

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bortezomib SUN 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

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

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.

Balts līdz pelēkbalts liofilizēts pulveris vai masa.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Bortezomib SUN monoterapijā vai kombinācijā ar pegilētu liposomālo doksorubicīnu vai deksametazonu ir indicēts progresējošas multiplās mielomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši vismaz 1 terapijas kursu un kuriem jau izdarīta asinsrades cilmes šūnu transplantācija, vai kuri asinsrades cilmes šūnu transplantācijai nav piemēroti.

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

4.2. Devas un lietošanas veids

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

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

Monoterapija

Bortezomib SUN 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. Šis 3 nedēļu periods tiek uzskatīts par ārstēšanas ciklu. Pēc pilnīgas atbildes reakcijas apstiprināšanas pacientiem ir ieteicams saņemt divus Bortezomib SUN ciklus. Arī pacientiem, kuriem ir atbildes reakcija, bet kuri nesaņem pilnīgu remisiju, iesaka kopumā saņemt 8 Bortezomib SUN ārstēšanas ciklus. Starp secīgām Bortezomib SUN devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

Devas pielāgošana terapijas laikā un atsākot terapiju monoterapijas gadījumā

Ārstēšana ar Bortezomib SUN ir jāatliek, 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 SUN 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 SUN lietošanas pārtraukšana, ja vien ārstēšanas ieguvums skaidri 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 SUN 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 SUN devu līdz 1,0 mg/m ² vai mainīt Bortezomib SUN 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***)	Atlikt Bortezomib SUN terapiju līdz toksicitātes simptomu izzušanai. Kad toksicitāte izzūd, atsākt Bortezomib SUN terapiju un samazināt devu līdz 0,7 mg/m ² vienu reizi nedēļā
4. pakāpe (dzīvībai bīstamas sekas; indicēta steidzama iejaukšanās) un/vai smaga veģetatīvā neiropātija	Pārtraukt Bortezomib SUN terapiju

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

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

*** *Ar pašaprūpi saistītās IA*: attiecas uz mazgāšanos, apģērbsanos un noģērbsanos, patstāvīgu ēšanu, tualetes lietošanu, zāļu lietošanu un patstāvīgas pārvietošanās spēju.

Kombinētā terapija ar pegilētu liposomālo doksorubicīnu

Bortezomib SUN 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 SUN devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

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

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

paraproteīna koncentrācijas pazemināšanās, arī var turpināt terapiju, kamēr vien ir terapijas panesamība un saglabājas atbildes reakcija.

Papildu informāciju par pegilētu liposomālo doksorubicīnu skatīt attiecīgajā zāļu aprakstā.

Kombinācija ar deksametazonu

Bortezomib SUN 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 SUN devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

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

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

Papildu informāciju par deksametazonu skatīt attiecīgajā zāļu aprakstā.

Devas pielāgošana kombinētās terapijas gadījumā pacientiem ar progresējošu multiplo mielomu

Informāciju par Bortezomib SUN 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 SUN ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā kombinācijā ar iekšķīgi lietojamu melfalānu un prednizonu, kā norādīts 2. tabulā. Šis 6 nedēļu periods tiek uzskatīts par ārstēšanas ciklu. 1.–4. ciklā Bortezomib SUN ievada divas reizes nedēļā 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. un 32. dienā. 5.–9. ciklā Bortezomib SUN ievada vienu reizi nedēļā 1., 8., 22. un 29. dienā. Starp secīgām bortezomiba devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

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

Nepieciešami deviņi šādas kombinētās ārstēšanas cikli.

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

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

Bzmb = Bortezomib SUN; 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 SUN terapijas 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 ir $\leq 30 \times 10^9/l$ vai ANS $\leq 0,75 \times 10^9/l$ Bortezomib SUN ievadīšanas dienā (izņemot 1. dienā)	Bortezomib SUN terapija ir jāatliek
- Ja vairākas Bortezomib SUN devas ciklā ir izlaistas (≥ 3 devas, ievadot divas reizes nedēļā, vai ≥ 2 devas, ievadot vienu reizi nedēļā)	Bortezomib SUN deva jāsamazina par 1 devas līmeni (no $1,3 \text{ mg/m}^2$ līdz 1 mg/m^2 vai no 1 mg/m^2 līdz $0,7 \text{ mg/m}^2$)
<i>Nehematoloģiskas toksicitātes pakāpe ≥ 3</i>	Bortezomib SUN terapiju atliek, līdz toksicitātes simptomi atgriežas līdz 1. pakāpei vai sākuma stāvoklim. Pēc tam Bortezomib SUN lietošanu var atsākt ar vienu līmeni mazāku devu (no $1,3 \text{ mg/m}^2$ līdz 1 mg/m^2 vai no 1 mg/m^2 līdz $0,7 \text{ mg/m}^2$). Ar bortezomibu saistītu neiropātisku sāpju un/vai perifēriskas neiropātijas gadījumā, Bortezomib SUN ievadīšana ir jāatliek un/vai tā deva jāmaina, 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 SUN 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 SUN devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

