

Zāles vairs nav reģistrētas

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bortezomib Hospira 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Bortezomib Hospira 2,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Bortezomib Hospira 3 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Bortezomib Hospira 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Bortezomib Hospira 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

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

Bortezomib Hospira 2,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs pulvera flakons satur 2,5 mg bortezomiba (mannīta boronskābes estera veidā) (*Bortezomibum*).

Bortezomib Hospira 3 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

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

Bortezomib Hospira 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs pulvera 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 pelēkbalta masa vai pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Bortezomib Hospira monoterapijā vai kombinācijā ar pegilētu liposomālo doksorubicīnu vai deksametazonu ir indicēts 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 Hospira 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 Hospira 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 Hospira 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

Ārstēšana ar Bortezomib Hospira jāuzsāk ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze vēža pacientu ārstēšanā, savukārt ievadīt Bortezomib Hospira drīkst tikai veselības aprūpes speciālists ar pieredzi ķīmijterapijas zāļu lietošanā. Bortezomib Hospira izšķīdināšanu drīkst veikt tikai veselības aprūpes speciālists (skatīt 6.6. apakšpunktu).

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

Monoterapija

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

Devas pielāgošana terapijas laikā un atsākot terapiju monoterapijas gadījumā

Ārstēšana ar Bortezomib Hospira 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 Bortezomib Hospira var atsākt, samazinot devu par 25% (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, lietojot mazāko devu, jāapsver Bortezomib Hospira lietošanas izbeigšana, ja vien ārstēšanas ieguvums acīmredzami nepārsniedz risku.

Neiropātiskas sāpes un/vai perifēriskā neiropātija

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

1. tabula. Ieteicamā* devas pielāgošana ar bortezomibu saistītas 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 Hospira devu līdz 1,0 mg/m ² vai mainīt Bortezomib Hospira terapijas shēmu uz 1,3 mg/m ² vienu reizi nedēļā
2. pakāpe ar sāpēm vai 3. pakāpe (smagi simptomi; ierobežo ar pašaprūpi saistītās IA***)	Pārtraukt Bortezomib Hospira terapiju līdz toksicitātes simptomu izzušanai. Kad toksicitāte izzūd, atsākt Bortezomib Hospira terapiju un samazināt devu līdz 0,7 mg/m ² vienu reizi nedēļā.
4. pakāpe (dzīvībai bīstamas sekas; indicēta steidzama iejaukšanās) un/vai smaga veģetatīva neiropātija	Pārtraukt Bortezomib Hospira terapiju

- * Pamatojas uz devas pielāgošanu multiplās mielomas II un III fāzes pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzi. Dalījums pakāpēs pamatojas uz *NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0*.
- ** Svarīgākās IA: attiecas uz ēst gatavošanu, pārtikas vai apģērba iegādi, tārņu lietošanu, naudas līdzekļu pārvaldīšanu u.c.
- *** Ar pašaprūpi saistītās IA: attiecas uz mazgāšanos, apģērbšanos un noģērbšanos, patstāvīgu ēšanu, tualetes lietošanu, zāļu lietošanu un patstāvīgas pārvietošanās spēju.

Kombinētā terapija ar pegilētu liposomālo doksorubicīnu

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

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

Var lietot līdz 8 šādas kombinētās terapijas cikliem, kamēr vien pacientam nav slimības progresēšanas, un ārstēšana ir panesama. Pacientiem, kuriem tiek panākta pilnīga atbildes reakcija, ārstēšanu var turpināt vismaz 2 ciklus pēc pirmā pierādījuma par pilnīgu atbildes reakciju, pat ja tādā gadījumā nepieciešami vairāk nekā 8 cikli. Pacientiem, kuriem pēc 8 cikliem turpinās paraproteīna koncentrācijas pazemināšanās, arī var turpināt terapiju, kamēr vien ārstēšana ir panesama un saglabājas atbildes reakcija.

Papildu informāciju par pegilētu liposomālo doksorubicīnu skatīt attiecīgajā zāļu aprakstā.

Kombinācija ar deksametazonu

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

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

Pacientiem, kuriem pēc 4 šādas kombinētās terapijas 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 Hospira devas pielāgošanu kombinētās terapijas gadījumā lūdzam skatīt iepriekš, sadaļā par monoterapiju sniegtajās norādēs par devas pielāgošanu.

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

Kombinēta terapija ar melfalānu un prednizonu

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

Melfalāns un prednizons jālieto iekšķīgi katra Bortezomib Hospira terapijas cikla pirmās nedēļas 1., 2., 3., un 4. dienā.

Nepieciešami deviņi šādas kombinētās terapijas cikli.

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

Bortezomib Hospira divas reizes nedēļā (1.–4. cikls)												
Nedēļa	1				2		3	4		5		6
B (1,3 mg/m ²)	1. die na	--	--	4. dien a	8. dien a	11. diena	Miera periods	22. diena	25. diena	29. diena	32. diena	Miera periods
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	1. die na	2. dien a	3. dien a	4. dien a	--	--	Miera periods	--	--	--	--	Miera periods
Bortezomib Hospira vienu reizi nedēļā (5.–9. cikls)												
Nedēļa		1			2		3	4		5	6	
B (1,3 mg/m ²)	1. dien a	--	--	--	8. diena		Miera periods	22. diena		29. diena	Miera periods	
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	1. dien a	2. dien a	3. dien a	4. dien a	--		Miera periods	--		--	Miera periods	

B= bortezomibs; M= melfalāns, P= prednizons.

Devas 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 Hospira 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 ANS $\leq 0,75 \times 10^9/l$ Bortezomib Hospira ievadīšanas dienā (izņemot 1. dienā)	Bortezomib Hospira terapija jāpārtrauc
ja vairākas Bortezomib Hospira devas ciklā ir izlaistas (≥ 3 devas, ievadot divas reizes nedēļā, vai ≥ 2 devas, ievadot vienu reizi nedēļā)	Bortezomib Hospira deva jāsamazina par 1 devas līmeni (no 1,3 mg/m ² līdz 1 mg/m ² vai no 1 mg/m ² līdz 0,7 mg/m ²)
<i>Nehematoloģiskas toksicitātes pakāpe ≥ 3</i>	Bortezomib Hospira terapiju pārtrauc, līdz toksicitātes simptomi atgriežas līdz 1. pakāpei vai sākuma stāvoklim. Pēc tam Bortezomib Hospira lietošanu var atsākt ar vienu līmeni mazāku devu (no 1,3 mg/m ² līdz 1 mg/m ² vai no 1 mg/m ² līdz 0,7 mg/m ²). Ar Bortezomib Hospira lietošanu saistītu neiropatisku sāpju un/vai perifēriskas neiropatijas gadījumā Bortezomib Hospira lietošanu pārtrauc un/vai maina devu, kā norādīts 1. tabulā

Papildu informāciju par melfalānu un prednizonu skatīt attiecīgajā zāļu aprakstā.

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

Kombinēta terapija ar deksametazonu

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

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

Nepieciešami četri šādi kombinētās terapijas cikli.

Kombinēta terapija ar deksametazonu un talidomīdu

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

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

Talidomīdu lieto iekšķīgi 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 terapijas cikli. Pacienti ar vismaz daļēju atbildes reakciju ieteicams saņemt 2 papildu ciklus.

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

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

B= bortezomibs; Dx= deksametazons; T= talidomīds.

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

b Līdz sešiem cikliem var nozīmēt pacientiem, kuriem pēc četriem cikliem bijusi vismaz daļēja atbildes reakcija.

Devas pielāgošana pacientiem, kuri ir piemēroti transplantācijai

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

Turklāt, lietojot Bortezomib Hospira kombinācijā ar citām ķīmijterapijas zālēm, toksicitātes gadījumā jāapsver atbilstoša šo zāļu devas samazināšana saskaņā ar ieteikumiem zāļu aprakstā.

Devas pacientiem ar iepriekš neārstētu mantijas šūnu limfomu (MŠL)

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

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

Katra Bortezomib Hospira 3 nedēļu cikla 1. dienā intravenozas infūzijas veidā jāievada šādas zāles: rituksimabs 375 mg/m², ciklofosfamīds 750 mg/m² un doksorubicīns 50 mg/m².

Prednizonu lieto iekšķīgi 100 mg/m² katra Bortezomib Hospira terapijas cikla 1., 2., 3., 4. un 5. dienā.

Devas pielāgošana terapijas laikā pacientiem ar iepriekš neārstētu mantijas šūnu limfomu

Pirms nākamā terapijas cikla uzsākšanas:

- trombocītu skaitam jābūt $\geq 100\,000$ šūnas/ μl , bet absolūtajam neitrofilo leukocītu skaitam (ANS) jābūt ≥ 1500 šūnas/ μl ;
- pacientiem ar infiltrāciju kaulu smadzenēs vai liesas sekvestrāciju trombocītu skaitam jābūt $\geq 75\,000$ šūnas/ μl ;
- hemoglobīna līmenim jābūt ≥ 8 g/dl;
- nehematoloģiskai toksicitātei jāsamazinās līdz 1. pakāpei vai sākuma stāvoklim.

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

Hematoloģiskas toksicitātes gadījumā var ievadīt granulocītu koloniju stimulējošos faktorus atbilstoši vietējai standartai praksei. Ja atkārtoti aizkavējas ciklu ievadīšana, jāapsver profilaktiska granulocītu koloniju stimulējošo faktoru lietošana. Trombocitopēnijas ārstēšanai 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 neitropēnija ar drudzi, 4. pakāpes neitropēnija, kas ilgst vairāk nekā 7 dienas, trombocītu skaits ir $< 10\,000$ šūnas/ μl	Bortezomib Hospira 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 Hospira ievadīšanas atlikšanas toksicitāte nesamazinās līdz iepriekš norādītajai pakāpei, Bortezomib Hospira lietošana jāpārtrauc pavisam. • Ja toksicitāte samazinās, t. i., pacienta ANS ir ≥ 750 šūnas/ μl un trombocītu skaits ir $\geq 25\,000$ šūnas/ μl , Bortezomib Hospira ievadīšanu var atsākt devā, kas samazināta par vienu devas līmeni (no $1,3\text{ mg/m}^2$ līdz 1 mg/m^2 vai no 1 mg/m^2 līdz $0,7\text{ mg/m}^2$).
• Ja Bortezomib Hospira ievadīšanas dienā (kas nav cikla 1. diena) trombocītu skaits ir $< 25\,000$ šūnas/ μl vai ANS ir < 750 šūnas/ μl	Bortezomib Hospira terapija ir jāatliek
≥ 3 . pakāpes nehematoloģiska toksicitāte, ko uzskata par saistītu ar Bortezomib Hospira	Bortezomib Hospira terapija jāatliek, līdz toksicitātes simptomi ir samazinājušies līdz 2. vai mazākai pakāpei. Tad Bortezomib Hospira ievadīšanu var atsākt devā, kas samazināta par vienu devas līmeni (no $1,3\text{ mg/m}^2$ līdz 1 mg/m^2 vai no 1 mg/m^2 līdz $0,7\text{ mg/m}^2$). Ar Bortezomib Hospira saistītu neiropātisku sāpju un/vai perifēriskas neiropātijas gadījumā, Bortezomib Hospira ievadīšana jāatliek un/vai tā deva jāmaina, kā norādīts 1. tabulā.

Turklāt gadījumos, kad Bortezomib Hospira lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, toksicitātes gadījumā jāapsver atbilstoša šo zāļu devas samazināšana atbilstoši šo 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 bortezomība 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, kuri saņēma bortezomību, bija attiecīgi 65-74 gadi un ≥ 75 gadi. 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem bija sliktāka abu shēmu – BR-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 Hospira 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 Hospira sākuma devas pielāgošana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem

Aknu darbības traucējumu smaguma pakāpe*	Bilirubīna līmenis	SGOT (ASAT) līmenis	Sākuma devas pielāgošana
Viegli traucējumi	$\leq 1,0 \times \text{NAR}$	$> \text{NAR}$	Nav nepieciešama
	$> 1,0 \times -1,5 \times \text{NAR}$	Jebkāds	Nav nepieciešama
Vidēji smagi traucējumi	$> 1,5 \times -3 \times \text{NAR}$	Jebkāds	Samazināt Bortezomib Hospira 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, ņemot vērā zāļu panesamību.
Smagi traucējumi	$> 3 \times \text{NAR}$	Jebkāds	

Saīsinājumi: SGOT= seruma glutāmatoksalacetiltransamināze; ASAT = aspartāta aminotransferāze; NAR = normas augšējā robeža.

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

Nieru darbības traucējumi

Bortezomība farmakokinētika pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss [KrKl] $> 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) netiek ietekmēta, tādēļ šiem pacientiem deva nav jāpielāgo. Nav zināms, vai pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kuriem netiek veikta dialīze (KrKl $< 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), tiek ietekmēta bortezomība farmakokinētika. Tā kā dialīze var samazināt bortezomība koncentrāciju, Bortezomib Hospira jāievada pēc dialīzes procedūras (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Bortezomība 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 Hospira ir pieejams intravenozai vai subkutānai ievadīšanai.

