskaite punkts iespējamām, ar terapiju saistītām pulmonālām izmaiņām.

Jaunu vai esošu plaušu simptomu pasliktināšanās gadījumā (piemēram, klepus, aizdusa) nekavējoties jāveic diagnostiski pasākumi un pacients atbilstoši jāārstē. Pirms turpināt bortezomiba terapiju, jāizvērtē ieguvuma/riska attiecība.

Klīniskajos pētījumos divi pacienti (no diviem) ar akūtas mieloleikozes recidīvu, kuri saņēma lielu citarabīna devu (2 g/m² dienā) ar nepārtrauktu 24 stundu ilgu daunorubicīna un bortezomiba infūziju, mira no ARDS terapijas kursa sākumā, un pētījums tika pārtraukts. Tādējādi, šis specifiskais kurss ar vienlaicīgu lielu citarabīna devu (2 g/m² dienā) un nepārtrauktu 24 stundu ilgu infūziju, nav ieteicams.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar multiplo mielomu bieži novēro ar nierēm saistītas komplikācijas. Pacienti ar nieru darbības traucējumiem rūpīgi jānovēro (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Bortezomibu metabolizē aknu enzīmi. Bortezomiba iedarbība palielinās pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem; šie pacienti jāārstē ar samazinātām bortezomiba devām un rūpīgi jānovēro, vai nerodas toksiska ietekme (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu reakcijas

Pacientiem ar nopietnām blakus saslimšanām un pacientiem, kas vienlaicīgi saņēmuši terapiju ar bortezomibu un citām zālēm, reti novēroja aknu mazspēju. Citas ziņotās izmaiņas aknās bija aknu enzīmu paaugstināšanās, hiperbilirubinēmija un hepatīts. Šīs izmaiņas var novērst, pārtraucot bortezomiba terapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Audzēja sabrukšanas (audzēja līzes) sindroms

Tā kā bortezomibs ir citotoksisks līdzeklis un var ātri iznīcināt ļaundabīgas plazmas šūnas un MŠL šūnas, iespējamās audzēja sabrukšanas sindroma komplikācijas. Pacientiem ar lielu audzēja slodzi pirms ārstēšanas pastāv audzēja sabrukšanas sindroma attīstības risks. Šie pacienti rūpīgi jānovēro, un jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi.

Vienlaicīga citu zāļu lietošana

Pacienti, kuriem vienlaicīgi ievada bortezomibu kombinācijā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, rūpīgi jānovēro. Ja bortezomibu kombinē ar CYP3A4 vai CYP2C19 substrātiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri lieto iekšķīgus hipoglikemizējošos līdzekļus (skatīt 4.5. apakšpunktu), jābūt apstiprinātai normālai aknu darbībai un jāievēro piesardzība.

Iespējamās ar imūnkompleksu saistītās reakcijas

Retākos gadījumos ziņots par iespējamām ar imūnkompleksu saistītām reakcijām, piemēram, seruma slimībai līdzīgām reakcijām, poliartrītu ar izsitumiem un proliferatīvu glomerulonefrītu. Ja parādās smagas reakcijas, bortezomiba lietošana jāpārtrauc.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pētījumi *in vitro* liecina, ka bortezomibs ir vājš citohroma P450 (CYP) izoenzīmu 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 un 3A4 inhibitors. Pamatojoties uz ierobežotu CYP2D6 iesaistīšanos (7%) bortezomiba metabolismā, nav sagaidāms, ka vājš CYP2D6 metabolizējošais fenotips varētu ietekmēt vispārējo bortezomiba izvietojumu.

Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā, pamatojoties uz 12 pacientu datiem, vērtējot spēcīga CYP3A4 inhibitora ketokonazola ietekmi uz bortezomība (intravenozi injicēta) farmakokinētiku, konstatēta bortezomība vidējā AUC palielināšanās par 35% ($TI_{90\%}$ [no 1,032 līdz 1,772]). Tādēļ, lietojot bortezomību kombinācijā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, ritonavīru), pacienti rūpīgi jānovēro.

Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā, pamatojoties uz 17 pacientu datiem, vērtējot spēcīga CYP2C19 inhibitora omeprazola ietekmi uz bortezomība (intravenozi injicēta) farmakokinētiku, nekonstatēja nozīmīgu ietekmi uz bortezomība farmakokinētiku.

Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā, vērtējot spēcīgā CYP3A4 induktora rifampicīna ietekmi uz bortezomība (intravenozi injicēta) farmakokinētiku, pamatojoties uz datiem, kas iegūti par sešiem pacientiem, tika konstatēts, ka par 45% samazinājās vidējais bortezomība AUC. Tādēļ bortezomību nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, rifampicīnu, karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu un asinszāli), jo var mazināties efektivitāte.

Tajā pašā zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā tika vērtēta vājāka CYP3A4 induktora deksametazona ietekme uz bortezomība (intravenozi injicēta) farmakokinētiku, un, pamatojoties uz datiem, kas iegūti par septiņiem pacientiem, nozīmīga ietekme uz bortezomība farmakokinētiku netika novērota.

Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā, novērtējot melfalāna-prednizona ietekmi uz bortezomība (intravenozi injicēta) farmakokinētiku, konstatēja, ka vidējais bortezomība AUC palielinājās par 17%, pamatojoties uz datiem par 21 pacientu. To neuzskata par klīniski nozīmīgu.

Klīnisko pētījumu laikā retākos gadījumos un bieži ziņoja par hipoglikēmiju un hiperglikēmiju cukura diabēta pacientiem, kuri lietoja iekšķīgus hipoglikemizējošos līdzekļus. Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto iekšķīgus hipoglikemizējošos līdzekļus un bortezomību, nepieciešama rūpīga glikozes līmeņa kontrole asinīs un pretdiabēta zāļu devas pielāgošana.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Bortezomība genotoksicitātes dēļ (skatīt 5.3. apakšpunktu) sievietēm ar reproduktīvo potenciālu Bortezomib Accord terapijas laikā un 8 mēnešus pēc tās pabeigšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode un jāizvairās no grūtniecības iestāšanās. Vīriešu dzimuma pacientiem Bortezomib Accord saņemšanas laikā un 5 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, un viņiem ir jāiesaka neradīt bērnus (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

Klīniskie dati par bortezomība iedarbību grūtniecības laikā nav pieejami. Bortezomība teratogēnais potenciāls nav pilnībā izpētīts.

Preklīniskajos pētījumos ar žurkām un trušiem bortezomibs maksimālās mātītēm panesamās devās neietekmēja embrija/augļa attīstību. Pētījumi ar dzīvniekiem, lai izvērtētu bortezomība ietekmi uz dzemdībām un postnatālo attīstību, nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Bortezomību nedrīkst lietot grūtniecēm, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar bortezomību.

Lietojot bortezomību grūtniecības laikā vai gadījumā, ja pacientei grūtniecība iestājas ārstēšanas laikā, paciente jāinformē par potenciālo risku auglim.

Talidomīds ir zināma cilvēkam teratogēna aktīvā viela, kas izraisa smagus, dzīvībai bīstamus -iedzimtus defektus. Ja vien netiek izpildītas visas talidomīda grūtniecības nepieļaušanas programmas prasības, grūtniecības laikā un fertīlām sievietēm talidomīds ir kontraindēts. Pacientiem, kuri bortezomību lieto kombinācijā ar talidomīdu, jāievēro talidomīda grūtniecības nepieļaušanas programmā noteiktās prasības. Sīkāku informāciju skatīt talidomīda zāļu aprakstā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai bortezomibs izdalās mātes pienā. Tā kā iespējamās nopietnas nevēlamās blakusparādības ar krūti barotajam bērnam, bortezomiba lietošanas laikā jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumi ar bortezomibu nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Bortezomiba iespējamās genotoksicitātes dēļ (skatīt 5.3. apakšpunktu) vīriešu dzimuma pacientiem jālūdz ieteikumi par spermas konservāciju, un sieviešu dzimuma pacientēm ar reproduktīvo potenciālu pirms ārstēšanas uzsākšanas jākonsultējas par olšūnu kriokonservāciju.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Bortezomibs var mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Bortezomiba lietošana ļoti bieži var būt saistīta ar nogurumu, bieži vien - ir saistīta ar reiboni un retākos gadījumos ar sinkopi, kā arī bieži vien tā ir saistīta ar ortostatisku/posturālu hipotensiju vai neskaidru redzi. Tādēļ pacientiem jābūt uzmanīgiem, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, un viņiem ir jāiesaka nevadīt transportlīdzekli un nestrādāt ar iekārtām, ja rodas minētie simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ārstēšanas laikā ar bortezomibu retāk ziņots par šādām nopietnām blakusparādībām: sirds mazspēja, audzēja sabrukšanas sindroms, pulmonālā hipertensija, atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms, akūti difūzi infiltratīvi plaušu bojājumi un reti – par autonomo neiropātiju.

Ārstēšanas laikā ar bortezomibu visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir slikta dūša, caureja, aizcietējums, vemšana, nogurums, drudzis, trombocitopēnija, anēmija, neitropēnija, perifērā neiropātija (tajā skaitā sensorā), galvassāpes, parestēzija, ēstgribas samazināšanās, elpas trūkums, izsitumi, *herpes zoster* un mialģija.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Multiplā mieloma

7. tabulā minētas blakusparādības pēc pētnieku ieskatiem bija vismaz iespējami vai varbūtēji saistītas ar bortezomibu. Informācija par blakusparādībām pamatojas uz integrētu datu kopumu par 5476 pacientiem, no kuriem 3996 pacienti tika ārstēti ar bortezomiba devu 1,3 mg/m². Informācija ir sniegta 7. tabulā.

Kopumā bortezomibs multiplās mielomas ārstēšanai lietots 3974 pacientiem.

Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas zemāk atbilstoši to sastopamības biežumam un orgānu sistēmu klasifikācijai. Biežuma definīcija ir šāda: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. 7. tabula sastādīta, izmantojot MedDRA 14.1. redakciju.

Tajā iekļautas arī pēc zāļu reģistrācijas veiktajos klīniskajos pētījumos konstatētās blakusparādības.

7. tabula. *Nevēlamās blakusparādības pacientiem ar multiplo mielomu, kuri ārstēti ar bortezomibu klīniskajos pētījumos, kā arī visas nevēlamās blakusparādības pēcreģistrācijas periodā neatkarīgi no indikācijas[#]*

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Bieži	<i>Herpes zoster</i> (tai skaitā diseminētu un oftalmoloģisku infekciju), pneimonijs*, <i>Herpes simplex</i> *, sēnīšu infekcija*

	Retāk	Infekcija*, bakteriālas infekcijas*, vīrusu infekcijas*, sepse (tajā skaitā septisks šoks)*, bronhopneimonija, <i>Herpes</i> vīrusa infekcija*, herpētisks meningoencefalīts [#] , bakterēmija (tajā skaitā stafilokoku), miežgrauds, gripa, celulīts, ar ierīci saistīta infekcija, ādas infekcija*, auss infekcija*, stafilokoku infekcija*, zobu infekcija*
	Reti	Meningīts (tajā skaitā bakteriāls), Epšteina-Barra vīrusa infekcija, dzimumorgānu herpes, tonsilīts, mastoidīts, pēcvīrusu noguruma sindroms
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Reti	Ļaundabīgs jaunveidojums, plazmacītiska šūnu leikozē, nieru šūnu karcinoma, veidojums, <i>mycosis fungoides</i> , labdabīgs jaunveidojums*
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Trombocitopēnija*, neitropēnija*, anēmija*
	Bieži	Leikopēnija*, limfopēnija*
	Retāk	Pancitopēnija*, febrila neitropēnija, koagulopātija*, leukocitoze*, limfadenopātija, hemolītiska anēmija [#]
	Reti	Diseminēta intravazāla koagulācija, trombocitoze*, hiperviskozitātes sindroms, trombocītu traucējumi, trombotiska mikroangiopātija (tai skaitā trombocitopēniska purpura) [#] BCN, asins traucējumi BCN, hemorāģiskā diatēze, limfocītu infiltrācija
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Angioedēma [#] , paaugstināta jutība*
	Reti	Anafilaktiskais šoks, amiloidoze, III tipa imūnkompleksa mediēta reakcija
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Retāk	Kušinga sindroms*, hipertireoze*, antidiurētiskā hormona neatbilstoša sekrēcija
	Reti	Hipotireoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba
	Bieži	Dehidratācija*, hipokaliēmija*, hiponatriēmija, glikozes līmeņa novirzes asinīs*, hipokalcēmija*, enzīmu vērtību novirzes*
	Retāk	Audzēja sabrukšanas sindroms, nespēja panākt veselības stāvokļa uzlabojumu*, hipomagnēmija*, hipofosfatēmija*, hiperkaliēmija*, hiperkalcēmija*, hipernatriēmija*, urīnskābes līmeņa novirzes*, cukura diabēts*, šķidruma aizture
	Reti	Hipermagnēmija*, acidoze, elektrolītu līdzsvara traucējumi*, šķidruma pārslodze, hipohlorēmija*, hipovolēmija, hiperhlorēmija*, hiperfosfatēmija*, vielmaiņas traucējumi, B grupas vitamīnu deficīts, B12 vitamīna deficīts, podagra, pastiprināta ēstgriba, alkohola nepanesība
Psihiskie traucējumi	Bieži	Garastāvokļa traucējumi*, ar trauksmainību saistīti traucējumi*, miega traucējumi*
	Retāk	Psihiski traucējumi*, halucinācijas*, psihotiski traucējumi*, apmulsums*, nemiers
	Reti	Domas par pašnāvību*, pielāgošanās traucējumi, delīrijs, samazināta dzimumtieksme
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Neiropātijas*, perifēra sensorā neiropātija, disgeizija*, neiralģija*
	Bieži	Motorā neiropātija*, samaņas zudums (tajā skaitā ģībonis), reibonis*, garšas traucējumi*, letarģija, galvassāpes*
	Retāk	Trīce, perifērā sensori motorā neiropātija, diskinezija*, smadzeņu koordinācijas un līdzsvara traucējumi*, atmiņas zudums (izņemot demenci)*, encefalopātija*, atgriezenisks mugurējās encefalopātijas sindroms [#] , neirotoksicitāte, krampji*, neiralģija pēc herpes vīrusa infekcijas, runas traucējumi*, nemierīgo kāju sindroms, migrēna, išiass, uzmanības traucējumi, patoloģiski refleksi*, parosmija

	Reti	Galvas smadzeņu asiņošana*, intrakraniāla asiņošana (tajā skaitā subarahnoidāla)*, smadzeņu tūska, pārejoša išēmijas lēkme, koma, veģetatīvās nervu sistēmas disbalanss, veģetatīvā neiropātija, kraniāla paralīze*, paralīze*, parēze*, presinkope, smadzeņu stumbra sindroms, cerebrovaskulāri traucējumi, nervu saknīšu bojājumi, psihomotorā hiperaktivitāte, muguras smadzeņu kompresija, kognitīvi traucējumi BCN, motorā disfunkcija, nervu sistēmas traucējumi BCN, radikulīts, siekalošanās, hipotonija, Gijēna-Barē sindroms#, demielinizējoša polineuropātija#
Acu bojājumi	Bieži	Acu pietūkums*, redzes traucējumi*, konjunktivīts*
	Retāk	Acu asiņošana*, plakstiņu infekcija*, krusas grauds#, blefarīts#, acu iekaisums*, diplopija, acu sausums*, acu kairinājums*, acu sāpes, pastiprināta asarošana, izdalījumi no acīm
	Reti	Radzenes bojājums*, eksoftalms, retinīts, skotoma, acs (tajā skaitā plakstiņa) traucējumi BCN, iegūts dakrioadenīts, fotofobija, fotopsija, redzes nerva neiropātija#, dažādas pakāpes redzes pasliktināšanās (līdz pat aklumam)*
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Vertigo*
	Retāk	Dizakūzija (tajā skaitā troksnis ausīs)*, dzirdes pasliktināšanās (līdz pat kurlumam un ieskaitot to), diskomforta sajūta ausīs*
	Reti	Auss asiņošana, vestibulārs neironīts, ausu bojājumi BCN
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Sirds tamponāde#, sirds un plaušu darbības apstāšanās*, sirds (tajā skaitā priekškambaru) fibrilācija, sirds mazspēja (tajā skaitā kreisā un labā kambara mazspēja), aritmija*, tahikardija*, sirdsklauves, stenokardija, perikardīts (tajā skaitā perikarda izsvīdums)*, kardiomiopātija*, ventrikulāra disfunkcija*, bradikardija
	Reti	Priekškambaru plandīšanās, miokarda infarkts*, atrioventrikulāra blokāde*, sirds darbības un asinsvadu sistēmas traucējumi (tajā skaitā kardiogēnu šoku), <i>Torsade de pointes</i> , nestabila stenokardija, sirds vārstuļu bojājumi*, koronāro artēriju mazspēja, sinusa mezgla blokāde
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipotensija*, ortostatiska hipotensija, hipertensija*
	Retāk	Cerebrovaskulāri traucējumi#, Dziļo vēnu tromboze*, asiņošana*, tromboflebīts (tajā skaitā virspusējs), cirkulators kolapss (tajā skaitā hipovolēmisks šoks), flebīts, pietvīkums*, hematoma (tajā skaitā perirenāla)*, vāja perifērā cirkulācija*, vaskulīts, hiperēmija (tajā skaitā acu)*
	Reti	Perifēra embolija, limfātiska tūska, bālums, eritromelalģija, vazodilatācija, vēnu krāsas izmaiņas, venoza mazspēja
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Aizdusa*, asiņošana no deguna, augšējo/dziļo elpceļu infekcija*, klepus*
	Retāk	Plaušu embolija, izsvīdums pleirā, plaušu tūska (tajā skaitā akūta), plaušu alveolu asiņošana#, bronhu spazmas, hroniska obstruktīva plaušu slimība*, hipoksēmija*, šķidruma uzkrāšanās elpceļos*, hipoksija, pleirīts*, žagas, rinoreja, disfonija, sāpīga elpošana
	Reti	Elpošanas mazspēja, akūts respiratorā distresa sindroms, apnoja, pneimotorakss, atelektāze, pulmonāla hipertensija, hemoptīze, hiperventilācija, ortopnoja, pneimonīts, respiratora alkalozē, tahipnoja, plaušu fibroze, bronhu traucējumi*, hipokapnija*, intersticiāla plaušu slimība, plaušu infiltrācija, spiediena sajūta rīklē, sausa rīkle, pastiprināta augšējo elpceļu sekrēcija, rīkles kairinājums, augšējo elpceļu klepus sindroms
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša un vemšanas simptomi*, caureja*, aizcietējums
	Bieži	Asiņošana kuņģa-zarnu traktā (tajā skaitā gļotādas asiņošanu)*, dispepsija, stomatīts*, vēdera uzpūšanās, orofaringeālas sāpes*, sāpes vēderā (tajā skaitā kuņģa-zarnu trakta un liesas sāpes)*, mutes dobuma bojājumi*, flatulence

	Retāk	Pankreatīts (tajā skaitā hronisku pankreatītu)*, hematemēze, lūpu pietūkums*, kuņģa-zarnu trakta nosprostojums (tajā skaitā tievās zarnas nosprostojums, ileuss)*, diskomforts vēderā, čūlas mutes dobumā*, enterīts*, gastrīts*, smaganu asiņošana, gastroezofageālā atvēršanas slimība*, kolīts (tajā skaitā <i>Clostridium difficile</i> kolīts)*, išēmisks kolīts#, -kuņģa-zarnu trakta iekaisums*, disfāģija, kairinātas zarnas sindroms, kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi BCN, aplikta mēle, kuņģa-zarnu trakta motorikas traucējumi*, siekalu dziedzeru darbības traucējumi*
	Reti	Akūts pankreatīts, peritonīts*, mēles tūska*, ascīts, ezofagīts, heilīts, feču nesaturēšana, anālā sfinktera atonija, fekāloma*, čūlas un perforācija kuņģa-zarnu traktā*, smaganu hipertrofija, megakolons, izdalījumi no taisnās zarnas, čūlas mutes dobumā un rīklē*, sāpošas lūpas, periodontīts, plīsumi anālās atveres rajonā, vēdera izejas izmaiņas, proktalģija, patoloģiskas feces
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Aknu enzīmu vērtību novirzes*
	Retāk	Hepatotoksicitāte (tajā skaitā aknu darbības traucējumus), hepatīts*, holestāze
	Reti	Aknu mazspēja, hepatomegālija, <i>Budd-Chiari</i> sindroms, citomegalovīrusu hepatīts, aknu asiņošana, holelitiāze
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi*, nieze*, eritēma, sausa āda
	Retāk	<i>Erythema multiforme</i> , nātrene, akūta febrila neitrofila dermatoze, toksiski izsitumi uz ādas, toksiska epidermas nekrolīze#, Stīvensa-Džonsona sindroms#, dermatīts*, matu bojājumi*, sīki zemādas asinsizplūdumi, ekhimoze, ādas bojājums, purpura, ādas veidojums*, psoriāze, hiperhidroze, svīšana naktī, izgulējuma čūla#, akne*, čulga*, pigmentācijas traucējumi*
	Reti	Ādas reakcija, Jesnera limfocītiskā infiltrācija, palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms, zemādas asinsizplūdums, <i>Livedo reticularis</i> , ādas sacietējums, papulas, fotosensibilizācijas reakcija, seboreja, auksti sviedri, ādas bojājumi BCN, eritroze, ādas čūla, nagu bojājumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Sāpes kaulos un skeleta muskuļos*
	Bieži	Muskuļu spazmas*, sāpes ekstremitātēs, muskuļu vājums
	Retāk	Muskuļu raustīšanās, locītavu pietūkums, artrīts*, locītavu stīvums, miopātijas*, smaguma sajūta
	Reti	Rabdomiolīze, temporomandibulārās locītavas sindroms, fistula, izsvīdums locītavās, sāpes žoklī, kaulu bojājumi, skeleta, muskuļu un saistaudu infekcijas un iekaisumi*, sinoviāla cista
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Nieru darbības traucējumi*
	Retāk	Akūta nieru mazspēja, hroniska nieru mazspēja*, urīnceļu infekcija*, urīnceļu pazīmes un simptomi*, hematūrija*, urīna aizture, urinēšanas traucējumi*, proteinūrija, azotēmija, oligūrija*, poliūrija
	Reti	Urīnpūšļa kairinājums
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	Asiņošana no maksts, sāpes dzimumorgānu rajonā*, erektilā disfunkcija
	Reti	Sēklinieku traucējumi*, prostatīts, krūts slimības sievietēm, sēklinieku piedēkļu jutīgums, epididimīts, sāpes iegurnī, čūlu veidošanās vulvas apvidū
Iedzimtas, pārmantotas un ģenētiskas izcelsmes traucējumi	Reti	Aplāzija, kuņģa-zarnu trakta anomālijas, ihtioze
Vispārēji traucējumi un	Ļoti bieži	Drudzis*, nogurums, astēnija
	Bieži	Tūska (tajā skaitā perifēru), drebuļi, sāpes*, slikta pašsajūta*

reakcijas ievadīšanas vietā	Retāk	Vispārīga fiziskās veselības pasliktināšanās*, sejas tūska*, reakcija injekcijas vietā*, gļotādu bojājumi*, sāpes krūšu kurvī, gaitas traucējumi, salšana, ekstravazācija*, ar katetru saistīta komplikācija*, slāpju sajūtas izmaiņas*, diskomforta sajūta krūškurvī, ķermeņa temperatūras izmaiņu sajūta*, sāpes injekcijas vietā*
	Reti	Nāve (tajā skaitā pēkšņa), vairāku orgānu mazspēja, asiņošana injekcijas vietā*, trūce (tajā skaitā diafragmas trūce)*, dzīšanas traucējumi*, iekaisums, flebīts injekcijas vietā*, jutīgums, čūla, aizkaitināmība, nekardiālas sāpes krūšu kurvī, sāpes katetra ievietošanas vietā, svešķermeņa sajūta
Izmeklējumi	Bieži	Ķermeņa masas samazināšanās
	Retāk	Hiperbilirubinēmija*, proteīnu analīžu rezultātu novirzes*, ķermeņa masas palielināšanās, asins analīžu rezultātu novirzes*, C reaktīvā proteīna līmeņa paaugstināšanās
	Reti	Asins gāzu analīžu rezultātu novirzes*, novirzes elektrokardiogrammā (tajā skaitā QT pagarināšanās)*, starptautiskās normalizētās attiecības vērtības novirzes*, pazemināta kuņģa pH vērtība, pastiprināta trombocītu agregācija, paaugstināts troponīna I līmenis, vīrusu identifikācija un seroloģija*, patoloģiski urīna analīzes rezultāti*
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Retāk	Kritiens, kontūzija
	Reti	Ar asins pārliešanu saistīta reakcija, lūzumi*, drebuļi*, sejas trauma, locītavu trauma*, apdegumi, plēsta brūce, ar procedūru saistītas sāpes, ar apstarošanu saistītas traumas*
Ķirurģiskas un medicīniskas manipulācijas	Reti	Makrofāgu aktivācija

BCN = bez citas norādes.

* Grupa ietver vairāk nekā vienu MedDRA ieteikto terminu.

Blakusparādība novērota pēc zāļu reģistrācijas neatkarīgi no indikācijas.

Mantijas šūnu limfoma (MŠL)

Bortezomiba drošuma profils 240 MŠL pacientiem, kuri ārstēti ar bortezomibu 1,3 mg/m² kombinācijā ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu (BzR-CAP), un 242 pacientiem, kuri ārstēti ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu, vinkristīnu un prednizonu [R-CHOP], bija salīdzinoši atbilstošs drošuma profilam, kas novērots pacientiem ar multiplo mielomu, un galvenās atšķirības ir raksturotas turpmāk. Atklātās papildu nevēlamās blakusparādības, kas bija saistītas ar kombinētās terapijas (BzR-CAP) lietošanu, bija B hepatīta infekcija (< 1 %) un miokarda išēmija (1,3 %). Šo nevēlamo blakusparādību līdzīgā sastopamība abās terapijas grupās liecināja, ka šīs nevēlamās blakusparādības nav saistītas ar bortezomiba lietošanu monoterapijā. Ievērojamas atšķirības MŠL pacientu grupā, salīdzinot ar pacientiem multiplās mielomas pētījumos, bija par ≥ 5 % lielāka hematoloģisko nevēlamo blakusparādību (neitropēnijas, trombocitopēnijas, leikopēnijas, anēmijas, limfopēnijas), perifērās sensorās neiropātijas, hipertensijas, drudža, pneimonijas, stomatīta un matu bojājumu sastopamība.

Atklātās nevēlamās blakusparādības, kuru sastopamība bija ≥ 1 %, ar līdzīgu vai lielāku sastopamību BzR-CAP grupā un ar vismaz iespējamu vai ticamu cēlonisku saistību ar BzR-CAP grupas terapijas sastāvdaļām, ir norādītas 8. tabulā. Tabulā iekļautas arī BzR-CAP terapijas grupā atklātās nevēlamās zāļu blakusparādības, kuras, pamatojoties uz vēsturiskiem datiem no multiplās mielomas pētījumiem, pētnieki atzina par vismaz iespējami vai ticami cēloniski saistītām ar bortezomibu.

Turpmāk uzskaitītās nevēlamās blakusparādības norādītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Biežuma grupas ir šādas: ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (no ≥ 1/100 līdz < 1/10); retāk (no ≥ 1/1000 līdz < 1/100); reti (no ≥ 1/10 000 līdz < 1/1000); ļoti reti (< 1/10 000); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. 8. tabula ir izveidota, izmantojot MedDRA 16. redakciju.

8. tabula. Nevēlamās blakusparādības pacientiem ar mantijas šūnu limfomu BzR-CAP terapijas grupā klīniskajā pētījumā

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Pneimonijs*
	Bieži	Sepse (tajā skaitā septisks šoks)*, herpes zoster (tajā skaitā diseminēts un redzes nerva), herpes vīrusa infekcija*, bakteriālas infekcijas*, augšējo/dziļo elpceļu infekcija*, sēnīšu infekcija*, herpes simplex*
	Retāk	B hepatīts, infekcija*, bronhopneimonijs
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Trombocitopēnija*, febrila neitropēnija, neitropēnija*, leukopēnija*, anēmija*, limfopēnija*
	Retāk	Pancitopēnija*
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstināta jutība*
	Retāk	Anafilaktiska reakcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba
	Bieži	Hipokaliēmija*, patoloģisks glikozes līmenis asinīs*, hiponatrēmija*, cukura diabēts*, šķidruma aizture
	Retāk	Audzēja sabrukšanas sindroms
Psihiskie traucējumi	Bieži	Miega traucējumi*
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Perifēra sensorā neiropātija, dizestēzija*, neiralģija*
	Bieži	Neiropātijas*, motora neiropātija*, samaņas zudums (tajā skaitā sinkope), encefalopātija*, perifēra sensorimotorā neiropātija, reibonis*, disgeizija*, veģetatīva neiropātija
	Retāk	Veģetatīvās nervu sistēmas disbalanss
Acu bojājumi	Bieži	Redzes -traucējumi*
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Vertigo*,
	Retāk	Dizakūzija (tajā skaitā troksnis ausīs)*, dzirdes traucējumi (līdz kurlumam, to iekļaujot), ausu diskomforts*
	Reti	Ausu asiņošana, vestibulārais neironīts, ausu slimība NOS
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Sirds mirgošana (tajā skaitā priekškambaru), aritmija*, sirds mazspēja (tajā skaitā kreisā un labā kambara)*, miokarda išēmija, sirds kambaru disfunkcija*
	Retāk	Kardiovaskulāri traucējumi (tajā skaitā kardiogēns šoks)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija*, hipotensija*, ortostatiska hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības	Bieži	Aizdusa*, klepus*, žagas
	Retāk	Akūts respiratora distresa sindroms, plaušu embolija, pneimonijs, pulmonāla hipertensija, plaušu tūska (tajā skaitā akūta)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša un vemšanas simptomi*, caureja*, stomatīts*, aizcietējums
	Bieži	Kuņģa un zarnu trakta asiņošana (tajā skaitā gļotādas asiņošana)*, vēdera uzpūšanās, dispepsija, sāpes mutes dobumā un rīklē*, gastrīts*, čūlas mutes dobumā*, abdomināls diskomforts, disfāģija, kuņģa un zarnu trakta iekaisums*, sāpes vēderā (tajā skaitā ar kuņģa un zarnu traktu un liesu saistītas sāpes)*, bojājumi mutes dobumā*
	Retāk	Kolīts (tajā skaitā Clostridium difficile izraisīts kolīts)*
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Hepatotoksicitāte (tajā skaitā aknu funkciju traucējumi)
	Retāk	Aknu mazspēja

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Matu bojājumi*
	Bieži	Nieze*, dermatīts*, izsitumi*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Muskuļu spazmas*, skeleta un muskuļu sāpes*, sāpes ekstremitātē
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Urīnceļu infekcija*
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Pireksija*, nogurums, astēnija
	Bieži	Tūska (tajā skaitā perifēriska), drebuļi, reakcija injekcijas vietā*, savārgums*
Izmeklējumi	Bieži	Hiperbilirubinēmija*, patoloģisks rezultāts proteīnu analīzēs*, samazināta ķermeņa masa, palielināta ķermeņa masa

* Apvienots vairāk nekā viens ieteicamais MedDRA termins.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Herpes zoster vīrusa reaktivācija

Multiplā mieloma

Profilaktiska pretvīrusu līdzekļu lietošana tika piemērota 26% pacientu Bz+M+P grupā. *Herpes zoster* biežums pacientiem Bz+M+P ārstēšanas grupā bija 17% pacientu, kuriem netika piemērota profilaktiska pretvīrusu līdzekļu nozīmēšana, salīdzinot ar 3% pacientu, kuriem tika piemērota profilaktiska pretvīrusu līdzekļu nozīmēšana.

Mantijas šūnu limfoma

BzR-CAP grupā pretvīrusu profilakse tika nozīmēta 137 pacientiem no 240 (57 %). *Herpes zoster* infekcijas sastopamība pacientiem BzR-CAP grupā bija 10,7 % pacientu, kuriem netika nozīmēta pretvīrusu profilakse, un 3,6 % pacientu, kuriem tika nozīmēta profilakse ar pretvīrusu līdzekļiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

B vīrushepatīta (HBV) reaktivācija un infekcija

Mantijas šūnu limfoma

HBV infekcija ar letālu galarezultātu radās 0,8 % (n=2) pacientu bortezomibu nesaturošās terapijas grupā (rituksimabs, ciklofosfamīds, doksorubicīns, vinkristīns un prednizons; R-CHOP) un 0,4 % (n=1) pacientu, kuri saņēma bortezomibu kombinācijā ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu (BzR-CAP). Kopējā B hepatīta infekcijas sastopamība pacientiem, kuri ārstēti ar BzR-CAP vai R-CHOP, bija līdzīga (attiecīgi 0,8 % un 1,2 %).

Perifērā neiropātija kombinētu shēmu lietošanas gadījumā

Multiplā mieloma

Pētījumos, kuros bortezomibu lietoja kā indukcijas terapiju kombinācijā ar deksametazonu (pētījums IFM-2005-01) un deksametazonu un talidomīdu (pētījums MMY-3010), perifērās neiropātijas sastopamība kombinētu shēmu lietošanas gadījumā parādīta turpmākajā tabulā.

9. tabula. *Perifērās neiropātijas sastopamība indukcijas terapijas laikā atbilstoši toksicitātei un ārstēšanas pārtraukšanai perifērās neiropātijas dēļ*

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BzDx (N=239)	TDx (N=126)	BzTDx (N=130)
PN sastopamība (%)				
Visu pakāpju PN	3	15	12	45
≥ 2. pakāpes PN	1	10	2	31
≥ 3. pakāpes PN	< 1	5	0	5

Pārtrauca lietošanu PN dēļ (%)	< 1	2	1	5
--------------------------------	-----	---	---	---

VDDx = vinkristīns, doksorubicīns, deksametazons; BzDx = bortezomībs, deksametazons; TDx = talidomīds, deksametazons;
BzTDx = bortezomībs, talidomīds, deksametazons; PN = perifērā neiropātija
Piezīme: perifērā neiropātija ietver ieteicamos terminus: perifērā neiropātija, perifērā motorā neiropātija, perifērā sensorā neiropātija un polineuropātija.

Mantijas šūnu limfoma

LYM-3002 pētījumā, kurā bortezomību lietoja ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu (R-CAP), perifērās neiropātijas sastopamība kombinētās terapijas grupās norādīta tabulā.

10. tabula. *Perifērās neiropātijas sastopamība LYM-3002 pētījumā atbilstoši toksicitātes pakāpei un ārstēšanas pārtraukšanai perifērās neiropātijas dēļ*

	BzR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
PN rašanās biežums (%)		
Visu pakāpju PN	30	29
≥ 2. pakāpes PN	18	9
≥ 3. pakāpes PN	8	4
Pārtrauca lietošanu PN dēļ (%)	2	< 1

BzR-CAP= bortezomībs, rituksimābs, ciklofosfamīds, doksorubicīns un prednizons; R-CHOP= rituksimābs, ciklofosfamīds, doksorubicīns, vinkristīns un prednizons; PN = perifēriska neiropātija.
Perifēriā neiropātija apvieno šādus ieteicamos terminus: perifērā sensorā neiropātija, perifērā neiropātija, perifērā motorā neiropātija un perifērā sensomotorā neiropātija.

Gados vecāki pacienti ar MŠL

42,9% un 10,4% pacientu BzR-CAP grupā bija attiecīgi 65-74 gadi un ≥ 75 gadi. Lai arī 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem gan BzR-CAP, gan R-CHOP bija sliktāka panesamība, smagu nevēlamu blakusparādību rādītājs BzR-CAP grupā bija 68%, salīdzinot ar 42% R-CHOP grupā.

Nozīmīgas drošuma profila atšķirības subkutāni un intravenozi lietotās bortezomība monoterapijas gadījumā

III fāzes pētījumā pacientiem, kuriem bortezomību lietoja subkutāni, salīdzinot ar intravenozu lietošanu, ar ārstēšanu saistītu 3. vai augstākas pakāpes toksicitātes nevēlamo blakusparādību sastopamība bija par 13% mazāka, savukārt bortezomība lietošanas pārtraukšanas gadījumu sastopamība bija par 5% mazāka. Kopējā caurejas, kuņģa-zarnu trakta un vēdersāpju, astēnisku stāvokļu, augšējo elpceļu infekciju un perifērās neiropātijas gadījumu sastopamība subkutānas terapijas grupā bija par 12–15% mazāka nekā intravenozas terapijas grupā. Turklāt 3. vai augstākas pakāpes perifērās neiropātijas sastopamība subkutānas terapijas grupā bija par 10% mazāka nekā intravenozas terapijas grupā, bet ārstēšanas pārtraukšanas rādītājs perifērās neiropātijas dēļ subkutānas terapijas grupā bija par 8% mazāka nekā intravenozas terapijas grupā.

Sešiem procentiem pacientu radās lokāla reakcija pēc subkutānas lietošanas, lielākoties apsārtums. Tā izzuda vidēji 6 dienu laikā, un diviem pacientiem bija nepieciešams mainīt devu. Diviem pacientiem (1%) bija smagas reakcijas; 1 gadījumā tā bija nieze un vēl 1 — apsārtums.

Ar ārstēšanu saistītu nāves gadījumu sastopamība bija 5% subkutānās terapijas grupā un 7% intravenozās terapijas grupā. Ar “progresējošu slimību” saistītu nāves gadījumu sastopamība bija 18% subkutānās terapijas grupā un 9% intravenozas terapijas grupā.