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

Nepieciešami četri šādi kombinētās ārstēšanas cikli.

Kombinēta terapija ar deksametazonu un talidomīdu

Bortezomib SUN 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 4 nedēļu periodu uzskata par ārstēšanas ciklu.

Starp secīgām Bortezomib SUN devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

Deksametazonu lieto iekšķīgi 40 mg devā Bortezomib SUN 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, devu var palielināt līdz 200 mg dienā (skatīt 4. tabulu).

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

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

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

Bzmb = Bortezomib SUN; 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 6 cikliem var nozīmēt pacientiem, kuriem vismaz pēc 4 cikliem bijusi vismaz daļēja atbildes reakcija.

Devas pielāgošana pacientiem, kuri ir piemēroti transplantācijai

Informāciju par Bortezomib SUN devas pielāgošanu skatīt monoterapijas devas pielāgošanas vadlīnijās. Turklāt lietojot Bortezomib SUN 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 (BzmbR-CAP)

Bortezomib SUN 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 3 nedēļu periodu uzskata par ārstēšanas ciklu. Ieteicami seši Bortezomib SUN cikli, lai gan pacientiem, kuriem atbildes reakcija pirmo reizi dokumentēta 6. ciklā, papildus var nozīmēt vēl divus Bortezomib SUN ciklus. Starp secīgām Bortezomib SUN devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

Katra Bortezomib SUN 3 nedēļu ārstēšanas 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 SUN ārstēšanas cikla 1., 2., 3., 4. un 5. dienā.

Devas pielāgošana terapijas laikā pacientiem ar iepriekš neārstētu mantijas šūnu limfomu

Pirms jauna ārstēšanas cikla uzsākšanas:

- trombocītu skaitam jābūt $\geq 100\ 000$ šūnas/ μ l, bet absolūtajam neitrofilo leikocītu skaitam (ANS) jābūt $\geq 1\ 500$ šūnas/ μ l;
- pacientiem ar infiltrāciju kaulu smadzenēs vai liesas sekvestrāciju trombocītu skaitam jābūt $\geq 75\ 000$ šūnas/ μ l;
- hemoglobīna līmenim jābūt ≥ 8 g/dl;
- nehematoloģiskai toksicitātei jāsamazinās līdz 1. pakāpei vai sākuma stāvoklim.

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

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. 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 lietošanas atlikšana
<i>Hematoloģiskā toksicitāte</i>	
- ≥ 3 . pakāpes neutropēnija ar drudzi, 4. pakāpes neutropēnija, kas ilgst vairāk nekā 7 dienas, trombocītu skaits ir $< 10\,000$ šūnas/ μl	Bortezomib SUN terapija ir 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 SUN ievadīšanas atlikšanas toksicitāte nesamazinās līdz iepriekš norādītajai pakāpei, Bortezomib SUN lietošana pilnīgi jāpārtrauc. - Ja toksicitāte samazinās, t. i., pacienta ANS ir ≥ 750 šūnas/ μl un trombocītu skaits ir $\geq 25\,000$ šūnas/ μl , Bortezomib SUN 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 SUN ievadīšanas dienā (kas nav katra cikla 1. diena) trombocītu skaits ir $< 25\,000$ šūnas/ μl vai ANS ir < 750 šūnas/ μl ,	Bortezomib SUN terapija ir jāatliek
≥ 3 . pakāpes nehematoloģiska toksicitāte, ko uzskata par saistītu ar Bortezomib SUN	Bortezomib SUN terapija ir jāatliek, līdz toksicitātes simptomi ir samazinājušies līdz 2. pakāpei vai mazākai. Pēc tam Bortezomib SUN 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 bortezomibu saistītu neiropātisku sāpju un/vai perifēriska neiropātijas gadījumā, Bortezomib SUN ievadīšana ir jāatliek un/vai tā deva jāmaina, kā norādīts 1. tabulā.