Bortezomib Hospira nedrīkst ievadīt citādi. Intratekāla ievadīšana ir izraisījusi nāvi.

Intravenoza injekcija

Bortezomib Hospira pagatavoto šķīdumu ievada 3–5 sekunžu ilgas intravenozas bolus injekcijas veidā caur perifēro vai centrālo katetru, ko pēc tam izskalo ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām. Starp secīgām Bortezomib Hospira devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

Subkutāna injekcija

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

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

Norādījumus par zāļu sagatavošanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

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 Hospira lieto kombinācijā ar citām zālēm, citas kontrindikācijas skatīt attiecīgajos zāļu aprakstos.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja Bortezomib Hospira lieto kombinācijā ar citām zālēm, pirms Bortezomib Hospira lietošanas uzsākšanas ir jāiepazīstas ar attiecīgajiem zāļu aprakstiem. Lietojot talidomīdu, īpaša uzmanība jāpievērš grūtniecības testu rezultātiem un nepieciešams ievērot grūtniecības nepieļaušanas prasības (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Intratekāla lietošana

Ir bijuši gadījumi, kad bortezomība nejauša intratekāla lietošana ir beigusies ar letālu iznākumu. Bortezomib Hospira ir paredzēts intravenozai vai subkutānai lietošanai. Bortezomib Hospira nedrīkst lietot intratekāli.

Kuņģa un zarnu trakta toksicitāte

Bortezomība terapijas laikā ļoti bieži novēro kuņģa un 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 ir saistīta ar hematoloģisko toksicitāti (trombocitopēniju, neitropēniju un anēmiju). Pētījumos pacientiem ar recidivējošu 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 (BR-CAP), viena no biežākajām hematoloģiskajām toksicitātēm bija pārejoša trombocitopēnija. Vismazākais trombocītu skaits bija katra bortezomiba terapijas 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, kad sākotnējais trombocītu skaits < 75 000/μl, 90% no 21 pacienta trombocītu skaits pētījuma laikā bija ≤ 25 000/μl, tajā skaitā 14% < 10 000/μl; turpretī gadījumos, kad sākotnējais trombocītu skaits > 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 (BR-CAP) ≥ 3. pakāpes trombocitopēnijas sastopamība bija lielāka nekā bortezomibu nesaturošās shēmas grupā (rituksimabs, ciklofosfamīds, doksorubicīns, vinkristīns un prednizons [R-CHOP]) (attiecīgi 56,7%, salīdzinot ar 5,8%). Abās terapijas grupās bija līdzīga jebkādas pakāpes asiņošanas epizožu kopējā sastopamība (6,3% BR-CAP grupā un 5,0% R-CHOP grupā) un vismaz 3. pakāpes asiņošanas epizožu sastopamība (BR-CAP: 4 pacientiem [1,7%]; R-CHOP: 3 pacientiem [1,2%]). BR-CAP grupā trombocītu masas transfūzija tika veikta 22,5% pacientu, bet R-CHOP grupā – 2,9% pacientu.

Saistībā ar bortezomiba terapiju ir ziņots par kuņģa un zarnu trakta asiņošanu un intracerebrālu asiņošanu. Tāpēc trombocītu skaits jānosaka pirms katras Bortezomib Hospira devas. Terapija ar Bortezomib Hospira jāpārtrauc, ja trombocītu skaits ir mazāks par 25 000/μl, vai, lietojot kombinācijā ar melfalānu un prednizonu, ja trombocītu skaits ir ≤ 30 000/μl (skatīt 4.2. apakšpunktu). Rūpīgi jāizvērtē no terapijas sagaidāmā ieguvuma un iespējamā riska attiecība, it īpaši vidēji smagas un smagas trombocitopēnijas un asiņošanas riska faktoru gadījumā.

Bortezomib Hospira terapijas laikā regulāri jānosaka pilna asinsaina 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 terapijas ciklu starplaikā bija atgriezeniska, un nebija pierādījumu par kumulatīvu neitropēniju. Vismazākais neitrofilo leukocītu skaits bija katra bortezomiba terapijas cikla 11. dienā, un parasti līdz nākamajam ciklam to skaits atjaunojās līdz sākotnējam skaitam. LYM-3002 pētījumā koloniju stimulējošo faktoru balstterapiju nozīmēja 78% pacientu BR-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 jāsāc 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 Bortezomib Hospira, ieteicama pretvīrusu profilakse.

III fāzes pētījumā pacientiem ar iepriekš neārstētu multiplo mielomu *herpes zoster* reaktivācijas kopējā sastopamība pacientiem, kurus ārstēja ar bortezomibu+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% BR-CAP grupā un 1,2% R-CHOP grupā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

B hepatīta vīrusa (HBV) reaktivācija un infekcija

Lietojot rituksimabu kombinācijā ar Bortezomib Hospira, pacientiem ar HBV infekcijas risku pirms terapijas uzsākšanas vienmēr ir jāveic HBV skrīnings. Rituksimaba un Bortezomib Hospira kombinētās terapijas laikā un pēc tās uzmanīgi jānovēro, vai B hepatīta vīrusa 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)

Ar bortezomibu ārstētiem pacientiem ziņots par ļoti retiem nezināmas izcelsmes Džona Kaningema (JC) vīrusa infekcijas gadījumiem, kuru dēļ radās PML un iestājās nāve. Pacienti, kuriem diagnosticēta PML, iepriekš vai vienlaicīgi saņēma imūnsupresīvu terapiju. Lielāko daļu PML gadījumu diagnosticēja 12 mēnešu laikā pēc pirmās bortezomiba devas saņemšanas. CNS traucējumu diferenciāldiagnostikas ietvaros pacienti regulāri jākontrolē, vai nerodas vai nepastiprinās neiroloģiski simptomi vai pazīmes, kas var liecināt par PML. Ja ir aizdomas par PML diagnozi, pacienti jānosūta pie PML speciālista un jāsaņem atbilstoši PML diagnostikas pasākumi. Ja noteikta PML diagnoze, Bortezomib Hospira lietošana jāpārtrauc.

Perifēriskā neiropātija

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

Pacientus ieteicams rūpīgi novērot, vai nerodas neiropātijas simptomi, piemēram, dedzinoša sajūta, hiperestēzija, hipostēzija, parastēzija, diskomforts, neiropātiskas sāpes vai vājums.

III fāzes pētījumā, kurā salīdzināja intravenozi un subkutāni ievadītu bortezomibu, ≥ 2 . pakāpes perifēriskās neiropātijas gadījumu sastopamība bija 24% subkutānas injekcijas grupā un 41% intravenozas injekcijas grupā ($p=0,0124$). ≥ 3 . pakāpes perifēriska neiropātija radās 6% pacientu subkutānas terapijas grupā, salīdzinot ar 16% pacientu intravenozas terapijas grupā ($p=0,0264$). Jebkādas pakāpes perifēriskās neiropātijas sastopamība, lietojot bortezomibu intravenozi, bija mazāka vēsturiskajos pētījumos, kuros bortezomibu ievadīja intravenozi, nekā pētījumā MMY-3021.

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

Pacientiem, kuri saņem Bortezomib Hospira 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 perifēriskai neiropātijai atsevišķu nevēlamo blakusparādību rašanos, piemēram, posturālu hipotensiju un smagus aizcietējumus ar ileusu, var ietekmēt veģetatīvā neiropātija. Informācija par veģetatīvo 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 veģetatīva neiropātija varētu būt viena no mehānisma sastāvdaļām. Veģetatīva neiropātija varētu būt saistīta ar bortezomību, vai arī bortezomība 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 vērsties pēc medicīniskās palīdzības gadījumā, ja parādās reibonis, apdullums vai ģībonis.

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 neiroloģiskiem traucējumiem. Diagnozes apstiprināšanai izmanto galvas smadzeņu attēldiagnostikas metodes, vislabāk – magnētisko rezonansi (MR). Pacientiem, kuriem attīstās AMES, Bortezomib Hospira lietošana jāpārtrauc.

Sirds mazspēja

Bortezomība terapijas laikā ziņots par sastrēguma sirds mazspējas akūtu attīstību vai pasliktināšanos un/vai kreisā kambara izsviedes 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 saņem bortezomību, reti ziņots 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 saistītām pulmonālām izmaiņām.

Jaunu vai esošu plaušu simptomu pasliktināšanās gadījumā (piemēram, klepus, aizdusa) nekavējoties jāveic diagnostiski pasākumi un pacients atbilstoši jāārstē. Pirms Bortezomib Hospira terapijas turpināšanas ir jāizvērtē ieguvuma/riska attiecība.

Klīniskajā pētījumā divi pacienti (no diviem) ar akūtas mieloīdozes recidīvu, kuri saņēma lielu citarabīna devu (2 g/m² dienā) ar nepārtrauktu 24 stundu ilgu daunorubicīna un bortezomība infūziju, mira no ARDS terapijas sākumā, un pētījums tika pārtraukts. Tādēļ šī konkrētā shēma ar vienlaicīgu lielu citarabīna devu (2 g/m² dienā) un nepārtrauktu 24 stundu ilgu infūziju, nav ieteicama.

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 Bortezomib Hospira devām un rūpīgi jānovēro, vai šiem pacientiem nerodas toksicitāte (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu reakcijas

Pacientiem ar nopietnām blakusslimībām un kuri vienlaicīgi saņēmuši terapiju ar bortezomibu un citām zālēm ziņots par retiem aknu mazspējas gadījumiem. 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 tiek ievadīts Bortezomib Hospira kombinācijā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, rūpīgi jānovēro. Ja Bortezomib Hospira kombinē ar CYP3A4 vai CYP2C19 substrātiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

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

Iespējamās ar imūnkompleksu saistītās reakcijas

Retāk 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 bortezomiba (injicēta intravenozi) farmakokinētiku, konstatēja bortezomiba vidējā AUC palielināšanos par 35% (TI_{90%} [no 1,032 līdz 1,772]). Tādēļ, lietojot bortezomibu 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 bortezomiba (injicēta intravenozi) farmakokinētiku, nekonstatēja nozīmīgu ietekmi uz bortezomiba farmakokinētiku.

Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā, pamatojoties uz 6 pacientu datiem, vērtējot spēcīga CYP3A4 induktora rifampicīna ietekmi uz bortezomiba (injicēta intravenozi) farmakokinētiku, konstatēja, bortezomiba vidējā AUC samazināšanos par 45%. Tādēļ bortezomibu 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, pamatojoties uz 7 pacientu datiem, vērtējot vājāka CYP3A4 induktora deksametazona ietekmi uz bortezomība (intravenozi injicēta) farmakokinētiku, nozīmīgu ietekmi uz bortezomība farmakokinētiku nenovēroja.

Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā, pamatojoties uz 21 pacienta datiem, vērtējot melfalāna-prednizona ietekmi uz bortezomība (intravenozi injicēta) farmakokinētiku, konstatēja bortezomība vidējā AUC palielināšanos par 17%. 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 Bortezomib Hospira, 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 bortezomība terapijas laikā un astoņus mēnešus pēc tās pabeigšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode un jāizvairās no grūtniecības iestāšanās. Vīriešu dzimuma pacientiem bortezomība saņemšanas laikā un piecus 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 bortezomībs 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). Bortezomib Hospira nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar Bortezomib Hospira.

Lietojot Bortezomib Hospira grūtniecības laikā vai, 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. Talidomīds ir kontrindicēts grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, ja vien netiek izpildītas visas talidomīda grūtniecības nepieļaušanas programmas prasības. Pacientiem, kuri Bortezomib Hospira lieto kombinācijā ar talidomīdu, jāievēro talidomīda grūtniecības nepieļaušanas programmā noteiktās prasības. Sīkāku informāciju skatīt talidomīda zāļu aprakstā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai bortezomībs izdalās mātes pienā. Tā kā ar krūti barotajam bērnam ir iespējamās nopietnas nevēlamas blakusparādības, Bortezomib Hospira lietošanas laikā jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumi ar Bortezomib Hospira nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Bortezomība 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

Bortezomib Hospira var mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Bortezomib Hospira lietošana ļoti bieži var būt saistīta ar nogurumu, bieži vien tā 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 jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, un ir jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus 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 veģetatīvo neiropātiju.

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Multiplā mieloma

7. tabulā minētās 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 tika ārstēti ar bortezomibu devā 1,3 mg/m², un ir iekļauta 7. tabulā. Kopumā bortezomibs multiplās mielomas ārstēšanai ir 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 pēcreģistrācijas periodā ziņotās blakusparādības, kuras nenovēroja klīniskajos pētījumos.