Atkārtota terapija pacientiem ar multiplās mielomas recidīvu

Pētījumā, kurā atkārtota bortezomība terapija bija ordinēta 130 pacientiem ar multiplās mielomas recidīvu, kuriem pēc bortezomība saturošas shēmas lietošanas bijusi vismaz daļēja atbildes reakcija, visbiežākās visu smaguma pakāpju nevēlamas blakusparādības (novērotas vismaz 25% pacientu) bija trombocitopēnija (55%), neiropātija (40%), anēmija (37%), caureja (35%) un aizcietējums (28%). Visu smaguma pakāpju perifērā neiropātija un vismaz 3. pakāpes perifērā neiropātija ir novērota attiecīgi 40% un 8,5% pacientu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pacienti, kuriem deva vairāk kā divas reizes pārsniedza ieteicamo devu, novēroja akūtu simptomātisku hipotensiju un trombocitopēniju ar letālu iznākumu. Par prekliniskajiem kardiovaskulārās sistēmas drošuma farmakoloģiskajiem pētījumiem skatīt 5.3. apakšpunktā.

Bortezomība pārdozēšanas gadījumā nav specifiska antidota. Pārdozēšanas gadījumā pacientam jāuztur dzīvībai svarīgās funkcijas un jānozīmē atbilstoša papildterapija asinsspiediena uzturēšanai (piemēram, šķidrums, presori, un/vai inotropie līdzekļi) un ķermeņa temperatūras saglabāšanai (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XX32.

Darbības mehānisms

Bortezomibs ir proteasomu inhibitors. Tas ir speciāli izstrādāts, lai inhibētu zīdītāju šūnu 26S proteasomas himotripsīnam līdzīgo darbību. 26S proteasoma ir liels proteīna komplekss, kas sadala ubikvitinētus proteīnus. Ubikvitīna proteasomas darbības mehānismam ir būtiska nozīme specifisku proteīnu apmaiņā, tādējādi uzturot hemostāzi šūnās. 26S proteasomas inhibīcija novērš šo mērķa proteolīzi un ietekmē daudzus signālu kaskādes šūnā, tādējādi izraisot vēža šūnu bojāeju.

Bortezomibs ir izteikti selektīvs pret proteasomu. 10 μM koncentrācijā bortezomibs neinhibē nevienu no daudzajiem receptoriem un pieminētajām proteāzēm un ir vairāk kā 1500 reizes selektīvāks pret proteasomu nekā pret nākošo vispiemērotāko enzīmu. Proteasomas inhibīcijas kinētiku izvērtēja *in vitro*, un bortezomibam novēroja spēju atdalīties no proteasomas ar $t_{1/2}$ 20 minūtes, demonstrējot, ka proteasomas inhibīcija ar bortezomibu ir atgriezeniska.

Bortezomība mediētā proteasomu inhibīcija iedarbojas uz vēža šūnām vairākos veidos, ieskaitot, bet neaprobežojoties tikai ar regulējošo proteīnu izmaiņām, kas kontrolē šūnas cikla attīstību un kodola faktora kappā B (NF-κB) aktivāciju. Proteasomas inhibīcija izraisa šūnas cikla apstāšanos un apoptozi. NF-κB ir transkripcijas faktors, kura aktivācija ir nepieciešama vairākiem tumoroģenēzes aspektiem, ieskaitot šūnu augšanu un izdzīvošanu, angiogēnēzi, mijiedarbību starp šūnām un metastāzēm. Mielomas gadījumā bortezomibs ietekmē mielomas šūnu spēju mijiedarboties ar kaulu smadzeņu mikrovidi.

Eksperimenti liecina, ka bortezomibs citotoksiski iedarbojas uz dažādām vēža šūnām un ka vēža šūnas ir jutīgākas pret proteasomu inhibīcijas proapoptotisko iedarbību nekā normālas šūnas. Bortezomibs samazina audzēja augšanu *in vivo* daudzos prekliniskajos audzēju modeļos, ieskaitot multiplo mielomu.

In vitro, *ex vivo* un dzīvnieku modeļos iegūtie bortezomība dati, liecina, ka tas pastiprina osteoblastu diferenciāciju un aktivitāti, kā arī nomāc osteoklasta funkciju. Šāda iedarbība novērota- ar bortezomibu ārstētiem pacientiem ar progresējošu osteolītisku multiplās mielomas formu.

Klīniskā efektivitāte iepriekš neārstētās multiplās mielomas gadījumā

Prospektīvs III fāzes, starptautisks, randomizēts (1:1), atklāts klīniskais pētījums (MMY-3002 VISTA), kurā piedalījās 682 pacienti, tika veikts, lai noskaidrotu, vai bortezomibs (1,3 mg/m², injicēts

intravenozi) kombinācijā ar melfalānu (9 mg/m²) un prednizonu (60 mg/m²) uzlabo laiku līdz slimības progresēšanai (*time to progression*-TTP), salīdzinot ar melfalānu (9 mg/m²) un prednizonu (60 mg/m²) pacientiem ar iepriekš neārstētu multiplo mielomu. Ārstēšana tika veikta maksimāli 9 ciklus (apmēram 54 nedēļas) un tika pārtraukta agrāk slimības progresēšanas vai nepanesamas toksicitātes dēļ. Pacientu mediānais vecums šajā pētījumā bija 71 gads, 50% bija vīrieši, 88% bija baltās rases pārstāvji, un mediānais funkcionālā stāvokļa skalas rādītājs pēc Karnovska (*Karnofsky*) pacientiem bija 80. IgG/IgA/vieglo ķēžu mieloma pacientiem bija 63%/25%/8% gadījumu, mediānais hemoglobīna līmenis bija 105 g/l, un vidējais trombocītu skaits bija 221,5 x 10⁹/l. Līdzīgam pacientu īpatsvaram kreatinīna līmenis bija ≤30 ml/min (3% katrā grupā).

Iepriekšnoteiktās starpposmu analīzes laikā primārais mērķa kritērijs, laiks līdz slimības progresēšanai, tika sasniegts, un pacientiem M+P grupā tika piedāvāta ārstēšana ar Bz+M+P. Mediānais novērošanas laiks bija 16,3 mēneši. Pēdējo jaunāko informāciju par dzīvildzi ieguva, veicot vidēji 60,1 mēnesi ilgu novērošanu. Neraugoties uz turpmāko terapiju, tostarp arī ar shēmām, kas ietvēra bortezomību, novērotais statistiski nozīmīgais ieguvums attiecībā uz dzīvildzi bija par labu Bz+M+P terapijas grupai (RA = 0,695; p = 0,00043). Bz+M+P terapijas grupā mediānā dzīvildze bija 56,4 mēneši salīdzinājumā ar 43,1 mēnesi M+P terapijas grupā. Efektivitātes rezultāti sniegti 11. tabulā.

11. tabula. Efektivitātes rezultāti pēc dzīvildzes galīgās analīzes VISTA pētījumā

Efektivitātes mērķa kritērijs	Bz+M+P n=344	M+P n=338
Laiks līdz slimības progresēšanai		
Gadījumi n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediānais ^a (95% TI)	20,7 mēneši (17,6; 24,7)	15,0 mēneši (14,1; 17,9)
Riska attiecība ^b (95% TI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p vērtība ^c	0,000002	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Gadījumi n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediānais ^a (95% TI)	18,3 mēneši (16,6; 21,7)	14,0 mēneši (11,1; 15,0)
Riska attiecība ^b (95% TI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p vērtība ^c	0,00001	
Kopējā dzīvildze*		
Gadījumi (nāve) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediānais ^a (95% TI)	56,4 mēneši (52,8, 60,9)	43,1 mēnesis (35,3, 48,3)
Riska attiecība ^b (95% TI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p vērtība ^c	0,00043	
Atbildes reakcijas rādītājs		
populācija ^e n=668	n=337	n=331
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR + PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
p vērtība ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Seruma M-proteīna daudzuma samazināšanās		
populācija ^g n=667	n=336	n=331
≥ 90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Laiks līdz pirmajai atbildes reakcijai CR + PR		
Mediānais	1,4 mēneši	4,2 mēneši
Mediānais^a atbildes reakcijas ilgums		
CR ^f	24,0 mēneši	12,8 mēneši
CR + PR ^f	19,9 mēneši	13,1 mēneši

Laiks līdz nākamai terapijai		
Gadījumi n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediānais ^a (95% TI)	27,0 mēneši (24,7, 31,1)	19,2 mēneši (17,0, 21,0)
Riska attiecība ^b (95% TI)	0,557 (0,462; 0,671)	
p vērtība ^c	≤ 0,000001	

^a Kaplana-Meiera vērtējums.

^b Riska attiecības vērtējums pamatojas uz Cox proporcionālā riska modeli, kas pielāgots stratifikācijas faktoriem: β_2 -mikroglobulīnam, albumīnam un reģionam. Riska attiecība, kas mazāka par 1, liecina par Bz+M+P priekšrocību.

^c Nominālā p vērtība pamatojas uz stratificētu log-rank testu, kas pielāgots stratifikācijas faktoriem: β_2 -mikroglobulīnam, albumīnam un reģionam.

^d p vērtība atbildes reakcijas rādītājam (CR + PR) no Cochran-Mantel-Haenszel hī kvadrāta testa, kas pielāgots stratifikācijas faktoriem.

^e Atbildes reakcijas populācijā ir pacienti, kuriem sākotnēji bija novērtējama slimība.

^f CR = (*complete response*) pilnīga atbildes reakcija, PR = (*partial response*) daļēja atbildes reakcija. EBMT kritērijs.

^g Visi randomizētie pacienti ar sekretoru slimību.

* Jaunākie dati par dzīvildzi, pamatojoties uz vidēji 60,1 mēnesi ilgu novērošanu.

TI = ticamības intervāls.

Asinsrades cilmes šūnu transplantācijai piemēroti pacienti

Divi randomizēti, atklāti, daudzcentru 3. fāzes pētījumi (IFM-2005-01, MMY-3010) veikti, lai pierādītu bortezomiba lietošanas drošumu un efektivitāti dubultās un trīskāršās kombinācijās ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem indukcijas terapijas veidā pirms cilmes šūnu transplantācijas pacientiem, kuriem iepriekš multiplā mieloma nav ārstēta.

Pētījumā IFM-2005-01 bortezomibu kombinācijā ar deksametazonu [BzDx, n=240] salīdzināja ar vinkristīnu-doksorubicīnu-deksametazonu [VDDx, n=242]. Pacienti BzDx grupā saņēma četrus 21 dienas ciklus, kas katrs sastāvēja no bortezomiba (1,3 mg/m², ievadīta intravenozi divreiz nedēļā 1., 4., 8. un 11. dienā) un iekšķīgi lietota deksametazona (40 mg dienā no 1. līdz 4. dienai un no 9. līdz 12. dienai 1. un 2. ciklā un no 1. līdz 4. dienai 3. un 4. ciklā).

Autologu cilmes šūnu transplantus saņēma 198 (82%) un 208 (87%) attiecīgi VDDx un BzDx grupas pacienti. Vairumam pacientu bija veikta viena transplantācijas procedūra. Pacientu demogrāfiskie un sākotnējie slimības raksturlielumi abās ārstēšanas grupās bija līdzīgi. Mediānais pacientu vecums pētījumā bija 57 gadi, 55% bija vīrieši, un 48% pacientu bija augsta riska citoģenētika. Mediānais ārstēšanas ilgums bija 13 nedēļas VDDx grupā un 11 nedēļas BzDx grupā. Mediānais ciklu skaits, ko saņēma abas grupas, bija 4 cikli.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija atbildes reakcijas rādītājs pēc indukcijas (CR+nCR).

Statistiski nozīmīga CR+nCR atšķirība tika novērota par labu bortezomiba kombinācijai ar deksametazonu. Sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs bija atbildes reakcijas rādītāji pēc transplantācijas (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), dzīvildze bez slimības progresēšanas un kopējā dzīvildze. Galvenie efektivitātes rezultāti parādīti 12. tabulā.

12. tabula. Efektivitātes rezultāti IFM-2005-01 pētījumā

Mērķa kritēriji	BzDx	VDDx	IA; 95% TI; P vērtība ^a
IFM-2005-01	N=240 (ITT populācijā)	N=242 (ITT populācijā)	
RR (pēc indukcijas) *CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% TI)	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
RR (pēc transplantācijas) ^b CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% TI)	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

TI = ticamības intervāls; CR = pilnīga atbildes reakcija; nCR = (*near complete response*) gandrīz pilnīga atbildes reakcija; ITT = (*intent to treat*) populācija, kurai paredzēta ārstēšana; RR = (*response rate*) atbildes reakcijas rādītājs; Bz = bortezomībs; BzDx = bortezomībs, deksametazons; VDDx = vinkristīns, doksorubicīns, deksametazons; VGPR = (*very good partial response*) ļoti laba daļēja atbildes reakcija; PR = daļēja atbildes reakcija; IA = izredžu attiecība.

* Primārais mērķa kritērijs.

^a Ar atbildes reakcijas sastopamību saistīto IA pamato Mantel-Haenszel parastās riska attiecības aprēķins pēc stratificētajām tabulām. P vērtības noteiktas ar Cochran-Mantel-Haenszel testa rezultātiem.

^b Attiecas uz atbildes reakciju pēc otrās transplantācijas indivīdiem, kuri saņēmuši otru transplantu (42/240 [18%] BzDx grupā un 52/242 [21%] VDDx grupā).

Piezīme: IA > 1 liecina par Bz saturošas indukcijas terapijas priekšrocību.

Pētījumā MMY-3010 indukcijas terapiju ar bortezomību apvienojumā ar talidomīdu un deksametazonu [BzTDx, n=130] salīdzināja ar talidomīdu-deksametazonu [TDx, n=127]. Pacienti BzTDx grupā saņēma sešus 4 nedēļu ciklus, kas katrs sastāvēja no bortezomība (1,3 mg/m², ievadīta divreiz nedēļā 1., 4., 8. un 11. dienā, pēc tam ievērojot 17 dienu miera periodu no 12. līdz 28. dienai), deksametazona (40 mg iekšķīgi no 1. līdz 4. dienai un no 8. līdz 11. dienai) un talidomīda (lietota iekšķīgi pa 50 mg dienā 1. - 14. dienā, devu palielinot līdz 100 mg 15. - 28. dienā un pēc tam līdz 200 mg dienā).

Vienu autologu cilmes šūnu transplantu bija saņēmuši attiecīgi 105 (81%) un 78 (61%) BzTDx un TDx grupas pacienti. Pacientu demogrāfiskie un sākotnējie slimības raksturlielumi abās ārstēšanas grupās bija līdzīgi. Pacientiem BzTDx un TDx grupā mediānais vecums bija attiecīgi 57 un 56 gadi, 99% un 98% pacientu bija baltās rases pārstāvji un 58% un 54% bija vīrieši. BzTDx grupā 12% pacientu bija citoģenētiski klasificēti kā pacienti ar augstu risku, salīdzinot ar 16% pacientu TDx grupā. Terapijas mediānais ilgums bija 24,0 nedēļas, un mediānais terapijas ciklu skaits bija 6,0, turklāt visās terapijas grupās tas bija vienāds.

Pētījuma primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija pēcindukcijas un pēctransplantācijas atbildes reakcijas rādītāji (CR+nCR). Statistiski nozīmīgu CR+nCR atšķirību novēroja par labu grupai, kurā bortezomībs bija kombinēts ar deksametazonu un talidomīdu. Sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas un kopējā dzīvildze. Galvenie efektivitāti raksturojošie rezultāti parādīti 13. tabulā.

13. tabula. Efektivitātes rezultāti MMY-3010 pētījumā

Mērķa kritēriji	BzTDx	TDx	IA; 95% TI; P vērtība ^a
MMY-3010	N=130 (ITT populācija)	N=127 (ITT populācija)	
<i>*RR (pēc indukcijas)</i>			
CR+nCR	49,2 (40,4, 58,1)	17,3 (11,2, 25,0)	4,63 (2,61, 8,22); < 0,001 ^a
CR+nCR +PR % (95% TI)	84,6 (77,2, 90,3)	61,4 (52,4, 69,9)	3,46 (1,90, 6,27); < 0,001 ^a
<i>*RR (pēc transplantācijas)</i>			
CR+nCR	55,4 (46,4, 64,1)	34,6 (26,4, 43,6)	2,34 (1,42, 3,87); 0,001 ^a
CR+nCR +PR % (95% TI)	77,7 (69,6, 84,5)	56,7 (47,6, 65,5)	2,66 (1,55, 4,57); < 0,001 ^a

TI – ticamības intervāls; CR – pilnīga atbildes reakcija; nCR – gandrīz pilnīga atbildes reakcija; ITT = populācija, kurai paredzēta ārstēšana; RR = atbildes reakcijas rādītājs; Bz – bortezomībs; BzTDx – bortezomībs, talidomīds, deksametazons; TDx – talidomīds, deksametazons; PR – daļēja atbildes reakcija; IA – izredžu attiecība.

* Primārais mērķa kritērijs.

^a Ar atbildes reakciju saistīto IA pamato Mantel-Haenszel parastās riska attiecības aprēķins pēc stratificētajām tabulām. P vērtības noteiktas ar Cochran-Mantel-Haenszel testu.

Piebilde: IA > 1 norāda uz Bz saturošas indukcijas terapijas shēmas priekšrocībām.

Klīniskā efektivitāte recidivējošas vai refraktāras multiplās mielomas gadījumā

Bortezomība (intravenozi injicēta) ieteicamās devās 1,3 mg/m² drošumu un efektivitāti izvērtēja 2 pētījumos: III fāzes randomizētā, salīdzinošā pētījumā (APEX) ar deksametazonu (Dex) 669 pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru multiplo mielomu, kuri iepriekš saņēma 1 – 3 terapijas kursus, un II fāzes pētījumā ar vienu pacientu grupu, kurā tika iekļauti 202 pacienti ar recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu, kuri iepriekš saņēma vismaz 2 terapijas kursus un kuriem pēdējā terapijas kursa laikā slimība progresēja.

III fāzes pētījumā terapija ar bortezomību, salīdzinot ar deksametazonu, nodrošināja būtiski ilgāku remisijas laiku, būtiski garāku dzīvildzi un būtiski augstākus atbildes reakcijas rādītājus (skatīt 14. tabulu) visiem pacientiem, kā arī pacientiem, kuri iepriekš saņēma 1 ārstēšanas kursu. Iepriekš

plānotās starpposma analīzes rezultātā ārstēšana deksametazona grupā pēc datu uzraudzības komitejas ieteikumiem tika apturēta un visiem pacientiem, kurus randomizēja terapijai ar deksametazonu, piedāvāja terapiju ar bortezomibu, neatkarīgi no slimības stāvokļa. Agrīnas terapijas nomaiņas rezultātā izdzīvojošo pacientu mediānais novērošanas laiks bija 8,3 mēneši. Gan pacientiem, kuri bija refraktāri pret pēdējo iepriekšējās terapijas kursu, gan pacientiem, kuriem refraktaritāti nenovēroja, kopējā dzīvildze bija būtiski garāka un atbildes reakcijas rādītājs būtiski augstāks bortezomiba grupā.

No 669 pacientiem, kuri bija iekļauti pētījumā, 245 (37%) bija 65 gadus veci vai vecāki. Atbildes reakcijas rādītāji, kā arī TTP neatkarīgi no vecuma bija būtiski labāki bortezomiba grupā. Neatkarīgi no sākotnējā β_2 -mikroglobulīnu līmeņa visi efektivitātes rādītāji (laiks līdz slimības progresēšanai, kopējā dzīvildze, kā arī atbildes reakcijas rādītāji) bortezomiba grupā būtiski uzlabojās.

II fāzes pētījuma refraktārajā populācijā atbildes reakciju noteica neatkarīga revīzijas komiteja atbilstoši Eiropas Kaulu smadzeņu transplantācijas grupas (*European Bone Marrow Transplant Group*) atbildes reakcijas kritērijiem. Visu pētījumā iekļauto pacientu mediānā dzīvildze bija 17 mēneši (robežās no < 1 līdz 36 un vairāk mēnešiem). Šī dzīvildze bija lielāka par mediāno 6 – 9 mēnešu dzīvildzi, ko prognozēja klīniskie pētnieki līdzīgā pacientu populācijā. Daudzfaktoru analīzē atbildes reakcija nebija atkarīga no mielomas tipa, funkcionālā stāvokļa, 13. hromosomas delēcijas stāvokļa, iepriekšējo terapijas kursu veida un skaita. Pacientiem, kuri iepriekš saņēma 2 – 3 ārstēšanas kursus, atbildes reakcijas rādītājs bija 32% (10/32) un pacientiem, kuri iepriekš saņēma vairāk par 7 ārstēšanas kursiem, atbildes reakcijas rādītājs bija 31% (21/67).

14. tabula. Slimības rezultātu apkopojums III fāzes (APEX) un II fāzes pētījumos

	III fāze		III fāze		III fāze		II fāze
	Visi pacienti		1 iepriekšējās ārstēšanas kurss		> 1 iepriekšējās ārstēšanas kurss		≥ 2 iepriekšējie kursi
Laika atkarīgi notikumi	Bz n=333 ^a	Dex n=336 ^a	Bz n=132 ^a	Dex n=119 ^a	Bz n=200 ^a	Dex n=217 ^a	Bz n=202 ^a
TTP, dienas [95% TI]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
1 gada dzīvildze, % [95% TI]	80 ^d [74,85]	66 ^d [59,72]	89 ^d [82,95]	72 ^d [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Vislabākā atbildes reakcija (%)	Bz n=315 ^c	Dex n=312 ^c	Bz n=128	Dex n=110	Bz n=187	Dex n=202	Bz n=193
CR	20 (6) ^b	2 (<1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10)**
CR + nCR + PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR + nCR + PR + MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Mediānais ilgums Dienas (mēneši)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Laiks līdz atbildes reakcijai CR + PR (dienas)	43	43	44	46	41	27	38*

^a ITT = populācija, kurai paredzēta ārstēšana.

^b p vērtība stratificētā log rank testā; analīze pēc terapijas kursa izslēdz stratifikāciju pēc terapijas vēstures; p<0,0001.

^c Atbildes populācija ietver pacientus ar sākotnēji novērtējamu slimību, kas saņēmuši vismaz 1 pētījuma zāļu devu.

^d p vērtības Cochran-Mantel-Haenszel hī kvadrāta testā, kas korigēts attiecībā uz stratifikācijas faktoriem; analīze pēc terapijas kursa izslēdz stratifikāciju pēc terapijas vēstures.

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

TTP = laiks līdz slimības progresēšanai.

TI = ticamības intervāls.

Bz = bortezomibs; Dex = deksametazons.

CR = pilnīga atbildes reakcija, nCR = gandrīz pilnīga atbildes reakcija.

PR = daļēja atbildes reakcija; MR = (*minimal response*) minimāla atbildes reakcija.

II fāzes pētījumā pacienti, kuri, lietojot bortezomiba monoterapiju, nerasniedza optimālu atbildes reakciju, varēja saņemt lielu deksametazonu devu kopā ar bortezomibu (skatīt 9. tabulu). Atbilstoši protokolam pacienti varēja saņemt deksametazonu, ja nebija optimālas atbildes reakcijas uz bortezomiba monoterapiju. Kopumā 74 pacientiem tika nozīmēts deksametazons kombinācijā ar bortezomibu. 18% pacientu ar kombinēto terapiju sasniedza vai uzlaboja atbildes reakciju [MR (11%) vai PR (7%)].

Subkutāni lietota bortezomiba klīniskā efektivitāte pacientiem ar recidivējošu/refraktāru multiplo mielomu

Atklātā, randomizētā III fāzes līdzvērtīguma pētījumā tika salīdzināta subkutāni un intravenozi lietota bortezomiba efektivitāte un drošums. Šajā pētījumā piedalījās 222 pacienti ar recidivējošu/refraktāru multiplo mielomu, kuri tika randomizēti attiecībā 2:1, lai 8 ciklus saņemtu 1,3 mg/m² bortezomibsubkutāni vai intravenozi. Pacientiem, kuriem netika panākta optimāla atbildes reakcija (mazāk nekā pilnīga atbildes reakcija [CR]) uz bortezomiba monoterapiju, pēc 4 cikliem bija atļauts lietot deksametazonu — 20 mg bortezomiba lietošanas dienā un nākamajā dienā. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem pētījuma sākumā bija ≥ 2 . pakāpes perifērā neiropātija vai trombocītu skaits $< 50\,000/\mu\text{l}$. Kopumā atbildes reakciju bija iespējams novērtēt 218 pacientiem.

Šajā pētījumā tika sasniegts primārais līdzvērtīguma mērķis, vērtējot atbildes reakcijas rādītāju (CR+PR) pēc 4 cikliem, kuru laikā monoterapijas veidā subkutāni vai intravenozi lietoja bortezomibu; šis rādītājs abās grupās bija 42%. Līdzīgus rezultātus grupās, kurās zāles lietoja subkutāni un intravenozi, konstatēja, arī vērtējot sekundāros efektivitātes kritērijus, kas bija saistīti ar atbildes reakciju un laiku līdz notikumam (15. tabula).

15. tabula. Efektivitātes analīzes datu kopsavilkums, vērtējot subkutānu un intravenozu bortezomiba lietošanu

	bortezomiba intravenozas lietošanas grupa	bortezomiba subkutānas lietošanas grupa
Populācija, kurā bija iespējams novērtēt atbildes reakciju	n=73	n=145
Atbildes reakcijas rādītājs pēc 4 cikliem, n (%)		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-vērtība ^a	0,00201	
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Atbildes reakcijas rādītājs pēc 8 cikliem, n (%)		
ORR (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
p-vērtība ^a	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Populācijā, kurai paredzēta ārstēšana^b	n=74	n=148
TTP, mēneši	9,4	10,4
(95 % TI)	(7,6, 10,6)	(8,5, 11,7)
Riska attiecība (95% TI) ^c	0,839 (0,564, 1,249)	
p vērtība ^d	0,38657	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas, mēneši	8,0	10,2
(95 % TI)	(6,7, 9,8)	(8,1, 10,8)
Riska attiecība (95% TI) ^c	0,824 (0,574, 1,183)	
p vērtība (d)	0,295	

Vispārējās 1 gada dzīvildzes rādītāji (%)^e	76,7	72,6
(95% TI)	(64,1, 85,4)	(63,1, 80,0)
^a p vērtība attiecas uz vismaz līdzvērtīgas iedarbības hipotēzi par to, ka subkutānās ievadīšanas grupā saglabājas vismaz 60% no atbildes reakcijas rādītāja intravenozās ievadīšanas grupā.		
^b 222 indivīdi tika iesaistīti pētījumā; 221 indivīds tika ārstēts ar bortezomibu.		
^c Riska attiecības vērtējums pamatojas uz Cox modeli, kas pielāgots stratifikācijas faktoriem: ISS pakāpei un iepriekšējo shēmu skaitam.		
^d Log rank tests, kas pielāgots stratifikācijas faktoriem: ISS pakāpei un iepriekšējo shēmu skaitam.		
^e Mediānais novērošanas ilgums bija 11,8 mēneši.		

Bortezomiba kombinētā terapija ar pegilētu liposomālo doksorubicīnu (pētījums DOXIL-MMY-3001)
III fāzes, randomizēts, paralēlu grupu, atklāts. daudzcentru pētījums veikts, iesaistot 646 pacientus, lai salīdzinātu bortezomiba un pegilēta liposomālā doksorubicīna drošumu un efektivitāti ar bortezomiba monoterapiju pacientiem ar multiplo mielomu, kuri saņēmuši vismaz 1 iepriekšēju terapiju un kuriem slimība neprogresēja, lietojot antraciklīnu saturošu terapiju. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija TTP, bet sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija OS un ORR (CR+PR), izmantojot Eiropas Asins un kaulu smadzeņu transplantācijas grupas (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*, EBMT) kritērijus.

Protokolā definēta starpposma analīze (pamatojoties uz 249 TTP gadījumiem) bija iemesls efektivitātes pētījuma priekšlaicīgai pārtraukšanai. Šajā starpposma analīzē konstatēja TTP riska samazināšanos par 45 % (95 % TI; 29-57 %, $p < 0,0001$) pacientiem, kuri tika ārstēti ar kombinētu bortezomiba un pegilēta liposomālā doksorubicīna terapiju. Pacientiem, kuri saņēma bortezomiba monoterapiju, TTP mediāna bija 6,5 mēneši, bet pacientiem, kuri saņēma bortezomibu un pegilētu liposomālo doksorubicīnu, tā bija 9,3 mēneši. Lai gan šie nebija galīgie rezultāti, tie veidoja protokolā noteikto galīgo analīzi.

Galīgā OS analīze, kas tika veikta pēc vidējā, 8,6 gadu ilgā novērošanas perioda, neuzrādīja nozīmīgu OS atšķirību starp abām terapijas grupām. Vidējā OS bija 30,8 mēneši (95% TI; 25,2-36,5 mēneši) pacientiem bortezomib monoterapijas grupā un 33,0 mēneši (95% TI; 28,9-37,1 mēneši) pacientiem bortezomib un pegilēta liposomālā doksorubicīna kombinētajā terapijas grupā.

Bortezomiba kombinētā terapija ar deksametazonu

Tā kā bortezomibs un bortezomibs kombinācijā ar deksametazonu nav tieši salīdzināts, pacientiem ar progresējošu multiplo mielomu, tika veikta statistiski saskaņotu pāru analīze, lai salīdzinātu rezultātus nerandomizētajā grupā, kurā bortezomibu lietoja kombinācijā ar deksametazonu (II fāzes, atklāts pētījums MMY-2045), ar rezultātiem bortezomiba monoterapijas grupās dažādos III fāzes, randomizētos pētījumos (M34101-039 [APEX] un DOXIL MMY-3001) tādas pašas indikācijas gadījumā.

Saskaņotu pāru analīze ir statistikas metode, ar kuras palīdzību pacientus ārstēšanas grupā (piem., bortezomiba kombinācijā ar deksametazonu) un pacientus salīdzinājuma grupā (piem., bortezomiba) padara salīdzināmus attiecībā uz jaucējfaktoriem, veidojot individuālus pētāmo personu pārus. Tas samazina novēroto jaucējfaktoru ietekmi, nosakot ārstēšanas ietekmi un izmantojot nerandomizētus datus.

Tika identificēti simts divdesmit septiņi saskaņoti pacientu pāri. Šajā analīzē konstatēja ORR uzlabošanos (CR+PR) (izredžu attiecība 3,769; 95 % TI 2,045–6,947; $p < 0,001$), PFS (riskā attiecība 0,511; 95 % TI 0,309–0,845; $p=0,008$), TTP (riskā attiecība 0,385; 95 % TI 0,212–0,698; $p=0,001$) rādītāji, lietojot bortezomibu kombinācijā ar deksametazonu, salīdzinājumā ar bortezomiba monoterapiju.

Pieejamā informācija par atkārtotu ārstēšanu ar bortezomibu multiplās mielomas recidīvu gadījumos ir ierobežota. II fāzes pētījums MMY-2036 (RETRIEVE) bija vienas grupas, atklāts pētījums, kas tika veikts, lai noteiktu efektivitāti un drošumu, ārstējot ar bortezomibu atkārtoti. Viens simts trīsdesmit pacienti (≥ 18 gadu vecumā) ar multiplo mielomu ($n = 130$), kuriem iepriekš bijusi vismaz daļēja atbildes reakcija uz bortezomibu saturošu shēmu, tika ārstēti līdz slimības progresēšanai. Vismaz sešus mēnešus pēc iepriekšējā ārstēšanas kursa tika sākti bortezomiba lietošana pēdējā panesamā devā ($1,3 \text{ mg/m}^2$ ($n = 93$) vai $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$ ($n = 37$)). To ievadīja ik pēc trim nedēļām 1., 4., 8. un 11. dienā, ne vairāk kā astoņos ciklos vai nu monoterapijas veidā vai kombinācijā ar deksametazonu atbilstoši

standartterapijas prasībām. 1. ciklā deksametazonu kombinācijā ar bortezomibu lietoja 83 pacienti, un vēl 11 pacienti deksametazonu saņēma bortezomibu atkārtotā kursa laikā. Primārais mērķa kritērijs bija vislabākā apstiprinātā atbildes reakcija uz atkārtotu ārstēšanu, vērtējot pēc EBMT kritērijiem. Kopējais atkārtotas ārstēšanas izraisītās vislabākās atbildes reakcijas (CR + PR) rādītājs 130 pacientiem bija 38,5% (95% TI 30,1–47,4).

Klīniskā efektivitāte iepriekš neārstētas mantijas šūnu limfomas (MŠL) terapijā

LYM-3002 pētījums bija 3. fāzes, randomizēts, atklāts pētījums, kurā salīdzināja bortezomiba, rituksimaba, ciklofosfamīda, doksorubicīna un prednizona kombinācijas (BzR-CAP; n=243) efektivitāti un drošumu ar rituksimaba, ciklofosfamīda, doksorubicīna, vinkristīna un prednizona kombinācijas (R-CHOP; n=244) efektivitāti un drošumu pieaugušiem pacientiem ar iepriekš neārstētu (II, III vai IV stadijas) MŠL. Pacienti BzR-CAP terapijas grupā saņēma bortezomibu (1,3 mg/m²; 1., 4., 8., 11. dienā, zāļu nelietošanas periods – no 12. līdz 21. dienai); rituksimabu 375 mg/m² intravenozi 1. dienā; ciklofosfamīdu 750 mg/m² intravenozi 1. dienā; doksorubicīnu 50 mg/m² intravenozi 1. dienā un prednizonu 100 mg/m² iekšķīgi bortezomiba terapijas 21 dienas cikla 1. –5. dienā. Pacientiem, kuriem atbildes reakcija uz terapiju pirmo reizi tika dokumentēta 6. ciklā, tika nozīmēti vēl divi papildu ārstēšanas cikli.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS), pamatojoties uz neatkarīgas pārskata komitejas (IRC– *Independent Review Committee*) novērtējumu. Sekundārie mērķa kritēriji bija laiks līdz slimības progresēšanai (TTP), laiks līdz nākamajai limfomas terapijai (*time to next anti-lymphoma treatment-TNT*), starplaika bez terapijas ilgums (*treatment free interval- TFI*), kopējais atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate - ORR*) un pilnīgas reakcijas (*complete response-CR/CRu*) rādītājs, kopējā dzīvildze (*overall survival - OS*) un atbildes reakcijas ilgums.

Demogrāfiskie un sākotnējie slimības raksturlielumi abās terapijas grupās bija sadalīti vienmērīgi: pacientu vecuma mediāna bija 66 gadi, 74 % pacientu bija vīrieši, 66 % pacientu bija indoeiropieši un 32 % pacientu – aziāti, 69 % pacientu bija pozitīvs rezultāts, nosakot MŠL kaulu smadzeņu aspirātā un/vai pozitīvs rezultāts, nosakot MŠL kaulu smadzeņu biopsijā, 54 % pacientu Starptautiskā Prognozes Indeksa (*International Prognostic Index-IPI*) rādītājs bija ≥ 3 un 76 % pacientu slimība bija IV stadijā. Terapijas ilgums (mediāna=17 nedēļas) un novērošanas ilgums (mediāna=40 mēneši) abās terapijas grupās bija līdzīgs. Abu terapijas grupu pacienti saņēma vidēji 6 ārstēšanas ciklus, un 14 % pētāmo personu BzR-CAP grupā un 17 % pacientu R-CHOP grupā saņēma 2 papildu ārstēšanas ciklus. Lielākā daļa pacientu abās grupās pabeidza terapiju – 80 % pacientu BzR-CAP grupā un 82 % pacientu R-CHOP grupā. Efektivitātes rezultāti norādīti 16. tabulā.

16. tabula. LYM-3002 pētījuma efektivitātes rezultāti

Efektivitātes mērķa kritērijs	BzR-CAP	R-CHOP		
n: ITT pacienti	243	244		
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (IRC)^a				
Gadījumu skaits n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	RA ^b (95% TI)=0,63 (0,50; 0,79)	
Mediāna ^c (95% TI) (mēneši)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	p vērtība ^d < 0,001	
Atbildes reakcijas rādītājs				
n: pacienti, kuriem atbildes reakcija bija novērtējama	229	228		
Kopēja pilnīga atbildes reakcija (CR+CRu) ^f n (%)	122 (53,3%)	95(41,7%)	IA ^e (95% TI)=1,688 (1,148; 2,481) p vērtība ^g =0,007	
Kopēja radioloģiska atbildes reakcija (CR+CRu+PR) ^h n (%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	IA ^e (95% TI)=1,428 (0,749; 2,722) p vērtība ^g =0,275	

- ^a Pamatojoties uz neatkarīgas komitejas (IRC) novērtējumu (tikai radioloģiskie dati).
- ^b Riska attiecības aprēķins pamatojas uz Cox modeli, stratificējot pēc IPI riska un slimības stadijas. Riska attiecība < 1 liecina par priekšrocību BzR-CAP grupā.
- ^c Pamatojoties uz *Kaplan-Maier* metodes aprēķinu.
- ^d Pamatojoties uz log rank testu, stratificējot pēc IPI riska un slimības stadijas.
- ^e Izmantots parasto izredžu attiecību aprēķins stratificētām tabulām pēc *Mantel-Haenszel*, un izmantotie stratifikācijas faktori ir IPI risks un slimības stadija. Izredžu attiecība (IA) > 1 liecina par BzR-CAP priekšrocību.
- ^f Ietvertas visas CR + CRu pēc IRC novērtējuma, kaulu smadzeņu un LDH izmeklējumā.
- ^g p-vērtība no *Cochran Mantel-Haenszel* hī kvadrāta testa ar IPI un slimības stadiju kā stratifikācijas faktoriem.
- ^h Ietvertas visas radioloģiskās CR+CRu+PR pēc IRC novērtējuma neatkarīgi no apstiprinājuma ar kaulu smadzeņu un LDH izmeklējumiem.
- CR=pilnīga atbildes reakcija; CRu=(*complete response unconfirmed*) pilnīga atbildes reakcija, neapstiprināta; PR=daļēja atbildes reakcija; TI=ticamības intervāls, RA=riska attiecība; IA= izredžu attiecība; ITT= populācija, kurai paredzēta ārstēšana.