Turklāt gadījumos, kad Bortezomib SUN lieto kombinācijā ar citām ķīmijterapijas zālēm, 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 bortezomiba lietošanu gados vecākiem pacientiem ar iepriekš neārstētu multiplo mielomu, kuriem ir piemērota lielu devu ķīmijterapija un asinsrades cilmes šūnu transplantācija, nav.

Tāpēc šai pacientu grupai nevar sniegt ieteikumus par devām.

Pētījumā pacientiem ar iepriekš neārstētu mantijas šūnu limfomu, 42,9 % un 10,4 % pacientu, kas saņēma bortezomibu, bija attiecīgi 65–74 gadi un ≥ 75 gadi. Pacientiem, kuru vecums bija ≥ 75 gadi, bija sliktāka abu shēmu – BzmbR-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 SUN 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, kā arī 4.4 un 5.2. apakšpunktu).

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

Aknu darbības traucējumu smaguma pakāpe*	Bilirubīna līmenis	SGOT (ASAT) līmenis	Sākuma devas pielāgošana
Viegli	$\leq 1,0 \times \text{NAR}$	$> \text{NAR}$	Nav nepieciešama
	$> 1,0 \times - 1,5 \times \text{NAR}$	Jebkāds	Nav nepieciešama
Vidēji smagi	$> 1,5 \times - 3 \times \text{NAR}$	Jebkāds	Samazināt Bortezomib SUN devu līdz 0,7 mg/m ² pirmajā ārstēšanas ciklā. Apsvērt devas palielināšanu līdz 1,0 mg/m ² vai turpmāku devas samazināšanu līdz 0,5 mg/m ² turpmākos ciklos, pamatojoties uz zāļu panesamību
Smagi	$> 3 \times \text{NAR}$	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 (vieglu, vidēji smagu, smagu) kategorizācijai.

Nieru darbības traucējumi

Bortezomiba 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 bortezomiba farmakokinētika. Tā kā dialīze var samazināt bortezomiba koncentrāciju, Bortezomib SUN jāievada pēc dialīzes procedūras (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

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

Lietošanas veids

Bortezomib SUN ir pieejams intravenozai vai subkutānai ievadīšanai.

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

Intravenoza injekcija

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

Subkutāna injekcija

Bortezomib SUN sagatavoto šķīdumu ievada subkutāni augšstilbā (labajā vai kreisajā) vai vēdera priekšējā sienā (labajā vai kreisajā pusē). Šķīdums jāievada subkutāni 45–90° leņķī. Turpmākajām injekcijām injekcijas vietas jāmaina.

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

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

4.3. Kontrindikācijas

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

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja Bortezomib SUN lieto kombinācijā ar citām zālēm, pirms Bortezomib SUN lietošanas uzsākšanas jāizlasa attiecīgie zāļu apraksti. Lietojot talidomīdu, īpaša uzmanība jāpievērš grūtniecības testu rezultātiem un nepieciešams ievērot grūtniecības nepieļaušanas prasības (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Intratekāla lietošana

Ir bijuši gadījumi, kad bortezomiba nejauša intratekāla ievadīšana ir beigusies ar letālu iznākumu. Bortezomib SUN ir paredzēts intravenozai vai subkutānai ievadīšanai. Bortezomib SUN nedrīkst ievadīt intratekāli.

Kuņģa un zarnu trakta toksicitāte

Bortezomiba terapijas laikā ļoti bieži novēro kuņģa un zarnu trakta toksicitāti, tai skaitā sliktu dūšu, caureju, vemšanu un aizcietējumu. Retākos gadījumos ziņots par ileusa gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Tāpēc pacienti, kuriem novēro aizcietējumu, rūpīgi jākontrolē.

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 (BzmbR-CAP), viena no biežākajām hematoloģiskajām toksicitātēm bija pārejoša trombocitopēnija. Vismazākais trombocītu skaits bija katra bortezomiba ārstēšanas cikla 11. dienā, un parasti līdz nākamajam ciklam to skaits atjaunojās līdz sākotnējam skaitam. Pierādījumu par kumulatīvo trombocitopēniju nav. Vidējais noteiktais trombocītu skaita maksimālais samazinājums bija apmēram 40% no sākotnējā skaita 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, tai 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 (BzmbR-CAP) ≥ 3. pakāpes trombocitopēnijas sastopamība bija lielāka 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% BzmbR-CAP grupā un 5,0% R-CHOP grupā) un 3. un augstākas pakāpes asiņošanas epizožu sastopamība (BzmbR-CAP: 4 pacientiem [1,7%]; R-CHOP: 3 pacientiem [1,2%]). BzmbR-CAP grupā trombocītu masas transfūzija tika veikta 22,5% pacientu, bet R-CHOP grupā – 2,9% pacientu.