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

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Bieži	Herpes zoster (tajā skaitā diseminēta un oftalmoloģiska infekcija), pneimonija*, Herpes simplex*, sēnīšu infekcija*
	Retāk	Infekcija*, bakteriālas infekcijas*, vīrusu infekcijas*, sepse (tajā skaitā septisks šoks)*, bronhopneimonija, herpes vīrusa infekcija*, herpētisks meningoencefalīts [#] , bakteriēmija (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,

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
		pēcvīrusu noguruma sindroms
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Reti	Ļaundabīgs audzējs, plazmatisko šūnu leikoze, nieru šūnu karcinoma, veidojums, <i>mycosis fungoides</i> , labdabīgs audzējs*
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 BCN, trombotiskā mikroangiopātija (ieskaitot trombocitopēnisko purpuru) [#] , 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*, perifēriska sensorā neiropātija, dizestēzija*, neiralģija*
	Bieži	Motorā neiropātija*, samaņas zudums (tajā skaitā ģībonis), reibonis*, garšas sajūtas traucējumi*, letargija, galvassāpes*
	Retāk	Trīce, perifēra sensori motora 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

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
	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*, halazions [#] , blefarīts [#] , acu iekaisums*, diplopija, acu sausums*, acu kairinājums*, acu sāpes, pastiprināta asarošana, izdalījumi no acīm
	Reti	Radzenes bojājums*, eksoftalms, retinīts, skotoma, acu (tajā skaitā plakstiņu) bojājumi 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 neirīts, 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 izsvīdums perikardā)*, kardiomiopātija*, ventrikulāra disfunkcija*, bradikardija
	Reti	Priekškambaru plandīšanās, miokarda infarkts*, atriointerikulāra blokāde*, sirds darbības un asinsvadu sistēmas traucējumi (tajā skaitā kardiogēns šoks), <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), asinsrites mazspēja (tajā skaitā hipovolēmisks šoks), flebīts, pietūkums*, hematoma (tajā skaitā perirenāla)*, vāja perifēriskā asinsrite*, vaskulīts, hiperēmija (tajā skaitā acu)*
	Reti	Perifēra embolija, limfātiska tūska, bālums, eritromelalģija, vazodilatācija, vēnu krāsas izmaiņas, venozā 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*, hipokāpnija*, intersticiāla plaušu slimība, plaušu infiltrācija, saspīlējuma sajūta rīklē, sausa rīkle, pastiprināta sekrēcija

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
		augšējos elpceļos, rīkles kairinājums, augšējo elpceļu klepus sindroms
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša un vemšanas simptomi*, caureja*, aizcietējums
	Bieži	Asiņošana kuņģa un zarnu traktā (tajā skaitā gļotādas asiņošana)*, dispepsija, stomatīts*, vēdera uzpūšanās, orofaringeālas sāpes*, sāpes vēderā (tajā skaitā kuņģa un zarnu trakta un liesas sāpes)*, mutes dobuma bojājumi*, meteorisms
	Retāk	Pankreatīts (tajā skaitā hronisks)*, hematemēze, lūpu pietūkums*, kuņģa un zarnu trakta nosprostošanās (tajā skaitā ileuss)*, diskomforta sajūta vēderā, čūlas mutes dobumā*, enterīts*, gastrīts*, smaganu asiņošana, gastroezofageālā atvēršanas slimība*, kolīts (tajā skaitā <i>Clostridium difficile</i> izraisīts kolīts)*, išēmisks kolīts*, kuņģa un zarnu trakta iekaisums*, disfāģija, kairinātās zarnas sindroms, kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi BCN, aplikta mēle, kuņģa un zarnu trakta motorikas traucējumi*, siekalu dziedzeru darbības traucējumi*
	Reti	Akūts pankreatīts, peritonīts*, mēles tūska*, ascīts, ezofagīts, heilīts, fēču nesaturēšana, anālā sfinktera atonija, fekaloma*, kuņģa un zarnu trakta čūlas un perforācija*, smaganu hipertrofija, megakolons, izdalījumi no taisnās zarnas, čūlas mutes dobumā un rīklē*, sāpošas lūpas, periodontīts, plīsumi anālās atveres rajonā, vēdera izejas izmaiņas, proktalģija, patoloģiskas fēces
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Aknu enzīmu vērtību novirzes*
	Retāk	Hepatotoksicitāte (tajā skaitā aknu darbības traucējumi), hepatīts*, holestāze
	Reti	Aknu mazspēja, hepatomegālija, <i>Budd-Chiari</i> sindroms, citomegalovīrusa 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 [#] , pinnes*, čūlošanās*, 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	Bieži	Nieru darbības traucējumi*

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
sistēmas traucējumi	Retāk	Akūta nieru mazspēja, hroniska nieru mazspēja*, urīnceļu infekcija*, urīnceļu pazīmes un simptomi*, hematūrija*, urīna aizture, urinēšanas traucējumi*, proteinūrija, azotēmija, oligūrija*, polakiūrija
	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 un zarnu trakta anomālijas, ihtioze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Drudzis*, nogurums, astēnija
	Bieži	Tūska (tajā skaitā perifēra), drebuli, sāpes*, savārgums*
	Retāk	Vispārīga fiziskās veselības pasliktināšanās*, sejas tūska*, reakcija injekcijas vietā*, gļotādu bojājumi*, sāpes krūškurvī, gaitas traucējumi, sāpšana, 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 krūškurvī, sāpes katetra ievietošanas vietā, svešķermeņa sajūta
Izmeklējumi	Bieži	Ķermeņa masas samazināšanās
	Retāk	Hiperbilirubinēmija*, olbaltumvielu 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)*, starptautiskā standartizētā koeficienta (INR) vērtības novirzes*, pazemināts kuņģa pH līmenis, 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*, drebuli*, sejas trauma, locītavu trauma*, apdegumi, plēsta brūce, ar procedūru saistītas sāpes, ar apstārošanu saistīti traucējumi*
Ķirurģiskas un medicīniskas manipulācijas	Reti	Makrofāgu aktivācija

BCN = bez citas norādes.

* Grupa ietver vairāk nekā vienu MedDRA ieteicamo terminu.

Blakusparādība novērota zāļu pēcreģistrācijas periodā 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 (BR-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 (BR-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 bortezomība lietošanu monoterapijā. Ievērojamas atšķirības MSL pacientu grupā, salīdzinot ar pacientiem multiplās mielomas pētījumos, bija par $\geq 5\%$ lielāka hematoloģisko nevēlamo blakusparādību (neitropēnijas, trombocitopēnijas, leukopēnijas, anēmijas, limfopēnijas), perifēriskas sensorās neiropātijas, hipertensijas, drudža, pneimonijas, stomatīta un matu bojājumu sastopamība.

Atklātās nevēlamās blakusparādības, kuru sastopamība bija $\geq 1\%$, ar līdzīgu vai lielāku sastopamību BR-CAP grupā un ar vismaz iespējamu vai ticamu cēlonisku saistību ar BR-CAP grupas terapijas sastāvdaļām, ir norādītas 8. tabulā. Tabulā iekļautas arī BR-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 bortezomība lietošanu.

Turpmāk uzskaitītās nevēlamās blakusparādības norādītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežuma iedalījumam. Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ 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 sastādīta, izmantojot MedDRA 16. redakciju.

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

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Pneimonija*
	Bieži	Sepse (tajā skaitā septisks šoks)*, <i>Herpes zoster</i> (tajā skaitā diseminēta un oftalmoloģiska infekcija), herpes vīrusa infekcija*, bakteriālas infekcijas*, augšējo/dziļo elpceļu infekcija*, sēnīšu infekcija*, <i>Herpes simplex</i> *
	Retāk	B hepatīts, infekcija*, bronhopneimonija
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*, hiponatriēmija*, cukura diabēts*, šķidruma aizture
	Retāk	Audzēja sabrukšanas sindroms
Psihiskie traucējumi	Bieži	Miega traucējumi*
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Perifēriska sensorā neiropātija, dizestēzija*, neiralģija*
	Bieži	Neiropātijas*, motoriska neiropātija*, samaņas zudums (tajā skaitā sinkope), encefalopātija*, perifēriska sensori motorā neiropātija, reibonis*, disgeizija*, veģetatīva neiropātija
	Retāk	Veģetatīvās nervu sistēmas disbalanss
Acu bojājumi	Bieži	Redzes traucējumi*
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Dizakūzija (tajā skaitā troksnis ausīs)*
	Retāk	Vertigo*, dzirdes traucējumi (līdz pat kurlumam un ieskaitot to)
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Sirds (tajā skaitā priekškambaru) fibrilācija, aritmija*, sirds mazspēja (tajā skaitā kreisā un labā kambara)*, miokarda išēmija, ventrikulāra disfunkcija *
	Retāk	Kardiovaskulāri traucējumi (tajā skaitā kardiogēns šoks)

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija*, hipotensija*, ortostatiska hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Aizdusa*, klepus*, žagas
	Retāk	Akūts respiratorā distresa sindroms, plaušu embolija, pneimonīts, pulmonāla hipertensija, plaušu tūska (tajā skaitā akūta)
Kuņģa un 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*, diskomforta sajūta vēderā, 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 <i>Clostridium difficile</i> izraisīts kolīts)*
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Hepatotoksicitāte (tajā skaitā aknu darbības traucējumi)
	Retāk	Aknu mazspēja
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Matu bojājumi*
	Bieži	Nieze*, dermatīts*, izsitumi*
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Muskuļa 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*, olbaltumvielu analīžu rezultātu novirzes*, 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 nozīmēta 26% pacientu B+M+P grupā. *Herpes zoster* infekcijas sastopamība pacientiem B+M+P ārstēšanas grupā bija 17% pacientu, kuriem netika nozīmēta pretvīrusu profilakse, salīdzinot ar 3% pacientu, kuriem tika nozīmēta pretvīrusu profilakse.

Mantijas šūnu limfoma

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

B hepatīta vīrusa (HBV) reaktivācija un infekcija

Mantijas šūnu limfoma

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

Perifēriskā neiropātija kombinētu shēmu lietošanas gadījumā

Multiplā mieloma

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

9. tabula. Perifēriskās neiropātijas sastopamība indukcijas terapijas laikā atbilstoši toksicitātei un ārstēšanas pārtraukšanai perifēriskās neiropātijas dēļ

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BDx (N=239)	TDx (N=126)	BTDx (N=130)
PN sastopamība (%)				
Visu pakāpju PN	3	5	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; BDx = bortezomībs, deksametazons; TDx = talidomīds, deksametazons; BTDx = bortezomībs, talidomīds, deksametazons; PN = perifēriskā neiropātija.

Piezīme: perifēriskā neiropātija ietver ieteicamos terminus: perifēriskā neiropātija, perifēriskā motorā neiropātija, perifēriskā sensorā neiropātija un polineuropātija.

Mantijas šūnu limfoma

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

10. tabula. Perifēriskās neiropātijas sastopamība LYM-3002 pētījumā atbilstoši toksicitātei un ārstēšanas pārtraukšanai perifēriskās neiropātijas dēļ

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

BR-CAP = bortezomībs, rituksimabs, ciklofosfamīds, doksorubicīns un prednizons; R-CHOP = rituksimabs, ciklofosfamīds, doksorubicīns, vinkristīns un prednizons; PN = perifēriska neiropātija.

Perifēriskā neiropātija ietver šādus ieteicamos terminus: perifēriskā neiropātija, perifēriskā motorā neiropātija, perifēriskā sensorā neiropātija un polineuropātija.

Gados vecāki pacienti ar MŠL

42,9% un 10,4% pacientu BR-CAP grupā bija attiecīgi 65 - 74 gadi un ≥ 75 gadi. Lai arī 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem gan BR-CAP, gan R-CHOP panesamība bija sliktāka, smagu

blakusparādību rādītājs BR-CAP grupā bija 68%, salīdzinot ar 42% R-CHOP grupā.

Subkutāni un intravenozi lietotas bortezomība monoterapijas drošuma profila nozīmīgas atšķirības

III fāzes pētījumā pacientiem, kuri bortezomību saņēma subkutāni, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ar ārstēšanu saistītu 3. vai augstākas pakāpes toksicitātes nevēlamo blakusparādību kopējā sastopamība bija par 13% mazāka, savukārt bortezomība lietošanas pārtraukšanas gadījumu sastopamība bija par 5% mazāka. Caurejas, kuņģa - zarnu trakta un vēdera sāpju, astēnisku stāvokļu, augšējo elpceļu infekciju un perifēriskas neiropātijas gadījumu kopējā sastopamība subkutānas terapijas grupā bija par 12 – 15% mazāka nekā intravenozas terapijas grupā. Turklāt 3. vai augstākas pakāpes perifēriskās neiropātijas sastopamība subkutānas terapijas grupā bija par 10% mazāka nekā intravenozas terapijas grupā, bet ārstēšanas pārtraukšanas rādītājs perifēriskas neiropātijas dēļ subkutānas terapijas grupā bija par 8% mazāks nekā intravenozas terapijas grupā.

Sešiem procentiem pacientu radās lokāla reakcija pēc subkutānas lietošanas, galvenokārt, apsārtums. Tā izzuda vidēji 6 dienu laikā, un diviem pacientiem bija nepieciešama devas pielāgošana. Diviem pacientiem (1%) bija smagas reakcijas; 1 gadījumā tā bija nieze un vēl 1 gadījumā – apsārtums.