Mediānā PFS pēc pētnieka vērtējuma bija 30,7 mēneši BzR-CAP terapijas grupā un 16,1 mēnesis R-CHOP grupā (riska attiecība [RA]=0,51; $p < 0,001$). Statistiski nozīmīgs ieguvums ($p < 0,001$) par labu BzR-CAP terapijas grupai, salīdzinot ar R-CHOP grupu, tika novērots, vērtējot pēc TTP (mediāna 30,5, salīdzinot ar 16,1 mēnesi), TNT (mediāna 44,5 salīdzinot ar 24,8 mēnešiem) un TFI (mediāna 40,6, salīdzinot ar 20,5 mēnešiem). Pilnīgas atbildes reakcijas ilguma mediāna BzR-CAP grupā bija 42,1 mēnesis, salīdzinot ar 18 mēnešiem R-CHOP grupā. Kopējās atbildes reakcijas ilgums BzR-CAP grupā bija par 21,4 mēnešiem lielāks (mediāna 36,5 mēneši, salīdzinot ar 15,1 mēnesi R-CHOP grupā). Galīgā OS analīze tika veikta pēc 82 mēnešu novērošanas laika mediānas. OS mediāna bija 90,7 mēneši BzR-CAP grupā, salīdzinot ar 55,7 mēnešiem R-CHOP grupā (RA=0,66; $p=0,001$). Novērotā galīgā 2 terapijas grupu OS mediānu atšķirība bija 35 mēneši.

Pacienti, kuriem iepriekš ārstēta vieglo ķēžu (AL) amiloidoze

Tika veikts atklāts, nerandomizēts I/II fāzes pētījums, lai noteiktu bortezomība drošumu un efektivitāti pacientiem, kuriem iepriekš ārstēta vieglo ķēžu (AL) amiloidoze. Pētījuma laikā netika novērotas nekādas jaunas ar drošumu saistītas problēmas; konkrētāk, bortezomībs nepastiprināja mērķa orgānu (sirds, nieru un aknu) bojājumus. Pēc efektivitātes analīzes veikšanas ziņots, ka atbildes reakcijas rādītājs, ko noteica pēc hematoloģiskās atbildes reakcijas (M proteīna), 49 novērtējamiem pacientiem, kas tika ārstēti ar maksimālo pieļaujamo devu 1,6 mg/m² nedēļā un 1,3 mg/m² divreiz nedēļā, bija 67,3% (ieskaitot CR biežumu 28,6%). Šo devu kohortās kombinētais 1 gada dzīvildzes rādītājs bija 88,1%.

Pediatrikā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus bortezomība visās pediatrikās populācijas apakšgrupās ar multiplo mielomu un mantijas šūnu limfomu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Bērnu onkoloģijas grupas veiktā 2. fāzes pētījumā par aktivitāti, drošumu un farmakokinētiku, iesaistot vienu pacientu grupu, tika vērtēta bortezomība aktivitāte pēc tā pievienošanas indukcijas ķīmijterapijas atsākšanas daudzkomponentu shēmai, kas tiek izmantota pediatrikiem un gados jauniem pieaugušiem pacientiem ar ļaundabīgiem limfoīdiem jaunveidojumiem (stāvoklis pirms B šūnu akūtas limfoblastiskas leikozes [ALL], T šūnu ALL un T šūnu limfoblastiska limfoma [LL]). Efektīvai indukcijas ķīmijterapijas atsākšanas daudzkomponentu shēmai bija trīs fāzes. Bortezomīb Accord tika ievadīts tikai 1. un 2. fāzē, lai nepieļautu iespējamu 3. fāzē vienlaicīgi lietoto zāļu toksicitātes izpausmju pārkļāšanos.

1. fāzes beigās tika vērtēta pilnīga atbildreakcija (*complete response*, CR). B-ALL pacientiem, kuriem recidīvs bija 18 mēnešu laikā pēc diagnozes noteikšanas ($n = 27$), CR rādītājs bija 67% (95% TI: 46, 84); 4 mēnešu dzīvildzes bez slimības pazīmēm rādītājs bija 44%- (95% TI: 26, 62). B-ALL pacientiem, kuriem recidīvs bija 18–36 mēnešus pēc diagnozes noteikšanas ($n = 33$) CR rādītājs bija 79% (95% TI: 61, 91) un 4 mēnešu dzīvildzes bez slimības pazīmēm rādītājs bija 73% (95% TI: 54, 85). CR rādītājs pacientiem, kuriem bija pirmais akūtas limfoblastiskas T šūnu leikozes recidīvs [$n = 22$], bija 68% (95% TI 45, 86), un 4 mēnešu dzīvildzes bez slimības pazīmēm rādītājs bija 67% (95% TI 42, 83). Ziņotie efektivitātes dati tiek uzskatīti par nepārliciecināmiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

140 pacienti ar ALL vai LL tika iekļauti un izmantoti drošuma vērtēšanai, vecuma mediāna bija 10 gadi (1–26). Pieveinojot Bortezomib Accord standarta pediatrikajai ķīmijterapijas pamatshēmai B šūnu priekšteču ALL gadījumā, jaunas ar drošumu saistītas problēmas netika atklātas. Turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības (≥ 3 . pakāpes) biežāk novēroja shēmā, kas saturēja Bortezomib Accord, salīdzinot ar vēsturisku kontroles pētījumu, kurā lietoja tikai pamatshēmu: 1. fāzē perifēra sensora neiropātija (3% salīdzinot ar 0%), ileuss (2,1% salīdzinot ar 0%) un hipoksija (8% salīdzinot ar 2%). Šajā pētījumā netika iegūta informācija par perifērās neiropātijas iespējamajām sekām vai izzušanas rādītājiem. Biežāk tika novērotas arī infekcijas kopā ar ≥ 3 . pakāpes neitropēniju (24% salīdzinot ar 19% 1. fāzē un 22% salīdzinot ar 11% 2. fāzē), ALAT līmeņa paaugstināšanās (17% salīdzinot ar 8% 2. fāzē), hipokaliēmija (18% salīdzinot ar 6% 1. fāzē un 21% salīdzinot ar 12% 2. fāzē) un hiponatriēmija (12% salīdzinot ar 5% 1. fāzē un 4% salīdzinot ar 0% 2. fāzē).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc 1,0 mg/m² un 1,3 mg/m² zāļu intravenozas bolus injekcijas 11 pacientiem ar multiplo mielomu un kreatinīna klīrensu virs 50 ml/min bortezomiba pirmās devas vidējā maksimālā koncentrācija plazmā bija attiecīgi 57 un 112 ng/ml. Sekojošajām devām vidējā novērotā maksimālā koncentrācija plazmā bija no 67 līdz 106 ng/ml 1,0 mg/m² devai un 89 līdz 120 ng/ml 1,3 mg/m² devai.

Pēc 1,3 mg/m² devas intravenozas *bolus* vai subkutānas injekcijas pacientiem ar multiplo mielomu (n=14 intravenozas terapijas grupā, n=17 subkutānas terapijas grupā), kopējā sistēmiskā ekspozīcija pēc atkārtotu devu lietošanas (AUC_{last}) pēc subkutānas un intravenozas lietošanas bija līdzvērtīga. C_{max} pēc subkutānas lietošanas (20,4 ng/ml) bija zemāka nekā pēc intravenozas lietošanas (223 ng/ml). AUC_{last} ģeometriskā vidējā attiecība bija 0,99, un 90% ticamības intervāls bija 80,18%–122,80% robežās.

Izklīde

Vidējais bortezomiba sadales tilpums (V_d) pēc 1,0 mg/m² vai 1,3 mg/m² vienreizējas vai atkārtotas devas intravenozas nozīmēšanas pacientiem ar multiplo mielomu bija robežās no 1659 litriem līdz 3294 litriem. Tas liecina, ka bortezomibs plaši izplatās perifērajos audos. *In vitro* bortezomiba koncentrācijas robežās no 0,01 līdz 1,0 µg/ml saistīšanās ar olbaltumvielām cilvēka plazmā bija vidēji 82,9%. Bortezomiba saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām nebija atkarīga no koncentrācijas.

Biotransformācija

In vitro pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām un cilvēka cDNS izdalītajiem citohroma P450 izozīmiem liecina, ka bortezomibs galvenokārt tiek metabolizēts, oksidējoties ar citohroma P450 enzīmu 3A4, 2C19 un 1A2 palīdzību. Galvenais metabolisma ceļš ir deboronācija divos deboronētos metabolītos, kas pēc tam tiek pakļauti hidroksilācijai, veidojot dažādus metabolītus. Deboronētie bortezomiba metabolīti nav aktīvi kā 26S proteasomu inhibitori.

Eliminācija

Bortezomiba vidējais eliminācijas pusperiods (t_{1/2}) pēc vairākām devām bija robežās no 40 līdz 193 stundām. Bortezomibs izdalās daudz ātrāk pēc pirmās devas nekā pēc sekojošajām devām. Devām 1,0 mg/m² un 1,3 mg/m² vidējais kopējais organisma klīrenss pēc pirmās devas bija 102 un 112 l/stundā, un pēc sekojošajām devām bija robežās no 15 līdz 32 l/stundām un 18 līdz 32 l/stundām attiecīgi 1,0 mg/m² un 1,3 mg/m² devām.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu ietekmi uz bortezomiba farmakokinētiku vērtēja I fāzes pētījumā pirmā ārstēšanas cikla laikā, iekļaujot 61 pacientu galvenokārt ar norobežotiem audzējiem un dažādas pakāpes aknu darbības traucējumiem un lietojot bortezomiba devas robežās no 0,5 līdz 1,3 mg/m².

Salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību, viegli aknu darbības traucējumi neietekmēja atbilstoši devai normalizēto bortezomiba AUC. Tomēr atbilstoši devai normalizētās vidējās AUC vērtības pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem bija palielinātas par

aptuveni 60%. Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicams lietot mazāku sākumdevu, un šie pacienti rūpīgi jāuzrauga (skatīt 4.2. apakšpunktu, 6. tabulu).

Nieru darbības traucējumi

Farmakokinētikas pētījums tika veikts pacientiem ar dažādas pakāpes nieru darbības traucējumiem, kas tika iedalīti atbilstoši kreatinīna klīrensam (KrKl) šādās grupās: normāla nieru darbība (KrKl ≥ 60 ml/min/1,73 m², n = 12), nedaudz izmainīta nieru darbība (KrKl = 40 – 59 ml/min/1,73 m², n = 10), vidēji smagi traucējumi (KrKl = 20 – 39 ml/min/1,73 m², n = 9) un smagi traucējumi (KrKl < 20 ml/min/1,73 m², n = 3). Pētījumā tika iekļauta arī pacientu grupa, kuriem veica dialīzi un kuri pēc dialīzes saņēma zāļu devu (n = 8). Pacientiem tika intravenozi ievadīts 0,7 – 1,3 mg/m² bortezomībs divas reizes nedēļā. Bortezomība iedarbība (ar devu normalizēta AUC un C_{max}) bija līdzīga visās grupās (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vecums

Bortezomība farmakokinētika tika vērtēta pēc 1,3 mg/m² devu ievadīšanas divas reizes nedēļā intravenozu bolus injekciju veidā 104 (216 gadus veciem) bērniem (n = 104) ar akūtu limfoblastisku leikozi (ALL) vai akūtu mieloīdu leikozi (AML). Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, bortezomība klīrenss paātrinājās, palielinoties ķermeņa virsmas laukumam (KVL). Ģeometriski vidējais (%CV) klīrenss bija 7,79 (25%) l/h/m², izkļedes tilpums līdzsvara stāvoklī bija 834 (39%) l/m², un eliminācijas pusperiods bija 100 (44%) stundas. Pēc KVL ietekmes korekcijas citiem demogrāfiskajiem parametriem nebija raksturīga klīniski nozīmīga ietekme uz bortezomība klīrensu. Pēc KVL normalizētais bortezomība klīrenss bija līdzīgs pieaugušajiem novērotajam klīrensam.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Novērots, ka bortezomībs var būt genotoksisks. Hromosomu aberāciju analīzē *in vitro*, izmantojot Ķīnas kāmjū olnīcu (*Chinese hamster ovary*-CHO) šūnas, koncentrācijā 3,125 µg/ml, kas bija mazākā izvērtētā koncentrācija, bortezomībam novēroja pozitīvu klastogēno aktivitāti (strukturālas hromosomu aberācijas). Mutagenitātes testos *in vitro* (Eimsa tests) un mikrokodolu testā pelēm *in vivo* netika atklāta bortezomība ietekme.

Attīstības toksicitātes pētījumos žurkām un trušiem, lietojot mātītei toksiskas devas, novēroja embrio-fetālu letalitāti; devās, kas bija mazākas par mātītei toksisko devu, tiešu embrio-fetālo toksicitāti nekonstatēja. Fertilitātes pētījumi netika veikti, bet vispārējo toksicitātes pētījumu ietvaros vērtēja reproduktīvos audus. Sešu mēnešu ilgā pētījumā ar žurkām novēroja ģeneratīvu iedarbību uz sēkliniekiem un olnīcām. Tādēļ iespējams, ka bortezomībs potenciāli ietekmē vīriešu un sieviešu fertilitāti. Peri un postnatālas attīstības pētījumi netika veikti.

Multicikliskos vispārējās toksicitātes pētījumos žurkām un pērtiķiem svarīgākie mērķa orgāni bija kuņģa-zarnu trakts, kur novēroja vemšanu un/vai caureju; hematopoētiskā un limfātiskā sistēma, kur novēroja citopēniju perifērajās asinīs un limfoido audu atrofiju, kaulu smadzeņu hematopoētisko šūnu samazināšanos; perifērā neiropātija (novēroja pērtiķiem, pelēm un suņiem), ieskaitot sensoro nervu aksonu bojājumus; un nelielas izmaiņas nierēs. Pārtraucot terapiju, izmaiņas visos minētajos mērķa orgānos izzuda daļēji vai pilnībā.

Pamatojoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem, bortezomība izkļūšana cauri hematoencefāliskai barjerai ir ierobežota, ja vispār iespējama. Šo datu nozīmība attiecībā uz cilvēku nav zināma.

Kardiovaskulārās sistēmas drošuma farmakoloģiskajos pētījumos ar pērtiķiem un suņiem konstatēja, ka intravenozas, aptuveni divas līdz trīs reizes lielākas devas ievadīšana nekā klīniski ieteicamās devas uz mg/m² bija saistīta ar sirds ritma paātrināšanos, kontraktilitātes samazināšanos, hipotensiju un nāvi. Suņiem sirds kontraktilitātes samazināšanos un hipotensiju varēja novērst ar akūtu pozitīvo inotropo vai presoro līdzekļu ievadīšanu. Bez tam pētījumos ar suņiem novēroja nelielu korigētā QT intervāla pagarināšanos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons
2 gadi

Pēc atšķaidīšanas

Ir pierādīta atšķaidītā šķīduma 1 mg/ml koncentrācijā ķīmiskā un fizikālā stabilitāte 24 stundas 20°C-25°C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa, atšķaidītais šķīdums jālieto uzreiz pēc sagatavošanas, izņemot gadījumus, kad atvēršana/atšķaidīšana neizraisa mikrobioloģiskās piesārņošanas risku. Ja tas netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2–8 °C).

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojuma kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Zāļu uzglabāšanas nosacījumus pēc atvēršanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I klases caurspīdīgs stikla flakons ar pelēku brombutilgumijas aizbāzni, alumīnija apvalku un oranžu vāciņu. Flakons satur 1 ml šķīduma injekcijām.

I klases caurspīdīgs stikla flakons ar pelēku brombutilgumijas aizbāzni, alumīnija apvalku un sarkanu vāciņu. Flakons satur 1,4 ml šķīduma injekcijām.

Iepakojuma lielumi

1 x 1 ml flakons
4 x 1 ml flakoni
1 x 1,4 ml flakons
4 x 1,4 ml flakoni

Visi iepakojumu lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Vispārīgi piesardzības pasākumi

Bortezomibs ir citotoksisks līdzeklis. Tāpēc, rīkojoties ar to un pagatavojot Bortezomib Accord, jāievēro piesardzība. Lai pasargātu ādu no saskares ar zālēm, ieteicams lietot cimdus un aizsargtērpu.

Rīkojoties ar Bortezomib Accord, stingri jāievēro **aseptikas principi**, jo šīs zāles nesatur konservantu.

Ir bijuši gadījumi, kad bortezomība nejauša intratekāla lietošana ir beigusies ar letālu iznākumu. Bortezomib Accord 2,5 mg/ml šķīdums injekcijām ir paredzēts subkutānai, un pēc atšķaidīšanas arī intravenozai lietošanai. Bortezomību nedrīkst lietot intratekāli.

Norādījumi par pagatavošanu un ievadīšanu

Bortezomib Accord jāpagatavo veselības aprūpes speciālistam.

Intravenoza injicēšana

Katrs Bortezomib Accord flakons, izmantojot atbilstoša lieluma šļirci un nenoņemot flakona aizbāzni, uzmanīgi jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām intravenozai injicēšanai. Pēc atšķaidīšanas katrs ml injekciju šķīduma satur 1 mg bortezomība.

Katrs flakons satur papildu 0,1 ml pārpildījumu. Līdz ar to katrs 1 ml un 1,4 ml flakons satur attiecīgi 2,75 mg un 3,75 mg bortezomība.

Katrs 1 ml flakons jāatšķaida ar 1,6 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.
Katrs 1,4 ml flakons jāatšķaida ar 2,2 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.

Atšķaidītais šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains. Pirms ievadīšanas atšķaidītais šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai nav piemaisījumu un krāsas izmaiņu. Ja konstatē jebkādas krāsas izmaiņas vai piemaisījumus, atšķaidītais šķīdums jāiznīcina.

Subkutāna injicēšana

Katrs Bortezomib Accord flakons ir gatavs lietošanai subkutānai injekcijai. Katrs ml šķīduma satur 2,5 mg bortezomība. Šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains un pH ir no 4,0 līdz 7,0, un pirms ievadīšanas tas ir vizuāli jāpārbauda, vai nav piemaisījumu un krāsas izmaiņu. Ja konstatē jebkādas krāsas izmaiņas vai piemaisījumus, atšķaidītais šķīdums jāiznīcina.

Iznīcināšana

Bortezomib Accord paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 23. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bortezomib Accord 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Bortezomib Accord 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Bortezomib Accord 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur 1 mg bortezomiba (mannīta boronskābes estera veidā) (*Bortezomibum*).

Bortezomib Accord 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur 3,5 mg bortezomiba (mannīta boronskābes estera veidā) (*Bortezomibum*).

Pēc pagatavošanas 1 ml šķīduma subkutānām injekcijām satur 2,5 mg bortezomiba.

Pēc pagatavošanas 1 ml šķīduma intravenozām injekcijām satur 1 mg bortezomiba.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.

Balta līdz gandrīz balta masa vai pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Bortezomib Accord - monoterapijā vai kombinācijā ar pegilētu liposomālo doksorubicīnu vai deksametazonu ir indicēta progresējošas multiplās mielomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši vismaz vienu terapijas kursu un kuriem jau izdarīta asinsrades cilmes šūnu transplantācija vai kuri asinsrades cilmes šūnu transplantācijai nav piemēroti.

Bortezomib Accord kombinācijā ar melfalānu un prednizonu indicēts pieaugušo pacientu ar iepriekš neārstētu multiplo mielomu ārstēšanai, ja ķīmijterapija lielās devās ar asinsrades cilmes šūnu transplantāciju nav piemērota.

Bortezomib Accord kombinācijā ar deksametazonu vai ar deksametazonu un talidomīdu indicēts indukcijas terapijai pieaugušiem pacientiem, kuriem iepriekš nav ārstēta multiplā mieloma un kuri ir piemēroti lielu devu ķīmijterapijai un asinsrades cilmes šūnu transplantācijai.

Bortezomib Accord kombinācijā ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu ir indicēts iepriekš neārstētas mantijas šūnu limfomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem asinsrades cilmes šūnu transplantācija nav piemērota.

4.2. Devas un lietošanas veids

Bortezomib Accord terapija jāuzsāk vēža pacientu ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā, bet ievadīt Bortezomib Accord ir atļauts veselības aprūpes speciālistam ar pieredzi ķīmijterapeitisko līdzekļu lietošanā. Bortezomib Accord izšķīdināšana jāveic veselības aprūpes speciālistam (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Devas progresējošas multiplās mielomas ārstēšanai (pacienti, kuri saņēmuši vismaz vienu iepriekšēju terapiju)

Monoterapija

Bortezomib Accord ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā ieteicamā sākuma devā 1,3 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, kas jāievada divas reizes nedēļā divas nedēļas 21 dienas ārstēšanas cikla 1., 4., 8., un 11. dienā. Šis 3 nedēļu periods tiek uzskatīts par ārstēšanas ciklu. Pēc pilnīgas atbildes reakcijas apstiprināšanas pacientiem ir ieteicams saņemt divus bortezamiba ciklus. Arī pacientiem, kuriem ir atbildes reakcija, bet kuri nerasniedz pilnīgu remisiju, iesaka kopumā saņemt 8 bortezamiba ārstēšanas ciklus. Starp divām secīgām bortezamiba devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

Devas pielāgošana terapijas laikā un atsākot terapiju monoterapijas gadījumā

Bortezamiba ārstēšana jāpārtrauc, konstatējot jebkādas 3. pakāpes nehematoloģiskas vai jebkādas 4. pakāpes hematoloģiskas toksicitātes rašanos, izņemot neiropātiju, kā minēts zemāk (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tiklīdz toksicitātes simptomi izzūd, ārstēšanu ar bortezamibu var atsākt, par 25% samazinot devu (1,3 mg/m² samazinot līdz 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² samazinot līdz 0,7 mg/m²). Ja toksicitāte neizzūd vai atjaunojas pie zemākās devas, jāpārver bortezamiba lietošanas izbeigšana, ja vien ārstēšanas ieguvums nav acīmredzami pārkāps par risku.

Neiropātiskas sāpes un/vai perifērā neiropātija

Pacienti, kuriem parādās ar bortezomibu saistītas neiropātiskas sāpes un/vai perifērā neiropātija, jāārstē, kā norādīts 1. tabulā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientus ar iepriekš esošu smagu neiropātiju var ārstēt ar bortezomibu tikai pēc rūpīgas riska/ieguvumu izvērtēšanas.

1. tabula. Ieteicamā devas pielāgošana ar Bortezomib Accord saistītās neiropātijas gadījumā.*

Neiropātijas smagums	Devas pielāgošana
1. pakāpe (asimptomātiska; dziļo cīpslu refleksu zudums vai parestēzija) bez sāpēm vai funkcijas zuduma	Nav nepieciešama
1. pakāpe ar sāpēm vai 2. pakāpe (vidēji smagi simptomi; ierobežo svarīgākās ikdienas aktivitātes (IA)**)	Samazināt Bortezomib Accord līdz 1,0 mg/m ² vai mainīt Bortezomib Accord terapijas shēmu uz 1,3 mg/m ² reizi nedēļā
2. pakāpe ar sāpēm vai 3. pakāpe (smagi simptomi; ierobežo ar pašaprūpi saistītās IA***)	Pārtraukt Bortezomib Accord terapiju līdz toksicitātes simptomu izzušanai. Kad toksicitāte izzūd, atsākt Bortezomib Accord terapiju un samazināt devu līdz 0,7 mg/m ² vienu reizi nedēļā.
4. pakāpe (dzīvībai bīstamas sekas; indicēta steidzama iejaukšanās) un/vai smaga autonomā neiropātija	Pārtraukt Bortezomib Accord terapiju

* Pamatojas uz devas pielāgošanu multiplās mielomas II un III fāzes pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzi. Daļējums pakāpēs pamatojas uz NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0.

** Svarīgākās IA: attiecas uz ēst gatavošanu, pārtikas vai apģērba iegādi, tālruņa lietošanu, naudas līdzekļu pārvaldīšanu u.c.

*** Ar pašaprūpi saistītās IA: attiecas uz mazgāšanos, apģērbšanos un noģērbšanos, patstāvīgu ēšanu, tualetes lietošanu, zāļu lietošanu un gultas klāšanu.

Kombinētā terapija ar pegilētu liposomālo doksorubicīnu

Bortezomib Accord ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā ieteicamā devā 1,3 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma divreiz nedēļā divas nedēļas 21 dienas ārstēšanas cikla 1., 4., 8. un 11. dienā. Šādu 3 nedēļu periodu uzskata par ārstēšanas ciklu. Starp secīgām Bortezomib Accord devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

Pegilētu liposomālo doksorubicīnu ievada devā 30 mg/m² 4. Bortezomib Accord terapijas dienā 1 stundu ilgā intravenozas infūzijas veidā pēc Bortezomib Accord injekcijas.

Var lietot līdz 8 šādas kombinētās ārstēšanas cikliem, kamēr vien pacientam nav konstatējama slimības progresēšana un ārstēšana ir panesama. Pacientiem, kuriem tiek panākta pilnīga atbildes reakcija, ārstēšanu var turpināt vismaz 2 ciklu garumā pēc pirmā pierādījuma par pilnīgu atbildes

reakciju, pat ja tādā gadījumā nepieciešami vairāk nekā 8 cikli. Arī pacientiem, kuriem pēc 8 cikliem turpinās paraproteīna koncentrācijas pazemināšanās, terapiju var turpināt, kamēr vien ārstēšana ir panesama un saglabājas atbildes reakcija.

Papildu informāciju par pegilētu liposomālo doksorubicīnu skatīt attiecīgajā zāļu aprakstā.

Kombinācija ar deksametazonu

Bortezomib Accord ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā ieteicamā devā 1,3 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma divreiz nedēļā divas nedēļas 21 dienas ārstēšanas cikla 1., 4., 8. un 11. dienā. Šādu 3 nedēļu periodu uzskata par ārstēšanas ciklu.

Starp secīgām Bortezomib Accord devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

Deksametazonu lieto iekšķīgi 20 mg devā Bortezomib Accord ārstēšanas cikla 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. un 12. dienā.

Pacientiem, kuriem pēc 4 šādas kombinētas ārstēšanas cikliem ir panākta atbildes reakcija vai slimības stabilizācija, var turpināt lietot tādu pašu kombināciju maksimāli 4 papildu ciklus.

Papildu informāciju par deksametazonu skatīt attiecīgajā zāļu aprakstā.

Devas pielāgošana kombinētās terapijas gadījumā pacientiem ar progresējošu multiplo mielomu

Informāciju par Bortezomib Accord devas pielāgošanu kombinētās terapijas gadījumā lūdzam skatīt iepriekš, sadaļā par monoterapiju sniegtajās norādēs par devas pielāgošanu.

Lietošana iepriekš neārstētiem pacientiem ar multiplo mielomu, kuri nav piemēroti asinsrades cilmes šūnu transplantācijai

Kombinēta terapija ar melfalānu un prednizonu

Bortezomib Accord ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā kombinācijā ar iekšķīgi lietojamu melfalānu un iekšķīgi lietojamu prednizonu, kā norādīts 2. tabulā. Par vienu ārstēšanas ciklu uzskata 6 nedēļas ilgu laika posmu. 1. – 4. ciklā Bortezomib Accord ievada divas reizes nedēļā 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. un 32. dienā. 5. – 9. ciklā Bortezomib Accord ievada vienu reizi nedēļā 1., 8., 22. un 29. dienā. Starp secīgām Bortezomib Accord devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

Melfalāns un prednizons jālieto iekšķīgi katra Bortezomib Accord ārstēšanas cikla pirmajā nedēļā 1., 2., 3., un 4. dienā.

Nepieciešami deviņi šādas kombinētās terapijas cikli.

2. tabula. Ieteicamās Bortezomib Accord devas, lietojot kombinācijā ar melfalānu un prednizonu

Bortezomib Accord divas reizes nedēļā (1. – 4. cikls)										
Nedēļa	1				2	3	4	5	6	
Bz (1,3 mg/m ²)	1. diena	--	--	4. diena	8. diena	11. diena	miera periods	22. diena	25. diena	miera periods
M (9 mg/m ²)	1. diena	2. diena	3. diena	4. diena	--	--	miera periods	--	--	miera periods
P (60 mg/m ²)	1. diena	2. diena	3. diena	4. diena	--	--	miera periods	--	--	miera periods
Bortezomib Accord vienu reizi nedēļā (5. – 9. cikls)										
Nedēļa	1				2	3	4	5	6	
Bz (1,3 mg/m ²)	1. diena	--	--	--	8. diena	miera periods	22. diena	29. diena	miera periods	
M (9 mg/m ²)	1. diena	2. diena	3. diena	4. diena	--	miera periods	--	--	miera periods	
P (60 mg/m ²)	1. diena	2. diena	3. diena	4. diena	--	miera periods	--	--	miera periods	

Bz = Bortezomib Accord; M = melfalāns, P = prednizons

Devu pielāgošana ārstēšanas laikā un ārstēšanas atsākšana kombinētās terapijas gadījumā ar melfalānu un prednizonu

Pirms jauna ārstēšanas cikla uzsākšanas:

- trombocītu skaitam jābūt $\geq 70 \times 10^9/l$ un absolūtajam neitrofilo leukocītu skaitam jābūt $\geq 1,0 \times 10^9/l$;
- nehematoloģiskai toksicitātei jāsamazinās līdz 1. pakāpei vai sākuma stāvoklim.

3. tabula. *Devas pielāgošana turpmāko Bortezomib Accord kombinācijā ar melfalānu un prednizonu ciklu laikā*

Toksicitāte	Devas maiņa vai lietošanas atlikšana
<i>Hematoloģiska toksicitāte cikla laikā:</i>	
ja iepriekšējā ciklā novērota ilgstoša 4. pakāpes neitropēnija vai trombocitopēnija, vai trombocitopēnija ar asiņošanu	Apsvērt melfalāna devas samazināšanu par 25% nākamajā ciklā.
ja trombocītu skaits $\leq 30 \times 10^9/l$ vai ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ Bortezomib Accord ievadīšanas dienā (izņemot 1. dienā)	Bortezomib Accord terapija jāpārtrauc
ja vairākas Bortezomib Accord devas ciklā ir izlaistas (≥ 3 devas, lietojot divas reizes nedēļā, vai ≥ 2 devas, lietojot vienu reizi nedēļā)	Bortezomib Accord deva jāsamazina par 1 devas līmeni (no $1,3 \text{ mg/m}^2$ līdz 1 mg/m^2 vai no 1 mg/m^2 līdz $0,7 \text{ mg/m}^2$)
<i>Nehematoloģiskas toksicitātes pakāpe ≥ 3</i>	Bortezomib Accord terapiju pārtrauc, līdz toksicitātes simptomi atgriežas līdz 1. pakāpei vai sākuma stāvoklim. Pēc tam Bortezomib Accord lietošanu var atsākt ar vienu līmeni mazāku devu (no $1,3 \text{ mg/m}^2$ līdz 1 mg/m^2 vai no 1 mg/m^2 līdz $0,7 \text{ mg/m}^2$). Ar bortezomiba lietošanu saistītu neiropātisku sāpju un/vai perifērās neiropātijas gadījumā Bortezomib Accord lietošanu pārtrauc un/vai maina, kā norādīts 1. tabulā.

Papildus informāciju par melfalānu un prednizonu skatīt atbilstošajā zāļu aprakstā.

Devas iepriekš neārstētiem pacientiem ar multiplo mielomu, kuri ir piemēroti asinsrades cilmes šūnu transplantācijai (indukcijas terapija)

Kombinēta terapija ar deksametazonu

Bortezomib Accord ievada intravenozās vai subkutānās injekcijas veidā ieteiktā devā – $1,3 \text{ mg/m}^2$ ķermeņa virsmas laukuma – divreiz nedēļā divas nedēļas 21 dienas ārstēšanas cikla 1., 4., 8. un 11. dienā. Šo 3 nedēļu periodu uzskata par ārstēšanas ciklu. Starp divām secīgām Bortezomib Accord devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

Deksametazonu lieto iekšķīgi pa 40 mg Bortezomib Accord ārstēšanas cikla 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. un 11. dienā.

Nepieciešami četri šādi kombinētās ārstēšanas cikli.

Kombinēta terapija ar deksametazonu un talidomīdu

Bortezomib Accord ievada intravenozās vai subkutānās injekcijas veidā ieteiktā devā – $1,3 \text{ mg/m}^2$ ķermeņa virsmas laukuma – divreiz nedēļā divas nedēļas 28 dienu ārstēšanas cikla 1., 4., 8. un 11. dienā. Šo četru nedēļu periodu uzskata par ārstēšanas ciklu. Starp divām Bortezomib Accord devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

Deksametazonu lieto iekšķīgi pa 40 mg Bortezomib Accord ārstēšanas cikla 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. un 11. dienā.

Talidomīdu lieto iekšķīgi pa 50 mg dienā 1. – 14. dienā, un, ja devai ir laba panesamība, to pēc tam (15.–28. dienā) palielina līdz 100 mg dienā. Pēc tam, sākot no 2. cikla, to var palielināt līdz 200 mg dienā (skatīt 4. tabulu).

Nepieciešami četri šādi kombinētās ārstēšanas cikli. Pacientiem ar vismaz daļēju atbildes reakciju ieteicams saņemt 2 papildu ciklus.

4. tabula. *Bortezomib Accord lietošana kombinētā terapijā pacientiem ar iepriekš neārstētu multiplo mielomu, kuri ir piemēroti asinsrades cīmes šūnu transplantācijai*

Bz+ Dx	1.–4. cikls				
	Nedēļa	1	2	3	
	Bz (1,3 mg/m ²)	1. un 4. diena	8. un 11. diena	Miera periods	
	Dx 40 mg	1., 2, 3., un 4. diena	8., 9., 10. un 11. diena	-	
Bz +Dx+T	1. cikls				
	Nedēļa	1	2	3	4
	Bz (1,3 mg/m ²)	1. un 4. diena	8. un 11. diena	Miera periods	Miera periods
	T 50 mg	Vienreiz dienā	Vienreiz dienā	-	-
	T 100 mg ^a	-	-	Vienreiz dienā	Vienreiz dienā
	Dx 40 mg	1., 2, 3., un 4. diena	8., 9., 10. un 11. diena	-	-
	2.–4. cikls ^b				
	Bz(1,3 mg/m ²)	1. un 4. diena	8. un 11. diena	Miera periods	Miera periods
	T 200 mg ^a	Vienreiz dienā	Vienreiz dienā	Vienreiz dienā	Vienreiz dienā
	Dx 40 mg	1., 2, 3., un 4. diena	8., 9., 10. un 11. diena	-	-

Bz = Bortezomib Accord; Dx = deksametazons; T = talidomīds

^a 1. cikla 3. nedēļā talidomīda deva līdz 100 mg jāpalielina tikai tad, ja ir bijusi panesama 50 mg liela deva, un sākot no 2. cikla deva līdz 200 mg jāpalielina tikai tad, ja ir bijusi panesama 100 mg liela deva.

^b Līdz sešiem cikliem var saņemt pacienti, kuriem pēc četriem cikliem bijusi vismaz daļēja atbildes reakcija.

Devas pielāgošana pacientiem, kuri ir piemēroti transplantācijai

Informāciju par Bortezomib Accord devas pielāgošanu skatīt monoterapijas devas pielāgošanas vadlīnijās.

Turklāt, lietojot Bortezomib Accord kombinācijā ar citām ķīmijterapijas zālēm, jāapsver atbilstošās šo zāļu devas samazināšanas nepieciešamība, ja rodas toksicitāte – saskaņā ar ieteikumiem zāļu aprakstā.

Devas pacientiem ar iepriekš neārstētu mantijas šūnu limfomu (MSL)

Kombinēta terapija ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu (BzR-CAP)

Bortezomib Accord ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā ieteicamā devā pa 1,3 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma divas reizes nedēļā divas nedēļas 1., 4., 8. un 11. dienā, kam seko 10 dienu pārtraukums no 12. līdz 21. dienai. Šis trīs nedēļu periods tiek uzskatīts par ārstēšanas ciklu. Ieteicami seši bortezomiba cikli, lai gan pacientiem, kuriem atbildes reakcija pirmo reizi dokumentēta 6. ciklā, papildus var veikt vēl divus bortezomiba ciklus. Starp secīgām Bortezomib Accord devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

Katra bortezomiba 3 nedēļu cikla 1. dienā ar intravenozu infūziju jāievada šādas zāles: rituksimabu 375 mg/m², ciklofosfamīdu 750 mg/m² un doksorubicīnu 50 mg/m².

Prednizons tiek lietots iekšķīgi pa 100 mg/m² katra bortezomiba ārstēšanas cikla 1., 2., 3., 4. un 5. dienā.

Devas pielāgošana terapijas laikā pacientiem ar iepriekš neārstētu mantijas šūnu limfomu

Pirms nākamā ārstēšanas cikla uzsākšanas:

- trombocītu skaitam jābūt $\geq 100\,000$ šūnas/ μ l, bet absolūtajam neitrofilo leukocītu skaitam (ANS) jābūt $\geq 1\,500$ šūnas/ μ l;
- pacientiem ar infiltrāciju kaulu smadzenēs vai liesas sekvestrāciju trombocītu skaitam jābūt $\geq 75\,000$ šūnas/ μ l;
- hemoglobīna līmenim jābūt ≥ 8 g/dl;
- nehematoloģiskām toksiskām reakcijām jābūt samazinātām līdz 1. pakāpei vai stāvoklim pirms terapijas.

Ja pacientam rodas jebkāda ≥ 3 . pakāpes ar bortezomibu saistīta nehematoloģiska toksicitāte (izņemot neiropātiju) vai ≥ 3 . pakāpes hematoloģiska toksicitāte, bortezomiba terapija jāatliek (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Informāciju par devas pielāgošanu skatīt turpmāk 5. tabulā.

Hematoloģiskas toksicitātes gadījumā var ievadīt granulocītu koloniju stimulējošus faktorus atbilstoši vietējai standarta praksei. Ja atkārtoti aizkavējas ciklu ievadīšana, jāapsver profilaktiska granulocītu koloniju stimulējošo faktoru lietošana. Trombocitopēnijas terapijā var apsvērt trombocītu transfūziju, ja tas ir klīniski piemēroti.