Saistībā ar bortezomība terapiju ir ziņots par kuņģa-zarnu trakta asiņošanu un intracerebrālu asiņošanu. Tāpēc trombocītu skaits jānosaka pirms katras bortezomība devas. Bortezomība terapija ir jāatliek, ja trombocītu skaits ir $< 25\,000/\mu\text{l}$, vai, lietojot kombinācijā ar melfalānu un prednizonu, ja trombocītu skaits ir $\leq 30\,000/\mu\text{l}$ (skatīt 4.2. apakšpunktu). Rūpīgi jāizvērtē terapijas iespējamā ieguvuma un riska attiecība, it īpaši vidēji smagas un smagas trombocitopēnijas un asiņošanas riska faktoru gadījumā.

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

Herpes zoster vīrusa reaktivācija

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

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

B hepatīta vīrusa (HBV) reaktivācija un infekcija

Lietojot rituksimabu kombinācijā ar bortezomību, pacientiem ar HBV infekcijas risku pirms terapijas uzsākšanas vienmēr ir jāveic HBV skrīnings. Rituksimaba un bortezomība kombinētās terapijas laikā un pēc tās uzmanīgi jānovēro, vai B 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 bortezomību 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 bortezomība 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 jāsāk atbilstoši PML diagnostikas pasākumi. Ja noteikta PML diagnoze, bortezomība lietošana jāpārtrauc.

Perifēriskā neiropātija

Ārstēšana ar bortezomību 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, parestēzija, diskomforts, neiropātiskas sāpes vai vājums.

III fāzes pētījumā, kurā salīdzināja intravenozi un subkutāni ievadītu borteomibu, ≥ 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 borteomibu intravenozi, bija mazāka vēsturiskajos pētījumos, kuros borteomibu ievadīja intravenozi, nekā pētījumā MMY-3021.

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

Pacientiem, kuri saņem borteomibu kombinācijā ar zālēm, kas, kā zināms, izraisa neiropātiju (piemēram, talidomīdu), jāapsver nepieciešamība agrīni un regulāri kontrolēt, vai nerodas 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 smagu aizcietējumu 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 borteomibu bieži ir saistīta ar ortostatisku/posturālu hipotensiju. Vairums nevēlamo blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas un tiek novērotas visu ārstēšanas laiku. Pacientiem, kuriem borteomiba (intravenozi injicēta) lietošanas laikā attīstījās ortostatiska hipotensija, pirms terapijas ar borteomibu ortostatisku hipotensiju nenovēroja. Vairumam pacientu ortostatiskā hipotensija bija jāārstē. Nelielai pacientu daļai ar ortostatisku hipotensiju novēroja sinkopi. Ortostatiska/posturāla hipotensija faktiski nebija saistīta ar borteomiba bolus infūziju. Šī procesa mehānisms nav zināms, lai gan veģetatīvā neiropātija varētu būt viena no mehānisma sastāvdaļām. Veģetatīvā neiropātija varētu būt saistīta ar borteomibu, vai arī borteomibs 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 simptomimētiskus līdzekļus. Pacientiem jāiesaka vērsties pēc medicīniskās palīdzības gadījumā, ja rodas reibonis, apdullums vai ģībonis.

Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms (AMES)

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

Sirds mazspēja

Bortezomiba 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 bortezomibu, 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 saistītam pulmonālām izmaiņām.

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

Klīniskajos pētījumos divi pacienti (no 2) ar akūtas mieloleikozes recidīvu, kuri saņēma lielu citarabīna devu (2 g/m² dienā) ar nepārtrauktu 24 stundu ilgu daunorubicīna un bortezomiba infūziju, mira no ARDS terapijas 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 bortezomiba devām un rūpīgi jānovēro, vai nerodas toksicitāte (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu reakcijas

Pacientiem ar nopietnām blakusslimībām un kas 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 ievada bortezomibu kombinācijā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, rūpīgi jānovēro. Ja bortezomibu kombinē ar CYP3A4 vai CYP2C19 substrātiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri lieto 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, poliartītu ar izsitumiem un proliferatīvu glomerulonefrītu. Ja rodas smagas reakcijas, bortezomība lietošana jāpārtrauc.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

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

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

Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā, pamatojoties uz 6 pacientu datiem, vērtējot spēcīgā CYP3A4 induktora rifampicīna ietekmi uz bortezomību (intravenozi injicēta) farmakokinētiku, konstatēja bortezomība vidējā AUC samazināšanos par 45 %. Tādēļ bortezomību nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, rifampicīnu, karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu un asinszāli), jo var mazināties efektivitāte.