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

Atkārtota terapija pacientiem ar multiplās mielomas recidīvu

Pētījumā, kurā atkārtota ārstēšana ar bortezomību bija nozīmēta 130 pacientiem ar multiplās mielomas recidīvu, kuriem pēc bortezomību saturošas shēmas lietošanas bijusi vismaz daļēja atbildes reakcija, visbiežākās visu smaguma pakāpju blakusparādības (novērotas vismaz 25% pacientu) bija trombocitopēnija (55%), neiropātija (40%), anēmija (37%), caureja (35%) un aizcietējums (28%). Visu smaguma pakāpju perifēriskā neiropātija un vismaz 3. pakāpes perifēriskā 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 ieguvuma/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

Pacientiem, kuru deva vairāk nekā divas reizes pārsniedza ieteicamo devu, novēroja akūtu simptomātisku hipotensiju un trombocitopēniju ar letālu iznākumu. Informāciju par prekliniskajiem kardiovaskulārā drošuma farmakoloģiskajiem pētījumiem skatīt 5.3. apakšpunktā.

Bortezomība pārdozēšanas gadījumā nav zināma specifiska antidota. Pārdozēšanas gadījumā jākontrolē pacienta dzīvībai svarīgās funkcijas un jānozīmē atbilstoša atbalstoša terapija 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; ATK 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 olbaltumvielu komplekss, kas sadala ubikvitinētas olbaltumvielas. Ubikvitīna proteasomas darbības mehānismam ir būtiska nozīme specifisku olbaltumvielu 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 μ M koncentrācijā bortezomibs neinhibē nevienu no daudzajiem pētītajiem receptoriem un proteāzēm un ir vairāk nekā 1500 reizes selektīvāks pret proteasomu nekā pret nākamo vispiemērotāko enzīmu. Proteasomas inhibīcijas kinētiku izvērtēja *in vitro*, un bortezomibam novēroja spēju atdalīties no proteasomas ar $t_{1/2}$ 20 minūtes, pierādot, ka proteasomas inhibīcija ar bortezomibu ir atgriezeniska.

Bortezomiba mediētā proteasomu inhibīcija iedarbojas uz vēža šūnām vairākos veidos, ieskaitot, bet neaprobežojoties tikai ar regulējošo olbaltumvielu izmaiņām, kas kontrolē šūnas cikla attīstību un kodola faktora kappā B (NF- κ B) aktivāciju. Proteasomas inhibīcija izraisa šūnas cikla apstāšanos un apoptozi. NF- κ B ir transkripcijas faktors, kura aktivācija ir nepieciešama vairākiem tumoroģenēzes aspektiem, ieskaitot šūnu augšanu un izdzīvošanu, angioģenēzi, 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 neklīniskajos audzēju modeļos, ieskaitot multiplo mielomu.

In vitro, *ex vivo* un dzīvnieku modeļos iegūtie bortezomiba dati, liecina, ka tas pastiprina osteoblastu diferenciāciju un aktivitāti, kā arī nomāc osteoklastu funkciju. Šīs parādības novērotas 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 (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 nepieņemamas toksicitātes dēļ. Pacientu vecuma mediāna šajā pētījumā bija 71 gads, 50% bija vīrieši, 88% bija baltās rases pārstāvji, un funkcionālā stāvokļa rādītāja pēc Karnovska (*Karnofsky*) skalas mediāna pacientiem bija 80. IgG/IgA/vieglo ķēžu mieloma pacientiem bija 63%/25%/8% gadījumu, hemoglobīna līmeņa mediāna bija 105 g/l un trombocītu skaita mediāna bija 221,5 x 10⁹/l. Līdzīgam pacientu īpatsvaram kreatinīna klīrenss bija $\leq$ 30 ml/min (3% katrā grupā).

Iepriekš noteiktās starpposmu analīzes laikā primārais mērķa kritērijs, TTP, tika sasniegts, un pacientiem M+P grupā tika piedāvāta ārstēšana ar B+M+P. Novērošanas laika mediāna bija 16,3 mēneši. Pēdējo, jaunāko informāciju par dzīvildzi ieguva pēc vidēji 60,1 mēnesi ilgas novērošanas. Neraugoties uz turpmāko terapiju, tajā skaitā arī ar bortezomibu saturošām shēmām, novēroja statistiski nozīmīgu ieguvumu attiecībā uz dzīvildzi par labu B+M+P terapijas grupai (RA = 0,695; p = 0,00043). B+M+P terapijas grupā dzīvildzes mediāna bija 56,4 mēneši salīdzinājumā ar 43,1 mēnesi M+P terapijas grupā. Efektivitātes rezultāti norādīti 11. tabulā.

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

Efektivitātes mērķa kritērijs	B+M+P n=344	M+P n=338
Laiks līdz slimības progresēšanai		
Gadījumi n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediāna ^a (95% TI)	20,7 mēn. (17,6; 24,7)	15,0 mēn. (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)
Mediāna ^a (95% TI)	18,3 mēn. (16,6; 21,7)	14,0 mēn. (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)
Mediāna ^a (95% TI)	56,4 mēn. (52,8; 60,9)	43,1 mēn. (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 ^e n=667	n=336	n=331
≥90 % n (%)	151 (45)	34 (10)
Laiks līdz pirmajai atbildes reakcijai CR + PR		
Mediāna	1,4 mēn.	4,2 mēn.
Atbildes reakcijas ilguma mediāna^a		
CR ^f	24,0 mēn.	12,8 mēn.
CR + PR ^f	19,9 mēn.	13,1 mēn.
Laiks līdz nākamai terapijai		
Gadījumi n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediāna ^a (95 % TI)	27,0 mēn. (24,7; 31,1)	19,2 mēn. (17,0; 21,0)
Riska attiecība ^b (95 % TI)	0,557 (0,462; 0,671)	
p vērtība ^c	< 0,000001	

^a Kaplan-Meier 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 B+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 = pilnīga atbildes reakcija, PR = daļēja atbildes reakcija. EBMT kritērijs.

^g Visi randomizētie pacienti ar sekretoru slimību.

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

mēn.= mēneši.

TI = ticamības intervāls.

Asinsrades cilmes šūnu transplantācijai piemēroti pacienti

Divi randomizēti, atklāti, daudzcentru III fāzes pētījumi (IFM-2005-01, MMY-3010) tika veikti, lai pierādītu bortezomība lietošanas drošumu un efektivitāti dubultās un trīskāršās kombinācijās ar citiem

ķīmijterapeitiskajiem līdzekļiem indukcijas terapijas veidā pirms cilmes šūnu transplantācijas pacientiem, kuriem iepriekš multiplā mieloma nav ārstēta.

Pētījumā IFM-2005-01 bortezomibu kombinācijā ar deksametazonu [BDx, n=240] salīdzināja ar vinkristīnu-doksorubicīnu-deksametazonu [VDDx, n=242]. Pacienti BDx grupā saņēma četrus 21 dienas ciklus, kas katrs sastāvēja no bortezomiba (1,3 mg/m², ievadīta intravenozi divas reizes nedēļā 1., 4., 8. un 11. dienā) un iekšķīgi lietojama 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 BDx grupas pacienti. Vairumam pacientu bija veikta viena transplantācijas procedūra. Pacientu demogrāfiskie un sākotnējie slimības raksturlielumi abās ārstēšanas grupās bija līdzīgi. Pacientu vecuma mediāna pētījumā bija 57 gadi, 55% bija vīrieši, un 48% pacientu bija liela riska citoģenētika. Ārstēšanas ilguma mediāna bija 13 nedēļas VDDx grupā un 11 nedēļas BDx grupā. Abās grupās saņemto ciklu skaita mediāna bija 4 cikli.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija atbildes reakcijas rādītājs pēc indukcijas (CR+nCR). Statistiski nozīmīgu CR+nCR atšķirību novēroja 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 (OS). Galvenie efektivitātes rezultāti norādīti 12. tabulā.

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

Mērķa kritēriji	BDx	VDDx	IA; 95 % TI; P vērtība ^a
IFM-2005-01	N=240 (ITT populācija)	N=242 (ITT populācija)	
RR (pēc indukcijas) *CR+nCR	14,6 (10,4; 19,7)	6,2 (3,5; 10,0)	2,58 (1,37; 4,85); 0,003
CR+nCR+VGPR+PR % (95% TI)	77,1 (71,2; 82,2)	60,7 (54,3; 66,9)	2,18 (1,46; 3,24); < 0,001
RR (pēc transplantācijas) ^b CR+nCR	37,5 (31,4; 44,0)	23,1 (18,0; 29,0)	1,98 (1,33; 2,95); 0,001
CR+nCR+VGPR+PR % (95% TI)	79,6 (73,9; 84,5)	74,4 (68,4; 79,8)	1,34 (0,87; 2,05); 0,179

TI = ticamības intervāls; CR = pilnīga atbildes reakcija; nCR = gandrīz pilnīga atbildes reakcija; ITT = (*intent to treat*) populācija, kurai paredzēta ārstēšana; RR = atbildes reakcijas rādītājs; B = bortezomibs; BDx = bortezomibs, deksametazons; VDDx = vinkristīns, doksorubicīns, deksametazons; VGPR = ļoti laba daļēja atbildes reakcija; PR = daļēja atbildes reakcija; IA = izredžu attiecība.

* Primārais mērķa kritērijs.

^a Ar atbildes reakciju saistīto IA pamato *Mantel-Haenszel* parastās izredžu attiecības aprēķins pēc stratificētajām tabulām, p vērtības noteiktas ar *Cochran-Mantel-Haenszel* testu.

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

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

Pētījumā MMY-3010 indukcijas terapiju ar bortezomibu kombinācijā ar talidomīdu un deksametazonu [BTDx, n=130] salīdzināja ar talidomīdu-deksametazonu [TDx, n=127]. Pacienti BTDx grupā saņēma sešus 4 nedēļu ciklus, kas katrs sastāvēja no bortezomiba (1,3 mg/m², ievadīta divas reizes 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 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%) BTDx un TDx grupas pacienti. Pacientu demogrāfiskie un sākotnējie slimības raksturlielumi abās ārstēšanas grupās bija līdzīgi. Pacientiem BTDx un TDx grupā vecuma mediāna bija attiecīgi 57 un 56 gadi, 99% un 98% pacientu bija baltās rases pārstāvji un 58% un 54% bija vīrieši. BTDx grupā 12% pacientu bija citoģenētiski klasificēti kā pacienti ar augstu risku, salīdzinot ar 16% pacientu TDx grupā. Terapijas

ilguma mediāna bija 24,0 nedēļas, un terapijas ciklu skaita mediāna 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 bortezomibu kombinēja ar deksametazonu un talidomīdu. Sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas un OS. Galvenie efektivitāti raksturojošie rezultāti norādīti 13. tabulā.

13. tabula. Efektivitātes rezultāti MMY-3010 pētījumā

Mērķa kritēriji	BTDx	TDx	IA; 95 % TI; P vērtība ^a
MMY-3010	N=130 (ITT populācija)	N=127 (ITT populācija)	
*RR (pēc indukcijas) 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
RR (pēc transplantācijas) 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 = (*intent to treat*) populācija, kurai paredzēta ārstēšana; RR = atbildes reakcijas rādītājs;

B = bortezomibs; BTDx – bortezomibs, 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 izredžu attiecības aprēķins pēc stratificētajām tabulām. p vērtības noteiktas ar *Cochran-Mantel-Haenszel* testu.

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

Klīniskā efektivitāte recidivējošas vai refraktāras multiplās mielomas gadījumā

Bortezomiba (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 bortezomibu, salīdzinot ar deksametazonu, nodrošināja būtiski ilgāku TTP, būtiski garāku dzīvildzi un būtiski augstākus atbildes reakcijas rādītājus (skatīt 14. tabulu) visiem pacientiem, kā arī pacientiem, kuri iepriekš saņēma 1 terapijas 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 nomaīņas rezultātā izdzīvojošo pacientu novērošanas laika mediāna bija 8,3 mēneši. Gan pacientiem, kuri bija refraktāri pret pēdējo iepriekšējās terapijas kursu, gan pacientiem, kuriem refraktaritāti nenovēroja, OS 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 β₂-mikroglobulīnu līmeņa visi efektivitātes rādītāji (TTP un OS, kā arī atbildes reakcijas

rādītāji) bortezomība grupā būtiski uzlabojās.