5. tabula. *Devas pielāgošana terapijas laikā pacientiem ar iepriekš neārstētu mantijas šūnu limfomu*

Toksicitāte	Devas pielāgošana vai atlikšana
<i>Hematoloģiska toksicitāte</i>	
≥ 3. pakāpes neutropēnija ar drudzi, 4. pakāpes neutropēnija, kas ilgst vairāk nekā 7 dienas, trombocītu skaits ir $< 10\,000$ šūnas/μl	Bortezomib Accord terapija jāatliek uz laiku līdz 2 nedēļām, līdz pacienta ANS ir ≥ 750 šūnas/μl un trombocītu skaits ir $\geq 25\,000$ šūnas/μl. - Ja pēc Bortezomib Accord ievadīšanas atlikšanas toksicitāte nesamazinās līdz iepriekš norādītajai pakāpei, Bortezomib Accord lietošana jāpārtrauc pavisam. - Ja toksicitāte samazinās, t. i., pacienta ANS ir ≥ 750 šūnas/μl un trombocītu skaits ir $\geq 25\,000$ šūnas/μl, Bortezomib Accord ievadīšanu var atsākt devā, kas samazināta par vienu devas pakāpi (no $1,3\text{ mg/m}^2$ līdz 1 mg/m^2 vai no 1 mg/m^2 līdz $0,7\text{ mg/m}^2$).
Ja Bortezomib Accord ievadīšanas dienā (kas nav cikla 1. diena) trombocītu skaits ir $< 25\,000$ šūnas/μl vai ANS ir < 750 šūnas/μl	Bortezomib Accord terapija ir jāatliek.
≥ 3 . pakāpes nehematoloģiska toksicitāte, ko uzskata par saistītu ar Bortezomib Accord	Bortezomib Accord terapija ir jāatliek, līdz toksisko reakciju simptomi ir samazinājušies līdz 2. vai mazākai pakāpei. Tad Bortezomib Accord ievadīšanu var atsākt devā, kas samazināta par vienu devas pakāpi (no $1,3\text{ mg/m}^2$ līdz 1 mg/m^2 vai no 1 mg/m^2 līdz $0,7\text{ mg/m}^2$). Ja pacientam ir ar bortezomibu saistītas neiropātiskas sāpes un/vai perifēriska neiropātija, Bortezomib Accord ievadīšana ir jāatliek un/vai tā deva ir jāmaina, kā norādīts 1. tabulā.

Turklāt gadījumos, kad bortezomibu lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, toksicitātes gadījumā jāapsver atbilstoša šo zāļu devas samazināšana atbilstoši to zāļu aprakstā sniegtajiem ieteikumiem.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pierādījumu, kas liecinātu par devas pielāgošanas nepieciešamību par 65 gadiem vecākiem pacientiem ar multiplo mielomu vai mantijas šūnu limfomu, nav.

Pētījumu par bortezomiba lietošanu gados vecākiem pacientiem ar iepriekš neārstētu multiplo mielomu, kuriem ir piemērota lielu devu ķīmijterapija un asinsrades cilmes šūnu transplantācija, nav. Tāpēc šai pacientu grupai nevar sniegt ieteikumus par devām.

Pētījumā pacientiem ar iepriekš neārstētu mantijas šūnu limfomu 42,9% un 10,4% pacientu, kas saņēma bortezomibu, bija attiecīgi 65-74 gadi un ≥ 75 gadi. 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem bija sliktāka abu shēmu – BzR-CAP un R-CHOP – panesamība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama, un tie jāārstē ar ieteicamo devu. Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem Bortezomib Accord lietošana jāsāk ar samazinātu devu 0,7 mg/m² injekcijā pirmajā ārstēšanas ciklā un pēc tam, ņemot vērā zāļu panesamību, var apsvērt devas palielināšanu līdz 1,0 mg/m² vai turpmāku devas samazināšanu līdz 0,5 mg/m² (skatīt 6. tabulu un 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

6. tabula. Ieteicamā Bortezomib Accord sākuma devas pielāgošana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem

Aknu darbības traucējumu smaguma pakāpe*	Bilirubīna līmenis	SGOT (ASAT) līmenis	Sākuma devas pielāgošana
Viegli traucējumi	≤1,0x ANR	> ANR	Nav nepieciešama
	> 1,0x – 1,5x ANR	Jebkāds	Nav nepieciešama
Vidēji smagi traucējumi	> 1,5x–3x ANR	Jebkāds	Samazināt Bortezomib Accord devu līdz 0,7 mg/m ² pirmajā ārstēšanas ciklā. Apsvērt devas palielināšanu līdz 1,0 mg/m ² vai turpmāku devas samazināšanu līdz 0,5 mg/m ² turpmākos ciklos, pamatojoties uz zāļu panesamību.
Smagi traucējumi	> 3x ANR	Jebkāds	

Saīsinājumi: SGOT = seruma glutāmskābes oksalacettransamināze; ASAT = aspartāta aminotransferāze; ANR = augšējā normas robeža.

* Pamatojoties uz NCI orgānu darbības traucējumu pētījumu darba grupas klasifikāciju aknu darbības traucējumu (vieglu, vidēji smagu, smagu) kategorizācijai.

Nieru darbības traucējumi

Bortezomiba farmakokinētika pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss [KrKL] > 20 ml/min/1,73 m²) netiek ietekmēta, tādēļ šiem pacientiem nav jāpielāgo deva. Nav zināms, vai pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kuriem netiek veikta dialīze (KrKL < 20 ml/min/1,73 m²), tiek ietekmēta bortezomiba farmakokinētika. Tā kā dialīze var samazināt bortezomiba koncentrāciju, Bortezomib Accord jālieto pēc dialīzes procedūras (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Bortezomiba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Bortezomib Accord 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai ir paredzēts tikai intravenozai ievadīšanai.

Bortezomib Accord 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai ir paredzēts intravenozai vai subkutānai ievadīšanai.

Bortezomib Accord nedrīkst ievadīt citādi. Intratekālas ievadīšanas rezultātā ir iestājusies nāve.

Intravenoza injekcija

Bortezomib Accord ievada 3 - 5 sekunžu ilgas intravenozas bolus injekcijas veidā caur perifēro vai centrālo katetru. Pēc tam izskalo ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda injekciju šķīdumu. Starp secīgi lietotām Bortezomib Accord devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

Subkutāna injekcija

Bortezomib Accord ievada subkutāni augšstilbā (labajā vai kreisajā) vai vēdera priekšējā sienā (labajā vai kreisajā pusē). Šķīdums jāievada subkutāni 45–90 ° leņķī. Nākamajās injicēšanas reizēs injekcijas vietas jāmaina.

Ja pēc Bortezomib Accord subkutānas injekcijas rodas lokāla reakcija injekcijas vietā, ieteicams vai nu subkutāni ievadīt mazāk koncentrētu Bortezomib Accord šķīdumu (Bortezomib Accord 3,5 mg jāatšķaida līdz 1 mg/ml, nevis 2,5 mg/ml), vai arī pāriet uz intravenozu injicēšanu.

Lietojot Bortezomib Accord kombinācijā ar citām zālēm, norādījumus par to lietošanu skatīt šo zāļu aprakstā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, boru vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Akūta difūza infiltratīva plaušu un perikarda slimība.

Ja Bortezomib Accord lieto kombinācijā ar citām zālēm, citas kontrindikācijas skatīt attiecīgajos zāļu aprakstos.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja Bortezomib Accord lieto kombinācijā ar citām zālēm, pirms Bortezomib Accord lietošanas uzsākšanas ir jāiepazīstas ar attiecīgajiem zāļu aprakstiem. Talidomīda lietošanas laikā īpaša uzmanība jāpievērš grūtniecības testu rezultātiem un nepieciešamības gadījumos arī grūtniecības nepieļaušanai (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Intratekāla lietošana

Ir bijuši gadījumi, kad bortezomiba nejauša intratekāla lietošana ir beigusies ar letālu iznākumu. Bortezomib Accord 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai ir paredzēts tikai intravenozai ievadīšanai. Bortezomib Accord 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai ir paredzēts intravenozai vai subkutānai lietošanai. Bortezomib Accord nedrīkst lietot intratekāli.

Kuņģa-zarnu trakta toksicitāte

Bortezomiba terapijas laikā ļoti bieži novēro kuņģa-zarnu trakta toksicitāti, tajā skaitā sliktu dūšu, caureju, vemšanu un aizcietējumu. Retākos gadījumos ziņots par ileusa gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tāpēc pacienti, kuriem novēro aizcietējumu, rūpīgi jānovēro.

Hematoloģiskā toksicitāte

Ārstēšana ar bortezomibu ļoti bieži saistīta ar hematoloģisko toksicitāti (trombocitopēniju, neitropēniju un anēmiju). Pētījumos pacientiem ar recidivējušu multiplo mielomu, kuri tika ārstēti ar bortezomibu, un pacientiem ar iepriekš neārstētu MŠL, kuri tika ārstēti ar bortezomibu kombinācijā ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu (BzR-CAP), viena no biežākajām hematoloģiskajām toksicitātēm bija pārejoša trombocitopēnija. Vismazākais trombocītu skaits bija katra bortezomiba ārstēšanas cikla 11. dienā, un parasti līdz nākamajam ciklam to skaits atjaunojās līdz sākotnējam skaitam. Pierādījumu par kumulatīvo trombocitopēniju nav. Vidējais noteiktais trombocītu skaita maksimālais samazinājums bija apmēram 40 % no sākotnējā rādītāja multiplās mielomas monoterapijas pētījumos un 50 % MŠL pētījumā. Pacientiem ar progresējošu mielomu trombocitopēnijas smagums bija saistīts ar trombocītu skaitu pirms terapijas: gadījumos ar sākotnējo trombocītu skaitu < 75 000/μl, 90% no 21 pacienta trombocītu skaits pētījuma laikā bija ≤ 25 000/μl, tai skaitā 14% < 10 000/μl; turpretī gadījumos ar sākotnējo trombocītu skaitu > 75 000/μl, tikai 14% no 309 pacientiem pētījuma laikā trombocītu skaits bija ≤ 25 000/μl.

Pacientiem ar MŠL (LYM-3002 pētījums) bortezomiba terapijas grupā (BzR-CAP) ≥ 3. pakāpes trombocitopēnijas sastopamība bija lielāka bortezomibu nesaturošās shēmas grupā (rituksimabs, ciklofosfamīds, doksorubicīns, vinkristīns un prednizons [R-CHOP]) (attiecīgi 56,7 % un 5,8 %). Abās terapijas grupās jebkādas pakāpes asiņošanas epizožu kopējā sastopamība (6,3 % BzR-CAP grupā un

5,0 % R-CHOP grupā) un 3. un augstākas pakāpes asiņošanas epizožu sastopamība (BzR-CAP: 4 pacientiem [1,7 %]; R-CHOP: 3 pacientiem [1,2 %])) bija līdzīga. BzR-CAP grupā trombocītu masas transfūzija tika veikta 22,5 % pacientu, bet R-CHOP grupā – 2,9 % pacientu.

Saistībā ar bortezumiba terapiju ir ziņots par kuņģa un zarnu trakta asiņošanu un intracerebrālu asiņošanu. Tāpēc trombocītu skaits jānosaka pirms katras bortezumiba devas. Terapija ar bortezumibu jāpārtrauc, ja trombocītu skaits ir mazāks par 25 000/ μ l, vai, lietojot kombinācijā ar melfalānu un prednizonu, ja trombocītu skaits ir $\leq$ 30 000/ μ l (skatīt 4.2. apakšpunktu). Rūpīgi jāizvērtē terapijas iespējamā ieguvuma un riska attiecība, it īpaši vidēji smagas līdz smagas trombocitopēnijas un asiņošanas riska gadījumā.

Bortezumiba terapijas laikā regulāri jānosaka pilna asins aina ar leukocītu formulu, ieskaitot trombocītus. Jāapsver trombocītu transfūzija, ja tas ir klīniski piemēroti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar MŠL tika novērota pārejoša neitropēnija, kas ārstēšanas ciklu starplaikā bija atgriezeniska, un nebija pierādījumu par kumulatīvu neitropēniju. Vismazākais neitrofilo leukocītu skaits bija katra bortezumiba ārstēšanas cikla 11. dienā, un parasti līdz nākamajam ciklam to skaits atjaunojās līdz sākotnējam skaitam. LYM-3002 pētījumā koloniju stimulējošo faktoru balstterapiju nozīmēja 78 % pacientu BzR-CAP grupā un 61 % pacientu R-CHOP grupā. Tā kā pacientiem ar neitropēniju ir paaugstināts infekciju risks, viņi ir jānovēro, vai nerodas infekcijas pazīmes un simptomi, un nekavējoties jāsāk terapija. Hematoloģiskas toksicitātes gadījumā var ievadīt granulocītu koloniju stimulējošos faktorus atbilstoši vietējai standarta praksei. Ja atkārtoti aizkavējas ciklu ievadīšana, jāapsver profilaktiska granulocītu koloniju stimulējošo faktoru lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Herpes zoster vīrusa reaktivācija

Pacientiem, kurus ārstē ar bortezumibu, ieteicama pretvīrusu profilakse. III fāzes pētījumā pacientiem ar iepriekš neārstētu multiplo mielomu herpes zoster reaktivācijas kopējā sastopamība pacientiem, kurus ārstēja ar bortezumibu+melfalānu+prednizonu, bija lielāka nekā pacientiem, kurus ārstēja ar melfalānu+prednizonu (attieciņi 14%, salīdzinot ar 4%).

Pacientiem ar MŠL (LYM-3002 pētījums) herpes zoster infekcijas sastopamība bija 6,7 % BzR-CAP grupā un 1,2 % R-CHOP grupā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

B vīrushepatīta (HBV) reaktivācija un infekcija

Lietojot rituksimabu kombinācijā ar bortezumibu, pacientiem ar HBV infekcijas risku pirms terapijas uzsākšanas vienmēr ir jāveic HBV skrīnings. Rituksimaba un bortezumiba kombinētās terapijas laikā un pēc tās uzmanīgi jānovēro, vai B vīrushepatīta nēsātājiem un pacientiem, kuriem anamnēzē ir B hepatīts, nerodas aktīvas HBV infekcijas klīniskās un laboratoriskās pazīmes. Jāapsver profilaktiska pretvīrusu terapija. Sīkāku informāciju skatīt rituksimaba zāļu aprakstā.

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)

Ziņots, ka ar bortezumibu ārstētiem pacientiem novēroti ļoti reti nezināmas izcelsmes Džona Kaningema (*John Cunningham*-JC) vīrusa infekcijas gadījumi, kuru dēļ radās PML un iestājās nāve. Pacientiem, kuriem diagnosticēta PML, iepriekš vai vienlaicīgi tika veikta imūnsupresīva terapija. Lielāko daļu PML gadījumu diagnosticēja 12 mēnešu laikā kopš pirmās bortezumiba devas saņemšanas. CNS traucējumu diferenciāldiagnostikas ietvaros pacienti regulāri jākontrolē, lai konstatētu, vai nerodas vai nepaasinās neiroloģiski simptomi vai pazīmes, kas var liecināt par PML. Ja ir aizdomas par PML diagnozi, pacienti jānosūta pie PML speciālista un jāsāk atbilstoši PML diagnostikas pasākumi. Ja noteikta PML diagnoze, bortezumiba lietošana jāpārtrauc.

Perifērā neiropātija

Ārstēšana ar bortezumibu ļoti bieži ir saistīta ar perifēro neiropātiju, kas pārsvarā ir sensorā tipa. Tomēr ir novēroti arī smagi motorās neiropātijas gadījumi ar sensoro perifēro neiropātiju vai bez tās. Perifērās neiropātijas biežums palielinās terapijas sākumā, maksimālo līmeni sasniedzot 5. cikla laikā.

Ieteicams rūpīgi novērot neiropātijas simptomu parādīšanos pacientiem, piemēram, dedzinoša sajūta, hiperestēzija, hipostēzija, parestēzija, diskomforts, neiropātiskas sāpes vai vājums.

III fāzes pētījumā, kurā salīdzināja intravenozi un subkutāni ievadītu bortezomību, ≥ 2 pakāpes perifērās neiropātijas gadījumu sastopamība bija 24% subkutānu injekciju grupā un 41% intravenozu injekciju grupā ($p=0,0124$). ≥ 3 pakāpes perifērā neiropātija radās 6% pacientu subkutānas terapijas grupā un 16% pacientu intravenozas terapijas grupā ($p=0,0264$). Jebkādas pakāpes perifērās neiropātijas sastopamība, lietojot bortezomību intravenozi, vēsturiskajos pētījumos ar bortezomību intravenozu lietošanu bija mazāka nekā pētījumā MMY-3021.

Pacientiem ar perifērās neiropātijas simptomu parādīšanos vai stāvokļa pasliktināšanos jāizvērtē neiroloģiskais stāvoklis, un var būt nepieciešams mainīt devu vai terapijas shēmu vai arī pāriet uz subkutānu ievadīšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Neiropātija tika kontrolēta ar uzturošu terapiju un cita veida ārstēšanu.

Pacientiem, kuri saņem bortezomību kombinācijā ar zālēm, kas, kā zināms, izraisa neiropātiju (piemēram, talidomīdu), jāapsver nepieciešamība agrīni un regulāri kontrolēt, vai neparādās ar ārstēšanu saistītas neiropātijas simptomi, veicot neiroloģiskus izmeklējumus, kā arī nepieciešamības gadījumā atbilstoši jāsamazina deva vai jāpārtrauc ārstēšana.

Papildus perifērai neiropātijai iespējama autonomās neiropātijas ietekme uz atsevišķām nevēlamām blakusparādībām, piemēram, posturālu hipotensiju un smagu aizcietējumu ar ileusu. Informācija par autonomo neiropātiju un tās nozīmi šo nevēlamo blakusparādību attīstības procesā ir ierobežota.

Krampji

Pacientiem, kuriem krampji vai epilepsija iepriekš nebija novēroti, ziņojumi par krampjiem bija reti. Ārstējot pacientus, kuriem ir jebkāds krampju risks, nepieciešama īpaša piesardzība.

Hipotensija

Ārstēšana ar bortezomību bieži ir saistīta ar ortostatisku/posturālu hipotensiju. Vairums nevēlamo blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas un tiek novērotas visu ārstēšanas laiku. Pacientiem, kuriem bortezomība (intravenozi injicēta) lietošanas laikā attīstījās ortostatiska hipotensija, pirms terapijas ar bortezomību ortostatisku hipotensiju nenovēroja. Vairumam pacientu ortostatiskā hipotensija bija jāārstē. Nelielai pacientu daļai ar ortostatisku hipotensiju novēroja sinkopi. Ortostatiska/posturāla hipotensija faktiski nebija saistīta ar bortezomība bolus infūziju. Šī procesa mehānisms nav zināms, lai gan autonomā neiropātija varētu būt viena no mehānisma sastāvdaļām. Autonomā neiropātija varētu būt saistīta ar bortezomību, vai arī bortezomībs var pasliktināt pamatslimību, piemēram, diabētisko vai amiloīdo neiropātiju. Piesardzība jāievēro, ārstējot pacientus ar sinkopi anamnēzē, kuri lieto zāles, kas var izraisīt hipotensiju, kā arī pacientus, kuriem atkārtota caureja vai vemšana izraisījusi dehidratāciju. Ortostatiskas/posturālas hipotensijas novēršanai var pielāgot antihipertensīvo zāļu devu, veikt rehidratāciju vai nozīmēt minerālkortikosteroīdus un/vai simpatomimētiskus līdzekļus. Pacientiem jāiesaka griezties pēc medicīniskās palīdzības gadījumā, ja parādās reibonis, apdullums vai gībonis.

Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms (AMES)

Pacientiem, kuri saņem bortezomību, ir ziņots par AMES. AMES ir reti sastopams, bieži atgriezenisks, strauji progresējošs neiroloģisks stāvoklis, kas var izpausties ar krampjiem, hipertensiju, galvassāpēm, letargiju, apjukumu un aklumu, kā arī citiem redzes un neiroloģiska rakstura traucējumiem. Diagnostikas apstiprināšanai izmanto galvas smadzeņu attēldiagnostikas metodes, vislabāk – magnētisko rezonansi (MR). Pacientiem, kuriem attīstās AMES, bortezomība lietošana jāpārtrauc.

Sirds mazspēja

Bortezomība terapijas laikā ziņots par sastrēguma sirds mazspējas akūtu attīstību vai pasliktināšanos un/vai kreisā kambara izviedes frakcijas samazināšanos un/vai pasliktināšanos. Sirds mazspējas simptomu un pazīmju predisponējošais faktors var būt šķidruma aizture. Pacienti ar sirds slimības riska faktoriem vai esošu sirds slimību ir rūpīgi jānovēro.

Elektrokardiogrāfiski izmeklējumi

Klīniskajos pētījumos tika novēroti atsevišķi QT-intervāla pagarināšanās gadījumi, kuru cēlonis netika noteikts.

Pulmonāli traucējumi

Pacientiem, kuri lieto bortezomibu, bijuši reti ziņojumi par nezināmas izcelsmes akūtām difūzi infiltratīvām plaušu slimībām, piemēram, pneimonītu, intersticiālu pneimoniju, plaušu infiltrātu un akūtu respiratorā distresa sindromu (ARDS) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Daži no šiem gadījumiem bijuši letāli. Pirms terapijas uzsākšanas ieteicams krūškurvja rentgens, lai būtu atskaites punkts iespējamām, ar terapiju saistītam pulmonālām izmaiņām.

Jaunu vai esošu plaušu simptomu pasliktināšanās gadījumā (piemēram, klepus, aizdusa) nekavējoties jāveic diagnostiski pasākumi un pacients atbilstoši jāārstē. Pirms turpināt bortezomiba terapiju, jāizvērtē ieguvuma/riska attiecība.

Klīniskajos pētījumos divi pacienti (no diviem) ar akūtas mieloleikozes recidīvu, kuri saņēma lielu citarabīna devu (2 g/m² dienā) ar nepārtrauktu 24 stundu ilgu daunorubicīna un bortezomiba infūziju, mira no ARDS terapijas kursa sākumā, un pētījums tika pārtraukts. Tādējādi, šis specifiskais kurss ar vienlaicīgu lielu citarabīna devu (2 g/m² dienā) un nepārtrauktu 24 stundu ilgu infūziju, nav ieteicams.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar multiplo mielomu bieži novēro ar nierēm saistītas komplikācijas. Pacienti ar nieru darbības traucējumiem rūpīgi jānovēro (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Bortezomibu metabolizē aknu enzīmi. Bortezomiba iedarbība palielinās pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem; šie pacienti jāārstē ar samazinātām bortezomiba devām un rūpīgi jānovēro, vai - nerodas toksiska ietekme (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu reakcijas

Pacientiem ar nopietnām blakus saslimšanām un pacientiem, kas vienlaicīgi saņēmuši terapiju ar bortezomibu un citām zālēm, reti novēroja aknu mazspēju. Citas ziņotās izmaiņas aknās bija aknu enzīmu paaugstināšanās, hiperbilirubinēmija un hepatīts. Šīs izmaiņas var novērst, pārtraucot bortezomiba terapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Audzēja sabrukšanas (audzēja līzes) sindroms

Tā kā bortezomibs ir citotoksisks līdzeklis un var ātri iznīcināt ļaundabīgas plazmas šūnas un MŠL šūnas, iespējamās audzēja sabrukšanas sindroma komplikācijas. Pacientiem ar lielu audzēja slodzi pirms ārstēšanas pastāv audzēja sabrukšanas sindroma attīstības risks. Šie pacienti rūpīgi jānovēro, un jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi.

Vienlaicīga citu zāļu lietošana

Pacienti, kuriem vienlaicīgi ievada bortezomibu kombinācijā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, rūpīgi jānovēro. Ja bortezomibu kombinē ar CYP3A4 vai CYP2C19 substrātiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri lieto iekšķīgus hipoglikemizējošos līdzekļus (skatīt 4.5. apakšpunktu), jābūt apstiprinātai normālai aknu darbībai un jāievēro piesardzība.

Iespējamās ar imūnkompleksu saistītās reakcijas

Retākos gadījumos ziņots par iespējamām ar imūnkompleksu saistītām reakcijām, piemēram, seruma slimībai līdzīgām reakcijām, poliartrītu ar izsitumiem un proliferatīvu glomerulonefrītu. Ja parādās smagas reakcijas, bortezomiba lietošana jāpārtrauc.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pētījumi *in vitro* liecina, ka bortezomibs ir vājš citohroma P450 (CYP) izoenzīmu 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 un 3A4 inhibitors. Pamatojoties uz ierobežotu CYP2D6 iesaistīšanos (7%) bortezomiba metabolismā, nav sagaidāms, ka vājš CYP2D6 metabolizējošais fenotips varētu ietekmēt vispārējo bortezomiba izvietojumu.

Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā, pamatojoties uz 12 pacientu datiem, vērtējot spēcīga CYP3A4 inhibitora ketokonazola ietekmi uz borteomiba (intravenozi injicēta) farmakokinētiku, konstatēta borteomiba vidējā AUC palielināšanās par 35% ($TI_{90\%}$ [no 1,032 līdz 1,772]). Tādēļ, lietojot borteomibu kombinācijā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, ritonavīru), pacienti rūpīgi jānovēro.

Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā, pamatojoties uz 17 pacientu datiem, vērtējot spēcīga CYP2C19 inhibitora omeprazola ietekmi uz borteomiba (intravenozi injicēta) farmakokinētiku, nekonstatēja nozīmīgu ietekmi uz borteomiba farmakokinētiku.

Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā, vērtējot spēcīgā CYP3A4 induktora rifampicīna ietekmi uz borteomiba (intravenozi injicēta) farmakokinētiku, pamatojoties uz datiem, kas iegūti par sešiem pacientiem, tika konstatēts, ka par 45% samazinājās vidējais borteomiba AUC. Tādēļ borteomibu nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, rifampicīnu, karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu un asinszāli), jo var mazināties efektivitāte.

Tajā pašā zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā tika vērtēta -vājāka CYP3A4 induktora deksametazona ietekme uz borteomiba (intravenozi injicēta) farmakokinētiku, un, pamatojoties uz datiem, kas iegūti par septiņiem pacientiem, nozīmīga ietekme uz borteomiba farmakokinētiku netika novērota.

Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā, novērtējot melfalāna-prednizona ietekmi uz borteomiba (intravenozi injicēta) farmakokinētiku, konstatēja, ka vidējais borteomiba AUC palielinājās par 17%, pamatojoties uz datiem par 21 pacientu. To neuzskata par klīniski nozīmīgu.

Klīnisko pētījumu laikā retākos gadījumos un bieži ziņoja par hipoglikēmiju un hiperglikēmiju cukura diabēta pacientiem, kuri lietoja perorālos hipoglikemizējošos līdzekļus. Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto perorālos hipoglikemizējošos līdzekļus un borteomibu, nepieciešama rūpīga glikozes līmeņa kontrole asinīs un pretdiabēta zāļu devas pielāgošana.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Borteomiba genotoksitātes dēļ (skatīt 5.3. apakšpunktu) sievietēm ar reproduktīvo potenciālu Borteomib Accord terapijas laikā un 8 mēnešus pēc tās pabeigšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode un jāizvairās no grūtniecības iestāšanās. Vīriešu dzimuma pacientiem Borteomib Accord saņemšanas laikā un 5 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, un viņiem ir jāiesaka neradīt bērnus (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

Klīniskie dati par borteomiba iedarbību grūtniecības laikā nav pieejami. Borteomiba teratogēnais potenciāls nav pilnībā izpētīts.

Preklīniskajos pētījumos ar žurkām un truši borteomibs maksimālās mātītēm panesamās devās neietekmēja embrija/augļa attīstību. Pētījumi ar dzīvniekiem, lai izvērtētu borteomiba ietekmi uz dzemdībām un postnatālo attīstību, nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Borteomibu nedrīkst lietot grūtniecēm, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar borteomibu. Lietojot borteomibu grūtniecības laikā vai gadījumā, ja pacientei grūtniecība iestājas ārstēšanās laikā, paciente jāinformē par potenciālo risku auglim.

Talidomīds ir zināma cilvēkam teratogēna aktīvā viela, kas izraisa smagus, dzīvībai bīstamus iedzimtus defektus. Ja vien netiek izpildītas visas talidomīda grūtniecības nepieļaušanas programmas prasības, grūtniecības laikā un fertilām sievietēm talidomīds ir kontrindicēts. Pacientiem, kuri borteomibu lieto kombinācijā ar talidomīdu, jāievēro talidomīda grūtniecības nepieļaušanas programmā noteiktās prasības. Sīkāku informāciju skatīt talidomīda zāļu aprakstā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai borteomibis izdalās mātes pienā. Tā kā iespējamās nopietnas nevēlamās blakusparādības ar krūti barotajam bērnam, borteomiba lietošanas laikā jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumi ar borteomibu nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Borteomiba iespējamās genotoksiskās dēļ (skatīt 5.3. apakšpunktu) vīriešu dzimuma pacientiem jālūdz ieteikumi par spermas konservāciju, un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pirms ārstēšanas uzsākšanas jākonsultējas par olšūnu kriokonservāciju.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Borteomibis var mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Borteomiba lietošana ļoti bieži var būt saistīta ar nogurumu, bieži vien ir saistīta ar reiboni un retākos gadījumos ar sinkopi, kā arī bieži vien tā ir saistīta ar ortostatisku/posturālu hipotensiju vai neskaidru redzi. Tādēļ pacientiem jābūt uzmanīgiem, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, un viņiem ir jāiesaka nevadīt transportlīdzekli un nestrādāt ar iekārtām, ja rodas minētie simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ārstēšanas laikā ar borteomibu retāk ziņots par šādām nopietnām blakusparādībām: sirds mazspēja, audzēja sabrukšanas sindroms, pulmonālā hipertensija, atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms, akūti difūzi infiltratīvi plaušu bojājumi un reti – par autonomo neiropātiju.

Ārstēšanas laikā ar borteomibu visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir slikta dūša, caureja, aizcietējums, vemšana, nogurums, drudzis, trombocitopēnija, anēmija, neitropēnija, perifērā neiropātija (tajā skaitā sensorā), galvassāpes, parestēzija, ēstgribas samazināšanās, elpas trūkums, izsitumi, herpes zoster un mialģija.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Multiplā mieloma

7. tabulā minētas blakusparādības pēc pētnieku ieskatiem bija vismaz iespējami vai varbūtēji saistītas ar borteomibu. Informācija par blakusparādībām pamatojas uz integrētu datu kopumu par 5476 pacientiem, no kuriem 3996 pacienti tika ārstēti ar borteomiba devu 1,3 mg/m². Informācija ir sniegta 7. tabulā.

Kopumā borteomibis multiplās mielomas ārstēšanai lietots 3974 pacientiem.

Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas zemāk atbilstoši to sastopamības biežumam un orgānu sistēmu klasifikācijai. Biežuma definīcija ir šāda: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. 7. tabula sastādīta, izmantojot MedDRA 14.1. redakciju.

Tajā iekļautas arī pēc zāļu reģistrācijas veiktajos klīniskajos pētījumos konstatētās blakusparādības.

7. tabula. *Nevēlamās blakusparādības pacientiem ar multiplo mielomu, kuri ārstēti ar borteomibu klīniskajos pētījumos, kā arī visas nevēlamās blakusparādības pēcreģistrācijas periodā neatkarīgi no indikācijas[#]*

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Bieži	<i>Herpes zoster</i> (tajā skaitā diseminētu un oftalmoloģisku infekciju), <i>pneimonijs</i> *, <i>Herpes simplex</i> *, sēnīšu infekcija*

	Retāk	Infekcija*, bakteriālas infekcijas*, vīrusu infekcijas*, sepse (tajā skaitā septisks šoks)*, bronhopneimonija, <i>Herpes</i> vīrusa infekcija*, herpētisks meningoencefalīts [#] , bakterēmija (tajā skaitā stafilokoku), miežgrauds, gripa, celulīts, ar ierīci saistīta infekcija, ādas infekcija*, auss infekcija*, stafilokoku infekcija*, zobu infekcija*
	Reti	Meningīts (tajā skaitā bakteriāls), Epšteina-Barra vīrusa infekcija, dzimumorgānu herpes, tonsilīts, mastoidīts, pēcvīrusu noguruma sindroms
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitotcistas un polipus)	Reti	Ļaundabīgs jaunveidojums, plazmacītiska šūnu leikozē, nieru šūnu karcinoma, veidojums, <i>mycosis fungoides</i> , labdabīgs jaunveidojums*
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Trombocitopēnija*, neitropēnija*, anēmija*
	Bieži	Leikopēnija*, limfopēnija*
	Retāk	Pancitopēnija*, febrila neitropēnija, koagulopātija*, leukocitoze*, limfadenopātija, hemolītiska anēmija [#]
	Reti	Diseminēta intravazāla koagulācija, trombocitoze*, hiperviskozitātes sindroms, trombocītu traucējumi, trombocitopēniska purpura)* BCN, asins traucējumi BCN, hemorāģiskā diatēze, limfocītu infiltrācija
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Angioedēma [#] , paaugstināta jutība*
	Reti	Anafilaktiskais šoks, amiloidoze, III tipa imūnkompleksa mediēta reakcija
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Retāk	Kušinga sindroms*, hipertireoze*, antidiurētiskā hormona neatbilstoša sekrēcija
	Reti	Hipotireoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba
	Bieži	Dehidratācija*, hipokaliēmija*, hiponatriēmija, glikozes līmeņa novirzes asinīs*, hipokalcēmija*, enzīmu vērtību novirzes*
	Retāk	Audzēja sabrukšanas sindroms, nespēja panākt veselības stāvokļa uzlabojumu*, hipomagnēmija*, hipofosfatēmija*, hiperkaliēmija*, hiperkalcēmija*, hipernatriēmija*, urīnskābes līmeņa novirzes*, cukura diabēts*, šķidruma aizture
	Reti	Hipermagnēmija*, acidoze, elektrolītu līdzsvara traucējumi*, šķidruma pārslodze, hipohlorēmija*, hipovolēmija, hiperhlorēmija*, hiperfosfatēmija*, vielmaiņas traucējumi, B grupas vitamīnu deficīts, B12 vitamīna deficīts, podagra, pastiprināta ēstgriba, alkohola nepanesība
Psihiskie traucējumi	Bieži	Garastāvokļa traucējumi*, ar trauksmainību saistīti traucējumi*, miega traucējumi*
	Retāk	Psihiski traucējumi*, halucinācijas*, psihotiski traucējumi*, apmulsums*, nemiers
	Reti	Domas par pašnāvību*, pielāgošanās traucējumi, delīrijs, samazināta dzimumtieksme
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Neiropātijas*, perifēra sensorā neiropātija, disgeizija*, neiralģija*
	Bieži	Motorā neiropātija*, samaņas zudums (tajā skaitā ģībonis), reibonis*, garšas traucējumi*, letarģija, galvassāpes*
	Retāk	Trīce, perifēriskā sensorimotorā neiropātija, diskinēzija*, smadzeņu koordinācijas un līdzsvara traucējumi*, atmiņas zudums (izņemot demenci)*, encefalopātija*, atgriezenisks mugurējās encefalopātijas sindroms [#] , neirotoksicitāte, krampji*, neiralģija pēc herpes vīrusa infekcijas, runas traucējumi*, nemierīgo kāju sindroms, migrēna, išiass, uzmanības traucējumi, patoloģiski refleksi*, parosmija

	Reti	Galvas smadzeņu asiņošana*, intrakraniāla asiņošana (tajā skaitā subarahnoidāla)*, smadzeņu tūska, pārejoša išēmijas lēkme, koma, veģetatīvās nervu sistēmas disbalanss, veģetatīvā neiropātija, kraniāla paralīze*, paralīze*, parēze*, presinkope, smadzeņu stumbra sindroms, cerebrovaskulāri traucējumi, nervu saknīšu bojājumi, psihomotorā hiperaktivitāte, muguras smadzeņu kompresija, kognitīvi traucējumi BCN, motorā disfunkcija, nervu sistēmas traucējumi BCN, radikulīts, siekalošanās, hipotonija, Gijēna-Barē sindroms#, demielinizējoša polineuropātija#
Acu bojājumi	Bieži	Acu pietūkums*, redzes traucējumi*, konjunktivīts*
	Retāk	Acu asiņošana*, plakstiņu infekcija*, krusas grauds#, blefarīts#, acu iekaisums*, diplopija, acu sausums*, acu kairinājums*, acu sāpes, pastiprināta asarošana, izdalījumi no acīm
	Reti	Radzenes bojājums*, eksoftalms, retinīts, skotoma, acs (tajā skaitā plakstiņa) traucējumi BCN, iegūts dakrioadenīts, fotofobija, fotopsija, redzes nerva neiropātija#, dažādas pakāpes redzes pasliktināšanās (līdz pat aklumam)*
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Vertigo*
	Retāk	Dizakūzija (tajā skaitā troksnis ausīs)*, dzirdes pasliktināšanās (līdz pat kurlumam un ieskaitot to), diskomforta sajūta ausīs*
	Reti	Auss asiņošana, vestibulārs neironīts, ausu bojājumi BCN
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Sirds tamponāde#, sirds un plaušu darbības apstāšanās*, sirds (tajā skaitā priekškambaru) fibrilācija, sirds mazspēja (tajā skaitā kreisā un labā kambara mazspēja), aritmija*, tahikardija*, sirdsklauves, stenokardija, perikardīts (tajā skaitā perikarda izsvīdums)*, kardiomiopātija*, ventrikulāra disfunkcija*, bradikardija
	Reti	Priekškambaru plandīšanās, miokarda infarkts*, atrioventrikulāra blokāde*, sirds darbības un asinsvadu sistēmas traucējumi (tajā skaitā kardiogēnu šoku), <i>Torsade de pointes</i> , nestabila stenokardija, sirds vārstuļu bojājumi*, koronāro artēriju mazspēja, sinusa mezgla blokāde
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipotensija*, ortostatiska hipotensija, hipertensija*
	Retāk	Cerebrovaskulāri traucējumi#, Dziļo vēnu tromboze*, asiņošana*, tromboflebīts (tajā skaitā virspusējs), cirkulators kolapss (tajā skaitā hipovolēmisko šoku), flebīts, pietvīkums*, hematoma (tajā skaitā perirenāla)*, vāja perifērā cirkulācija*, vaskulīts, hiperēmija (tajā skaitā acu)*
	Reti	Perifēra embolija, limfātiska tūska, bālums, eritromelalģija, vazodilatācija, vēnu krāsas izmaiņas, venoza mazspēja
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Aizdusa*, asiņošana no deguna, augšējo/dziļo elpceļu infekcija*, klepus*
	Retāk	Plaušu embolija, izsvīdums pleirā, plaušu tūska (tajā skaitā akūta), plaušu alveolu asiņošana#, bronhu spazmas, hroniska obstruktīva plaušu slimība*, hipoksēmija*, šķidruma uzkrāšanās elpceļos*, hipoksija, pleirīts*, žagas, rinoreja, disfonija, sāpīga elpošana
	Reti	Elpošanas mazspēja, akūts respiratorā distresa sindroms, apnoja, pneimotorakss, atelektāze, pulmonāla hipertensija, hemoptīze, hiperventilācija, ortopnoja, pneimonīts, respiratora alkalozē, tahipnoja, plaušu fibroze, bronhu traucējumi*, hipokapnija*, intersticiāla plaušu slimība, plaušu infiltrācija, spiediena sajūta rīklē, sausa rīkle, pastiprināta augšējo elpceļu sekrēcija, rīkles kairinājums, augšējo elpceļu klepus sindroms
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša un vemšanas simptomi*, caureja*, aizcietējums
	Bieži	Asiņošana kuņģa-zarnu traktā (tajā skaitā gļotādas asiņošanu)*, dispepsija, stomatīts*, vēdera uzpūšanās, orofaringeālas sāpes*, sāpes vēderā (tajā skaitā kuņģa-zarnu trakta un liesas sāpes)*, mutes dobuma bojājumi*, flatulence

	Retāk	Pankreatīts (tajā skaitā hronisku pankreatītu)*, hematemēze, lūpu pietūkums*, kuņģa-zarnu trakta nosprostojums (tajā skaitā tievās zarnas nosprostojums, ileuss)*, diskomforts vēderā, čūlas mutes dobumā*, enterīts*, gastrīts*, smaganu asiņošana, gastroezofageālā atvīļņa slimība*, kolīts (tajā skaitā <i>Clostridium difficile</i> kolīts)*, išēmisks kolīts#, kuņģa-zarnu trakta iekaisums*, disfāģija, kairinātas zarnas sindroms, kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi BCN, aplikta mēle, kuņģa-zarnu trakta motorikas traucējumi*, siekalu dziedzeru darbības traucējumi*
	Reti	Akūts pankreatīts, peritonīts*, mēles tūska*, ascīts, ezofagīts, heilīts, feču nesaturēšana, anālā sfinktera atonija, fekāloma*, čūlas un perforācija kuņģa-zarnu traktā*, smaganu hipertrofija, megakolons, izdalījumi no taisnās zarnas, čūlas mutes dobumā un rīklē*, sāpošas lūpas, periodontīts, plīsumi anālās atveres rajonā, vēdera izejas izmaiņas, proktalģija, patoloģiskas feces
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Aknu enzīmu vērtību novirzes*
	Retāk	Hepatotoksicitāte (tajā skaitā aknu darbības traucējumus), hepatīts*, holestāze
	Reti	Aknu mazspēja, hepatomegālija, <i>Budd-Chiari</i> sindroms, citomegalovīrusu hepatīts, aknu asiņošana, holelitiāze
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi*, nieze*, eritēma, sausa āda
	Retāk	<i>Erythema multiforme</i> , nātrene, akūta febrila neitrofila dermatoze, toksiski izsitumi uz ādas, toksiska epidermas nekrolīze#, Stīvensa-Džonsona sindroms#, dermatīts*, matu bojājumi*, sīki zemādas asinsizplūdumi, ekhimoze, ādas bojājums, purpura, ādas veidojums*, psoriāze, hiperhidroze, svīšana naktī, izgulējuma čūla#, akne*, čulga*, pigmentācijas traucējumi*
	Reti	Ādas reakcija, Jesnera limfocītiskā infiltrācija, palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms, zemādas asinsizplūdums, <i>Livedo reticularis</i> , ādas sacietējums, papulas, fotosensibilizācijas reakcija, seboreja, auksti sviedri, ādas bojājumi BCN, eritroze, ādas čūla, nagu bojājumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Sāpes kaulos un skeleta muskuļos*
	Bieži	Muskuļu spazmas*, sāpes ekstremitātēs, muskuļu vājums
	Retāk	Muskuļu raustīšanās, locītavu pietūkums, artrīts*, locītavu stīvums, miopātijas*, smaguma sajūta
	Reti	Rabdomiolīze, temporomandibulārās locītavas sindroms, fistula, izsvīdums locītavās, sāpes žoklī, kaulu bojājumi, skeleta, muskuļu un saistaudu infekcijas un iekaisumi*, sinoviāla cista
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Nieru darbības traucējumi*
	Retāk	Akūta nieru mazspēja, hroniska nieru mazspēja*, urīnceļu infekcija*, urīnceļu pazīmes un simptomi*, hematūrija*, urīna aizture, urinēšanas traucējumi*, proteinūrija, azotēmija, oligūrija*, poliūrija
	Reti	Urīnpūšļa kairinājums
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	Asiņošana no maksts, sāpes dzimumorgānu rajonā*, erektilā disfunkcija
	Reti	Sēklinieku traucējumi*, prostatīts, krūts slimības sievietēm, sēklinieku piedēkļu jutīgums, epididimīts, sāpes iegurnī, čūlu veidošanās vulvas apvidū
Iedzimtas, pārmantotas un ģenētiskas izcelsmes traucējumi	Reti	Aplāzija, kuņģa-zarnu trakta anomālijas, ihtioze
Vispārēji traucējumi un	Ļoti bieži	Drudzis*, nogurums, astēnija
	Bieži	Tūska (tajā skaitā perifēru), drebuļi, sāpes*, slikta pašsajūta*

reakcijas ievadīšanas vietā	Retāk	Vispārīga fiziskās veselības pasliktināšanās*, sejas tūska*, reakcija injekcijas vietā*, gļotādu bojājumi*, sāpes krūšu kurvī, gaitas traucējumi, salšana, ekstravazācija*, ar katetru saistīta komplikācija*, slāpju sajūtas izmaiņas*, diskomforta sajūta krūškurvī, ķermeņa temperatūras izmaiņu sajūta*, sāpes injekcijas vietā*
	Reti	Nāve (tajā skaitā pēkšņa), vairāku orgānu mazspēja, asiņošana injekcijas vietā*, trūce (tajā skaitā diafragmas trūce)*, dzīšanas traucējumi*, iekaisums, flebīts injekcijas vietā*, jutīgums, čūla, aizkaitināmība, nekardiālas sāpes krūšu kurvī, sāpes katetra ievietošanas vietā, svešķermeņa sajūta
Izmeklējumi	Bieži	Ķermeņa masas samazināšanās
	Retāk	Hiperbilirubinēmija*, proteīnu analīžu rezultātu novirzes*, ķermeņa masas palielināšanās, asins analīžu rezultātu novirzes*, C reaktīvā proteīna līmeņa paaugstināšanās
	Reti	Asins gāzu analīžu rezultātu novirzes*, novirzes elektrokardiogrammā (tajā skaitā QT pagarināšanās)*, starptautiskās normalizētās attiecības vērtības novirzes*, pazemināta kuņģa pH vērtība, pastiprināta trombocītu agregācija, paaugstināts troponīna I līmenis, vīrusu identifikācija un seroloģija*, patoloģiski urīna analīzes rezultāti*
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Retāk	Kritiens, kontūzija
	Reti	Ar asins pārliešanu saistīta reakcija, lūzumi*, drebuļi*, sejas trauma, locītavu trauma*, apdegumi, plēsta brūce, ar procedūru saistītas sāpes, ar apstarošanu saistītas traumas*
Ķirurģiskas un medicīniskas manipulācijas	Reti	Makrofāgu aktivācija

BCN = bez citas norādes.

* Grupa ietver vairāk nekā vienu MedDRA ieteikto terminu.

Blakusparādība novērota pēc zāļu reģistrācijas neatkarīgi no indikācijas.

Mantijas šūnu limfoma (MŠL)

Bortezomiba drošuma profils 240 MŠL pacientiem, kuri ārstēti ar bortezomibu 1,3 mg/m² kombinācijā ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu (BzR-CAP), un 242 pacientiem, kuri ārstēti ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu, vinkristīnu un prednizonu [R-CHOP], bija salīdzinoši atbilstošs drošuma profilam, kas novērots pacientiem ar multiplo mielomu, un galvenās atšķirības ir raksturotas turpmāk. Atklātās papildu nevēlamās blakusparādības, kas bija saistītas ar kombinētās terapijas (BzR-CAP) lietošanu, bija B hepatīta infekcija (< 1 %) un miokarda išēmija (1,3 %). Šo nevēlamo blakusparādību līdzīgā sastopamība abās terapijas grupās liecināja, ka šīs nevēlamās blakusparādības nav saistītas ar bortezomiba lietošanu monoterapijā. Ievērojamas atšķirības MŠL pacientu grupā, salīdzinot ar pacientiem multiplās mielomas pētījumos, bija par ≥ 5 % lielāka hematoloģisko nevēlamo blakusparādību (neitropēnijas, trombocitopēnijas, leikopēnijas, anēmijas, limfopēnijas), perifēras sensorās neiropātijas, hipertensijas, drudža, pneimonijas, stomatīta un matu bojājumu sastopamība.

Atklātās nevēlamās blakusparādības, kuru sastopamība bija ≥ 1 %, ar līdzīgu vai lielāku sastopamību BzR-CAP grupā un ar vismaz iespējamu vai ticamu cēlonisku saistību ar BzR-CAP grupas terapijas sastāvdaļām, ir norādītas 8. tabulā. Tabulā iekļautas arī BzR-CAP terapijas grupā atklātās nevēlamās zāļu blakusparādības, kuras, pamatojoties uz vēsturiskiem datiem no multiplās mielomas pētījumiem, pētnieki atzina par vismaz iespējami vai ticami cēloniski saistītām ar bortezomibu.

Turpmāk uzskaitītās nevēlamās blakusparādības norādītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Biežuma grupas ir šādas: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (no ≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (no ≥ 1/1000 līdz < 1/100), reti (no ≥ 1/10 000 līdz < 1/1000), ļoti reti (< 1/10 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. 8. tabula ir izveidota, izmantojot MedDRA 16. redakciju.

8. tabula. Nevēlamās blakusparādības pacientiem ar mantijas šūnu limfomu BzR-CAP terapijas grupā klīniskajā pētījumā

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Pneimonijs*
	Bieži	Sepse (tajā skaitā septisks šoks)*, herpes zoster (tajā skaitā diseminēts un redzes nerva), herpes vīrusa infekcija*, bakteriālas infekcijas*, augšējo/dziļo elpceļu infekcija*, sēnīšu infekcija*, herpes simplex*
	Retāk	B hepatīts, infekcija*, bronhopneimonijs
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Trombocitopēnija*, febrila neitropēnija, neitropēnija*, leukopēnija*, anēmija*, limfopēnija*
	Retāk	Pancitopēnija*
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstināta jutība*
	Retāk	Anafilaktiska reakcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba
	Bieži	Hipokaliēmija*, patoloģisks glikozes līmenis asinīs*, hiponatrēmija*, cukura diabēts*, šķidruma aizture
	Retāk	Audzēja sabrukšanas sindroms
Psihiskie traucējumi	Bieži	Miega traucējumi*
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Perifēra sensorā neiropātija, dizestēzija*, neiralģija*
	Bieži	Neiropātijas*, motora neiropātija*, samaņas zudums (tajā skaitā sinkope), encefalopātija*, perifēra sensorimotorā neiropātija, reibonis*, disgeizija*, veģetatīva neiropātija
	Retāk	Veģetatīvās nervu sistēmas disbalanss
Acu bojājumi	Bieži	Redzes traucējumi*
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Vertigo*,
	Retāk	Dizakūzija (tajā skaitā troksnis ausīs)*, dzirdes traucējumi (līdz kurlumam, to iekļaujot), ausu diskomforts*
	Reti	Ausu asiņošana, vestibulārais neironīts, ausu slimība NOS
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Sirds mirgošana (tajā skaitā priekškambaru), aritmija*, sirds mazspēja (tajā skaitā kreisā un labā kambara)*, miokarda išēmija, sirds kambaru disfunkcija*
	Retāk	Kardiovaskulāri traucējumi (tajā skaitā kardiogēns šoks)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija*, hipotensija*, ortostatiska hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības	Bieži	Aizdusa*, klepus*, žagas
	Retāk	Akūts respiratora distresa sindroms, plaušu embolija, pneimonīts, pulmonāla hipertensija, plaušu tūska (tajā skaitā akūta)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša un vemšanas simptomi*, caureja*, stomatīts*, aizcietējums
	Bieži	Kuņģa un zarnu trakta asiņošana (tajā skaitā gļotādas asiņošana)*, vēdera uzpūšanās, dispepsija, sāpes mutes dobumā un rīklē*, gastrīts*, čūlas mutes dobumā*, abdomināls diskomforts, disfāģija, kuņģa un zarnu trakta iekaisums*, sāpes vēderā (tajā skaitā ar kuņģa un zarnu traktu un liesu saistītas sāpes)*, bojājumi mutes dobumā*
	Retāk	Kolīts (tajā skaitā Clostridium difficile izraisīts kolīts)*
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Hepatotoksicitāte (tai skaitā aknu funkciju traucējumi)
	Retāk	Aknu mazspēja
	Ļoti bieži	Matu bojājumi*

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Nieze*, dermatīts*, izsitumi*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Muskuļu spazmas*, skeleta un muskuļu sāpes*, sāpes ekstremitātē
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Urīnceļu infekcija*
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Drudzis*, nogurums, astēnija
	Bieži	Tūska (tajā skaitā perifēriska), drebuļi, reakcija injekcijas vietā*, savārgums*
Izmeklējumi	Bieži	Hiperbilirubinēmija*, patoloģisks rezultāts proteīnu analīzēs*, samazināta ķermeņa masa, palielināta ķermeņa masa

* Apvienots vairāk nekā viens ieteicamais MedDRA termins.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Herpes zoster vīrusa reaktivācija

Multiplā mieloma

Profilaktiska pretvīrusu līdzekļu lietošana tika piemērota 26% pacientu Bz+M+P grupā. *Herpes zoster* biežums pacientiem Bz+M+P ārstēšanas grupā bija 17% pacientu, kuriem netika piemērota profilaktiska pretvīrusu līdzekļu nozīmēšana, salīdzinot ar 3% pacientu, kuriem tika piemērota profilaktiska pretvīrusu līdzekļu nozīmēšana.

Mantijas šūnu limfoma

BzR-CAP grupā pretvīrusu profilakse tika nozīmēta 137 pacientiem no 240 (57 %). *Herpes zoster* infekcijas sastopamība pacientiem BzR-CAP grupā bija 10,7 % pacientu, kuriem netika nozīmēta pretvīrusu profilakse, un 3,6 % pacientu, kuriem tika nozīmēta profilakse ar pretvīrusu līdzekļiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

B vīrushepatīta (BHV) reaktivācija un infekcija

Mantijas šūnu limfoma

HBV infekcija ar letālu galarezultātu radās 0,8 % (n=2) pacientu bortezomibu nesaturošās terapijas grupā (rituksimabs, ciklofosfamīds, doksorubicīns, vinkristīns un prednizons; R-CHOP) un 0,4 % (n=1) pacientu, kuri saņēma bortezomibu kombinācijā ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu (BzR-CAP). Kopējā B hepatīta infekcijas sastopamība pacientiem, kuri ārstēti ar BzR-CAP vai R-CHOP, bija līdzīga (attiecīgi 0,8 % un 1,2 %).

Perifērā neiropātija kombinētu shēmu lietošanas gadījumā

Multiplā mieloma

Pētījumos, kuros bortezomibu lietoja kā indukcijas terapiju kombinācijā ar deksametazonu (pētījums IFM-2005-01) un deksametazonu un talidomīdu (pētījums MMY-3010), perifērās neiropātijas sastopamība kombinētu shēmu lietošanas gadījumā parādīta turpmākajā tabulā.

9. tabula. *Perifērās neiropātijas sastopamība indukcijas terapijas laikā atbilstoši toksicitātei un ārstēšanas pārtraukšanai perifērās neiropātijas dēļ*

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BzDx (N=239)	TDx (N=126)	BzTDx (N=130)
PN sastopamība (%)				
Visu pakāpju PN	3	15	12	45
≥ 2. pakāpes PN	1	10	2	31
≥ 3. pakāpes PN	< 1	5	0	5

Pārtrauca lietošanu PN dēļ (%)	< 1	2	1	5
VDDx = vinkristīns, doksorubicīns, deksametazons; BzDx = bortezomībs, deksametazons; TDx = talidomīds, deksametazons; BzTDx = bortezomībs, talidomīds, deksametazons; PN = perifērā neiropātija Piezīme: perifērā neiropātija ietver ieteicamos terminus: perifērā neiropātija, perifērā motorā neiropātija, perifērā sensorā neiropātija un polineuropātija.				

Mantijas šūnu limfoma

LYM-3002 pētījumā, kurā bortezomību lietoja ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu (R-CAP), perifērās neiropātijas sastopamība kombinētās terapijas grupās norādīta tabulā.

10. tabula. *Perifērās neiropātijas sastopamība LYM-3002 pētījumā atbilstoši toksicitātes pakāpei un ārstēšanas pārtraukšanai perifērās neiropātijas dēļ*

	BzR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
PN rašanās biežums (%)		
Visu pakāpju PN	30	29
≥ 2. pakāpes PN	18	9
≥ 3. pakāpes PN	8	4
Pārtrauca lietošanu PN dēļ (%)	2	< 1

BzR-CAP= bortezomībs, rituksimābs, ciklofosfamīds, doksorubicīns un prednizons; R-CHOP= rituksimābs, ciklofosfamīds, doksorubicīns, vinkristīns un prednizons; PN = perifēriska neiropātija.
Perifēriā neiropātija apvieno šādus ieteicamos terminus: perifērā sensorā neiropātija, perifērā neiropātija, perifērā motorā neiropātija un perifērā sensomotorā neiropātija.

Gados vecāki pacienti ar MŠL

42,9% un 10,4% pacientu BzR-CAP grupā bija attiecīgi 65-74 gadi un ≥ 75 gadi. Lai arī 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem gan BzR-CAP, gan R-CHOP bija sliktāka panesamība, smagu nevēlamu blakusparādību rādītājs BzR-CAP grupā bija 68%, salīdzinot ar 42% R-CHOP grupā.

Nozīmīgas drošuma profila atšķirības subkutāni un intravenozi lietotās bortezomība monoterapijas gadījumā

III fāzes pētījumā pacientiem, kuriem bortezomību lietoja subkutāni, salīdzinot ar intravenozu lietošanu, ar ārstēšanu saistītu 3. vai augstākas pakāpes toksicitātes nevēlamo blakusparādību sastopamība bija par 13% mazāka, savukārt bortezomība lietošanas pārtraukšanas gadījumu sastopamība bija par 5% mazāka. Kopējā caurejas, kuņģa-zarnu trakta un vēdersāpju, astēnisku stāvokļu, augšējo elpceļu infekciju un perifērās neiropātijas gadījumu sastopamība subkutānas terapijas grupā bija par 12–15% mazāka nekā intravenozas terapijas grupā. Turklāt 3. vai augstākas pakāpes perifērās neiropātijas sastopamība subkutānas terapijas grupā bija par 10% mazāka nekā intravenozas terapijas grupā, bet ārstēšanas pārtraukšanas rādītājs perifērās neiropātijas dēļ subkutānas terapijas grupā bija par 8% mazāka nekā intravenozas terapijas grupā.

Sešiem procentiem pacientu radās lokāla reakcija pēc subkutānas lietošanas, lielākoties apsārtums. Tā izzuda vidēji 6 dienu laikā, un diviem pacientiem bija nepieciešams mainīt devu. Diviem pacientiem (1%) bija smagas reakcijas; 1 gadījumā tā bija nieze un vēl 1 — apsārtums.

Ar ārstēšanu saistītu nāves gadījumu sastopamība bija 5% subkutānās terapijas grupā un 7% intravenozās terapijas grupā. Ar “progresējošu slimību” saistītu nāves gadījumu sastopamība bija 18% subkutānās terapijas grupā un 9% intravenozas terapijas grupā.

Atkārtota terapija pacientiem ar multiplās mielomas recidīvu

Pētījumā, kurā atkārtota bortezomība terapija bija ordinēta 130 pacientiem ar multiplās mielomas recidīvu, kuriem pēc bortezomību saturošas shēmas lietošanas bijusi vismaz daļēja atbildes reakcija, visbiežākās visu smaguma pakāpju nevēlamas blakusparādības (novērotas vismaz 25% pacientu) bija trombocitopēnija (55%), neiropātija (40%), anēmija (37%), caureja (35%) un aizcietējums (28%). Visu smaguma pakāpju perifērā neiropātija un vismaz 3. pakāpes perifērā neiropātija ir novērota attiecīgi 40% un 8,5% pacientu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pacienti, kuriem deva vairāk kā divas reizes pārsniedza ieteicamo devu, novēroja akūtu simptomātisku hipotensiju un trombocitopēniju ar letālu iznākumu. Par preklīniskajiem kardiovaskulārās sistēmas drošuma farmakoloģiskajiem pētījumiem skatīt 5.3. apakšpunktā.

Bortezomība pārdozēšanas gadījumā nav specifiska antidota. Pārdozēšanas gadījumā pacientam jāuztur dzīvībai svarīgās funkcijas un jānozīmē atbilstoša papildterapija asinsspiediena uzturēšanai (piemēram, šķidrums, presori, un/vai inotropie līdzekļi) un ķermeņa temperatūras saglabāšanai (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XG01..

Darbības mehānisms

Bortezomibs ir proteasomu inhibitors. Tas ir speciāli izstrādāts, lai inhibētu zīdītāju šūnu 26S proteasomas himotripsīnam līdzīgo darbību. 26S proteasoma ir liels proteīna komplekss, kas sadala ubikvitinētus proteīnus. Ubikvitīna proteasomas darbības mehānismam ir būtiska nozīme specifisku proteīnu apmaiņā, tādējādi uzturot hemostāzi šūnās. 26S proteasomas inhibīcija novērš šo mērķa proteolīzi un ietekmē daudzas signālu kaskādes šūnā, tādējādi izraisot vēža šūnu bojāeju.

Bortezomibs ir izteikti selektīvs pret proteasomu. 10 μM koncentrācijā bortezomibs neinhibē nevienu no daudzajiem receptoriem un pieminētajām proteāzēm un ir vairāk kā 1500 reizes selektīvāks pret proteasomu nekā pret nākošo vispiemērotāko enzīmu. Proteasomas inhibīcijas kinētiku izvērtēja *in vitro*, un bortezomibam novēroja spēju atdalīties no proteasomas ar $t_{1/2}$ 20 minūtes, demonstrējot, ka proteasomas inhibīcija ar bortezomibu ir atgriezeniska.

Bortezomība mediētā proteasomu inhibīcija iedarbojas uz vēža šūnām vairākos veidos, ieskaitot, bet neaprobežojoties tikai ar regulējošo proteīnu izmaiņām, kas kontrolē šūnas cikla atīstību un kodola faktora kappā B (NF-κB) aktivāciju. Proteasomas inhibīcija izraisa šūnas cikla apstāšanos un apoptozi. NF-κB ir transkripcijas faktors, kura aktivācija ir nepieciešama vairākiem tumoroģenēzes aspektiem, ieskaitot šūnu augšanu un izdzīvošanu, angiogēzi, mijiedarbību starp šūnām un metastāzēm. Mielomas gadījumā bortezomibs ietekmē mielomas šūnu spēju mijiedarboties ar kaulu smadzeņu mikrovidi.

Ekspimenti liecina, ka bortezomibs citotoksiski iedarbojas uz dažādām vēža šūnām un ka vēža šūnas ir jutīgākas pret proteasomu inhibīcijas proapoptotisko iedarbību nekā normālas šūnas. Bortezomibs samazina audzēja augšanu *in vivo* daudzos preklīniskajos audzēju modeļos, ieskaitot multiplo mielomu.

In vitro, *ex vivo* un dzīvnieku modeļos iegūtie bortezomība dati, liecina, ka tas pastiprina osteoblastu diferenciāciju un aktivitāti, kā arī nomāc osteoklasta funkciju. Šāda iedarbības novērota ar bortezomibu ārstētiem pacientiem ar progresējošu osteolītisku multiplās mielomas formu.

Klīniskā efektivitāte iepriekš neārstētas multiplās mielomas gadījumā

Prospektīvs III fāzes, starptautisks, randomizēts (1:1), atklāts klīniskais pētījums (MMY-3002 VISTA), kurā piedalījās 682 pacienti, tika veikts, lai noskaidrotu, vai bortezomibs (1,3 mg/m², injicēts

intravenozi) kombinācijā ar melfalānu (9 mg/m²) un prednizonu (60 mg/m²) uzlabo laiku līdz slimības progresēšanai (*time to progression*-TTP), salīdzinot ar melfalānu (9 mg/m²) un prednizonu (60 mg/m²) pacientiem ar iepriekš neārstētu multiplo mielomu. Ārstēšana tika veikta maksimāli 9 ciklus (apmēram 54 nedēļas) un tika pārtraukta agrāk slimības progresēšanas vai nepanesamas toksicitātes dēļ. Pacientu mediānais vecums šajā pētījumā bija 71 gads, 50% bija vīrieši, 88% bija baltās rases pārstāvji, un mediānais funkcionālā stāvokļa skalas rādītājs pēc Karnovska (*Karnofsky*) pacientiem bija 80. IgG/IgA/vieglo ķēžu mieloma pacientiem bija 63%/25%/8% gadījumu, mediānais hemoglobīna līmenis bija 105 g/l, un vidējais trombocītu skaits bija 221,5 x 10⁹/l. Līdzīgam pacientu īpatsvaram kreatinīna līmenis bija ≤30 ml/min (3% katrā grupā).

Iepriekšnoteiktās starpposmu analīzes laikā primārais mērķa kritērijs, laiks līdz slimības progresēšanai, tika sasniegts, un pacientiem M+P grupā tika piedāvāta ārstēšana ar Bz+M+P. Mediānais novērošanas laiks bija 16,3 mēneši. Pēdējo jaunāko informāciju par dzīvildzi ieguva, veicot vidēji 60,1 mēnesi ilgu novērošanu. Neraugoties uz turpmāko terapiju, tostarp arī ar shēmām, kas ietvēra bortezomību, novērotais statistiski nozīmīgais ieguvums attiecībā uz dzīvildzi bija par labu Bz+M+P terapijas grupai (RA = 0,695; p = 0,00043). Bz+M+P terapijas grupā mediānā dzīvildze bija 56,4 mēneši salīdzinājumā ar 43,1 mēnesi M+P terapijas grupā. Efektivitātes rezultāti sniegti 11. tabulā.

11. tabula. Efektivitātes rezultāti pēc dzīvildzes galīgās analīzes VISTA pētījumā

Efektivitātes mērķa kritērijs	Bz+M+P n=344	M+P n=338
Laiks līdz slimības progresēšanai		
Gadījumi n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediānais ^a (95% TI)	20,7 mēneši (17,6; 24,7)	15,0 mēneši (14,1; 17,9)
Riska attiecība ^b (95% TI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p vērtība ^c	0,000002	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Gadījumi n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediānais ^a (95% TI)	18,3 mēneši (16,6; 21,7)	14,0 mēneši (11,1; 15,0)
Riska attiecība ^b (95% TI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p vērtība ^c	0,00001	
Kopējā dzīvildze*		
Gadījumi (nāve) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediānais ^a (95% TI)	56,4 mēneši (52,8, 60,9)	43,1 mēnesis (35,3, 48,3)
Riska attiecība ^b (95% TI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p vērtība ^c	0,00043	
Atbildes reakcijas rādītājs		
populācija ^e n=668	n=337	n=331
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR + PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
p vērtība ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Seruma M-proteīna daudzuma samazināšanās		
populācija ^g n=667	n=336	n=331
≥ 90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Laiks līdz pirmajai atbildes reakcijai CR + PR		
Mediānais	1,4 mēneši	4,2 mēneši
Mediānais^a atbildes reakcijas ilgums		
CR ^f	24,0 mēneši	12,8 mēneši
CR + PR ^f	19,9 mēneši	13,1 mēneši

Laiks līdz nākamai terapijai		
Gadījumi n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediānais ^a (95% TI)	27,0 mēneši (24,7, 31,1)	19,2 mēneši (17,0, 21,0)
Riska attiecība ^b (95% TI)	0,557 (0,462; 0,671)	
p vērtība ^c	≤ 0,000001	

^a Kaplana-Meiera vērtējums.

^b Riska attiecības vērtējums pamatojas uz Cox proporcionālā riska modeli, kas pielāgots stratifikācijas faktoriem: β₂-mikroglobulīnam, albumīnam un reģionam. Riska attiecība, kas mazāka par 1, liecina par Bz+M+P priekšrocību.

^c Nominālā p vērtība pamatojas uz stratificētu log-rank testu, kas pielāgots stratifikācijas faktoriem: β₂-mikroglobulīnam, albumīnam un reģionam.

^d p vērtība atbildes reakcijas rādītājam (CR + PR) no Cochran-Mantel-Haenszel hī kvadrāta testa, kas pielāgots stratifikācijas faktoriem.

^e Atbildes reakcijas populācijā ir pacienti, kuriem sākotnēji bija novērtējama slimība.

^f CR = (*complete response*) pilnīga atbildes reakcija, PR = (*partial response*) daļēja atbildes reakcija. EBMT kritērijs.

^g Visi randomizētie pacienti ar sekretoru slimību.

* Jaunākie dati par dzīvildzi, pamatojoties uz vidēji 60,1 mēnesi ilgu novērošanu.

TI = ticamības intervāls.

Asinsrades cilmes šūnu transplantācijai piemēroti pacienti

Divi randomizēti, atklāti, daudzcentru 3. fāzes pētījumi (IFM-2005-01, MMY-3010) veikti, lai pierādītu bortezomiba lietošanas drošumu un efektivitāti dubultās un trīskāršās kombinācijās ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem indukcijas terapijas veidā pirms cilmes šūnu transplantācijas pacientiem, kuriem iepriekš multiplā mieloma nav ārstēta.

Pētījumā IFM-2005-01 bortezomibu kombinācijā ar deksametazonu [BzDx, n=240] salīdzināja ar vinkristīnu-doksorubicīnu-deksametazonu [VDDx, n=242]. Pacienti BzDx grupā saņēma četrus 21 dienas ciklus, kas katrs sastāvēja no bortezomiba (1,3 mg/m², ievadīta intravenozi divreiz nedēļā 1., 4., 8. un 11. dienā) un perorāla deksametazona (40 mg dienā no 1. līdz 4. dienai un no 9. līdz 12. dienai 1. un 2. ciklā un no 1. līdz 4. dienai 3. un 4. ciklā).

Autologu cilmes šūnu transplantus saņēma 198 (82%) un 208 (87%) attiecīgi VDDx un BzDx grupas pacienti. Vairumam pacientu bija veikta viena transplantācijas procedūra. Pacientu demogrāfiskie un sākotnējie slimības raksturlielumi abās ārstēšanas grupās bija līdzīgi. Mediānais pacientu vecums pētījumā bija 57 gadi, 55% bija vīrieši, un 48% pacientu bija augsta riska citoģenētika. Mediānais ārstēšanas ilgums bija 13 nedēļas VDDx grupā un 11 nedēļas BzDx grupā. Mediānais ciklu skaits, ko saņēma abas grupas, bija 4 cikli.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija atbildes reakcijas rādītājs pēc indukcijas (CR+nCR).

Statistiski nozīmīga CR+nCR atšķirība tika novērota par labu bortezomiba kombinācijai ar deksametazonu. Sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs bija atbildes reakcijas rādītāji pēc transplantācijas (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), dzīvildze bez slimības progresēšanas un kopējā dzīvildze. Galvenie efektivitātes rezultāti parādīti 12. tabulā.

12. tabula. Efektivitātes rezultāti IFM-2005-01 pētījumā

Mērķa kritēriji	BzDx	VDDx	IA; 95% TI; P vērtība ^a
IFM-2005-01	N=240 (ITT populācijā)	N=242 (ITT populācijā)	
RR (pēc indukcijas) *CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% TI)	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
RR (pēc transplantācijas) ^b CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% TI)	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

TI = ticamības intervāls; CR = pilnīga atbildes reakcija; nCR = (*near complete response*) gandrīz pilnīga atbildes reakcija; ITT = (*intent to treat*) populācija, kurai paredzēta ārstēšana; RR = (*response rate*) atbildes reakcijas rādītājs; Bz = bortezomīds; BzDx = bortezomīds, deksametazons; VDDx = vinkristīns, doksorubicīns, deksametazons; VGPR = (*very good partial response*) ļoti laba daļēja atbildes reakcija; PR = daļēja atbildes reakcija; IA = izredžu attiecība.

* Primārais mērķa kritērijs.

^a Ar atbildes reakcijas sastopamību saistīto IA pamato Mantel-Haenszel parastās riska attiecības aprēķins pēc stratificētajām tabulām. P vērtības noteiktas ar Cochran-Mantel-Haenszel testa rezultātiem.

^b Attiecas uz atbildes reakciju pēc otrās transplantācijas indivīdiem, kuri saņēmuši otru transplantu (42/240 [18%] BzDx grupā un 52/242 [21%] VDDx grupā).

Piezīme: IA > 1 liecina par Bz saturošas indukcijas terapijas priekšrocību.

Pētījumā MMY-3010 indukcijas terapiju ar bortezomību apvienojumā ar talidomīdu un deksametazonu [BzTDx, n=130] salīdzināja ar talidomīdu-deksametazonu [TDx, n=127]. Pacienti BzTDx grupā saņēma sešus 4 nedēļu ciklus, kas katrs sastāvēja no bortezomība (1,3 mg/m², ievadīta divreiz nedēļā 1., 4., 8. un 11. dienā, pēc tam ievērojot 17 dienu miera periodu no 12. līdz 28. dienai), deksametazona (40 mg iekšķīgi no 1. līdz 4. dienai un no 8. līdz 11. dienai) un talidomīda (lietota iekšķīgi pa 50 mg dienā 1. - 14. dienā, devu palielinot līdz 100 mg 15. - 28. dienā un pēc tam līdz 200 mg dienā).

Vienu autologu cilmes šūnu transplantu bija saņēmuši attiecīgi 105 (81%) un 78 (61%) BzTDx un TDx grupas pacienti. Pacientu demogrāfiskie un sākotnējie slimības raksturlielumi abās ārstēšanas grupās bija līdzīgi. Pacientiem BzTDx un TDx grupā mediānais vecums bija attiecīgi 57 un 56 gadi, 99% un 98% pacientu bija baltās rases pārstāvji un 58% un 54% bija vīrieši. BzTDx grupā 12% pacientu bija citoģenētiski klasificēti kā pacienti ar augstu risku, salīdzinot ar 16% pacientu TDx grupā. Terapijas mediānais ilgums bija 24,0 nedēļas, un mediānais terapijas ciklu skaits bija 6,0, turklāt visās terapijas grupās tas bija vienāds.

Pētījuma primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija pēcindukcijas un pēctransplantācijas atbildes reakcijas rādītāji (CR+nCR). Statistiski nozīmīgu CR+nCR atšķirību novēroja par labu grupai, kurā bortezomīds bija kombinēts ar deksametazonu un talidomīdu. Sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas un kopējā dzīvildze. Galvenie efektivitāti raksturojošie rezultāti parādīti 13. tabulā.

13. tabula. Efektivitātes rezultāti MMY-3010 pētījumā

Mērķa kritēriji	BzTDx	TDx	IA; 95% TI; P vērtība ^a
MMY-3010	N=130 (ITT populācija)	N=127 (ITT populācija)	
<i>*RR (pēc indukcijas)</i>			
CR+nCR	49,2 (40,4, 58,1)	17,3 (11,2, 25,0)	4,63 (2,61, 8,22); < 0,001 ^a
CR+nCR +PR % (95% TI)	84,6 (77,2, 90,3)	61,4 (52,4, 69,9)	3,46 (1,90, 6,27); < 0,001 ^a
<i>*RR (pēc transplantācijas)</i>			
CR+nCR	55,4 (46,4, 64,1)	34,6 (26,4, 43,6)	2,34 (1,42, 3,87); 0,001 ^a
CR+nCR +PR % (95% TI)	77,7 (69,6, 84,5)	56,7 (47,6, 65,5)	2,66 (1,55, 4,57); < 0,001 ^a

TI – ticamības intervāls; CR – pilnīga atbildes reakcija; nCR – gandrīz pilnīga atbildes reakcija; ITT = populācija, kurai paredzēta ārstēšana; RR = atbildes reakcijas rādītājs; Bz – bortezomīds; BzTDx – bortezomīds, talidomīds, deksametazons; TDx – talidomīds, deksametazons; PR – daļēja atbildes reakcija; IA – izredžu attiecība.

* Primārais mērķa kritērijs.

^a Ar atbildes reakciju saistīto IA pamato Mantel-Haenszel parastās riska attiecības aprēķins pēc stratificētajām tabulām. P vērtības noteiktas ar Cochran-Mantel-Haenszel testu.

Piebilde: IA > 1 norāda uz Bz saturošas indukcijas terapijas shēmas priekšrocībām.

Klīniskā efektivitāte recidivējošas vai refraktāras multiplās mielomas gadījumā

Bortezomība (intravenozi injicēta) ieteicamās devās 1,3 mg/m² drošumu un efektivitāti izvērtēja 2 pētījumos: III fāzes randomizētā, salīdzinošā pētījumā (APEX) ar deksametazonu (Dex) 669 pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru multiplo mielomu, kuri iepriekš saņēma 1 – 3 terapijas kursus, un II fāzes pētījumā ar vienu pacientu grupu, kurā tika iekļauti 202 pacienti ar recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu, kuri iepriekš saņēma vismaz 2 terapijas kursus un kuriem pēdējā terapijas kursa laikā slimība progresēja.