II fāzes pētījuma refraktārajā populācijā atbildes reakciju noteica neatkarīga pārskata komiteja (NPK) atbilstoši Eiropas Kaulu smadzeņu transplantācijas grupas (*European Bone Marrow Transplant Group*) atbildes reakcijas kritērijiem. Visu pētījumā iekļauto pacientu dzīvildzes mediāna bija 17 mēneši (robežās no < 1 līdz 36 un vairāk mēnešiem). Šī dzīvildze bija lielāka par vidējo 6 – 9 mēnešu dzīvildzi, ko prognozēja klīniskie pētnieki līdzīgā pacientu populācijā. Daudzfaktoru analizē 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 terapijas kursus, atbildes reakcijas rādītājs bija 32% (10/32) un pacientiem, kuri iepriekš saņēma vairāk par 7 terapijas 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 terapijas kurss		> 1 iepriekšējās terapijas kurss		≥ 2 iepriekšējie kursi
No laika atkarīgi notikumi	B n=333^a	Dex n=336^a	B n=132^a	Dex n=119^a	B n=200^a	Dex n=217^a	B n=202^a
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 (%)	B n=315^c	Dex n=312^c	B n=128	Dex n=110	B n=187	Dex n=202	B 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)**
Ilguma mediāna 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 – (*intent to treat*) 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, kuri saņēmuši vismaz 1 pētāmo zāļu devu.

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

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

NA = neattiecas; NN = nav noteikts.

TTP = laiks līdz slimības progresēšanai.

TI = ticamības intervāls.

B = bortezomībs; 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 bortezomība monoterapiju, nerasniedza optimālu atbildes reakciju, varēja saņemt lielu deksametazonu devu kopā ar bortezomību. Atbilstoši protokolam pacienti varēja saņemt deksametazonu, ja nebija optimālas atbildes reakcijas uz bortezomība monoterapiju. Kopumā 74 pacientiem tika nozīmēts deksametazons kombinācijā ar bortezomību. Astoņpadsmit procenti pacientu, lietojot kombinēto terapiju, sasniedza atbildes reakciju vai to uzlaboja [MR (11%) vai PR (7%)].

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

Atklātā, randomizētā III fāzes līdzvērtīguma pētījumā tika salīdzināta subkutāni un intravenozi ievadīta bortezomība 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 bortezomība vai nu subkutāni, vai intravenozi. Pacientiem, kuriem netika panākta optimāla atbildes reakcija (mazāk nekā pilnīga atbildes reakcija [CR]) uz bortezomība monoterapiju, pēc 4 cikliem bija atļauts lietot deksametazonu — 20 mg dienā bortezomība lietošanas dienā un nākamajā dienā. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem pētījuma sākumā bija ≥ 2 pakāpes perifēriska 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 ievadīja bortezomību; šis rādītājs abās grupās bija 42 %. Turklāt līdzīgus rezultātus grupās, kurās zāles lietoja subkutāni un intravenozi, novēroja, arī vērtējot sekundāros efektivitātes kritērijus, kas bija saistīti ar atbildes reakciju un laiku līdz notikumam (15. tabula).

15. tabula. Efektivitātes analīzes datu kopsavilkums, salīdzinot subkutānu un intravenozu bortezomība ievadīšanu

	Bortezomība intravenozas ievadīšanas grupa	Bortezomība subkutānas ievadīšanas 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 o 95 % TI) ^c	0,824 (0,574; 1,183)	
p-vērtība ^d	0,295	
Kopējie 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 subkutānas ievadīšanas grupā saglabājas vismaz 60% no atbildes reakcijas rādītāja intravenozas ievadīšanas grupā.

^b 222 indivīdi tika iesaistīti pētījumā; 221 indivīds tika ārstēts ar bortezomību.

- ^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 Novērošanas ilguma mediāna bija 11,8 mēneši.

Bortezomiba kombinētā terapija ar pegilētu liposomālo doksorubicīnu (pētījums DOXIL-MMY-3001)

III fāzes, randomizēts, paralēlu grupu, atklāts, daudzcentru pētījums tika veikts, iesaistot 646 pacientus, lai salīdzinātu bortezomiba un pegilēta liposomālā doksorubicīna kombinācijas 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 novēroja 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 kopā ar pegilētu liposomālo doksorubicīnu, tā bija 9,3 mēneši. Lai gan šie nebija galīgie rezultāti, tie veidoja protokolā noteikto galīgo analīzi.

Galīgā OS analīze, kas veikta pēc novērošanas laika, kura mediāna bija 8,6 gadi, neuzrādīja nozīmīgu OS atšķirību starp abām terapijas grupām. OS mediāna bija 30,8 mēneši (95% TI; 25,2 -36,5 mēneši) pacientiem, kuri saņēma bortezomibu monoterapijā un 33,0 mēneši (95% TI; 28,9 -37,1 mēnesis) pacientiem, kuri saņēma bortezomibu kopā ar pegilētu liposomālo doksorubicīna terapiju.

Bortezomiba kombinētā terapija ar deksametazonu

Tā kā bortezomiba monoterapija un bortezomibs kombinācijā ar deksametazonu nav tieši salīdzināti 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 (piemēram, bortezomibs kombinācijā ar deksametazonu) un pacientus salīdzinājuma grupā (piemēram, bortezomibs) 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 novēroja ORR uzlabošanos (CR+PR) (izredžu attiecība 3,769; 95% TI 2,045 – 6,947; $p < 0,001$), PFS uzlabošanos (risku attiecība 0,511; 95% TI 0,309 – 0,845; $p = 0,008$), TTP uzlabošanos (risku attiecība 0,385; 95% TI 0,212 – 0,698; $p = 0,001$), 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, kuriem iepriekš bijusi vismaz daļēja atbildes reakcija uz bortezomibu saturošu shēmu, tika atkārtoti ārstēti līdz slimības progresēšanai. Vismaz 6 mēnešus pēc iepriekšējā terapijas kursa tika sāktā bortezomiba lietošana pēdējā panesamā devā (1,3 mg/m² [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 8 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 bortezomiba atkārtotas terapijas ciklu 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) gadījumā

LYM-3002 pētījums bija III fāzes, randomizēts, atklāts pētījums, kurā salīdzināja bortezomiba, rituksimaba, ciklofosfamīda, doksorubicīna un prednizona kombinācijas (BR-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 BR-CAP terapijas grupā saņēma bortezomibu ($1,3 \text{ mg/m}^2$; 1., 4., 8., 11. dienā, miera periods – no 12. līdz 21. dienai); rituksimabu 375 mg/m^2 intravenozi 1. dienā; ciklofosfamīdu 750 mg/m^2 intravenozi 1. dienā; doksorubicīnu 50 mg/m^2 intravenozi 1. dienā un prednizonu 100 mg/m^2 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 NPK novērtējumu. Sekundārie mērķa kritēriji bija TTP, laiks līdz nākamajai limfomas terapijai (TNT), starplaika bez terapijas ilgums (TFI), kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) un pilnīgas atbildes reakcijas (CR/CRu) rādītājs, kopējā dzīvildze (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 baltās rases pārstāvji 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 prognostiskā indeksa (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. Abās terapijas grupās pacienti saņēma vidēji 6 terapijas ciklus, un 14% pētāmo personu BR-CAP grupā un 17% pacientu R-CHOP grupā saņēma 2 papildu terapijas ciklus. Vairums pacientu abās grupās pabeidza terapiju – 80% pacientu BR-CAP grupā un 82% pacientu R-CHOP grupā. Efektivitātes rezultāti norādīti 16. tabulā.

16. tabula. LYM-3002 pētījuma efektivitātes rezultāti

Efektivitātes mērķa kritērijs	BR-CAP	R-CHOP	
n: ITT pacienti	243	244	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (NPK) ^a			
Gadījumi, 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 ar novērtējamu atbildes reakciju	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 pārskata komitejas (NPK) 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 BR-CAP grupā.

- ^c Pamatojoties uz *Kaplan-Meier* 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 BR-CAP priekšrocību.
 - ^f Ietvertas visas CR + CRu pēc NPK 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 NPK 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.

PFS mediāna pēc pētnieka vērtējuma bija 30,7 mēneši BR-CAP terapijas grupā un 16,1 mēnesis R-CHOP grupā (risku attiecība [RA]=0,51; $p < 0,001$). Statistiski nozīmīgs ieguvums ($p < 0,001$) par labu BR-CAP terapijas grupai, salīdzinot ar R-CHOP grupu, tika novērots, vērtējot pēc TTP (mediāna 30,5 mēneši, salīdzinot ar 16,1 mēnesi), TNT (mediāna 44,5 mēneši, salīdzinot ar 24,8 mēnešiem) un TFI (mediāna 40,6 mēneši, salīdzinot ar 20,5 mēnešiem). Pilnīgas atbildes reakcijas ilguma mediāna BR-CAP grupā bija 42,1 mēnesis, salīdzinot ar 18 mēnešiem R-CHOP grupā. Kopējās atbildes reakcijas ilgums BR-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 BR-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

Atklāts, nerandomizēts I/II fāzes pētījums tika veikts, lai noteiktu bortezomība drošumu un efektivitāti pacientiem, kuriem iepriekš ārstēta vieglo ķēžu (AL) amiloidoze. Pētījuma laikā netika novērotas nekādas jaunas ar drošumu saistītas problēmas; proti, 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-proteīns), 49 novērtējamiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar maksimālo pieļaujamo devu 1,6 mg/m² nedēļā un 1,3 mg/m² divas reizes nedēļā, bija 67,3% (ieskaitot CR rādītāju 28,6%). Šo devu kohortās kombinētais 1 gada dzīvildzes rādītājs bija 88,1%.

Pediatriiskā populācija

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

Bērnu onkoloģijas grupas veiktajā II fāzes, vienas grupas aktivitātes, drošuma un farmakokinētikas pētījumā novērtēja bortezomība pievienošanas aktivitāti atkārtotai indukcijas ķīmijterapijas daudzkomponentu shēmai pediatriiskiem un gados jauniem pieaugušiem pacientiem ar ļaundabīgiem limfoīdiem jaunveidojumiem (B šūnu priekšteču akūtas limfoleikozes [ALL], T šūnu ALL un T šūnu limfoblastiska limfoma [LL]). Efektīvas atkārtotas indukcijas ķīmijterapijas daudzkomponentu shēmu ievadīja trīs blokos. Bortezomību ievadīja tikai 1. un 2. blokā, lai nepieļautu iespējamu 3. fāzē vienlaicīgi lietoto zāļu toksicitātes pārkļāšanos.

1. bloka beigās tika vērtēta pilnīga atbildes reakcija (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). Pievienojot bortezomibu standarta pediatrikajai ķīmijterapijas pamatshēmai B šūnu priekšteču ALL gadījumā, jaunas ar drošumu saistītas problēmas netika atklātas. Lietojot bortezomibu saturošu shēmu, salīdzinot ar vēsturisku kontroles pētījumu, kurā lietoja tikai pamatshēmu, šādu nevēlamo blakusparādību (≥ 3 . pakāpe) sastopamība bija lielāka: 1. blokā 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 perifēriskās neiropātijas iespējamajām sekām vai izžušanas rādītājiem. Infekcijas kopā ar ≥ 3 . pakāpes neitropēniju (24%, salīdzinot ar 19% 1. blokā un 22%, salīdzinot ar 11% 2. blokā), ALAT līmeņa paaugstināšanās (17%, salīdzinot ar 8% 2. blokā), hipokaliēmijas (18%, salīdzinot ar 6% 1. blokā un 21%, salīdzinot ar 12% 2. fāzē) un hiponatriēmijas (12%, salīdzinot ar 5% 1. fāzē un 4%, salīdzinot ar 0% 2. fāzē) sastopamība arī bija lielāka.

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. Turpmākajām devām vidējā novērotā maksimālā koncentrācija plazmā bija robežās no 67 līdz 106 ng/ml 1,0 mg/m² devai un no 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 iedarbība pēc atkārtotu devu lietošanas (AUC_{last}) bija līdzvērtīga pēc subkutānas un intravenozas ievadīšanas. C_{max} pēc subkutānas ievadīšanas (20,4 ng/ml) bija zemāka nekā pēc intravenozas ievadīšanas (223 ng/ml). AUC_{last} ģeometriskā vidējā attiecība bija 0,99, un 90% ticamības intervāls bija 80,18 %–122,80% robežās.

Izkliede

Vidējais bortezomiba izklijes tilpums (V_d) pēc 1,0 mg/m² vai 1,3 mg/m² vienreizējas vai atkārtotas devas intravenozas ievadīšanas pacientiem ar multiplo mielomu bija robežās no 1659 litriem līdz 3294 litriem. Tas liecina, ka bortezomibs plaši izplatās perifērajos audos. *In vitro* bortezomiba saistīšanās ar olbaltumvielām cilvēka plazmā koncentrācijas robežās no 0,01 līdz 1,0 µg/ml, 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 vairākus 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 turpmākajām devām. Devām 1,0 mg/m² un 1,3 mg/m² vidējais kopējais organisma klīrenss pēc pirmās devas bija attiecīgi 102 un 112 l/stundā, un pēc turpmākajām devām tas bija robežās no 15 līdz 32 l/stundām un no 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 bortezomība farmakokinētiku izvērtēja I fāzes pētījumā pirmā ārstēšanas cikla laikā, iekļaujot 61 pacientu galvenokārt ar norobežotiem audzējiem un dažādas pakāpes aknu darbības traucējumiem un lietojot bortezomība devas robežās no 0,5 līdz 1,3 mg/m².

Salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību, viegli aknu darbības traucējumi neietekmēja atbilstoši devai standartizēto bortezomība AUC. Tomēr atbilstoši devai standartizētās 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 sākuma devu, un šie pacienti rūpīgi jānovēro (skatīt 4.2. apakšpunktu, 6. tabulu).

Nieru darbības traucējumi

Farmakokinētikas pētījums tika veikts pacientiem ar dažādas pakāpes nieru darbības traucējumiem, kuri tika iedalīti atbilstoši kreatinīna klīrensam (KrKl) šādās grupās: normāla (KrKl $\geq$ 60 ml/min/1,73 m², n = 12), nedaudz izmainīta (KrKl = 40 – 59 ml/min/1,73 m², n = 10), vidēji smagi izmainīta (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 bortezomība divas reizes nedēļā. Bortezomība iedarbība (atbilstoši devai standartizēta 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 pediatriem pacientiem (2–16 gadus veciem) ar akūtu limfocitāri leikēmiju (ALL) vai akūtu mielocitāri leikēmiju (AML). Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, bortezomība klīrenss paātrinājās, palielinoties ķermeņa virsmas laukumam (KVL). Ģeometriskais vidējais (%CV) klīrenss bija 7,79 (25%) l/h/m², izkļiemes tilpums līdzsvara stāvoklī bija 834 (39%) l/m², un eliminācijas pusperiods bija 100 (44%) stundas. Pēc KVL ietekmes korekcijas citiem demogrāfiskajiem parametriem nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz bortezomība klīrensu. Pēc KVL standartizētais bortezomība klīrenss pediatriem pacientiem bija līdzīgs pieaugušajiem novērotajam klīrensam.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Novērots, ka bortezomībs var būt genotoksisks. Hromosomu aberāciju testā *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 ar žurkām un trušiem, lietojot mātītei toksiskas devas, novēroja embriofetālu letalitāti, bet lietojot devas, kas bija mazākas par mātītei toksisko devu, tiešu embriofetālo toksicitāti nenovēroja. Fertilitātes pētījumi netika veikti, bet vispārējās toksicitātes pētījumu ietvaros izvērtēja reproduktīvos audus. Sešu mēnešu ilgā pētījumā ar žurkām novēroja deģeneratīvu iedarbību uz sēkliniekiem un olnīcām. Tādēļ iespējams, ka bortezomībs potenciāli ietekmē vīriešu un sievietes fertilitāti. Peri- un postnatālas attīstības pētījumi netika veikti.

Vairāku ciklu vispārējās toksicitātes pētījumos ar žurkām un pērtiķiem svarīgākie mērķa orgāni bija kuņģa - zarnu trakts, kā rezultātā novēroja vemšanu un/vai caureju; asinsrades un limfātiskā sistēma, kā rezultātā novēroja citopēniju perifērajās asinīs, limfocītu audu atrofiju, kaulu smadzeņu asinsrades šūnu samazināšanos; perifēriskā 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 izklūšana cauri hematoencefāliskajai barjerai ir ierobežota, ja vispār iespējama. Šo datu nozīmība attiecībā uz cilvēkiem nav zināma.

Kardiovaskulārās sistēmas drošuma farmakoloģiskajos pētījumos ar pērtiķiem un suņiem novēroja, ka intravenozas, aptuveni 2-3 reizes lielākas devas ievadīšana nekā klīniski ieteicamā deva 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 inotropisko vai presoro līdzekļu ievadīšanu. Bez tam pētījumos ar suņiem novēroja nelielu koriģētā 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

Pagatavotais šķīdums jālieto nekavējoties tūlīt pēc izšķīdināšanas. Ja to nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs. Neskatoties uz to, ir pierādīta pagatavotā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte 8 stundas 25°C temperatūrā, uzglabājot to oriģinālā flakonā un/vai šļircē. Kopējais pagatavoto zāļu uzglabāšanas laiks pirms lietošanas nedrīkst pārsniegt 8 stundas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojuma kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

5 ml I klases silikonizēts stikla flakons ar gumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu, kas satur 1 mg bortezomība.

10 ml I klases stikla flakons ar gumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu, kas satur 2,5 mg, 3 mg vai 3,5 mg bortezomība.

Katrs iepakojums satur 1 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 Hospira, jāievēro piesardzība. Lai pasargātu ādu no saskares ar zālēm, ieteicams lietot cimdus un aizsargtērpu.

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

Ir bijuši gadījumi, kad nejauša Bortezomib Hospira intratekāla ievadīšana ir izraisījusi nāvi. Bortezomiba Hospira ir paredzēts intravenozai vai subkutānai ievadīšanai. Bortezomib Hospira nedrīkst ievadīt intratekāli.

Norādījumi par pagatavošanu

Bortezomib Hospira jāpagatavo veselības aprūpes speciālistam.

Intravenoza injekcija

Bortezomib Hospira 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katra 5 ml Bortezomib Hospira 1 mg pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai flakona saturs rūpīgi jāšķīdina ar 1 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, izmantojot atbilstoša izmēra šļirci, nenoņemot flakona aizbāzni. Liofilizētais pulveris pilnībā izšķīst ātrāk nekā 2 minūtēs.

Pēc izšķīdināšanas katrs ml injekciju šķīduma satur 1 mg bortezomiba. Pagatavotais šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains ar galīgo pH robežās no 4 līdz 7. Pirms ievadīšanas pagatavotais šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamu daļiņu un krāsas izmaiņu. Ja konstatē jebkādas krāsas izmaiņas vai daļiņas, pagatavotais šķīdums jāiznīcina.

Bortezomib Hospira 2,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katra 10 ml Bortezomib Hospira 2,5 mg pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai flakona saturs rūpīgi jāšķīdina ar 2,5 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, izmantojot atbilstoša izmēra šļirci, nenoņemot flakona aizbāzni. Liofilizētais pulveris pilnībā izšķīst ātrāk nekā 2 minūtēs.

Pēc izšķīdināšanas katrs ml injekciju šķīduma satur 1 mg bortezomiba. Pagatavotais šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains ar galīgo pH robežās no 4 līdz 7. Pirms ievadīšanas pagatavotais šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamu daļiņu un krāsas izmaiņu. Ja konstatē jebkādas krāsas izmaiņas vai daļiņas, pagatavotais šķīdums jāiznīcina.

Bortezomib Hospira 3 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katra 10 ml Bortezomib Hospira 3 mg pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai flakona saturs rūpīgi jāšķīdina ar 3 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, izmantojot atbilstoša izmēra šļirci, nenoņemot flakona aizbāzni. Liofilizētais pulveris pilnībā izšķīst ātrāk nekā 2 minūtēs.

Pēc izšķīdināšanas katrs ml injekciju šķīduma satur 1 mg bortezomiba. Pagatavotais šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains ar galīgo pH robežās no 4 līdz 7. Pirms ievadīšanas pagatavotais šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamu daļiņu un krāsas izmaiņu. Ja konstatē jebkādas krāsas izmaiņas vai daļiņas, pagatavotais šķīdums jāiznīcina.

Bortezomib Hospira 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katra 10 ml Bortezomib Hospira 3,5 ml pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai flakona saturs rūpīgi jāšķīdina ar 3,5 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, izmantojot atbilstoša izmēra šļirci, nenoņemot flakona aizbāzni. Liofilizētais pulveris pilnībā izšķīst ātrāk nekā 2 minūtēs.

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

Pirms ievadīšanas pagatavotais šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamu daļiņu un krāsas izmaiņu. Ja konstatē jebkādas krāsas izmaiņas vai daļiņas, pagatavotais šķīdums jāiznīcina.

Subkutāna injekcija

Bortezomib Hospira 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katra 5 ml Bortezomib Hospira 1 mg pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai flakona saturs rūpīgi jāšķīdina ar 0,4 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, izmantojot atbilstoša izmēra šļirci, nenoņemot flakona aizbāzni. Liofilizētais pulveris pilnībā izšķīst ātrāk nekā 2 minūtēs.

Pēc izšķīdināšanas katrs ml injekciju šķīduma satur 2,5 mg bortezomība. Pagatavotais šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains ar galīgo pH robežās no 4 līdz 7. Pirms ievadīšanas pagatavotais šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamu daļiņu un krāsas izmaiņu. Ja konstatē jebkādas krāsas izmaiņas vai daļiņas, pagatavotais šķīdums jāiznīcina.

Bortezomib Hospira 2,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katra 10 ml Bortezomib Hospira 2,5 mg pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai flakona saturs rūpīgi jāšķīdina ar 1 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, izmantojot atbilstoša izmēra šļirci, nenoņemot flakona aizbāzni. Liofilizētais pulveris pilnībā izšķīst ātrāk nekā 2 minūtēs.

Pēc izšķīdināšanas katrs ml injekciju šķīduma satur 2,5 mg bortezomība. Pagatavotais šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains ar galīgo pH robežās no 4 līdz 7. Pirms ievadīšanas pagatavotais šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamu daļiņu un krāsas izmaiņu. Ja konstatē jebkādas krāsas izmaiņas vai daļiņas, pagatavotais šķīdums jāiznīcina.

Bortezomib Hospira 3 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katra 10 ml Bortezomib Hospira 3 mg pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai flakona saturs rūpīgi jāšķīdina ar 1,2 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, izmantojot atbilstoša izmēra šļirci, nenoņemot flakona aizbāzni. Liofilizētais pulveris pilnībā izšķīst ātrāk nekā 2 minūtēs.

Pēc izšķīdināšanas katrs ml injekciju šķīduma satur 2,5 mg bortezomība. Pagatavotais šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains ar galīgo pH robežās no 4 līdz 7. Pirms ievadīšanas pagatavotais šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamu daļiņu un krāsas izmaiņu. Ja konstatē jebkādas krāsas izmaiņas vai daļiņas, pagatavotais šķīdums jāiznīcina.

Bortezomib Hospira 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katra 10 ml Bortezomib Hospira 3,5 mg pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai flakona saturs rūpīgi jāšķīdina ar 1,4 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, izmantojot atbilstoša izmēra šļirci, nenoņemot flakona aizbāzni. Liofilizētais pulveris pilnībā izšķīst ātrāk nekā 2 minūtēs.

Pēc izšķīdināšanas katrs ml injekciju šķīduma satur 2,5 mg bortezomība. Pagatavotais šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains ar galīgo pH robežās no 4 līdz 7. Pirms ievadīšanas pagatavotais šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamu daļiņu un krāsas izmaiņu. Ja konstatē jebkādas krāsas izmaiņas vai daļiņas, pagatavotais šķīdums jāiznīcina.

Iznīcināšana

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

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. gada 25. jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 28. aprīlis

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

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

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 periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu 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 jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts 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.

Zāles vairs nav reģistrētas

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kastīte Bortezomib Hospira 1 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bortezomib Hospira 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
bortezomibum

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts (E421)

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai subkutānai vai intravenozai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Ievadot citā veidā, iznākums var būt letāls.

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

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 LĪDZEKLIS. Rīkojoties jāievēro īpaši norādījumi.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Atšķaidītais šķīdums jālieto nekavējoties pēc sagatavošanas.

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

Iznīcināt atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1114/004

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

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kastīte Bortezomib Hospira 2,5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bortezomib Hospira 2,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
bortezomibum

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

Viens pulvera flakons satur 2,5 mg bortezomiba (mannīta boronskābes estera veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts (E421)

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai subkutānai vai intravenozai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Ievadot citā veidā, iznākums var būt letāls.

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

Intravenoza lietošana: pievienot 2,5 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 LĪDZEKLIS. Rīkojoties jāievēro īpaši norādījumi.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Atšķaidītais šķīdums jālieto nekavējoties pēc sagatavošanas.

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

Iznīcināt atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1114/002

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

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kastīte Bortezomib Hospira 3 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bortezomib Hospira 3 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
bortezomibum

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

Viens pulvera flakons satur 3 mg bortezomiba (mannīta boronskābes estera veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts (E421)

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai subkutānai vai intravenozai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Ievadot citā veidā, iznākums var būt letāls.

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

Intravenoza lietošana: pievienot 3 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 LĪDZEKLIS. Rīkojoties jāievēro īpaši norādījumi.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Atšķaidītais šķīdums jālieto nekavējoties pēc sagatavošanas.

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

Iznīcināt atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1114/003

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

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kastīte Bortezomib Hospira 3,5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bortezomib Hospira 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
bortezomibum

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

Viens pulvera flakons satur 3,5 mg bortezomiba (mannīta boronskābes estera veidā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts (E421).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai subkutānai vai intravenozai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Ievadot citā veidā, iznākums var būt letāls.

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 LĪDZEKLIS. Rīkojoties jāievēro īpaši norādījumi.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Atšķaidītais šķīdums jālieto nekavējoties pēc sagatavošanas.