III fāzes pētījumā terapija ar bortezomību, salīdzinot ar deksametazonu, nodrošināja būtiski ilgāku remisijas laiku, būtiski garāku dzīvildzi un būtiski augstākus atbildes reakcijas rādītājus (skatīt 14. tabulu) visiem pacientiem, kā arī pacientiem, kuri iepriekš saņēma 1 ārstēšanas kursu. Iepriekš

plānotās starpposma analīzes rezultātā ārstēšana deksametazona grupā pēc datu uzraudzības komitejas ieteikumiem tika apturēta un visiem pacientiem, kurus randomizēja terapijai ar deksametazonu, piedāvāja terapiju ar bortezomibu, neatkarīgi no slimības stāvokļa. Agrīnas terapijas nomaiņas rezultātā izdzīvojošo pacientu mediānais novērošanas laiks bija 8,3 mēneši. Gan pacientiem, kuri bija refraktāri pret pēdējo iepriekšējās terapijas kursu, gan pacientiem, kuriem refraktaritāti nenovēroja, kopējā dzīvildze bija būtiski garāka un atbildes reakcijas rādītājs būtiski augstāks bortezomiba grupā.

No 669 pacientiem, kuri bija iekļauti pētījumā, 245 (37%) bija 65 gadus veci vai vecāki. Atbildes reakcijas rādītāji, kā arī TTP neatkarīgi no vecuma bija būtiski labāki bortezomiba grupā. Neatkarīgi no sākotnējā β_2 -mikroglobulīnu līmeņa visi efektivitātes rādītāji (laiks līdz slimības progresēšanai, kopējā dzīvildze, kā arī atbildes reakcijas rādītāji) bortezomiba grupā būtiski uzlabojās.

II fāzes pētījuma refraktārajā populācijā atbildes reakciju noteica neatkarīga revīzijas komiteja atbilstoši Eiropas Kaulu smadzeņu transplantācijas grupas (*European Bone Marrow Transplant Group*) atbildes reakcijas kritērijiem. Visu pētījumā iekļauto pacientu mediānā dzīvildze bija 17 mēneši (robežās no < 1 līdz 36 un vairāk mēnešiem). Šī dzīvildze bija lielāka par mediāno 6 – 9 mēnešu dzīvildzi, ko prognozēja klīniskie pētnieki līdzīgā pacientu populācijā. Daudzfaktoru analīzē atbildes reakcija nebija atkarīga no mielomas tipa, funkcionālā stāvokļa, 13. hromosomas delēcijas stāvokļa, iepriekšējo terapijas kursu veida un skaita. Pacientiem, kuri iepriekš saņēma 2 – 3 ārstēšanas kursus, atbildes reakcijas rādītājs bija 32% (10/32) un pacientiem, kuri iepriekš saņēma vairāk par 7 ārstēšanas kursiem, atbildes reakcijas rādītājs bija 31% (21/67).

14. tabula. Slimības rezultātu apkopojums III fāzes (APEX) un II fāzes pētījumos

	III fāze		III fāze		III fāze		II fāze
	Visi pacienti		1 iepriekšējās ārstēšanas kurss		> 1 iepriekšējās ārstēšanas kurss		≥ 2 iepriekšējie kursi
Laika atkarīgi notikumi	Bz n=333 ^a	Dex n=336 ^a	Bz n=132 ^a	Dex n=119 ^a	Bz n=200 ^a	Dex n=217 ^a	Bz n=202 ^a
TTP, dienas [95% TI]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
1 gada dzīvildze, % [95% TI]	80 ^d [74,85]	66 ^d [59,72]	89 ^d [82,95]	72 ^d [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Vislabākā atbildes reakcija (%)	Bz n=315 ^c	Dex n=312 ^c	Bz n=128	Dex n=110	Bz n=187	Dex n=202	Bz n=193
CR	20 (6) ^b	2 (<1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10)**
CR + nCR + PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR + nCR + PR + MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Mediānais ilgums Dienas (mēneši)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Laiks līdz atbildes reakcijai CR + PR (dienas)	43	43	44	46	41	27	38*

^a ITT = populācija, kurai paredzēta ārstēšana.

^b p vērtība stratificētā log rank testā; analīze pēc terapijas kursa izslēdz stratifikāciju pēc terapijas vēstures; p<0,0001.

^c Atbildes populācija ietver pacientus ar sākotnēji novērtējamu slimību, kas saņēmuši vismaz 1 pētījuma zāļu devu.

^d p vērtības Cochran-Mantel-Haenszel hī kvadrāta testā, kas korigēts attiecībā uz stratifikācijas faktoriem; analīze pēc terapijas kursa izslēdz stratifikāciju pēc terapijas vēstures.

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

TTP = laiks līdz slimības progresēšanai.

TI = ticamības intervāls.

Bz = bortezomibs; Dex = deksametazons.

CR = pilnīga atbildes reakcija, nCR = gandrīz pilnīga atbildes reakcija.

PR = daļēja atbildes reakcija; MR = minimāla atbildes reakcija.

II fāzes pētījumā pacienti, kuri, lietojot bortezomiba monoterapiju, nerasniedza optimālu atbildes reakciju, varēja saņemt lielu deksametazona devu kopā ar bortezomibu (skatīt 9. tabulu). Atbilstoši protokolam pacienti varēja saņemt deksametazonu, ja nebija optimālas atbildes reakcijas uz bortezomiba monoterapiju. Kopumā 74 pacientiem tika nozīmēts deksametazons kombinācijā ar bortezomibu. 18% pacientu ar kombinēto terapiju sasniedza vai uzlaboja atbildes reakciju [MR (11%) vai PR (7%)].

Subkutāni lietota bortezomiba klīniskā efektivitāte pacientiem ar recidivējošu/refraktāru multiplo mielomu

Atklātā, randomizētā III fāzes līdzvērtīguma pētījumā tika salīdzināta subkutāni un intravenozi lietota bortezomiba efektivitāte un drošums. Šajā pētījumā piedalījās 222 pacienti ar recidivējošu/refraktāru multiplo mielomu, kuri tika randomizēti attiecībā 2:1, lai 8 ciklus saņemtu 1,3 mg/m² bortezomibu subkutāni vai intravenozi. Pacientiem, kuriem netika panākta optimāla atbildes reakcija (mazāk nekā pilnīga atbildes reakcija [CR]) uz bortezomiba monoterapiju, pēc 4 cikliem bija atļauts lietot deksametazonu — 20 mg bortezomiba lietošanas dienā un nākamajā dienā. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem pētījuma sākumā bija ≥ 2 . pakāpes perifēra neiropātija vai trombocītu skaits $< 50\,000/\mu\text{l}$. Kopumā atbildes reakciju bija iespējams novērtēt 218 pacientiem.

Šajā pētījumā tika sasniegts primārais līdzvērtīguma mērķis, vērtējot atbildes reakcijas rādītāju (CR+PR) pēc 4 cikliem, kuru laikā monoterapijas veidā subkutāni vai intravenozi lietoja bortezomibu; šis rādītājs abās grupās bija 42%. Līdzīgus rezultātus grupās, kurās zāles lietoja subkutāni un intravenozi, konstatēja, arī vērtējot sekundāros efektivitātes kritērijus, kas bija saistīti ar atbildes reakciju un laiku līdz notikumam (15. tabula).

15. tabula. Efektivitātes analīzes datu kopsavilkums, vērtējot subkutānu un intravenozu bortezomiba lietošanu

	bortezomiba intravenozas lietošanas grupa	bortezomiba subkutānas lietošanas grupa
Populācija, kurā bija iespējams novērtēt atbildes reakciju	n=73	n=145
Atbildes reakcijas rādītājs pēc 4 cikliem, n (%)		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-vērtība ^a	0,00201	
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Atbildes reakcijas rādītājs pēc 8 cikliem, n (%)		
ORR (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
p-vērtība ^a	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Populācijā, kurai paredzēta ārstēšana^b	n=74	n=148
TTP, mēneši	9,4	10,4
(95 % TI)	(7,6, 10,6)	(8,5, 11,7)
Riska attiecība (95% TI) ^c	0,839 (0,564, 1,249)	
p vērtība ^d	0,38657	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas, mēneši	8,0	10,2
(95 % TI)	(6,7, 9,8)	(8,1, 10,8)

Riska attiecība (95% TI) ^c	0,824 (0,574, 1,183)	
p vērtība (d)	0,295	
Vispārējās 1 gada dzīvildzes rādītāji (%)^e	76,7	72,6
(95% TI)	(64,1, 85,4)	(63,1, 80,0)
^a p vērtība attiecas uz vismaz līdzvērtīgas iedarbības hipotēzi par to, ka subkutānās ievadīšanas grupā saglabājas vismaz 60% no atbildes reakcijas rādītāja intravenozās ievadīšanas grupā.		
^b 222 indivīdi tika iesaistīti pētījumā; 221 indivīds tika ārstēti ar bortezomibu.		
^c Riska attiecības vērtējums pamatojas uz Cox modeli, kas pielāgots stratifikācijas faktoriem: ISS pakāpei un iepriekšējo shēmu skaitam.		
^d Log rank tests, kas pielāgots stratifikācijas faktoriem: ISS pakāpei un iepriekšējo shēmu skaitam.		
^e Mediānais novērošanas ilgums bija 11,8 mēneši.		

Bortezomiba kombinētā terapija ar pegilētu liposomālo doksorubicīnu (pētījums DOXIL-MMY-3001) III fāzes, randomizēts, paralēlu grupu, atklāts. daudzcentru pētījums veikts, iesaistot 646 pacientus, lai salīdzinātu bortezomiba un pegilēta liposomālā doksorubicīna drošumu un efektivitāti ar bortezomiba monoterapiju pacientiem ar multiplo mielomu, kuri saņēmuši vismaz 1 iepriekšēju terapiju un kuriem slimība neprogresēja, lietojot antraciklīnu saturošu terapiju. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija TTP, bet sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija OS un ORR (CR+PR), izmantojot Eiropas Asins un kaulu smadzeņu transplantācijas grupas (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*, EBMT) kritērijus.

Protokolā definēta starpposma analīze (pamatojoties uz 249 TTP gadījumiem) bija iemesls efektivitātes pētījuma priekšlaicīgai pārtraukšanai. Šajā starpposma analīzē konstatēja TTP riska samazināšanos par 45 % (95 % TI; 29-57 %, $p < 0,0001$) pacientiem, kuri tika ārstēti ar kombinētu bortezomiba un pegilēta liposomālā doksorubicīna terapiju. Pacientiem, kuri saņēma bortezomiba monoterapiju, TTP mediāna bija 6,5 mēneši, bet pacientiem, kuri saņēma bortezomibu un pegilētu liposomālo doksorubicīnu, tā bija 9,3 mēneši. Lai gan šie nebija galīgie rezultāti, tie veidoja protokolā noteikto galīgo analīzi.

Galīgā OS analīze, kas tika veikta pēc vidējā, 8,6 gadu ilgā novērošanas perioda, neuzrādīja nozīmīgu OS atšķirību starp abām terapijas grupām. Vidējā OS bija 30,8 mēneši (95% TI; 25,2-36,5 mēneši) pacientiem bortezomib monoterapijas grupā un 33,0 mēneši (95% TI; 28,9-37,1 mēneši) pacientiem bortezomib un pegilēta liposomālā doksorubicīna kombinētajā terapijas grupā.

Bortezomiba kombinētā terapija ar deksametazonu

Tā kā bortezomibs un bortezomibs kombinācijā ar deksametazonu nav tieši salīdzināts, pacientiem ar progresējošu multiplo mielomu, tika veikta statistiski saskaņotu pāru analīze, lai salīdzinātu rezultātus nerandomizētajā grupā, kurā bortezomibu lietoja kombinācijā ar deksametazonu (II fāzes, atklāts pētījums MMY-2045), ar rezultātiem bortezomiba monoterapijas grupās dažādos III fāzes, randomizētos pētījumos (M34101-039 [APEX] un DOXIL MMY-3001) tādas pašas indikācijas gadījumā.

Saskaņotu pāru analīze ir statistikas metode, ar kuras palīdzību pacientus ārstēšanas grupā (piem., bortezomiba kombinācijā ar deksametazonu) un pacientus salīdzinājuma grupā (piem., bortezomiba) padara salīdzināmus attiecībā uz jaučējfaktoriem, veidojot individuālus pētāmo personu pārus. Tas samazina novēroto jaučējfaktoru ietekmi, nosakot ārstēšanas ietekmi un izmantojot nerandomizētus datus.

Tika identificēti simts divdesmit septiņi saskaņoti pacientu pāri. Šajā analīzē konstatēja ORR uzlabošanos (CR+PR) (izredžu attiecība 3,769; 95 % TI 2,045–6,947; $p < 0,001$), PFS (riska attiecība 0,511; 95 % TI 0,309–0,845; $p=0,008$), TTP (riska attiecība 0,385; 95 % TI 0,212–0,698; $p=0,001$) rādītāji, lietojot bortezomibu kombinācijā ar deksametazonu, salīdzinājumā ar bortezomiba monoterapiju.

Pieejamā informācija par atkārtotu ārstēšanu ar bortezomibu multiplās mielomas recidīvu gadījumos ir ierobežota. II fāzes pētījums MMY-2036 (RETRIEVE) bija vienas grupas, atklāts pētījums, kas tika veikts, lai noteiktu efektivitāti un drošumu, ārstējot ar bortezomibu atkārtoti. Viens simts trīsdesmit pacienti (≥ 18 gadu vecumā) ar multiplo mielomu ($n = 130$), kuriem iepriekš bijusi vismaz daļēja atbildes reakcija uz bortezomibu saturošu shēmu, tika ārstēti līdz slimības progresēšanai. Vismaz sešus mēnešus pēc iepriekšējā terapijas kursa tika sākti bortezomiba lietošana pēdējā panesamā devā ($1,3 \text{ mg/m}^2$ ($n = 93$) vai $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$ ($n = 37$)). To ievadīja ik pēc trim nedēļām 1., 4., 8. un 11. dienā,

ne vairāk kā astoņos ciklos vai nu monoterapijas veidā vai kombinācijā ar deksametazonu atbilstoši standartterapijas prasībām. 1. ciklā deksametazonu kombinācijā ar bortezomibu lietoja 83 pacienti, un vēl 11 pacienti deksametazonu saņēma bortezomibu atkārtotā kursa laikā.

Primārais mērķa kritērijs bija vislabākā apstiprinātā atbildes reakcija uz atkārtotu ārstēšanu, vērtējot pēc EBMT kritērijiem. Kopējais atkārtotas ārstēšanas izraisītās vislabākās atbildes reakcijas (CR + PR) rādītājs 130 pacientiem bija 38,5% (95% TI 30,1–47,4).

Klīniskā efektivitāte iepriekš neārstētas mantijas šūnu limfomas (MŠL) terapijā

LYM-3002 pētījums bija 3. fāzes, randomizēts, atklāts pētījums, kurā salīdzināja bortezomiba, rituksimaba, ciklofosfamīda, doksorubicīna un prednizona kombinācijas (BzR-CAP; n=243) efektivitāti un drošumu ar rituksimaba, ciklofosfamīda, doksorubicīna, vinkristīna un prednizona kombinācijas (R-CHOP; n=244) efektivitāti un drošumu pieaugušiem pacientiem ar iepriekš neārstētu (II, III vai IV stadijas) MŠL. Pacienti BzR-CAP terapijas grupā saņēma bortezomibu (1,3 mg/m²; 1., 4., 8., 11. dienā, zāļu nelietošanas periods – no 12. līdz 21. dienai); rituksimabu 375 mg/m² intravenozi 1. dienā; ciklofosfamīdu 750 mg/m² intravenozi 1. dienā; doksorubicīnu 50 mg/m² intravenozi 1. dienā un prednizonu 100 mg/m² iekšķīgi bortezomiba terapijas 21 dienas cikla 1. –5. dienā. Pacientiem, kuriem atbildes reakcija uz terapiju pirmo reizi tika dokumentēta 6. ciklā, tika nozīmēti vēl divi papildu terapijas cikli.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS), pamatojoties uz neatkarīgas pārskata komitejas (IRC-Independent Review Committee) novērtējumu. Sekundārie mērķa kritēriji bija laiks līdz slimības progresēšanai (TTP), laiks līdz nākamajai limfomas terapijai (*time to next anti-lymphoma treatment* – TNT), starplaika bez terapijas ilgums (*treatment free interval* – TFI), kopējais atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate* – ORR) un pilnīgas reakcijas (*complete response* – CR/CRu) rādītājs, kopējā dzīvildze (*overall survival* – OS) un atbildes reakcijas ilgums.

Demogrāfiskie un sākotnējie slimības raksturlielumi abās terapijas grupās bija sadalīti vienmērīgi: pacientu vecuma mediāna bija 66 gadi, 74 % pacientu bija vīrieši, 66 % pacientu bija indoeiropieši un 32 % pacientu – aziāti, 69 % pacientu bija pozitīvs rezultāts, nosakot MŠL kaulu smadzeņu aspirātā un/vai pozitīvs rezultāts, nosakot MŠL kaulu smadzeņu biopsijā, 54 % pacientu Starptautiskā Prognozes Indeksa (*International Prognostic Index* – IPI) rādītājs bija ≥ 3 un 76 % pacientu slimība bija IV stadijā. Terapijas ilgums (mediāna=17 nedēļas) un novērošanas ilgums (mediāna=40 mēneši) abās terapijas grupās bija līdzīgs. Abu terapijas grupu pacienti saņēma vidēji 6 ārstēšanas ciklus, un 14 % pētāmo personu BzR-CAP grupā un 17 % pacientu R-CHOP grupā saņēma 2 papildu ārstēšanas ciklus. Lielākā daļa pacientu abās grupās pabeidza terapiju – 80 % pacientu BzR-CAP grupā un 82 % pacientu R-CHOP grupā. Efektivitātes rezultāti norādīti 16. tabulā.

16. tabula. LYM-3002 pētījuma efektivitātes rezultāti

Efektivitātes mērķa kritērijs	BzR-CAP	R-CHOP	
n: ITT pacienti	243	244	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (IRC) ^a			
Gadījumu skaits n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	RA ^b (95% TI)=0,63 (0,50; 0,79) p vērtība ^d < 0,001
Mediāna ^c (95% TI) (mēneši)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	
Atbildes reakcijas rādītājs			
n: pacienti, kuriem atbildes reakcija bija novērtējama	229	228	
Kopēja pilnīga atbildes reakcija (CR+CRu) ^f n (%)	122 (53,3%)	95(41,7%)	IA ^e (95% TI)=1,688 (1,148; 2,481) p vērtība ^g =0,007
Kopēja radioloģiska atbildes reakcija (CR+CRu+PR) ^h n (%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	IA ^e (95% TI)=1,428 (0,749; 2,722) p vērtība ^g =0,275

- ^a Pamatojoties uz neatkarīgas komitejas (IRC) novērtējumu (tikai radioloģiskie dati).
- ^b Riska attiecības aprēķins pamatojas uz Cox modeli, stratificējot pēc IPI riska un slimības stadijas. Riska attiecība < 1 liecina par priekšrocību BzR-CAP grupā.
- ^c Pamatojoties uz *Kaplan-Maier* metodes aprēķinu.
- ^d Pamatojoties uz log rank testu, stratificējot pēc IPI riska un slimības stadijas.
- ^e Izmantots parasto izredžu attiecību aprēķins stratificētām tabulām pēc *Mantel-Haenszel*, un izmantotie stratifikācijas faktori ir IPI risks un slimības stadija. Izredžu attiecība (IA) > 1 liecina par BzR-CAP priekšrocību.
- ^f Ietvertas visas CR + CRu pēc IRC novērtējuma, kaulu smadzeņu un LDH izmeklējumā.
- ^g p-vērtība no *Cochran Mantel-Haenszel* hī kvadrāta testa ar IPI un slimības stadiju kā stratifikācijas faktoriem.
- ^h Ietvertas visas radioloģiskās CR+CRu+PR pēc IRC novērtējuma neatkarīgi no apstiprinājuma ar kaulu smadzeņu un LDH izmeklējumiem.
- CR=pilnīga atbildes reakcija; CRu=pilnīga atbildes reakcija, neapstiprināta; PR=daļēja atbildes reakcija; TI=ticamības intervāls, RA=riska attiecība; IA= izredžu attiecība; ITT= populācija, kurai paredzēta ārstēšana.

Mediānā PFS pēc pētnieka vērtējuma bija 30,7 mēneši BzR-CAP terapijas grupā un 16,1 mēnesis R-CHOP grupā (riska attiecība [RA]=0,51; $p < 0,001$). Statistiski nozīmīgs ieguvums ($p < 0,001$) par labu BzR-CAP terapijas grupai, salīdzinot ar R-CHOP grupu, tika novērots, vērtējot pēc TTP (mediāna 30,5, salīdzinot ar 16,1 mēnesi), TNT (mediāna 44,5, salīdzinot ar 24,8 mēnešiem) un TFI (mediāna 40,6, salīdzinot ar 20,5 mēnešiem). Pilnīgas atbildes reakcijas ilguma mediāna BzR-CAP grupā bija 42,1 mēnesis, salīdzinot ar 18 mēnešiem R-CHOP grupā. Kopējās atbildes reakcijas ilgums BzR-CAP grupā bija par 21,4 mēnešiem lielāks (mediāna 36,5 mēneši, salīdzinot ar 15,1 mēnesi R-CHOP grupā). Galīgā OS analīze tika veikta pēc 82 mēnešu novērošanas laika mediānas. OS mediāna bija 90,7 mēneši BzR-CAP grupā, salīdzinot ar 55,7 mēnešiem R-CHOP grupā (RA=0,66; $p=0,001$). Novērotā galīgā 2 terapijas grupu OS mediānu atšķirība bija 35 mēneši.

Pacienti, kuriem iepriekš ārstēta vieglo ķēžu (AL) amiloidoze

Tika veikts atklāts, nerandomizēts I/II fāzes pētījums, lai noteiktu bortezomība drošumu un efektivitāti pacientiem, kuriem iepriekš ārstēta vieglo ķēžu (AL) amiloidoze. Pētījuma laikā netika novērotas nekādas jaunas ar drošumu saistītas problēmas; konkrētāk, bortezomībs nepastiprināja mērķa orgānu (sirds, nieru un aknu) bojājumus. Pēc efektivitātes analīzes veikšanas ziņots, ka atbildes reakcijas rādītājs, ko noteica pēc hematoloģiskās atbildes reakcijas (M proteīna), 49 novērtējamajiem pacientiem, kas tika ārstēti ar maksimālo pieļaujamo devu 1,6 mg/m² nedēļā un 1,3 mg/m² divreiz nedēļā, bija 67,3% (ieskaitot CR biežumu 28,6%). Šo devu kohortās kombinētais 1 gada dzīvildzes rādītājs bija 88,1%.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus bortezomība visās pediātriskās populācijas apakšgrupās ar multiplo mielomu un mantijas šūnu limfomu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Bērnu onkoloģijas grupas veiktā 2. fāzes pētījumā par aktivitāti, drošumu un farmakokinētiku, iesaistot vienu pacientu grupu, tika vērtēta bortezomība aktivitāte pēc tā pievienošanas indukcijas ķīmijterapijas atsākšanas daudzkomponentu shēmai, kas tiek izmantota pediātriskiem un gados jauniem pieaugušiem pacientiem ar ļaundabīgiem limfoīdiem jaunveidojumiem (stāvoklis pirms B šūnu akūtas limfoblastiskas leikozes [ALL], T šūnu ALL un T šūnu limfoblastiska limfoma [LL]). Efektīvai indukcijas ķīmijterapijas atsākšanas daudzkomponentu shēmai bija trīs fāzes. Bortezomīb Accord tika ievadīts tikai 1. un 2. fāzē, lai nepieļautu iespējamu 3. fāzē vienlaikus lietoto zāļu toksicitātes izpausmju pārkļāšanos.

1. fāzes beigās tika vērtēta pilnīga atbildreakcija (*complete response*, CR). B-ALL, pacientiem, kuriem recidīvs bija 18 mēnešu laikā pēc diagnozes noteikšanas ($n = 27$), CR rādītājs bija 67% (95% TI: 46, 84); 4 mēnešu dzīvildzes bez slimības pazīmēm rādītājs bija 44% (95% TI: 26, 62). B-ALL pacientiem, kuriem recidīvs bija 18–36 mēnešus pēc diagnozes noteikšanas ($n = 33$) CR rādītājs bija 79% (95% TI: 61, 91) un 4 mēnešu dzīvildzes bez slimības pazīmēm rādītājs bija 73% (95% TI: 54, 85). CR rādītājs pacientiem, kuriem bija pirmais akūtas limfoblastiskas T šūnu leikozes recidīvs [$n = 22$], bija 68% (95% TI 45, 86), un 4 mēnešu dzīvildzes bez slimības pazīmēm rādītājs bija 67% pacientu (95% TI 42, 83). Ziņotie efektivitātes dati tiek uzskatīti par nepārliciecināmiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

140 pacientiem ALL vai LL tika iekļauti un izmantoti drošuma vērtēšanai, vecuma mediāna bija 10 gadu (1–26). Pievienojot Bortezomib Accord standarta pediatrikajai ķīmijterapijas pamatslēmai B šūnu priekšteču ALL gadījumā, jaunas ar drošumu saistītas problēmas netika atklātas. Turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības (≥ 3 . pakāpes) biežāk novēroja shēmā, kas saturēja Bortezomib Accord, salīdzinot ar vēsturisku kontroles pētījumu, kurā lietoja tikai pamatslēmu: 1. fāzē perifēriska sensora neiropātija (3% salīdzinot ar 0%), ileuss (2,1% salīdzinot ar 0%) un hipoksija (8% salīdzinot ar 2%). Šajā pētījumā netika iegūta informācija par perifērās neiropātijas iespējamajām sekām vai izzušanas rādītājiem. Biežāk tika novērotas arī infekcijas kopā ar ≥ 3 . pakāpes neitropēniju (24% salīdzinot ar 19% 1. fāzē un 22% salīdzinot ar 11% 2. fāzē), ALAT līmeņa paaugstināšanās (17% salīdzinot ar 8% 2. fāzē), hipokaliēmija (18% salīdzinot ar 6% 1. fāzē un 21% salīdzinot ar 12% 2. fāzē) un hiponatriēmija (12% salīdzinot ar 5% 1. fāzē un 4% salīdzinot ar 0% 2. fāzē).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc 1,0 mg/m² un 1,3 mg/m² zāļu intravenozas bolus injekcijas 11 pacientiem ar multiplo mielomu un kreatinīna klīrensu virs 50 ml/min bortezomiba pirmās devas vidējā maksimālā koncentrācija plazmā bija attiecīgi 57 un 112 ng/ml. Sekojošajām devām vidējā novērotā maksimālā koncentrācija plazmā bija no 67 līdz 106 ng/ml 1,0 mg/m² devai un 89 līdz 120 ng/ml 1,3 mg/m² devai.

Pēc 1,3 mg/m² devas intravenozas *bolus* vai subkutānas injekcijas pacientiem ar multiplo mielomu (n=14 intravenozas terapijas grupā, n=17 subkutānas terapijas grupā), kopējā sistēmiskā ekspozīcija pēc atkārtotu devu lietošanas (AUC_{last}) pēc subkutānas un intravenozas lietošanas bija līdzvērtīga. C_{max} pēc subkutānas lietošanas (20,4 ng/ml) bija zemāka nekā pēc intravenozas lietošanas (223 ng/ml). AUC_{last} ģeometriskā vidējā attiecība bija 0,99, un 90% ticamības intervāls bija 80,18%–122,80% robežās.

Izklīde

Vidējais bortezomiba sadales tilpums (V_d) pēc 1,0 mg/m² vai 1,3 mg/m² vienreizējas vai atkārtotas devas intravenozas nozīmēšanas pacientiem ar multiplo mielomu bija robežās no 1659 litriem līdz 3294 litriem. Tas liecina, ka bortezomibs plaši izplatās perifērajos audos. *In vitro* bortezomiba koncentrācijas robežās no 0,01 līdz 1,0 µg/ml saistīšanās ar olbaltumvielām cilvēka plazmā bija vidēji 82,9%. Bortezomiba saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām nebija atkarīga no koncentrācijas.

Biotransformācija

In vitro pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām un cilvēka cDNS izdalītajiem citohroma P450 izozīmiem liecina, ka bortezomibs galvenokārt tiek metabolizēts, oksidējoties ar citohroma P450 enzīmu 3A4, 2C19 un 1A2 palīdzību. Galvenais metabolisma ceļš ir deboronācija divos deboronētos metabolītos, kas pēc tam tiek pakļauti hidroksilācijai, veidojot dažādus metabolītus. Deboronētie bortezomiba metabolīti nav aktīvi kā 26S proteasomu inhibitori.

Eliminācija

Bortezomiba vidējais eliminācijas pusperiods (t_{1/2}) pēc vairākām devām bija robežās no 40 līdz 193 stundām. Bortezomibs izdalās daudz ātrāk pēc pirmās devas nekā pēc sekojošajām devām. Devām 1,0 mg/m² un 1,3 mg/m² vidējais kopējais organisma klīrenss pēc pirmās devas bija 102 un 112 l/stundā, un pēc sekojošajām devām bija robežās no 15 līdz 32 l/stundām un 18 līdz 32 l/stundām attiecīgi 1,0 mg/m² un 1,3 mg/m² devām.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu ietekmi uz bortezomiba farmakokinētiku vērtēja I fāzes pētījumā pirmā ārstēšanas cikla laikā, iekļaujot 61 pacientu galvenokārt ar norobežotiem audzējiem un dažādas pakāpes aknu darbības traucējumiem un lietojot bortezomiba devas robežās no 0,5 līdz 1,3 mg/m².

Salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību, viegli aknu darbības traucējumi neietekmēja atbilstoši devai normalizēto bortezomiba AUC. Tomēr atbilstoši devai normalizētās vidējās AUC

vērtības pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem bija palielinātas par aptuveni 60%. Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicams lietot mazāku sākumdevu, un šie pacienti rūpīgi jāuzrauga (skatīt 4.2. apakšpunktu, 6. tabulu).

Nieru darbības traucējumi

Farmakokinētikas pētījums tika veikts pacientiem ar dažādas pakāpes nieru darbības traucējumiem, kas tika iedalīti atbilstoši kreatinīna klīrensam (KrKl) šādās grupās: normāla nieru darbība (KrKl ≥ 60 ml/min/1,73 m², n = 12), nedaudz izmainīta nieru darbība (KrKl = 40 – 59 ml/min/1,73 m², n = 10), vidēji smagi traucējumi (KrKl = 20 – 39 ml/min/1,73 m², n = 9) un smagi traucējumi (KrKl < 20 ml/min/1,73 m², n = 3). Pētījumā tika iekļauta arī pacientu grupa, kuriem veica dialīzi un kuri pēc dialīzes saņēma zāļu devu (n = 8). Pacientiem tika intravenozi ievadīts 0,7 – 1,3 mg/m² bortezomībs divas reizes nedēļā. Bortezomība iedarbība (ar devu normalizēta AUC un C_{max}) bija līdzīga visās grupās (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vecums

Bortezomība farmakokinētika tika vērtēta pēc 1,3 mg/m² devu ievadīšanas divas reizes nedēļā intravenozu bolus injekciju veidā 104 (2–16 gadus veciem) bērniem (n = 104) ar akūtu limfoblastisku leikozi (ALL) vai akūtu mieloīdu leikozi (AML). Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, bortezomība klīrenss paātrinājās, palielinoties ķermeņa virsmas laukumam (KVL). Ģeometriski vidējais (%CV) klīrenss bija 7,79 (25%) l/h/m², izkļedes tilpums līdzsvara stāvoklī bija 834 (39%) l/m², un eliminācijas pusperiods bija 100 (44%) stundas. Pēc KVL ietekmes korekcijas citiem demogrāfiskajiem parametriem nebija raksturīga klīniski nozīmīga ietekme uz bortezomība klīrensu. Pēc KVL normalizētais bortezomība klīrenss bija līdzīgs pieaugušajiem novērotajam klīrensam.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Novērots, ka bortezomībs var būt genotoksisks. Hromosomu aberāciju analīzē *in vitro*, izmantojot Ķīnas kāmju olnīcu (CHO) šūnas, koncentrācijā 3,125 µg/ml, kas bija mazākā izvērtētā koncentrācija, bortezomībam novēroja pozitīvu klastogēno aktivitāti (strukturālas hromosomu aberācijas). Mutagenitātes testos *in vitro* (Eimsa tests) un mikrokodolu testā pelēm *in vivo* netika atklāta bortezomība ietekme.

Attīstības toksicitātes pētījumos žurkām un trušiem, lietojot mātītei toksiskas devas, novēroja embrio-fetālu letalitāti; devās, kas bija mazākas par mātītei toksisko devu, tiešu embrio-fetālo toksicitāti nekonstatēja. Fertilitātes pētījumi netika veikti, bet vispārējo toksicitātes pētījumu ietvaros vērtēja reproduktīvos audus. Sešu mēnešu ilgā pētījumā ar žurkām novēroja ģeneratīvu iedarbību uz sēkliniekiem un olnīcām. Tādēļ iespējams, ka bortezomībs potenciāli ietekmē vīriešu un sieviešu fertilitāti. Peri un postnatālas attīstības pētījumi netika veikti.

Multicikliskos vispārējās toksicitātes pētījumos žurkām un pērtiķiem svarīgākie mērķa orgāni bija kuņģa-zarnu trakts, kur novēroja vemšanu un/vai caureju; hematopoētiskā un limfātiskā sistēma, kur novēroja citopēniju perifērajās asinīs un limfoido audu atrofiju, kaulu smadzeņu hematopoētisko šūnu samazināšanos; perifērā neiropātija (novēroja pērtiķiem, pelēm un suņiem), ieskaitot sensoro nervu aksonu bojājumus; un nelielas izmaiņas nierēs. Pārtraucot terapiju, izmaiņas visos minētajos mērķa orgānos izzuda daļēji vai pilnībā.

Pamatojoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem, bortezomība izkļūšana cauri hematoencefāliskai barjerai ir ierobežota, ja vispār iespējama. Šo datu nozīmība attiecībā uz cilvēku nav zināma.

Kardiovaskulārās sistēmas drošuma farmakoloģiskajos pētījumos ar pērtiķiem un suņiem konstatēja, ka intravenozas, aptuveni divas līdz trīs reizes lielākas devas ievadīšana nekā klīniski ieteicamās devas uz mg/m² bija saistīta ar sirds ritma paātrināšanos, kontraktilitātes samazināšanos, hipotensiju un nāvi. Suņiem sirds kontraktilitātes samazināšanos un hipotensiju varēja novērst ar akūtu pozitīvo inotropo vai presoro līdzekļu ievadīšanu. Bez tam pētījumos ar suņiem novēroja nelielu korigētā QT intervāla pagarināšanos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi

Pagatavots šķīdums

Intravenozā lietošana

Ir pierādīta pagatavotā šķīduma 1 mg/ml koncentrācijā ķīmiskā un fizikālā stabilitāte 3 dienas 20°C-25°C temperatūrā, uzglabājot to oriģinālā flakonā un/vai šļircē. No mikrobioloģiskā viedokļa, zāles jālieto uzreiz pēc sagatavošanas, izņemot gadījumus, kad atvēršana/pagatavošana/atšķaidīšana neizraisa mikrobioloģiskās piesārņošanas risku. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

Subkutānā lietošana

Ir pierādīta pagatavotā šķīduma 2,5 mg/ml koncentrācijā ķīmiskā un fizikālā stabilitāte 8 stundas 20°C-25°C temperatūrā, uzglabājot to oriģinālā flakonā un/vai šļircē. Kopējais pagatavoto zāļu uzglabāšanas laiks pirms lietošanas nedrīkst pārsniegt 8 stundas. No mikrobioloģiskā viedokļa, zāles jālieto uzreiz pēc sagatavošanas, izņemot gadījumus, kad atvēršana/pagatavošana/atšķaidīšana neizraisa mikrobioloģiskās piesārņošanas risku. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojuma kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Zāļu uzglabāšanas nosacījumus pēc pagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Bortezomib Accord 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

1. klases 6 ml stikla flakons ar pelēku hlorbutilgumijas aizbāzni, alumīnija apvalku un zilu vāciņu. Flakons satur 1 mg bortezomiba.

Bortezomib Accord 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

1. klases 10 ml stikla flakons ar pelēku hlorbutilgumijas aizbāzni, alumīnija apvalku un sarkanu vāciņu. Flakons satur 3,5 mg bortezomiba.

Katrs iepakojums satur vienu flakonu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Vispārīgi piesardzības pasākumi

Bortezomibs ir citotoksisks līdzeklis. Tāpēc, rīkojoties ar to un pagatavojot Bortezomib Accord, jāievēro piesardzība. Lai pasargātu ādu no saskares ar zālēm, ieteicams lietot cimdus un aizsargtērpu.

Rīkojoties ar Bortezomib Accord, stingri jāievēro **aseptikas principi**, jo šīs zāles nesatur konservantu.

Ir bijuši gadījumi, kad bortezomiba nejauša intratekāla lietošana ir beigusies ar letālu iznākumu. Bortezomib Accord 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai ir paredzēts tikai intravenozai lietošanai, bet 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai ir paredzēts intravenozai vai subkutānai lietošanai. Bortezomib Accord nedrīkst lietot intratekāli.

Norādījumi par pagatavošanu

Bortezomib Accord jāpagatavo veselības aprūpes speciālistam.

Intravenoza injicēšana

Bortezomib Accord 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs 6 ml Bortezomib Accord flakons, izmantojot atbilstoša lieluma šļirci un nenoņemot flakona aizbāzni, uzmanīgi jāatšķaida ar 1 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.