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

Iznīcināt atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1114/001

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 Bortezomib Hospira 1 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Bortezomib Hospira 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
bortezomibum
Tikai s.c. vai i.v. lietošanai.

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 citā veidā, iznākums var būt letāls.

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

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

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojuma kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Atplēst šeit

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONS Bortezomib Hospira 2,5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Bortezomib Hospira 2,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
bortezomibum
Tikai s.c. vai i.v. lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

2,5 mg

6. CITA

Tikai vienreizējai lietošanai.

Ievadot citā veidā, iznākums var būt letāls.

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

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

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojuma kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Atplēst šeit

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONS Bortezomib Hospira 3 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Bortezomib Hospira 3 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
bortezomibum
Tikai s.c. vai i.v. lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

3 mg

6. CITA

Tikai vienreizējai lietošanai.

Ievadot citā veidā, iznākums var būt letāls.

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

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

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojuma kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Atplēst šeit

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS Bortezomib Hospira 3,5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

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

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

3,5 mg

6. CITA

Tikai vienreizējai lietošanai.

Ievadot citā veidā, iznākums var būt letāls.

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.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojuma kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Atplēst šeit

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Bortezomib Hospira 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Bortezomib Hospira 2,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Bortezomib Hospira 3 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Bortezomib Hospira 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 Hospira un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Bortezomib Hospira lietošanas
3. Kā lietot Bortezomib Hospira
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Bortezomib Hospira
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Bortezomib Hospira un kādam nolūkam to lieto

Bortezomib Hospira satur aktīvo vielu bortezomibu, tā saukto “proteasomu inhibitoru”. Proteasomām ir liela nozīme šūnu funkciju un augšanas kontrolē. Iejaucoties to darbībā, bortezomibs var iznīcināt vēža šūnas.

Bortezomibu lieto multiplās mielomas (kaulu smadzeņu vēža) ārstēšanai pacientiem, kuri vecāki par 18 gadiem:

- vienu pašu vai kopā ar tādām zālēm kā pegilēts liposomālais doksorubicīns vai deksametazons pacientiem, kuru slimība pasliktināšanās (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 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).

Bortezomibu 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 Hospira lietošanas

Nelietojiet Bortezomib Hospira šādos gadījumos:

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jums jāpastāsta savam ārstam, ja Jums ir:

- mazs sarkano vai balto asins šūnu skaits;
- asinsreces traucējumi un/vai mazs trombocītu skaits asinīs;
- caureja, aizcietējums, slikta dūša vai vemšana;

- iepriekš bijuši ģīboņi, reibonis vai apdullums;
- nieru darbības traucējumi;
- vidēji smagi un smagi aknu darbības traucējumi;
- iepriekš bijis nejutīgums, tirpšana vai sāpes plaukstās vai pēdās (neuropātija);
- sirds darbības vai asinsspiediena traucējumi;
- elpas trūkums vai klepus;
- krampju lēkmes;
- herpes (lokalizēta, tajā skaitā ap acīm, vai izplatās pa visu ķermeni);
- audzēja sabrukšanas sindroma pazīmes, piemēram, muskuļu krampji, muskuļu vājums, apjukums, 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 Jūsu ārsts var ierosināt veikt turpmākas pārbaudes un novērošanu.

Pirms ārstēšanas ar Bortezomib Hospira un tās laikā Jums būs jāveic regulāras asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu asins šūnu skaitu.

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

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

Pirms Bortezomib Hospira lietošanas uzsākšanas, Jums jāizlasa visu kombinācijā ar Bortezomib Hospira lietojamo zāļu lietošanas instrukcijas, lai iegūtu informāciju par šīm zālēm. Lietojot talidomīdu, īpaša uzmanība jāpievērš grūtniecības testa veikšanai un nepieciešami pasākumi grūtniecības nepieļaušanai (skatīt sadaļu “Grūtniecība un barošana ar krūti”).

Bērni un pusaudži

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

Citas zāles un Bortezomib Hospira

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

Īpaši svarīgi ir 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;
- divšķautņu asinszāles (*Hypericum perforatum*) līdzekļus, ko lieto depresijas vai citu traucējumu ārstēšanai;
- iekšķīgi lietojamās pretdiabēta līdzekļus.

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

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

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

Bortezomiba lietošanas laikā Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti. Konsultējieties ar savu ārstu, kad pēc terapijas beigām ir droši atsākt bērna barošanu ar krūti.

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Bortezomibs var izraisīt nogurumu, reiboni, ģīboni vai neskaidru redzi. Ja Jums ir radušās šādas blakusparādības, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus; pat tad, ja nav šādu blakusparādību, Jums tomēr jāievēro piesardzība.

3. Kā lietot Bortezomib Hospira

Ārsts noteiks Jums piemēroto bortezomiba devu atbilstoši Jūsu augumam un ķermeņa masai (ķermeņa virsmas laukumam). Parastā bortezomiba sākuma deva ir $1,3 \text{ mg/m}^2$ ķermeņa virsmas laukuma divas reizes nedēļā.

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

Progresējoša multiplā mieloma

Lietojot bortezomibu vienu pašu, Jūs saņemsiet 4 bortezomiba 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 8 cikliem (24 nedēļas).

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

Ja bortezomibu lietos kopā ar pegilētu liposomālo doksorubicīnu, Jūs saņemsiet bortezomibu intravenozi vai subkutāni 21 dienas ārstēšanas ciklā, un pegilēto liposomālo doksorubicīnu 30 mg/m^2 devā bortezomiba 21 dienas ārstēšanas cikla 4. dienā intravenozas infūzijas veidā pēc bortezomiba injekcijas.

Jūs varat saņemt līdz 8 cikliem (24 nedēļas).

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

Jūs varat saņemt līdz 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 bortezomibu intravenozi vai subkutāni 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).

- No 1. līdz 4. ciklam bortezomibu ievadīs divas reizes nedēļā – 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. un 32. dienā.
- No 5. līdz 9. ciklam bortezomibu ievadīs vienu reizi nedēļā – 1., 8., 22. un 29. dienā.

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

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

Ja bortezomibu lietos kopā ar deksametazonu, Jūs saņemsiet bortezomibu intravenozi vai subkutāni 21 dienas ārstēšanas ciklā, un deksametazonu 40 mg devā jālieto iekšķīgi 21 dienu ilgā bortezomiba lietošanas cikla 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. un 11. dienā.

Jūs saņemsiet 4 ciklus (12 nedēļas).

Ja bortezomibu lieto kopā ar talidomīdu un deksametazonu, ārstēšanas cikla ilgums ir 28 dienas (četras nedēļas).

Deksametazonu 40 mg devā jālieto iekšķīgi bortezomiba 28 dienu ārstēšanas cikla 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. un 11. dienā, un talidomīdu jālieto iekšķīgi katru dienu 50 mg devā līdz pirmā cikla 14. dienai, un, ja panesamība ir laba, talidomīda devu 15.–28. dienā jāpalielina 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 Jums iepriekš nav ārstēta mantijas šūnu limfoma, Jūs saņemsiet bortezomibu intravenozi vai subkutāni kopā ar citām zālēm – rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu.

Bortezomibu ievadīs intravenozi vai subkutāni 1., 4., 8. un 11. dienā, kam sekos “miera periods” bez ārstēšanas. Ārstēšanas cikla ilgums ir 21 diena (3 nedēļas). Jūs varat saņemt līdz 8 terapijas cikliem (24 nedēļas).

Katra bortezomiba lietošanas 21 dienas cikla 1. dienā intravenozas infūzijas veidā Jums tiks ievadītas šādas zāles: rituksimabs 375 mg/m², ciklofosfamīds 750 mg/m² un doksorubicīns 50 mg/m². Prednizons jālieto iekšķīgi 100 mg/m² bortezomiba terapijas cikla 1., 2., 3., 4. un 5. dienā.

Kā Bortezomib Hospira tiks lietots

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

Pirms lietošanas bortezomiba pulveris ir jāizšķīdina. To izdarīs veselības aprūpes speciālists. Iegūto šķīdumu pēc tam injicēs vēnā vai zem ādas. Injekcija vēnā tiek veikta ātri, 3 līdz 5 sekundžu laikā. Injekciju zem ādas izdara vai nu augšstilbos, vai vēderā.

Ja Jums ir ievadīts pārāk daudz Bortezomib Hospira

Tā kā šīs zāles Jums ievada ārsts vai medmāsa, ir maz ticams, ka Jums ievadīs pārāk lielu daudzumu. Pārdozēšanas gadījumā, 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 smagas.

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

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

Ārstēšana ar bortezomību ļoti bieži var izraisīt balto un sarkano asins šūnu un trombocītu skaita samazināšanos asinīs. Tāpēc pirms ārstēšanas ar bortezomību un tās laikā Jums būs regulāri jāveic asins analīzes, lai pārbaudītu asins šūnu skaitu. 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 līdzīgiem simptomiem.

Ja Jūs saņemat Bortezomib Hospira multiplās mielomas ārstēšanai, Jums var rasties tālāk norādītās nevēlamās blakusparādības.

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

- Nervu bojājuma izraisīta ādas jutība, nejutīgums, tirpšanas vai dedzināšanas sajūta ādā, vai sāpes plaukstās vai pēdās, ko izraisa nervu bojājums.
- Samazināts sarkano un balto asins šūnu skaits (skatīt iepriekš).
- Drudzis.
- Slikta dūša vai vemšana, ēstgribas zudums.
- Aizcietējums ar vēdera uzpūšanos vai bez tās (tas var būt smags).
- Caureja. Šādā gadījumā ir svarīgi dzert vairāk ūdens nekā parasti. 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, tajā skaitā pneimonija, elpceļu infekcijas, bronhīts, sēnīšu infekcijas, klepus ar krēpām, gripai līdzīga sasilšana.
- Herpes (lokalizēta ap acīm vai izplatījusies pa visu ķermeni).
- Sāpes krūtīs vai elpas trūkums fiziskas slodzes laikā.
- Dažāda veida izsitumi.
- Ādas nieze, ādas pietūkums vai sausa āda.
- Sejas pietūkums vai sīko kapilāru plīsums.
- Ādas apsārtums.
- Dehidratācija.
- Grēmas, vēdera uzpūšanās, atraugas, gāzes, sāpes vēderā, asiņošana zarnās vai kuņģī.
- Aknu darbības izmaiņas.
- Mutes vai lūpu sāpīgums, sausa mute, čūlas mutes dobumā vai sāpes rīklē.
- Ķermeņa masas samazināšanās, garšas sajūtas zudums.
- Muskuļu krampji, muskuļu spazmas, muskuļu vājums, sāpes locekļos.
- Neskaidra redze.
- Acs virspusējā slāņa un plakstiņu iekšējās virsmas infekcija (konjunktivīts).
- Deguna asiņošana.
- Apgrūtināta iemigšana un miega traucējumi, svīšana, trauksme, garastāvokļa svārstības, nomākts garastāvoklis, nemiers vai uzbudinājums, psihiskā stāvokļa izmaiņas, dezorientācija.
- Ķermeņa tūska, tajā skaitā ap acīm un citās ķermeņa daļās.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Sirds mazspēja, sirdslēkme, sāpes krūškurvī, diskomforta sajūta krūškurvī, paātrināta vai palēnināta sirdsdarbība.
- Nieru mazspēja.
- Vēnas iekaisums, trombi vēnās un plaušās.
- Asins recēšanas traucējumi.
- Nepietiekama asinsrite.
- Sirds apvalka iekaisums vai šķidruma uzkrāšanās ap sirdi.
- Infekcijas, tajā skaitā urīnceļu infekcijas, gripa, herpes vīrusa infekcijas, auss infekcija un celulīts.
- Asiņaini izkārnījumi, gļotādu, piemēram, mutes dobuma vai maksts, asiņošana.
- Galvas smadzeņu asinsrites 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 miera stāvoklī, elpošana, kas kļūst sekla, apgrūtināta vai apstājas, sēcoša elpošana.
- Žagas, runas traucējumi.
- Pastiprināta vai samazināta urīna veidošanās (nieru bojājuma dēļ), sāpīga urinēšana vai asins/olbaltumvielu klātbūtne urīnā, šķidruma aizture.
- Izmainīts apziņas līmenis, apjukums, 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, pārlietu mitras acis, acu sāpes, sausas acis, acu infekcijas, sabiezējums plakstiņā (krusas grauds), apsārtuši un pietūkuši plakstiņi, izdalījumi no acīm, redzes traucējumi, acu asiņošana.
- Limfmezglu pietūkums.
- Locītavu vai muskuļu stīvums, smaguma sajūta, sāpes cirksnī.
- 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, kas dažkārt saistītas ar sāpēm un asiņošanu, kūtras zarnu kustības (tajā skaitā zarnu nosprostojums), diskomforta sajūta vēderā vai barības vadā, apgrūtināta rīšana, vemšana ar asinīm.
- Ādas infekcijas.
- Baktēriju un vīrusu izraisītas infekcijas.
- Zobu infekcija.
- Aizkuņģa dziedzera iekaisums, žultsvada nosprostojums.
- Sāpes dzimumorgānos, apgrūtināta erekcijas sasniegšana.
- 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, kas ietver paaugstinātu asinsspiedienu, galvassāpes, nogurumu, apjukumu, aklumu vai citus redzes traucējumus.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- Sirdsdarbības traucējumi, kas ietver sirdslēkmi, stenokardiju.
- Pietvīkums.
- Vēnu krāsas izmaiņas.
- Muguras nervu iekaisums.
- Smags nervu iekaisums, kas var izraisīt paralīzi un apgrūtinātu elpošanu (Gijēna-Barē sindroms).
- Ausu bojājumi, auss asiņošana.
- Nepietiekama vairogdziedzerā aktivitāte.
- *Budd–Chiari* sindroms (klīniskie simptomi, kuru cēlonis ir aknu vēnu nosprostošanās).
- Izmainīta vai patoloģiska zarnu darbība.
- Asiņošana galvas smadzenēs.
- Acu un ādas iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte).
- Nopietnas alerģiskas reakcijas (anafilaktiskā šoka) pazīmes, kas var ietvert apgrūtinātu elpošanu, sāpes vai spiediena sajūtu krūškurvī 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, kolapsu.
- Krūts dziedzeru slimības.
- Maksts plīsumi.
- Dzimūmorgānu pietūkums.
- Alkohola nepanesība.
- Novājēšana vai ķermeņa masas zudums.
- Pastiprināta ēstgriba.
- Fistula.
- Izsvīdums locītavas dobumā.
- Cistas locītavu apvalkos (sinoviālas cistas).
- Lūzums.
- Muskuļu šķiedru noārdīšanās, kas izraisa citas komplikācijas.
- Palielinātas aknas, aknu asiņošana.
- Nieres vēzis.
- Psoriāzei līdzīgs ādas stāvoklis.
- Ādas vēzis.
- Ādas bālums.
- Plazmas šūnu (noteikts balto asins šūnu veids) vai trombocītu skaita palielināšanās asinīs.
- Asins receklis mazajos asinsvados (trombotiskā mikroangiopātija).
- Patoloģiska reakcija uz asins pārliešanu.
- Daļējs vai pilnīgs redzes zudums.
- Samazināta dzimumtieksme.
- Siekalošanās.
- Izvalbītas acis.
- Jūtīgums pret gaismu.
- Strauja elpošana.
- Sāpes taisnajā zarnā.
- Žultsakmeņi.
- Trūce.
- Traumas.
- Trausli vai vāji nagi.
- Patoloģiska olbaltumvielu izgulsnēšanās dzīvībai svarīgos orgānos.
- Koma.
- Zarnu čūlas.