Liofilizētais pulveris pilnībā izšķīst ātrāk nekā 2 minūtēs. Pēc pagatavošanas katrs ml injekciju šķīduma satur 1 mg bortezomiba. Pagatavotais šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains ar galīgo pH no 4 līdz 7.

Pirms ievadišanas pagatavotais šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai nav piemaisījumu un krāsas izmaiņu. Ja konstatē jebkādas krāsas izmaiņas vai piemaisījumus, pagatavotais šķīdums jāiznīcina.

Bortezomib Accord 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs 10 ml Bortezomib Accord flakons, izmantojot atbilstoša lieluma šļirci un nenoņemot flakona aizbāzni, uzmanīgi jāatšķaida ar 3,5 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.

Liofilizētais pulveris pilnībā izšķīst ātrāk nekā 2 minūtēs.

Pēc pagatavošanas katrs ml injekciju šķīduma satur 1 mg bortezomiba. Pagatavotais šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains ar galīgo pH no 4 līdz 7.

Pirms ievadišanas pagatavotais šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai nav piemaisījumu un krāsas izmaiņu. Ja konstatē jebkādas krāsas izmaiņas vai piemaisījumus, pagatavotais šķīdums jāiznīcina.

Subkutāna injicēšana

Bortezomib Accord 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katra 10 ml Bortezomib Accord flakona saturs, izmantojot atbilstoša lieluma šļirci un nenoņemot flakona aizbāzni, uzmanīgi jāatšķaida ar 1,4 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.

Liofilizētais pulveris pilnībā izšķīst ātrāk nekā 2 minūtēs.

Pēc pagatavošanas katrs ml šķīduma satur 2,5 mg bortezomiba. Pagatavotais šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains ar galīgo pH vērtību no 4 līdz 7. Pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav piemaisījumu un krāsas izmaiņu. Ja konstatē jebkādas krāsas izmaiņas vai piemaisījumus, pagatavotais šķīdums jāiznīcina.

Iznīcināšana

Bortezomib Accord paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona, Spānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 20. jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 04 Maijā 2020

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice
Polija

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht
Nīderlande

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu PSUR iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml šķīdums injekcijām
bortezomibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml šķīduma satur 2,5 mg bortezomiba (mannīta boronskābes estera veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts (E421) un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 x 1 flakons

4 x 1 flakons

1 x 1,4 flakons

4 x 1,4 flakons

2,5 mg/1 ml

3,5 mg/1,4 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai: atšķaidīšana nav nepieciešama

Intravenozai lietošanai tikai pēc atšķaidīšanas.

Ievadot citādi, iespējams letāls iznākums.

Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

CITOTOKSISKS.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

2,5 mg/1 ml

EU/1/15/1019/003-004

3,5 mg/1,4 ml

EU/1/15/1019/005-006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml injekcija
bortezomibum
s.c. (bez atšķaidīšanas) vai i.v. (pēc atšķaidīšanas)

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

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

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bortezomib Accord 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
bortezomibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 1 mg bortezomiba (mannīta boronskābes estera veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts (E421)

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

1 mg/flakons

1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Ievadot citādi, iespējams letāls iznākums.

Intravenoza lietošana: pievienot 1 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 1 mg/ml.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

CITOTOKSISKS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojuma kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1019/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS 1 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Bortezomib Accord 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
bortezomibum
Tikai i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 mg

6. CITA

Tikai vienreizējai lietošanai.

Ievadot citādi, iespējams letāls iznākums.

Intravenoza lietošana: pievienot 1 ml 0,9% nātrija hlorīda šķīduma, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 1 mg/ml.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA KASTĪTE, 3,5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bortezomib Accord 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
bortezomibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 3,5 mg bortezomiba (mannīta boronskābes estera veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts (E421)

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

3,5 mg/flakons

1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai subkutānai vai intravenozai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Ievadot citādi, iespējams letāls iznākums.

Subkutāna lietošana: pievienot 1,4 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 2,5 mg/ml.

Intravenoza lietošana: pievienot 3,5 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 1 mg/ml.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

CITOTOKSISKS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojuma kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1019/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS , 3.5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Bortezomib Accord 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
bortezomibum
s.c. vai i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

LOT:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

3,5 mg/flakons

6. CITA

Tikai vienreizējai lietošanai.
Ievadot citādi, iespējams letāls iznākums.

Subkutāna lietošana: pievienot 1,4 ml 0,9% nātrija hlorīda šķīduma, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 2,5 mg/ml.

Intravenoza lietošana: pievienot 3,5 ml 0,9% nātrija hlorīda šķīduma, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 1 mg/ml.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam
Bortezomib Accord 2,5 mg/ml šķīdums injekcijām
bortezomibum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiēt šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējiēties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Bortezomib Accord un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Bortezomib Accord lietošanas
3. Kā lietot Bortezomib Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Bortezomib Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Bortezomib Accord un kādam nolūkam tās lieto

Bortezomib Accord satur aktīvo vielu bortezomibu, tā saukto “proteasomu inhibitoru”. Proteasomām ir nozīmīga loma šūnu funkciju un augšanas kontroles procesā. Iejaucoties to darbībā, bortezomibs var iznīcināt vēža šūnas.

Bortezomib Accord lieto pacientiem, kas vecāki par 18 gadiem, multiplās mielomas (kaulu smadzeņu vēža) ārstēšanai:

- vienu pašu vai kopā ar tādām zālēm kā deksametazons vai pegilēts liposomālais doksorubicīns pacientiem, kuru slimība pasliktinās (progresē) pēc vismaz vienas iepriekš saņemtas terapijas un kuriem asins cilmes šūnu transplantācija nav bijusi veiksmīga vai nav piemērota;
- kombinācijā ar tādām zālēm kā melfalāns un prednizons pacientiem, kuriem iepriekš šī slimība nav ārstēta un kuriem ķīmijterapija lielās devās ar asins cilmes šūnu transplantāciju nav piemērota;
- kombinācijā ar tādām zālēm kā deksametazons vai deksametazons kopā ar talidomīdu pacientiem, kuriem slimība iepriekš nav ārstēta, pirms saņemt lielas devas ķīmijterapiju un asins cilmes šūnu transplantāciju (indukcijas terapija).

Bortezomib Accord lieto mantijas šūnu limfomas (limfmezglu vēža veids) ārstēšanai kombinācijā ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu pacientiem no 18 gadu vecuma, kuru slimība iepriekš nav ārstēta un kuriem asinsrades cilmes šūnu transplantācija nav piemērota.

2. Kas Jums jāzina pirms Bortezomib Accord lietošanas

Nelietojiet Bortezomib Accord šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret bortezomibu, boru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums anamnēzē ir bijušas kādas smagas plaušu vai sirds slimības.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jums jāpastāsta ārstam, ja Jums ir:

- samazināts sarkano vai balto asins šūnu skaits,
- asinsreces traucējumi un/vai samazināts trombocītu skaits asinīs,
- caureja, aizcietējums, slikta dūša vai vemšana,
- iepriekš bijuši ģīboņi, reibonis vai apdullums,
- nieru darbības traucējumi,
- vidēji smagi līdz smagi aknu darbības traucējumi,

- iepriekš bijis nejutīgums, tirpas vai sāpes plaukstās vai pēdās (neiropātija),
- problēmas ar sirdi vai asinsspiedienu,
- elpas trūkums vai klepus,
- krampju lēkmes,
- herpes (lokalizēta, tajā skaitā acu rajonā, vai izplatās pa visu ķermeni),
- audzēja sabrukšanas sindroma pazīmes, piemēram, muskuļu krampji, muskuļu vājums, apmulsums, redzes zudums vai redzes traucējumi un elpas trūkums,
- atmiņas zudums, apgrūtināta domāšana, apgrūtināta staigāšana vai redzes zudums. Tās var būt smagas galvas smadzeņu infekcijas pazīmes un ārsts var ierosināt veikt turpmākas pārbaudes un novērošanu.

Bortezomib Accord lietošanas laikā un pirms terapijas sākuma Jums būs jāveic regulāras asins analīzes, lai regulāri noteiktu Jūsu asins ainu.

Ja Jums ir mantijas šūnu limfoma un ir nozīmēts rituksimabs kombinācijā ar Bortezomib Accord, Jums jāpastāsta ārstam:

- ja Jūs domājat, ka tagad vai iepriekš Jums ir bijusi hepatīta infekcija. Dažos gadījumos pacientiem, kuriem ir bijis B hepatīts, hepatīta paasinājums var rasties atkārtoti, kas var būt letāls. Ja Jums iepriekš ir bijusi B hepatīta infekcija, ārsts rūpīgi pārbaudīs, vai Jums nav radušās aktīva B hepatīta pazīmes.

Pirms sākt lietot Bortezomib Accord, Jums jāizlasa visu kombinācijā ar Bortezomib Accord lietojamo zāļu lietošanas instrukcijas, lai iegūtu informāciju par šīm zālēm. Talidomīda lietošanas laikā īpaša uzmanība jāpievērš grūtniecības testu rezultātiem un, ja nepieciešams, arī grūtniecības nepieļaušanai (skatīt “Grūtniecība un barošana ar krūti”).

Bērni un pusaudži

Bortezomib Accord nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, jo nav zināms, kā šīs zāles viņus ietekmēs.

Citas zāles un Bortezomib Accord

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši svarīgi pastāstīt savam ārstam, ja Jūs lietojat zāles, kas satur jebkuru no šīm aktīvajām vielām:

- ketokonazolu, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai,
- ritonavīru, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai,
- rifampicīnu, antibiotiku, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai,
- karbamazepīnu, fenitoīnu vai fenobarbitālu, ko lieto epilepsijas ārstēšanai,
- asinszāles (*Hypericum perforatum*) preparātus, ko lieto depresijas vai citu traucējumu ārstēšanai,
- perorālos pretdiabēta līdzekļus.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, Jūs nedrīkstat lietot Bortezomib Accord, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā un 8 mēnešus pēc tās pabeigšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Ja pirms ārstēšanas uzsākšanas vēlaties konservēt savas olšūnas, konsultējieties ar ārstu.

Bortezomib Accord lietošanas laikā vīrieši nedrīkst radīt bērnu, un viņiem ārstēšanas laikā un līdz 5 mēnešiem pēc tās pabeigšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Ja pirms ārstēšanas uzsākšanas vēlaties konservēt savu spermu, konsultējieties ar ārstu.

Bortezomib Accord lietošanas laikā nedrīkst barot bērnu ar krūti. Konsultējieties ar ārstu, kad pēc terapijas beigām ir droši atsākt bērna barošanu ar krūti.

Talidomīds izraisa iedzimtas anomālijas un augļa bojāeju. Ja Bortezomib Accord lieto kombinācijā ar talidomīdu, Jums jāievēro talidomīda grūtniecības nepieļaušanas programmas prasības (skatīt talidomīda lietošanas instrukciju).

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Bortezomib Accord var izraisīt nogurumu, reiboni, ģīboni vai neskaidru redzi. Ja Jums novērojamas šādas blakusparādības, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus; arī tad, ja nav šādu blakusparādību, Jums tomēr jābūt piesardzīgiem.

3. Kā lietot Bortezomib Accord

Ārsts noteiks Jums piemēroto Bortezomib Accord devu atbilstoši Jūsu augumam un ķermeņa masai (ķermeņa virsmas laukumam). Parastā Bortezomib Accord sākuma deva ir 1,3 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma divas reizes nedēļā.

Ārsts var mainīt devu un kopējo ārstēšanas ciklu skaitu atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz terapiju, ņemot vērā noteiktu blakusparādību rašanos un Jūsu blakusslimības (piemēram, aknu darbības traucējumus).

Progresējoša multiplā mieloma

Lietojot Bortezomib Accord vienu pašu, Jūs saņemsiet 4 Bortezomib Accord devas intravenozi vai subkutāni 1., 4., 8. un 11. dienā, kam sekos 10 dienu ilgs „miera periods” bez ārstēšanas. Šāds 21 dienas (3 nedēļu) periods ir viens ārstēšanas cikls. Jūs varat saņemt līdz pat 8 cikliem (24 nedēļas).

Bortezomib Accord Jums var nozīmēt arī kopā ar tādām zālēm kā pegilēts liposomālais doksorubicīns vai deksametazons.

Ja Bortezomib Accord lietos kopā ar pegilētu liposomālo doksorubicīnu, Jūs saņemsiet Bortezomib Accord intravenozi vai subkutāni 21 dienas ārstēšanas ciklā, un pegilēto liposomālo doksorubicīnu 30 mg/m² devā Bortezomib Accord 21 dienas ārstēšanas cikla 4. dienā intravenozas infūzijas veidā pēc Bortezomib Accord injekcijas.

Jūs varat saņemt līdz pat 8 cikliem (24 nedēļas).

Ja Bortezomib Accord lietos kopā ar deksametazonu, Jūs saņemsiet Bortezomib Accord intravenozi vai subkutāni 21 dienas ārstēšanas ciklā, un deksametazonu 20 mg devā iekšķīgi Bortezomib Accord 21 dienas ārstēšanas cikla 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. un 12. dienā.

Jūs varat saņemt līdz pat 8 cikliem (24 nedēļas).

Iepriekš neārstēta multiplā mieloma

Ja Jums iepriekš nav ārstēta multiplā mieloma un **Jūs neesat** piemērots asins cilmes šūnu transplantācijai, Jūs saņemsiet Bortezomib Accord kopā ar divām citām zālēm, proti, melfalānu un prednizonu.

Šajā gadījumā ārstēšanas cikla ilgums ir 42 dienas (6 nedēļas). Jūs saņemsiet 9 ciklus (54 nedēļas).

- 1. līdz 4. ciklā Bortezomib Accord ievadīs divas reizes nedēļā – 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. un 32. dienā.
- 5. līdz 9. ciklā Bortezomib Accord ievadīs vienu reizi nedēļā – 1., 8., 22. un 29. dienā.

Gan melfalāns (9 mg/m²), gan prednizolons (60 mg/m²) jālieto iekšķīgi, katra cikla pirmās nedēļas 1., 2., 3. un 4. dienā.

Ja Jums nebūs ārstēta multiplā mieloma un **Jūs esat** piemērots asiņu cilmes šūnu transplantācijai, Jūs saņemsiet kā indukcijas terapiju Bortezomib Accord intravenozi vai subkutāni kopā ar tādām zālēm kā deksametazons vai deksametazons un talidomīds.

Ja Bortezomib Accord lietos kopā ar deksametazonu, Jūs saņemsiet Bortezomib Accord intravenozi vai subkutāni 21 dienas ārstēšanas ciklā, un 40 mg lielas deksametazona devas iekšķīgi 21 dienu ilgā Bortezomib Accord lietošanas cikla 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. un 11. dienā.

Jūs saņemsiet 4 ciklus (12 nedēļas).

Ja Bortezomib Accord lieto kopā ar talidomīdu un deksametazonu, ārstēšanas cikls ilgst 28 dienas (četras nedēļas).

Deksametazonu lieto iekšķīgi 40 mg devā Bortezomib Accord 28 dienu ārstēšanas cikla 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. un 11. dienā, un talidomīdu lieto iekšķīgi katru dienu 50 mg devā līdz pirmā cikla 14. dienai, un, ja panesamība ir laba, talidomīda devu 15.–28. dienā palielina līdz 100 mg, pēc tam, sākot no otrā cikla, to var vēl palielināt līdz 200 mg dienā.

Jūs varat saņemt līdz 6 cikliem (24 nedēļas).

Iepriekš neārstēta mantijas šūnu limfoma

Ja iepriekš neesat saņēmis mantijas šūnu limfomas terapiju, Jums vēnā vai zem ādas tiks ievadīts Bortezomib Accord kopā ar citām zālēm – rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu. Bortezomib Accord tiks ievadīts vēnā vai zem ādas 1., 4., 8. un 11. dienā, un tam sekos 'atpūtas periods', kad zāles Jums netiks ievadītas. Terapijas cikla ilgums ir 21 diena (3 nedēļas). Jūs varat saņemt līdz 8 terapijas cikliem (24 nedēļas).

Katra Bortezomib Accord lietošanas 21 dienas cikla 1. dienā ar intravenozu infūziju Jums tiks ievadītas šādas zāles:

rituksimabs 375 mg/m², ciklofosfamīds 750 mg/m² un doksorubicīns 50 mg/m².

Prednizons tiks lietots iekšķīgi 100 mg/m² Bortezomib Accord terapijas cikla 1., 2., 3., 4. un 5. dienā.

Kā Bortezomib Accord tiks lietots

Bortezomib Accord ievadīs veselības aprūpes speciālists, kuram ir pieredze citotoksisku zāļu lietošanā.

Šīs zāles paredzētas subkutānai lietošanai (injicē zem ādas), un pēc atšķaidīšanas arī intravenozai lietošanai (injicē vēnā). Injekcija vēnā tiek veikta ātri, no 3 līdz 5 sekunžu laikā. Injekciju zem ādas izdara vai nu augšstilbos, vai vēdera priekšējā sienā.

Ja Jums ir ievadīts pārāk daudz Bortezomib Accord

Tā kā šīs zāles Jums ievada ārsts vai medmāsa, ir maz ticams, ka Jums ievadīs pārāk lielu daudzumu. Ja būs notikusi pārdozēšana, kas ir maz ticams, ārsts Jūs novēros, vai nerodas blakusparādības.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas no šīm blakusparādībām var būt nopietnas.

Ja Bortezomib Accord Jums tiek ievadīts multiplās mielomas vai mantijas šūnu limfomas ārstēšanai, nekavējoties informējiet ārstu, ja pamanāt kādu no šādiem simptomiem:

- muskuļu krampji vai muskuļu vājums;
- apmulsums, redzes zudums vai redzes traucējumi, aklums, krampju lēkmes, galvassāpes;
- elpas trūkums, pēdu pietūkums vai sirdsdarbības pārmaiņas, augsts asinsspiediens, nogurums; samaņas zaudēšana;
- klepus un apgrūtināta elpošana vai spiediena sajūta krūškurvī.

Bortezomib Accord lietošana ļoti bieži var izraisīt samazinātu balto un sarkano asins šūnu un trombocītu skaitu asinīs. Tāpēc Bortezomib Accord lietošanas laikā un pirms terapijas sākuma Jums būs jāveic regulāras asins analīzes, lai noteiktu Jūsu asins ainu. Jums var būt samazināts:

- trombocītu skaits, kas var izraisīt lielāku noslieci uz asiņošanu vai uz asiņošanu bez redzama bojājuma (piemēram, zarnu, kuņģa, mutes un smaganu asiņošana, asiņošana smadzenēs vai arī asiņošana aknās);
- sarkano asins šūnu skaits, kas var izraisīt anēmiju ar tādiem simptomiem kā nogurums un bālums;
- balto asins šūnu skaits, kas var palielināt noslieci uz infekcijām vai gripai līdzīgu sindromu.

Ja Bortezomib Accord Jums tiek ievadīts multiplās mielomas ārstēšanai, Jums var rasties turpmāk norādītās nevēlamās blakusparādības.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- paaugstināta jutība, nejutīgums, tirpšanas vai dedzinoša sajūta ādā, vai sāpes plaukstās vai pēdās, ko izraisa nervu bojājums;
- samazināts sarkano un balto asins šūnu skaits;
- drudzis;
- slikta dūša vai vemšana, apetītes zudums;
- aizcietējums, ar vēdera uzpūšanos vai bez tās (tas var būt smags);
- caureja. Šādā gadījumā ir svarīgi dzert vairāk ūdens nekā parasti. Jūsu ārsts var Jums nozīmēt citas zāles, lai kontrolētu caureju;
- nogurums (nespēks), vājums;
- muskuļu sāpes, kaulu sāpes.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- zems asinsspiediens, pēkšņa asinsspiediena pazemināšanās pieceloties, kas var izraisīt ģīboni;
- augsts asinsspiediens;
- pavājināta nieru darbība;
- galvassāpes;
- vispārēja slikta pašsajūta, sāpes, vertigo, apdullums, vājuma sajūta vai samaņas zudums;
- drebuļi;
- infekcijas, tostarp pneimonija, elpceļu infekcijas, bronhīts, sēnīšu infekcijas, klepus ar krēpām, gripai līdzīga saslimšana;
- herpes (lokalizēta ap acīm vai izplatījusies pa visu ķermeni);
- sāpes krūtīs vai elpas trūkums slodzes laikā;
- dažāda veida izsitumi;
- ādas nieze, ādas pietūkums vai sausa āda;
- sejas pietvīkums vai plīsuši sīkie kapilāri;
- ādas apsārtums;
- dehidratācija;
- grēmas, gāzu uzkrāšanās, atraugas, sāpes vēderā, gāzes, asiņošana zarnās vai kuņģī;
- aknu darbības izmaiņas;
- mutes vai lūpu sāpīgums, sausuma sajūta mutē, mutes čūlas vai sāpes rīklē;
- samazināta ķermeņa masa, garšas sajūtas zudums;
- muskuļu krampji, muskuļu spazmas, muskuļu vājums, sāpes locekļos;
- neskaidra redze;
- acs virspusējā slāņa un plakstiņu iekšējās virsmas infekcija (konjunktivīts);
- deguna asiņošana;
- miega traucējumi, svīšana, nemiers, garastāvokļa pārmaiņas, nomākts garastāvoklis, nemiers vai satraukums, psihiskā stāvokļa izmaiņas, dezorientācija;
- ķermeņa tūska, arī acu rajonā un citās ķermeņa daļās.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- sirds mazspēja, sirdslēkme, sāpes krūtīs, diskomforta sajūta krūtīs, paātrināts vai palēnināts pulss;
- nieru mazspēja;
- vēnas iekaisums, trombi vēnās un plaušās;
- asins recēšanas traucējumi;
- nepietiekama cirkulācija;
- sirds apvalka iekaisums vai šķidruma uzkrāšanās ap sirdi;
- infekcijas, tostarp urīnceļu infekcijas, gripa, herpes vīrusa infekcijas, auss infekcija un celulīts;
- izkārnījumi ar asinīm, gļotādu, piemēram, mutes dobuma vai maksts, asiņošana;
- galvas smadzeņu asinsvadu traucējumi;

- paralīze, krampji, kritieni, kustību traucējumi, patoloģiskas, izmainītas vai pavājinātas maņas (jušana, dzirde, garša, oža), uzmanības traucējumi, trīce, muskuļu raustīšanās;
- artrīts, tajā skaitā roku pirkstu, kāju pirkstu un žokļa locītavu iekaisums;
- traucējumi, kas ietekmē plaušas, kavējot organisma pietiekamu apgādi ar skābekli. Daži no tiem ir, piemēram, apgrūtināta elpošana, elpas trūkums, elpas trūkums bez slodzes, elpošana, kas kļūst sekla, apgrūtināta vai apstājas, sēcoša elpošana;
- žagas, runas traucējumi;
- samazināta vai pastiprināta urīna veidošanās/izdale (nieru bojājuma rezultātā), sāpīga urinēšana vai asins/olbaltumvielu klātbūtne urīnā, šķidruma aizture;
- izmainīts apziņas līmenis, apmulsums, atmiņas traucējumi vai zudums;
- paaugstināta jutība;
- dzirdes zudums, kurlums vai troksnis ausīs, diskomforta sajūta ausīs;
- hormonālas izmaiņas, kas var ietekmēt sāļu un ūdens uzsūkšanos;
- pārmērīga vairogdziedzera aktivitāte;
- nespēja izstrādāt pietiekami daudz insulīna vai rezistence pret normālu insulīna līmeni;
- acu kairinājums vai iekaisums, pārlieku mitras acis, acu sāpes, sausas acis, acu infekcijas, sacietējums plakstiņā (krusas grauds), sarkani un pietūkuši plakstiņi, izdalījumi no acīm, redzes traucējumi, acu asiņošana;
- limfas dziedzeru pietūkums;
- locītavu vai muskuļu stīvums, smaguma sajūta, sāpes cirkšnī;
- matu izkrišana un patoloģiska matu tekstūra;
- alerģiskas reakcijas;
- apsārtums vai sāpes injekcijas vietā;
- sāpes mutē;
- mutes dobuma infekcijas vai iekaisums, čūlas mutes dobumā, barības vadā, kuņģī un zarnās, dažkārt saistītas ar sāpēm un asiņošanu, vājas zarnu kustības (tajā skaitā zarnu nosprostojums), diskomforta sajūta vēderā vai barības vada rajonā, apgrūtināta rīšana, vemšana ar asinīm;
- ādas infekcijas;
- bakteriālas un vīrusu infekcijas;
- zobu infekcija;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, žultsvada nosprostojums;
- dzimumorgānu sāpīgums, problēmas ar erekciju;
- ķermeņa masas palielināšanās;
- slāpes;
- hepatīts;
- traucējumi injekcijas vietā vai traucējumi, kas saistīti ar injicēšanas ierīci.
- ādas reakcijas un traucējumi (kas var būt smagi un dzīvībai bīstami), ādas čūlas;
- asinsizplūdumi, kritieni un traumas;
- iekaisums vai asinsizplūdums asinsvados, kas var izpausties kā nelieli sarkani vai purpurkrāsas punktiņi (parasti uz kājām) vai līdz pat lieliem zilumiem līdzīgiem plankumiem zem ādas vai audos;
- labdabīgas cistas;
- smagi pārejoši traucējumi galvas smadzenēs, piemēram, krampji, paaugstināts asinsspiediens, galvassāpes, nogurums, apjukums, aklums vai citi redzes traucējumi.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- sirdsdarbības traucējumi, kas ietver sirdslēkmi, stenokardiju;
- smags nervu iekaisums, kas var izraisīt paralīzi un apgrūtinātu elpošanu (Gijēna-Barē sindroms);
- pietvīkums;
- vēnu krāsas izmaiņas;
- muguras nerva iekaisums;
- ausu bojājumi, auss asiņošana;
- nepietiekama vairogdziedzera aktivitāte;
- *Budd–Chiari* sindroms (klīniskie simptomi, kuru cēlonis ir aknu vēnu nosprostojums);

- izmainīta vai patoloģiska zarnu darbība;
- asiņošana galvas smadzenēs;
- acu un ādas iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte);
- smagas alerģiskas reakcijas (anafilaktiskā šoka) pazīmes, kas var ietvert apgrūtinātu elpošanu, sāpes vai spiediena sajūtu krūtīs un/vai reiboni/samaņas zudumu, smagu ādas niezi vai virs ādas virsmas paceltus izsitumus, sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles pietūkumu, kas var izraisīt apgrūtinātu rīšanu, akūtu sirds un asinsrites vājumu;
- krūts slimības;
- maksts plīsumi;
- dzimumorgānu pietūkums;
- alkohola nepanesība;
- novājšēšana vai ķermeņa masas samazināšanās;
- pastiprināta ēstgriba;
- fistula;
- izsvīdums locītavās;
- cistas locītavu apvalkos (sinoviālas cistas);
- lūzumi;
- muskuļu šķiedru sadalīšanās, kas noved pie citām komplikācijām;
- aknu pietūkums, aknu asiņošana;
- nierēs vēzis;
- psoriāzei līdzīgs ādas stāvoklis;
- ādas vēzis;
- ādas bālums;
- plazmas šūnu (noteikts balto asins šūnu veids) vai trombocītu skaita pieaugums asinīs.
- asins recekļi mazajos asinsvados (trombotiska mikroangiopātija);
- patoloģiska reakcija uz asins pārliešanu;
- daļējs vai pilnīgs redzes zudums;
- samazināta dzimumtieksme;
- pastiprināta siekalu izdalīšanās;
- izvalbītas acis;
- jutīgums pret gaismu;
- strauja elpošana;
- sāpes taisnajā zarnā;
- žultsakmeņi;
- trūce;
- traumas;
- trausli vai vāji nagi;
- patoloģiski olbaltumu nogulsņējumi dzīvībai svarīgos orgānos;
- koma;
- zarnu čūlas.
- daudzu orgānu mazspēja;
- nāve.

Ja Bortezomib Accord kopā ar citām zālēm Jums tiek ievadīts mantijas šūnu limfomas ārstēšanai, Jums var rasties turpmāk norādītās nevēlamās blakusparādības.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- pneimonija;
- ēstgribas zudums;
- nerva bojājuma izraisīta ādas jutība, nejutība, durstīšanas vai dedzināšanas sajūta vai sāpes plaukstās vai pēdās;
- slikta dūša un vemšana;
- caureja;
- čūlas mutes dobumā;

- aizcietējums;
- muskuļu sāpes, kaulu sāpes;
- matu izkrišana un patoloģiska matu tekstūra;
- nogurums, vājums;
- drudzis.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- jostas roze jeb herpes vīrusa infekcija (lokalizēta, tai skaitā ap acīm, vai pa visu ķermeņa virsmu);
- herpes vīrusa infekcijas;
- baktēriju un vīrusu izraisītas infekcijas;
- elpceļu infekcijas, bronhīts, klepus ar atkrēpošanu, gripai līdzīga slimība;
- sēnīšu infekcijas;
- paaugstināta jutība (alerģiska reakcija);
- nespēja izstrādāt pietiekami daudz insulīna vai rezistence pret normālu insulīna līmeni;
- šķidruma aizture organismā;
- apgrūtināta iemigšana un miega traucējumi;
- samaņas zudums;
- izmainīts apziņas līmenis, apjukums;
- reibonis;
- paātrināta sirdsdarbība, paaugstināts asinsspiediens, svīšana;
- redzes traucējumi, neskaidra redze;
- sirds mazspēja, miokarda infarkts, sāpes krūškurvī, diskomforts krūškurvī, paātrināta vai palēnināta sirdsdarbība;
- paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens;
- pēkšņa asinsspiediena pazemināšanās pēc piecelšanās stāvus, kas var izraisīt ģīboni;
- aizdusa fiziskas slodzes laikā;
- klepus;
- žagas;
- džinkstēšana ausīs, ausu diskomforts;
- asiņošana no zarnām vai kuņģa;
- grēmas;
- sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās;
- apgrūtināta rīšana;
- kuņģa un zarnu infekcija vai iekaisums;
- sāpes vēderā;
- čūlas mutes dobumā vai uz lūpas;
- aknu darbības izmaiņas;
- ādas nieze;
- ādas apsārtums;
- izsitumi;
- muskuļu spazmas;
- urīnceļu infekcija;
- sāpes ekstremitātēs;
- ķermeņa tūska, arī acu rajonā un citās ķermeņa daļās;
- drebuļi;
- apsārtums un sāpes injekcijas vietā;
- slikta vispārējā pašsajūta;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- ķermeņa masas palielināšanās.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- hepatīts;
- smaga alerģiska reakcija (anafilaktiska reakcija), kas var izpausties ar apgrūtinātu elpošanu, sāpēm vai spiediena sajūtu krūškurvī un/vai reiboni/ģībšanas sajūtu, smagu ādas niezi vai

paceltiem izsitumiem uz ādas, sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles pietūkumu, kas var izraisīt rīšanas traucējumus, gļiboni;

- kustību traucējumi, paralīze, muskuļu raustīšanās;
- rotēšanas sajūta (vertigo);
- dzirdes zudums, kurlums;
- traucējumi, kas ietekmē plaušas un neļauj ķermenī nonākt pietiekamam daudzumam skābekļa. Daži no šādiem traucējumiem ietver apgrūtinātu elpošanu, aizdusu, aizdusu arī tad, ja nav fiziskas slodzes, elpošanu, kas kļūst sekla, apgrūtināta vai apstājas, sēkšanu;
- asins recekļi plaušās;
- dzeltena acu un ādas krāsa (dzelte);
- sacietējums plakstiņā (krusas grauds), sarkani un pietūkuši plakstiņi.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- asins recekļi mazajos asinsvados (trombotiska mikroangiopātija);
- smags nervu iekaisums, kas var izraisīt paralīzi un apgrūtinātu elpošanu (Gijēna-Barē sindroms).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja jebkāda no blakusparādībām kļūst nopietna, vai Jums rodas jebkādas blakusparādības, kas nav minētas šajā instrukcijā, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Bortezomib Accord

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona un kastītes pēc „EXP”.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C līdz 8 °C). Uzglabāt flakonu ārējā iepakojuma kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Atšķaidītais šķīdums

Atšķaidītā šķīduma 1 mg/ml koncentrācijas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta 24 stundas 20°C -25°C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa, atšķaidītais šķīdums jālieto uzreiz pēc sagatavošanas, izņemot gadījumus, kad atvēršana /atšķaidīšana neizraisa mikrobioloģiskās piesārņošanas risku. Ja tas netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

Bortezomib Accord ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Bortezomib Accord satur

- Aktīvā viela ir bortezomibs. Katrs flakons satur 1 ml vai 1,4 ml šķīduma injekcijām, kas satur 2,5 mg/ml bortezomiba (mannīta boronskābes estera veidā).
- citas sastāvdaļas ir mannīts (E421) un ūdens injekcijām.

Intravenozai lietošanai:

Pēc atšķaidīšanas 1 ml šķīduma intravenozai injekcijai satur 1 mg bortezomiba.

Subkutānai lietošanai:

1 ml šķīduma subkutānai injekcijai satur 2,5 mg bortezomība.

Bortezomib Accord ārējais izskats un iepakojums

Bortezomib Accord šķīdums injekcijām ir caurspīdīgs, bezkrāsains šķīdums.

Caurspīdīgs stikla flakons ar pelēku gumijas aizbāzni, alumīnija apvalku un oranžu vāciņu, un satur 1 ml šķīduma.

Caurspīdīgs stikla flakons ar pelēku gumijas aizbāzni, alumīnija apvalku un sarkanu vāciņu, un satur 1,4 ml šķīduma.

Iepakojumu lielumi

1 x 1 ml flakons

4 x 1 ml flakoni

1 x 1,4 ml flakons

4 x 1,4 ml flakoni

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona

s/n, Edifici Est 6^a planta

08039 Barcelona

Spānija

Ražotājs

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice

Polija

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200,

3526KV Utrecht,

Nīderlande

Lai saņemtu jebkādu informāciju par šīm zālēm, lūdzu, sazinieties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēcību.

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL /
NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Tηλ: +30 210 74 88 821

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <datums>

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Piezīme: Bortezomib Accord ir citotoksisks līdzeklis. Tāpēc, rīkojoties ar to un pagatavojot šķīdumu injekcijai, jāievēro piesardzība. Lai pasargātu ādu no saskares ar zālēm, ieteicams lietot cimdus un aizsargtērpu.

Grūtnieces nedrīkst rīkoties ar šīm zālēm.

RĪKOJOTIES AR BORTEZOMIB ACCORD, STINGRI JĀIEVĒRO ASEPTIKAS PRINCIPI, JO ŠIS ZĀLES NESATUR KONSERVANTU.

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml šķīdums injekcijām IR PAREDZĒTS SUBKUTĀNAI VAI INTRAVENOZAI LIETOŠANAI. Neievadiet to citādi. Intratekāla ievadīšana ir izraisījusi nāvi.

1. PAGATAVOŠANA INTRAVENOZAI INJEKCIJAI

- 1.1. 2,5 mg/1 ml flakona pagatavošana: pievienojiet 1,6 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām flakonam ar Bortezomib Accord.**
3,5 mg/1,4 ml flakona pagatavošana: pievienojiet 2,2 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām flakonam ar Bortezomib Accord.

Katrs flakons satur papildu 0,1 ml pārpildījumu. Līdz ar to katrs 1 ml un 1,4 ml flakons satur attiecīgi 2,75 mg un 3,75 mg bortezomiba.

Pagatavotā šķīduma koncentrācija būs 1 mg/ml. Šķīdums būs dzidrs, bezkrāsains..

- 1.2.** Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai šķīdums nav mainījis krāsu un vai tam nav piemaisījumu. Ja Jūs novērojat krāsas izmaiņas vai jebkādas piemaisījumus, šķīdums jāiznīcina. Pārliedzinieties, vai tiek lietota pareizā deva intravenozai ievadīšanai (1 mg/ml).

Atšķaidītais šķīdums nesatur konservantus un tas jāievada uzreiz pēc pagatavošanas. Tomēr ir pierādīts, ka atšķaidītā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pirms lietošanas saglabājas 24 stundas, uzglabājot 20°C-25°C temperatūrā. Kopējais uzglabāšanas laiks pirms ievadīšanas atšķaidītām zālēm nedrīkst pārsniegt 24 stundas. Ja atšķaidītais šķīdums netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs. Pagatavotās zāles nav nepieciešams pasargāt no gaismas.

2. INTRAVENOZĀS INJEKCIJAS IEVADĪŠANA

- 2.1.** Pēc atšķaidīšanas paņemiet aprēķinātajai devai atbilstošu daudzumu atšķaidītā šķīduma, pamatojoties uz pacienta ķermeņa virsmas laukumu.
- 2.2.** Pirms lietošanas pārliedzinieties par devu un koncentrāciju šļircē (pārbaudiet, vai šļirce ir marķēta ar norādi par intravenozu ievadīšanu).
- 2.3.** Ievadiet šķīdumu 3–5 sekundes ilgas intravenozas *bolus* injekcijas veidā caur katetru perifērā vai centrālā vēnā.
- 2.4.** Izskalojiet perifēro vai intravenozo katetru ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu.

3. PAGATAVOŠANA SUBKUTĀNAI INJEKCIJAI

- 3.1** Bortezomib Accord šķīdums injekcijām ir gatavs subkutānai ievadīšanai. Šķīduma koncentrācija ir 2,5 mg/ml. Šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains.
- 3.2.** Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai šķīdums nav mainījis krāsu un vai tam nav piemaisījumu. Ja Jūs novērojat krāsas izmaiņas vai jebkādas piemaisījumus, šķīdums jāiznīcina. Pārliedzinieties, vai tiek lietota pareizā deva subkutānai ievadīšanai (2,5 mg/ml).
- 3.3** Šīs zāles nesatur konservantus un tās jāievada uzreiz pēc nepieciešamā šķīduma daudzuma paņemšanas.

- 3.4 Pagatavošanās ievadīšanai laikā un pašas injekcijas laikā zāles nav nepieciešams pasargāt no gaismas.

4. SUBKUTĀNĀS INJEKCIJAS IEVADĪŠANA

- 4.1 Paņemiet aprēķinātajai devai atbilstošu daudzumu šķīduma, pamatojoties uz pacienta ķermeņa virsmas laukumu.
- 4.2 Pirms lietošanas pārliedzinieties par devu un koncentrāciju šļircē (pārbaudiet, vai šļirce ir marķēta ar norādi par subkutānu ievadīšanu).
- 4.3 Ievadiet šķīdumu subkutāni 45-90° leņķī.
- 4.4 Šķīdumu ievada subkutāni augšstilbā (labajā vai kreisajā) vai vēdera priekšējā sienā (labajā vai kreisajā pusē).
- 4.5 Sekojošajām injekcijām injekcijas vietas jāmaina.
- 4.6 Ja pēc bortezomiba subkutānas injicēšanas rodas lokālas reakcijas injekcijas vietā, ieteicams vai nu ievadīt mazāk koncentrētu bortezomiba šķīdumu (1 mg/ml 2,5 mg/ml vietā), vai pāriet uz intravenozu injicēšanu.

5. IZNĪCINĀŠANA

Flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai, pāri palikušais šķīdums jāiznīcina. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Bortezomib Accord 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai Bortezomib Accord 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai bortezomibum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Bortezomib Accord un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Bortezomib Accord lietošanas
3. Kā lietot Bortezomib Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Bortezomib Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Bortezomib Accord un kādam nolūkam tās lieto

Bortezomib Accord satur aktīvo vielu bortezomibu, tā saukto “proteasomu inhibitoru”. Proteasomām ir nozīmīga loma šūnu funkciju un augšanas kontroles procesā. Iejaucoties to darbībā, bortezomibs var iznīcināt vēža šūnas.

Bortezomib Accord lieto pacientiem, kas vecāki par 18 gadiem, multiplās mielomas (kaulu smadzeņu vēža) ārstēšanai:

- vienu pašu vai kopā ar tādām zālēm kā deksametazons vai pegilēts liposomālais doksorubicīns pacientiem, kuru slimība pasliktinās (progresē-), pēc vismaz vienas iepriekš saņemtas terapijas un kuriem asins cilmes šūnu transplantācija nav bijusi veiksmīga vai nav piemērota;
- kombinācijā ar tādām zālēm kā melfalāns un prednizons pacientiem, kuriem iepriekš šī slimība nav ārstēta un kuriem ķīmijterapija lielās devās ar asins cilmes šūnu transplantāciju nav piemērota;
- kombinācijā ar tādām zālēm kā deksametazons vai deksametazons kopā ar talidomīdu pacientiem, kuriem slimība iepriekš nav ārstēta, pirms saņemt lielas devas ķīmijterapiju un asins cilmes šūnu transplantāciju (indukcijas terapija).

Bortezomib Accord lieto mantijas šūnu limfomas (limfmezglu vēža veids) ārstēšanai kombinācijā ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu pacientiem no 18 gadu vecuma, kuru slimība iepriekš nav ārstēta un kuriem asinsrades cilmes šūnu transplantācija nav piemērota.

2. Kas Jums jāzina pirms Bortezomib Accord lietošanas

Nelietojiet Bortezomib Accord šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret bortezomibu, boru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums anamnēzē ir bijušas kādas smagas plaušu vai sirds slimības.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jums jāpastāsta ārstam, ja Jums ir:

- samazināts sarkano vai balto asins šūnu skaits;
- asinsreces traucējumi un/vai samazināts trombocītu skaits asinīs;
- caureja, aizcietējums, slikta dūša vai vemšana;
- iepriekš bijuši ģīboņi, reibonis vai apdullums;

- nieru darbības traucējumi;
- vidēji smagi līdz smagi aknu darbības traucējumi;
- iepriekš bijis nejutīgums, tirpas vai sāpes plaukstās vai pēdās (neuropātija);
- problēmas ar sirdi vai asinsspiedienu;
- elpas trūkums vai klepus;
- krampju lēkmes;
- herpes vīrusa infekcija (lokalizēta, tajā skaitā acu rajonā, vai izplatās pa visu ķermeni),
- audzēja sabrukšanas sindroma pazīmes, piemēram, muskuļu krampji, muskuļu vājums, apmulsums, redzes zudums vai redzes traucējumi un elpas trūkums;
- atmiņas zudums, apgrūtināta domāšana, apgrūtināta staigāšana vai redzes zudums. Tās var būt smagas galvas smadzeņu infekcijas pazīmes un ārsts var ierosināt veikt turpmākas pārbaudes un novērošanu.

Bortezomib Accord lietošanas laikā un pirms terapijas sākuma Jums būs jāveic regulāras asins analīzes, lai regulāri noteiktu Jūsu asins ainu.

Ja Jums ir mantijas šūnu limfoma un ir nozīmēts rituksimabs kombinācijā ar Bortezomib Accord, Jums jāpastāsta ārstam:

- ja Jūs domājat, ka tagad vai iepriekš Jums ir bijusi hepatīta infekcija. Dažos gadījumos pacientiem, kuriem ir bijis B hepatīts, hepatīta paasinājums var rasties atkārtoti, kas var būt letāls. Ja Jums iepriekš ir bijusi B hepatīta infekcija, ārsts rūpīgi pārbaudīs, vai Jums nav radušās aktīva B hepatīta pazīmes.

Pirms sākt lietot Bortezomib Accord, Jums jāizlasa visu kombinācijā ar Bortezomib Accord lietojamo zāļu lietošanas instrukcijas, lai iegūtu informāciju par šīm zālēm. Talidomīda lietošanas laikā īpaša uzmanība jāpievērš grūtniecības testu rezultātiem un, ja nepieciešams, arī grūtniecības nepieļaušanai (skatīt “Grūtniecība un barošana ar krūti”).

Bērni un pusaudži

Bortezomib Accord nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, jo nav zināms, kā šīs zāles viņus ietekmēs.

Citas zāles un Bortezomib Accord

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūs lietojat zāles, kas satur jebkuru no šīm aktīvajām vielām:

- ketokonazolu, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- ritonavīru, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai;
- rifampicīnu, antibiotiku, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- karbamazepīnu, fenitoīnu vai fenobarbitālu, ko lieto epilepsijas ārstēšanai;
- asinszāles (*Hypericum perforatum*) preparātus, ko lieto depresijas vai citu traucējumu ārstēšanai;
- perorālos pretdiabēta līdzekļus.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, Jūs nedrīkstat lietot Bortezomib Accord, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā un 8 mēnešus pēc tās pabeigšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Ja pirms ārstēšanas uzsākšanas vēlaties konservēt savas olšūnas, konsultējieties ar ārstu.

Bortezomib Accord lietošanas laikā vīrieši nedrīkst radīt bērnu, un viņiem ārstēšanas laikā un līdz 5 mēnešiem pēc tās pabeigšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Ja pirms ārstēšanas uzsākšanas vēlaties konservēt savu spermu, konsultējieties ar ārstu.

Bortezomib Accord lietošanas laikā nedrīkst barot bērnu ar krūti. Konsultējieties ar ārstu, kad pēc terapijas beigām ir droši atsākt bērna barošanu ar krūti.

Talidomīds izraisa iedzimtas anomālijas un augļa bojāeju. Ja Bortezomib Accord lieto kombinācijā ar talidomīdu, Jums jāievēro talidomīda grūtniecības nepieļaušanas programmas prasības (skatīt talidomīda lietošanas instrukciju).

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Bortezomib Accord var izraisīt nogurumu, reiboni, ģīboni vai neskaidru redzi. Ja Jums novērojamas šādas blakusparādības, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus; arī tad, ja nav šādu blakusparādību, Jums tomēr jābūt piesardzīgiem.

3. Kā lietot Bortezomib Accord

Ārsts noteiks Jums piemēroto Bortezomib Accord devu atbilstoši Jūsu augumam un ķermeņa masai (ķermeņa virsmas laukumam). Parastā Bortezomib Accord sākuma deva ir 1,3 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma divas reizes nedēļā.

Ārsts var mainīt devu un kopējo ārstēšanas ciklu skaitu atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz terapiju, ņemot vērā noteiktu blakusparādību rašanos un Jūsu blakusslimības (piemēram, aknu darbības traucējumus).

Progresējoša multiplā mieloma

Lietojot Bortezomib Accord vienu pašu, Jūs saņemsiet 4 Bortezomib Accord devas intravenozi vai subkutāni 1., 4., 8. un 11. dienā, kam sekos 10 dienu ilgs „miera periods” bez ārstēšanas. Šāds 21 dienas (3 nedēļu) periods ir viens ārstēšanas cikls. Jūs varat saņemt līdz pat 8 cikliem (24 nedēļas).

Bortezomib Accord Jums var nozīmēt arī kopā ar tādām zālēm kā pegilēts liposomālais doksorubicīns vai deksametazons.

Ja Bortezomib Accord lietos kopā ar pegilētu liposomālo doksorubicīnu, Jūs saņemsiet Bortezomib Accord intravenozi vai subkutāni 21 dienas ārstēšanas ciklā, un pegilēto liposomālo doksorubicīnu 30 mg/m² devā Bortezomib Accord 21 dienas ārstēšanas cikla 4. dienā intravenozas infūzijas veidā pēc Bortezomib Accord injekcijas.

Jūs varat saņemt līdz pat 8 cikliem (24 nedēļas).

Ja Bortezomib Accord lietos kopā ar deksametazonu, Jūs saņemsiet Bortezomib Accord intravenozi vai subkutāni 21 dienas ārstēšanas ciklā, un deksametazonu 20 mg devā iekšķīgi Bortezomib Accord 21 dienas ārstēšanas cikla 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. un 12. dienā.

Jūs varat saņemt līdz pat 8 cikliem (24 nedēļas).

Iepriekš neārstēta multiplā mieloma

Ja Jums iepriekš nav ārstēta multiplā mieloma un **Jūs neesat** piemērots asins cilmes šūnu transplantācijai, Jūs saņemsiet Bortezomib Accord kopā ar divām citām zālēm, proti, melfalānu un prednizonu.

Šajā gadījumā ārstēšanas cikla ilgums ir 42 dienas (6 nedēļas). Jūs saņemsiet 9 ciklus (54 nedēļas).

- 1. līdz 4. ciklā Bortezomib Accord ievadīs divas reizes nedēļā – 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. un 32. dienā.
- 5. līdz 9. ciklā Bortezomib Accord ievadīs vienu reizi nedēļā – 1., 8., 22. un 29. dienā.

Gan melfalāns (9 mg/m²), gan prednizolons (60 mg/m²) jālieto iekšķīgi, katra cikla pirmās nedēļas 1., 2., 3. un 4. dienā.

Ja Jums nebūs ārstēta multiplā mieloma un **Jūs esat** piemērots asiņu cilmes šūnu transplantācijai, Jūs saņemsiet kā indukcijas terapiju Bortezomib Accord intravenozi vai subkutāni kopā ar tādām zālēm kā deksametazons vai deksametazons un talidomīds.

Ja Bortezomib Accord lietos kopā ar deksametazonu, Jūs saņemsiet Bortezomib Accord intravenozi vai subkutāni 21 dienas ārstēšanas ciklā, un 40 mg lielas deksametazona devas iekšķīgi 21 dienu ilgā Bortezomib Accord lietošanas cikla 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. un 11. dienā.

Jūs saņemsiet 4 ciklus (12 nedēļas).

Ja Bortezomib Accord lieto kopā ar talidomīdu un deksametazonu, ārstēšanas cikls ilgst 28 dienas (četras nedēļas).

Deksametazonu lieto iekšķīgi 40 mg devā Bortezomib Accord 28 dienu ārstēšanas cikla 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. un 11. dienā, un talidomīdu lieto iekšķīgi katru dienu 50 mg devā līdz pirmā cikla 14. dienai, un, ja panesamība ir laba, talidomīda devu 15.–28. dienā palielina līdz 100 mg, pēc tam, sākot no otrā cikla, to var vēl palielināt līdz 200 mg dienā.

Jūs varat saņemt līdz 6 cikliem (24 nedēļas).

Iepriekš neārstēta mantijas šūnu limfoma

Ja iepriekš neesat saņēmis mantijas šūnu limfomas terapiju, Jums vēnā vai zem ādas tiks ievadīts Bortezomib Accord kopā ar citām zālēm – rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu. Bortezomib Accord tiks ievadīts vēnā vai zem ādas 1., 4., 8. un 11. dienā, un tam sekos 'atpūtas periods', kad zāles Jums netiks ievadītas. Terapijas cikla ilgums ir 21 diena (3 nedēļas). Jūs varat saņemt līdz 8 terapijas cikliem (24 nedēļas).

Katra Bortezomib Accord lietošanas 21 dienas cikla 1. dienā ar intravenozu infūziju Jums tiks ievadītas šādas zāles:

rituksimabs 375 mg/m², ciklofosfamīds 750 mg/m² un doksorubicīns 50 mg/m².

Prednizons tiks lietots iekšķīgi 100 mg/m² Bortezomib Accord terapijas cikla 1., 2., 3., 4. un 5. dienā.

Kā Bortezomib Accord tiks lietots

Šīs zāles ir paredzētas intravenozai vai subkutānai lietošanai. Bortezomib Accord ievadīs veselības aprūpes speciālists, kuram ir pieredze citotoksisku zāļu lietošanā.

Pirms lietošanas Bortezomib Accord pulveris ir jāizšķīdina. To izdarīs veselības aprūpes speciālists. Pagatavoto šķīdumu pēc tam injicē vēnā vai zem ādas. Injekcija vēnā tiek veikta ātri, 3 līdz 5 sekunžu laikā. Injekciju zem ādas izdara vai nu augšstilbos, vai vēdera priekšējā sienā.

Ja Jums ir ievadīts pārāk daudz Bortezomib Accord

Tā kā šīs zāles Jums ievada ārsts vai medmāsa, ir maz ticams, ka Jums ievadīs pārāk lielu daudzumu. Ja būs notikusi pārdozēšana, kas ir maz ticams, ārsts Jūs novēros, lai konstatētu, vai nerodas blakusparādības.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas no šīm blakusparādībām var būt nopietnas.

Ja Bortezomib Accord Jums tiek ievadīts multiplās mielomas vai mantijas šūnu limfomas ārstēšanai, nekavējoties informējiet ārstu, ja pamanāt kādu no šādiem simptomiem:

- muskuļu krampji vai muskuļu vājums;
- apmulsums, redzes zudums vai redzes traucējumi, aklums, krampju lēkmes, galvassāpes;
- elpas trūkums, pēdu pietūkums vai sirdsdarbības pārmaiņas, augsts asinsspiediens, nogurums, samaņas zudēšana;
- klepus un apgrūtināta elpošana vai spiediena sajūta krūškurvī.

Bortezomib Accord lietošana ļoti bieži var izraisīt samazinātu balto un sarkano asins šūnu un trombocītu skaitu asinīs. Tāpēc Bortezomib Accord lietošanas laikā un pirms terapijas sākuma Jums būs jāveic regulāras asins analīzes, lai noteiktu Jūsu asins ainu. Jums var būt samazināts:

- trombocītu skaits, kas var izraisīt lielāku noslieci uz asiņošanu vai uz asiņošanu bez redzama bojājuma (piemēram, zarnu, kuņģa, mutes un smaganu asiņošana, asiņošana smadzenēs vai arī asiņošana aknās);
- sarkano asins šūnu skaits, kas var izraisīt anēmiju ar tādiem simptomiem kā nogurums un bālums;
- balto asins šūnu skaits, kas var palielināt noslieci uz infekcijām vai gripai līdzīgu sindromu.

Ja Bortezomib Accord Jums tiek ievadīts multiplās mielomas ārstēšanai, Jums var rasties turpmāk norādītās nevēlamās blakusparādības.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- paaugstināta jutība, nejutīgums, tirpšanas vai dedzinoša sajūta ādā, vai sāpes plaukstās vai pēdās, ko izraisa nervu bojājums;
- samazināts sarkano un balto asins šūnu skaits;
- drudzis;
- slikta dūša vai vemšana, apetītes zudums;
- aizcietējums, ar vēdera uzpūšanos vai bez tās (tas var būt smags);
- caureja: šādā gadījumā ir svarīgi dzert vairāk ūdens nekā parasti. Jūsu ārsts var Jums nozīmēt citas zāles, lai kontrolētu caureju;
- nogurums (nespēks), vājums;
- muskuļu sāpes, kaulu sāpes.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- zems asinsspiediens, pēkšņa asinsspiediena pazemināšanās pieceloties, kas var izraisīt ģīboni;
- augsts asinsspiediens;
- pavājināta nieru darbība;
- galvassāpes;
- vispārēja slikta pašsajūta, sāpes, vertigo, apdullums, vājuma sajūta vai samaņas zudums;
- drebuļi;
- infekcijas, tostarp pneimonija, elpceļu infekcijas, bronhīts, sēnīšu infekcijas, klepus ar krēpām, gripai līdzīga saslimšana;
- herpes vīrusa infekcija (lokalizēta ap acīm vai izplatījusies pa visu ķermeni);
- sāpes krūtīs vai elpas trūkums slodzes laikā;
- dažāda veida izsitumi;
- ādas nieze, ādas pietūkums vai sausa āda;
- sejas pietvīkums vai plīsuši sīkie kapilāri;
- ādas apsārtums;
- dehidratācija;
- grēmas, gāzu uzkrāšanās, atraugas, sāpes vēderā, gāzes, asiņošana zarnās vai kuņģī;
- aknu darbības izmaiņas;
- mutes vai lūpu sāpīgums, sausuma sajūta mutē, mutes čūlas vai sāpes rīklē;
- samazināta ķermeņa masa, garšas sajūtas zudums;
- muskuļu krampji, muskuļu spazmas, muskuļu vājums, sāpes locekļos;
- neskaidra redze;
- acs virspusējā slāņa un plakstiņu iekšējās virsmas infekcija (konjunktivīts);
- deguna asiņošana;
- miega traucējumi, svīšana, nemiers, garastāvokļa pārmaiņas, nomākts garastāvoklis, nemiers vai satraukums, psihiskā stāvokļa izmaiņas, dezorientācija;
- ķermeņa tūska, arī acu rajonā un citās ķermeņa daļās.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- sirds mazspēja, sirdslēkme, sāpes krūtīs, diskomforta sajūta krūtīs, paātrināts vai palēnināts pulss;
- nieru mazspēja;
- vēnas iekaisums, trombi vēnās un plaušās;
- asins recēšanas traucējumi;
- nepietiekama cirkulācija;
- sirds apvalka iekaisums vai šķidruma uzkrāšanās ap sirdi;
- infekcijas, tostarp urīnceļu infekcijas, gripa, herpes vīrusa infekcijas, auss infekcija un celulīts.
- asiņainas fekālas, gļotādu, piemēram, mutes dobuma vai maksts, asiņošana;
- galvas smadzeņu asinsvadu traucējumi;

- paralīze, krampji, kritieni, kustību traucējumi, patoloģiskas, izmainītas vai pavājinātas maņas (jušana, dzirde, garša, oža), uzmanības traucējumi, trīce, muskuļu raustīšanās;
- artrīts, tajā skaitā roku pirkstu, kāju pirkstu un žokļa locītavu iekaisums;
- traucējumi, kas ietekmē plaušas, kavējot organisma pietiekamu apgādi ar skābekli. Daži no tiem ir, piemēram, apgrūtināta elpošana, elpas trūkums, elpas trūkums bez slodzes, elpošana, kas kļūst sekla, apgrūtināta vai apstājas, sēcoša elpošana;
- žagas, runas traucējumi;
- samazināta vai pastiprināta urīna veidošanās/izdale (nieru bojājuma rezultātā), sāpīga urinēšana vai asins/olbaltumvielu klātbūtne urīnā, šķidruma aizture;
- izmainīts apziņas līmenis, apmulsums, atmiņas traucējumi vai zudums;
- paaugstināta jutība;
- dzirdes zudums, kurlums vai troksnis ausīs, diskomforta sajūta ausīs;
- hormonālas izmaiņas, kas var ietekmēt sāļu un ūdens uzsūkšanos;
- pārmērīga vairogdziedzera aktivitāte;
- nespēja izstrādāt pietiekami daudz insulīna vai rezistence pret normālu insulīna līmeni;
- acu kairinājums vai iekaisums, pārlieku mitras acis, acu sāpes, sausas acis, acu infekcijas, sacietējums plakstiņā (krusas grauds), sarkani un pietūkuši plakstiņi, izdalījumi no acīm, redzes traucējumi, acu asiņošana;
- limfas dziedzeru pietūkums;
- locītavu vai muskuļu stīvums, smaguma sajūta, sāpes cirkšnī;
- matu izkrišana un patoloģiska matu tekstūra;
- alerģiskas reakcijas;
- apsārtums vai sāpes injekcijas vietā;
- sāpes mutē;
- mutes dobuma infekcijas vai iekaisums, čūlas mutes dobumā, barības vadā, kuņģī un zarnās, dažkārt saistītas ar sāpēm un asiņošanu, vājas zarnu kustības (tajā skaitā zarnu nosprostojums), diskomforta sajūta vēderā vai barības vada rajonā, apgrūtināta rīšana, vemšana ar asinīm;
- ādas infekcijas;
- bakteriālas un vīrusu infekcijas;
- zobu infekcija;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, žultsvada nosprostojums;
- dzimumorgānu sāpīgums, problēmas ar erekciju;
- ķermeņa masas palielināšanās;
- slāpes;
- hepatīts;
- traucējumi injekcijas vietā vai traucējumi, kas saistīti ar injicēšanas ierīci;
- ādas reakcijas un traucējumi (kas var būt smagi un dzīvībai bīstami), ādas čūlas;
- asinsizplūdumi, kritieni un traumas;
- iekaisums vai asinsizplūdums asinsvados, kas var izpausties kā nelieli sarkani vai purpurkrāsas punktiņi (parasti uz kājām) vai līdz pat lieliem zilumiem līdzīgiem plankumiem zem ādas vai audos;
- labdabīgas cistas;
- smagi atgriezeniski traucējumi galvas smadzenēs, piemēram, krampji, paaugstināts asinsspiediens, galvassāpes, nogurums, apjukums, aklums vai citi redzes traucējumi.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- sirdsdarbības traucējumi, kas ietver sirdslēkmi, stenokardiju;
- smags nervu iekaisums, kas var izraisīt paralīzi un apgrūtinātu elpošanu (Gijēna-Barē sindroms);
- pietvīkums;
- vēnu krāsas izmaiņas;
- muguras nerva iekaisums;
- ausu bojājumi, auss asiņošana;
- nepietiekama vairogdziedzera aktivitāte;
- *Budd–Chiari* sindroms (klīniskie simptomi, kuru cēlonis ir aknu vēnu nosprostojums);

- izmainīta vai patoloģiska zarnu darbība;
- asiņošana galvas smadzenēs;
- acu un ādas iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte);
- smagas alerģiskas reakcijas (anafilaktiskā šoka) pazīmes, kas var ietvert apgrūtinātu elpošanu, sāpes vai spiediena sajūtu krūtīs un/vai reiboni/samaņas zudumu, smagu ādas niezi vai virs ādas virsmas paceltus izsitumus, sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles pietūkumu, kas var izraisīt apgrūtinātu rīšanu, akūtu sirds un asinsrites vājumu;
- krūts dziedzeru slimības;
- maksts plīsumi;
- dzimumorgānu pietūkums;
- alkohola nepanesība;
- novājšēšana vai ķermeņa masas samazināšanās;
- pastiprināta ēstgriba;
- fistula;
- izsvīdums locītavās;
- cistas locītavu apvalkos (sinoviālas cistas);
- lūzumi;
- muskuļu šķiedru sadalīšanās, kas noved pie citām komplikācijām;
- aknu pietūkums, aknu asiņošana;
- nieru vēzis;
- psoriāzei līdzīgs ādas stāvoklis;
- ādas vēzis;
- ādas bālums;
- plazmas šūnu (noteikts balto asins šūnu veids) vai trombocītu skaita pieaugums asinīs;
- asins recekļi mazajos asinsvados (trombotiska mikroangiopātija);
- patoloģiska reakcija uz asins pārliešanu;
- daļējs vai pilnīgs redzes zudums;
- samazināta dzimumtieksme;
- pastiprināta siekalu izdalīšanās;
- izvalbītas acis;
- jutīgums pret gaismu;
- strauja elpošana;
- sāpes taisnajā zarnā;
- žultsakmeņi;
- trūce;
- traumas;
- trausli vai vāji nagi;
- patoloģiski olbaltumu nogulsņējumi dzīvībai svarīgos orgānos;
- koma;
- zarnu čūlas;
- daudzu orgānu mazspēja;
- nāve.

Ja Bortezomib Accord kopā ar citām zālēm Jums tiek ievadīts mantijas šūnu limfomas ārstēšanai, Jums var rasties turpmāk norādītās nevēlamās blakusparādības.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- pneimonija;
- ēstgribas zudums;
- nerva bojājuma izraisīta ādas jutība, nejutība, durstīšanas vai dedzināšanas sajūta vai sāpes plaukstās vai pēdās;
- slikta dūša un vemšana;
- caureja;
- čūlas mutes dobumā;

- aizcietējums;
- muskuļu sāpes, kaulu sāpes;
- matu izkrišana un patoloģiska matu tekstūra;
- nogurums, vājums;
- drudzis.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- jostas roze jeb herpes vīrusa infekcija (lokalizēta, tai skaitā ap acīm, vai pa visu ķermeņa virsmu);
- herpes vīrusa infekcijas;
- baktēriju un vīrusu izraisītas infekcijas;
- elpceļu infekcijas, bronhīts, klepus ar atkrēpošanu, gripai līdzīga slimība;
- sēnīšu infekcijas;
- paaugstināta jutība (alerģiska reakcija);
- nespēja izstrādāt pietiekami daudz insulīna vai rezistence pret normālu insulīna līmeni;
- šķidruma aizture organismā;
- apgrūtināta iemigšana un miega traucējumi;
- samaņas zudums;
- izmainīts apziņas līmenis, apjukums;
- reibonis;
- paātrināta sirdsdarbība, paaugstināts asinsspiediens, svīšana;
- redzes traucējumi, neskaidra redze;
- sirds mazspēja, miokarda infarkts, sāpes krūškurvī, diskomforts krūškurvī, paātrināta vai palēnināta sirdsdarbība;
- paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens;
- pēkšņa asinsspiediena pazemināšanās pēc piecelšanās stāvus, kas var izraisīt ģīboni;
- aizdusa fiziskas slodzes laikā;
- klepus;
- žagas;
- džinkstēšana ausīs, ausu diskomforts;
- asiņošana no zarnām vai kuņģa;
- grēmas;
- sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās;
- apgrūtināta rīšana;
- kuņģa un zarnu infekcija vai iekaisums;
- sāpes vēderā;
- čūlas mutes dobumā vai uz lūpas;
- aknu darbības izmaiņas;
- ādas nieze;
- ādas apsārtums;
- izsitumi;
- muskuļu spazmas;
- urīnceļu infekcija;
- sāpes ekstremitātēs;
- ķermeņa tūska, arī acu rajonā un citās ķermeņa daļās;
- drebuļi;
- apsārtums un sāpes injekcijas vietā;
- slikta vispārējā pašsajūta;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- ķermeņa masas palielināšanās.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- hepatīts;
- smaga alerģiska reakcija (anafilaktiska reakcija), kas var izpausties ar apgrūtinātu elpošanu, sāpēm vai spiediena sajūtu krūškurvī un/vai reiboni/ģībšanas sajūtu, smagu ādas niezi vai

paceltiem izsitumiem uz ādas, sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles pietūkumu, kas var izraisīt rīšanas traucējumus, ģīboni;

- kustību traucējumi, paralīze, muskuļu raustīšanās;
- rotēšanas sajūta (vertigo);
- dzirdes zudums, kurlums;
- traucējumi, kas ietekmē plaušas un neļauj ķermenī nonākt pietiekamam daudzumam skābekļa. Daži no šādiem traucējumiem ietver apgrūtinātu elpošanu, aizdusu, aizdusu arī tad, ja nav fiziskas slodzes, elpošanu, kas kļūst sekla, apgrūtināta vai apstājas, sēkšanu;
- asins recekļi plaušās;
- dzeltena acu un ādas krāsa (dzelte);
- sacietējums plakstiņā (krusas grauds), sarkani un pietūkuši plakstiņi;

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- asins recekļi mazajos asinsvados (trombotiska mikroangiopātija);
- smags nervu iekaisums, kas var izraisīt paralīzi un apgrūtinātu elpošanu (Gijēna-Barē sindroms).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja jebkāda no blakusparādībām kļūst nopietna, vai Jums rodas jebkādas blakusparādības, kas nav minētas šajā instrukcijā, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Bortezomib Accord

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona un kastītes pēc „EXP”.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojuma kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Intravenozā lietošana:

pagatavotais šķīdums ir stabils 3 dienas 20°C -25°C temperatūrā, uzglabājot to oriģinālā flakonā un/vai šļircē. No mikrobioloģiskā viedokļa, zāles jālieto uzreiz pēc sagatavošanas, izņemot gadījumus, kad atvēršana/pagatavošana/atšķaidīšana neizraisa mikrobioloģiskās piesārņošanas risku. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

Subkutānā lietošana:

pagatavotais šķīdums ir stabils 8 stundas 20°C -25°C temperatūrā, uzglabājot to oriģinālā flakonā un/vai šļircē. No mikrobioloģiskā viedokļa, zāles jālieto uzreiz pēc sagatavošanas, izņemot gadījumus, kad atvēršana/pagatavošana/atšķaidīšana neizraisa mikrobioloģiskās piesārņošanas risku. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

Bortezomib Accord ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Bortezomib Accord satur

Aktīvā viela ir bortezomibs.

Bortezomib Accord 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur 1 mg bortezomiba (mannīta boronskābes estera veidā).

Bortezomib Accord 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur 3,5 mg bortezomiba (mannīta boronskābes estera veidā).

Pagatavošana intravenozai lietošanai:

Pēc pagatavošanas 1 ml šķīduma intravenozai injekcijai satur 1 mg bortezomiba.

Pagatavošana subkutānai lietošanai:

Pēc pagatavošanas 1 ml šķīduma subkutānai injekcijai satur 2,5 mg bortezomiba.

Cita sastāvdaļa ir mannīts (E421).

Bortezomib Accord ārējais izskats un iepakojums

Bortezomib Accord pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai balta līdz gandrīz balta masa vai pulveris.

Bortezomib Accord 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katra kastīte ar Bortezomib Accord 1 mg pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai satur 6 ml stikla flakonu ar pelēku hlorbutilgumijas aizbāzni, alumīnija apvalku un zilu vāciņu, un satur 1 mg bortezomiba.

Bortezomib Accord 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katra kastīte ar Bortezomib Accord 3,5 mg pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai satur 10 ml stikla flakonu ar pelēku hlorbutilgumijas aizbāzni, alumīnija apvalku un sarkanu vāciņu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice
Polija

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nīderlande

Lai saņemtu jebkādu informāciju par šīm zālēm, lūdzu, sazinieties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL /
NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <datums>

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

1. PAGATAVOŠANA INTRAVENOZAS INJEKCIJAS VEIKŠANAI

Piezīme: Bortezomib Accord ir citotoksisks līdzeklis. Tāpēc, rīkojoties ar to un pagatavojot šķīdumu injekcijai, jāievēro piesardzība. Lai pasargātu ādu no saskares ar zālēm, ieteicams lietot cimdus un aizsargtērpu.

RĪKOJOTIES AR BORTEZOMIB ACCORD, STINGRI JĀIEVĒRO ASEPTIKAS PRINCIPI, JO ŠIS ZĀLES NESATUR KONSERVANTU.

- 1.1. **1 mg flakona sagatavošana lietošanai:** flakonam ar Bortezomib Accord pulveri, izmantojot atbilstoša lieluma šļirci un nenoņemot flakona aizbāzni, **uzmanīgi pievienojiet 1 ml** sterila 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām. Liofilizētais pulveris izšķīst mazāk nekā 2 minūšu laikā.

3,5 mg flakona sagatavošana lietošanai: flakonam ar Bortezomib Accord pulveri, izmantojot atbilstoša lieluma šļirci un nenoņemot flakona aizbāzni, **uzmanīgi pievienojiet 3,5 ml** sterila 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām. Liofilizētais pulveris izšķīst mazāk nekā 2 minūšu laikā.

Pagatavotā šķīduma koncentrācija būs 1 mg/ml. Šķīdums būs dzidrs un bezkrāsains, ar galīgo pH 4 – 7. Nav nepieciešams pārbaudīt šķīduma pH līmeni.

- 1.2. Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai šķīdums nav mainījis krāsu un vai tam nav piemaisījumu. Ja Jūs novērojat krāsas izmaiņas vai jebkādu piemaisījumu, šķīdums jāiznīcina. Pārliecinieties, vai tiek lietota pareizā deva **intravenozai ievadīšanai** (1 mg/ml).
- 1.3. Pagatavots šķīdums nesatur konservantus un tas jāievada uzreiz pēc pagatavošanas. Tomēr ir pierādīts, ka ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pirms lietošanas saglabājas 3 dienas, uzglabājot oriģinālā flakonā un/vai šļircē 20°C-25°C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa, zāles jālieto uzreiz pēc sagatavošanas, izņemot gadījumus, kad atvēršana/pagatavošana/atšķaidīšana neizraisa mikrobioloģiskās piesārņošanas risku. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

Pagatavotās zāles nav nepieciešams sargāt no gaismas.

2. IEVADĪŠANA

- Pēc izšķīšanas paņemiet aprēķinātajai devai atbilstošu daudzumu pagatavotā šķīduma, pamatojoties uz pacienta ķermeņa virsmas laukumu.
- Pirms lietošanas pārliecinieties par devu un koncentrāciju šļircē (pārbaudiet, vai šļirce ir marķēta ar norādi par intravenozu ievadīšanu).
- Ievadiet šķīdumu 3–5 sekundes ilgas intravenozas *bolus* injekcijas veidā caur katetru perifērā vai centrālā vēnā.
- Izskalojiet perifēro vai intravenozo katetru ar sterilu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu.

Bortezomib Accord 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai ir paredzēts TIKAI INTRAVENOZAI LIETOŠANAI, Bortezomib Accord 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai IR PAREDZĒTS SUBKUTĀNAI VAI INTRAVENOZAI LIETOŠANAI. Neievadiet to citādi. Intratekālas lietošanas rezultātā ir iestājusies nāve.

3. IZNĪCINĀŠANA

Flakons paredzēts vienreizējai lietošanai, pāri palikušais šķīdums jāiznīcina.
Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Tikai 3,5 mg flakona saturu var ievadīt subkutāni, kā aprakstīts tālāk.

1. PAGATAVOŠANA SUBKUTĀNAS INJEKCIJAS VEIKŠANAI

Piezīme: Bortezomib Accord ir citotoksisks līdzeklis. Tāpēc, rīkojoties ar to un pagatavojot šķīdumu injekcijai, jāievēro piesardzība. Lai pasargātu ādu no saskares ar zālēm, ieteicams lietot cimdus un aizsargtērpu.

RĪKOJOTIES AR BORTEZOMIB ACCORD, STINGRI JĀIEVĒRO ASEPTIKAS PRINCIPI, JO ŠIS ZĀLES NESATUR KONSERVANTU.

- 1.1. **3,5 mg flakona sagatavošana lietošanai:** flakonam ar Bortezomib Accord pulveri, izmantojot atbilstoša lieluma šļirci un nenoņemot flakona aizbāzni, **uzmanīgi pievienojiet 1,4 ml** sterila 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām. Liofilizētais pulveris izšķīst mazāk nekā 2 minūšu laikā.

Pagatavotā šķīduma koncentrācija būs 2,5 mg/ml. Šķīdums būs dzidrs un bezkrāsains, ar galīgo pH 4 – 7. Nav nepieciešams pārbaudīt šķīduma pH līmeni.

- 1.2. Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai šķīdums nav mainījis krāsu un vai tam nav piemaisījumu. Ja Jūs novērojat krāsas izmaiņas vai jebkādas piemaisījumus, šķīdums jāiznīcina. Pārlicinieties, vai tiek lietota pareizā deva **subkutānai ievadīšanai** (2,5 mg/ml).
- 1.3. Pagatavots šķīdums nesatur konservantus un tas jāievada uzreiz pēc pagatavošanas. Tomēr ir pierādīts, ka ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pirms lietošanas saglabājas 8 stundas, uzglabājot oriģinālā flakonā un/vai šļircē 20°C-25°C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa, zāles jālieto uzreiz pēc sagatavošanas, izņemot gadījumus, kad atvēršana/pagatavošana/atšķaidīšana neizraisa mikrobioloģiskās piesārņošanas risku. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

Pagatavotās zāles nav nepieciešams sargāt no gaismas.

2. IEVADĪŠANA

- Pēc izšķīšanas paņemiet aprēķinātajai devai atbilstošu daudzumu pagatavotā šķīduma, pamatojoties uz pacienta ķermeņa virsmas laukumu.
- Pirms lietošanas pārlicinieties par devu un koncentrāciju šļircē (pārbaudiet, vai šļirce ir marķēta ar norādi par subkutānu ievadīšanu).
- Ievadiet šķīdumu subkutāni 45-90° leņķī.
- Pagatavoto šķīdumu ievada subkutāni augšstilbā (labajā vai kreisajā) vai vēdera priekšējā sienā (labajā vai kreisajā pusē).
- Sekojošajām injekcijām injekcijas vietas jāmaina.
- Ja pēc Bortezomib Accord subkutānas injicēšanas rodas lokālas reakcijas injekcijas vietā, ieteicams vai nu ievadīt mazāk koncentrētu Bortezomib Accord šķīdumu (1 mg/ml 2,5 mg/ml vietā), vai pāriet uz intravenozu injicēšanu.

Bortezomib Accord 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai IR PAREDZĒTS SUBKUTĀNAI VAI INTRAVENOZAI LIETOŠANAI. Neievadiet to citādi. Intratekālas lietošanas rezultātā ir iestājusies nāve.

3. IZNĪCINĀŠANA

Flakons paredzēts vienreizējai lietošanai, pāri palikušais šķīdums jāiznīcina. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.