- Daudzu orgānu mazspēja.
- Nāve.

Ja Jūs saņemat borteomību kopā ar citām zālēm 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)

- Herpes (lokalizēta, tajā skaitā ap acīm vai pa visu ķermeni 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.
- Samāņas 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 ģiboni.
- Elpas trūkums 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, rīkles sāpes.
- Aknu darbības izmaiņas.
- Ādas nieze.
- Ādas apsārtums.
- Izsitumi.

- Muskuļu spazmas.
- Urīnceļu infekcija.
- Sāpes ekstremitātēs.
- Ķermeņa tūska, tajā skaitā ap acīm 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, kolapsu.
- Kustību traucējumi, paralīze, muskuļu raustīšanās.
- Rotēšanas sajūta (vertigo).
- Dzirdes zudums, kurlums.
- Traucējumi, kas ietekmē plaušas, kavējot organisma pietiekamu apgādi ar skābekli. Daži no šādiem traucējumiem ietver apgrūtinātu elpošanu, elpas trūkumu, elpas trūkumu miera stāvoklī, elpošanu, kas kļūst sekla, apgrūtināta vai apstājas, sēkšanu.
- Asins recekļi plaušās.
- Dzeltena acu un ādas krāsa (dzelte).
- Sabiezējums acu plakstiņā (krusas grauds), apsārtuši un pietūkuši plakstiņi.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- Asins receklis mazajos asinsvados (trombotiskā mikroangiopātija).
- Smags nervu iekaisums, kas var izraisīt paralīzi un apgrūtinātu elpošanu (Gijēna-Barē sindroms).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. 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 Hospira

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 iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties pēc atšķaidīšanas. Ja pagatavoto šķīdumu neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku, un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs. Pierādīts, ka pagatavotais šķīdums lietošanas laikā ir ķīmiski un fizikāli stabils 8 stundas, ja pirms lietošanas to uzglabā oriģinālā flakonā un/vai šļircē 5°C līdz 25°C temperatūrā, un maksimālais pagatavotu zāļu uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 8 stundas.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Bortezomib Hospira satur

Aktīvā viela ir bortezomibs.

Bortezomib Hospira 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

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

Bortezomib Hospira 2,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs pulvera flakons satur 2,5 mg bortezomiba (mannīta boronskābes estera veidā).

Bortezomib Hospira 3 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

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

Bortezomib Hospira 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs pulvera 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 Hospira ārējais izskats un iepakojums

Bortezomib Hospira pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai ir balta līdz pelēkbalta masa vai pulveris.

Katra kastīte ar 1 mg Bortezomib Hospira satur 5 ml silikonizētu stikla flakonu ar gumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu.

Katra kastīte ar 2,5 mg, 3 mg vai 3,5 mg Bortezomib Hospira satur 10 ml stikla flakonu ar gumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

AT

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

BE

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

BG

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

CY

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

CZ

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

DK

Pfizer ApS
Tlf.: + 45 44 20 11 00

DE

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

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL

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

ES

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

FR

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR

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

LV

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

LT

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

LU

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

MT

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

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 635

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

PL

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

PT

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

RO

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

SI

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

SK

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

IE

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

FI

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

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

SE

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

IT

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Zāles vairs nav reģistrētas

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

1. PAGATAVOŠANA INTRAVENOZAI INJEKCIJAI

Piezīme: Bortezomib Hospira 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 HOSPIRA, STINGRI JĀIEVĒRO ASEPTIKAS PRINCIPI, JO ŠĪS ZĀLES NESATUR KONSERVANTU.

- 1.1. **1 mg flakona sagatavošana lietošanai:** flakonam ar Bortezomib Hospira pulveri rūpīgi **pievienojiet 1 ml** sterila 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, izmantojot atbilstoša izmēra šļirci, nenoņemot flakona aizbāzni. Liofilizētais pulveris izšķīst ātrāk nekā 2 minūtēs.

2,5 mg flakona sagatavošana lietošanai: flakonam ar Bortezomib Hospira pulveri rūpīgi **pievienojiet 2,5 ml** sterila 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, izmantojot atbilstoša izmēra šļirci, nenoņemot flakona aizbāzni. Liofilizētais pulveris izšķīst ātrāk nekā 2 minūtēs.

3 mg flakona sagatavošana lietošanai: flakonam ar Bortezomib Hospira pulveri rūpīgi **pievienojiet 3 ml** sterila 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, izmantojot atbilstoša izmēra šļirci, nenoņemot flakona aizbāzni. Liofilizētais pulveris izšķīst ātrāk nekā 2 minūtēs.

3,5 mg flakona sagatavošana lietošanai: flakonam ar Bortezomib Hospira pulveri rūpīgi **pievienojiet 3,5 ml** sterila 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, izmantojot atbilstoša izmēra šļirci, nenoņemot flakona aizbāzni. Liofilizētais pulveris izšķīst ātrāk nekā 2 minūtēs.

Pagatavotā šķīduma koncentrācija būs 1 mg/ml. Šķīdums būs dzidrs un bezkrāsains, ar galīgo pH 4-7. Šķīduma pH Jums nav jāpārbauda.

- 1.2. Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai šķīdumā nav daļiņu un vai tas nav mainījis krāsu. Ja novērojat krāsas izmaiņas vai jebkādas daļiņas, šķīdums jāiznīcina. Pārbaudiet uz flakona norādīto koncentrāciju, lai pārliecinātos par to, ka tiek lietota pareizā deva **intravenozai** ievadīšanai (1 mg/ml).
- 1.3. Pagatavotais 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 25°C temperatūrā. Pagatavoto zāļu kopējais uzglabāšanas laiks pirms lietošanas nedrīkst pārsniegt 8 stundas. Ja pagatavoto šķīdumu neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

Pagatavotās zāles nav nepieciešams sargāt no gaismas.

2. IEVADĪŠANA

- Tiklīdz pulveris izšķīdis, 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 ilgās intravenozas bolus injekcijas veidā caur perifēro vai centrālo katetru vēnā.

- Izskalojiet perifēro vai intravenozo katetru ar sterilu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu.

Bortezomib Hospira IR PAREDZĒTS TIKAI SUBKUTĀNAI VAI INTRAVENOZAI LIETOŠANAI. Neievadiet to citādi. Intratekāla ievadīšana ir izraisījusi nāvi.

3. IZNĪCINĀŠANA

Flakons paredzēts vienreizējai lietošanai, un neizlietotais šķīdums ir jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Zāles vairs nav reģistrētas

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

1 mg, 2,5 mg, 3 mg un 3,5 mg flakona saturu var ievadīt subkutāni, kā aprakstīts tālāk.

1. PAGATAVOŠANA SUBKUTĀNAI INJEKCIJAI

Piezīme: Bortezomib Hospira 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 HOSPIRA, STINGRI JĀIEVĒRO ASEPTIKAS PRINCIPI, JO ŠIS ZĀLES NESATUR KONSERVANTU.

1.1. **1 mg flakona sagatavošana lietošanai:** flakonam ar Bortezomib Hospira pulveri rūpīgi pievienojiet **0,4 ml** sterila 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, izmantojot atbilstoša izmēra šļirci, nenotverot flakona aizbāzni. Liofilizētais pulveris izšķīst ātrāk nekā 2 minūtēs.

2,5 mg flakona sagatavošana lietošanai: flakonam ar Bortezomib Hospira pulveri rūpīgi pievienojiet **1 ml** sterila 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, izmantojot atbilstoša izmēra šļirci, nenotverot flakona aizbāzni. Liofilizētais pulveris izšķīst ātrāk nekā 2 minūtēs.

3 mg flakona sagatavošana lietošanai: flakonam ar Bortezomib Hospira pulveri rūpīgi pievienojiet **1,2 ml** sterila 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, izmantojot atbilstoša izmēra šļirci, nenotverot flakona aizbāzni. Liofilizētais pulveris izšķīst ātrāk nekā 2 minūtēs.

3,5 mg flakona sagatavošana lietošanai: flakonam ar Bortezomib Hospira pulveri rūpīgi pievienojiet **1,4 ml** sterila 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, izmantojot atbilstoša izmēra šļirci, nenotverot flakona aizbāzni. Liofilizētais pulveris izšķīst ātrāk nekā 2 minūtēs.

Pagatavotā šķīduma koncentrācija būs 2,5 mg/ml. Šķīdums būs dzidrs un bezkrāsains, ar galīgo pH 4 – 7. Šķīduma pH Jums nav jāpārbauda.

1.2. Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai šķīdumā nav daļiņu un vai tas nav mainījis krāsu. Ja Jūs novērojat krāsas izmaiņas vai jebkādas daļiņas, šķīdums jāiznīcina. Pārbaudiet uz flakona norādīto koncentrāciju, lai pārliecinātos par to, ka tiek lietota pareizā deva **subkutānai** ievadīšanai (2,5 mg/ml).

1.3. Pagatavotais 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 25°C temperatūrā. Pagatavoto zāļu kopējais uzglabāšanas laiks pirms lietošanas nedrīkst pārsniegt 8 stundas. Ja pagatavoto šķīdumu neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

Pagatavotās zāles nav nepieciešams sargāt no gaismas.

2. IEVADĪŠANA

- Tiklīdz pulveris izšķīdis, 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 subkutānu ievadīšanu).
- Ievadiet šķīdumu subkutāni 45-90° leņķī.
- Pagatavoto šķīdumu ievada subkutāni augšstilbā (labajā vai kreisajā) vai vēderā (labajā vai kreisajā pusē).
- Secīgām injekcijām injekcijas vietas ir jāmaina.
- Ja pēc Bortezomib Hospira subkutānas injicēšanas rodas lokālas reakcijas injekcijas vietā, ieteicams vai nu ievadīt mazāk koncentrētu Bortezomib Hospira šķīdumu (1 mg/ml 2,5 mg/ml vietā), vai pāriet uz intravenozu injicēšanu.

Bortezomib Hospira IR PAREDZĒTS TIKAI SUBKUTĀNAI VAI INTRAVENOZAI LIETOŠANAI. Neievadiet to citādi. Intratekāla ievadīšana ir izraisījusi nāvi.

3. IZNĪCINĀŠANA

Flakons paredzēts vienreizējai lietošanai, un neizlietotais šķīdums jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.