Tajā pašā zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā, pamatojoties uz 7 pacientu datiem, vērtējot vājāka CYP3A4 induktora deksametazona ietekmi uz bortezomību (intravenozi injicēta) farmakokinētiku, nozīmīgu ietekmi uz bortezomība farmakokinētiku nenovēroja.

Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā, pamatojoties uz 21 pacienta datiem, vērtējot melfalāna-prednizona ietekmi uz bortezomību (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 bortezomību, nepieciešama rūpīga glikozes līmeņa kontrole asinīs un pret diabēta 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 bortezomibs maksimālās mātītēm panesamās devās neietekmēja embrija/augļa attīstību. Pētījumi ar dzīvniekiem, lai izvērtētu bortezomiba ietekmi uz dzemdībām un postnatālo attīstību, nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Bortezomibu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar bortezomibu. Ja bortezomibu lieto grūtniecības laikā vai ja pacientei šo zāļu lietošanas laikā iestājas grūtniecība, paciente jāinformē par iespējamo risku auglim.

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

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai bortezomibs izdalās cilvēka pienā. Tā kā ar krūti barotajiem bērniem ir iespējamās nopietnas nevēlamas blakusparādības, bortezomiba lietošanas laikā jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Bortezomibs var mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Bortezomiba lietošana ļoti bieži var būt saistīta ar nogurumu, bieži vien 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 transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, un viņiem ir jāiesaka nevadīt transportlīdzekli un nestrādāt ar iekārtām, ja rodas šie 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; reti: veģetatīvā neiropātija. Ārstēšanas laikā ar bortezomibu visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir slikta dūša, caureja, aizcietējums, vemšana, nogurums, drudzis, trombocitopēnija, anēmija, neitropēnija, perifēriskā neiropātija (tai skaitā sensorā), galvassāpes, parestēzija, samazināta ēstgriba, aizdusa, izsitumi, *herpes zoster* un mialģija.

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Multiplā mieloma

7. tabulā minētas nevēlamās blakusparādības, kas pēc pētnieku ieskatiem bija vismaz iespējami vai varbūtēji saistītas ar bortezomibu. Informācija par šīm blakusparādībām pamatojas uz integrētu datu kopumu par 5476 pacientiem, no kuriem 3996 pacienti tika ārstēti ar bortezomiba devu 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. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$), retāk ($\text{no } \geq 1/1\,000 \text{ līdz } < 1/100$), reti ($\text{no } \geq 1/10\,000 \text{ līdz } < 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināmi (nevar

noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. 7. tabula sastādīta, izmantojot MedDRA 14.1. versiju. Šajā tabulā iekļautas arī pēcreģistrācijas periodā ziņotās blakusparādības, kuras nenovēroja klīniskajos pētījumos.

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

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Bieži	<i>Herpes zoster</i> (tai skaitā diseminēta un oftalmoloģiska infekcija), pneimonija*, <i>Herpes simplex</i> *, sēnīšu infekcija*
	Retāk	Infekcija*, bakteriālas infekcijas*, vīrusu infekcijas*, sepse (tai skaitā septisks šoks)*, bronhopneimonija, herpes vīrusa infekcija*, herpētisks meningoencefalīts [#] , bakteriēmija (tai skaitā stafilokoku), miežgrauds, gripa, celulīts, ar ierīci saistīta infekcija, ādas infekcija*, auss infekcija*, stafilokoku infekcija, zobu infekcija*
	Reti	Meningīts (tai skaitā bakteriāls), Epšteina-Barra vīrusa infekcija, dzimumorgānu herpes, tonsilīts, mastoidīts, pēcvīrusu noguruma sindroms
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Reti	Ļaundabīgs audzējs, plazmacītiska leikozē, 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, trombotiska mikroangiopātija (tai skaitā trombocitopēniska purpura) [#] , 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*, antiidiurētiskā 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

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
		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*, perifēriskā sensorā neiropātija, dzestēzija*, neiralģija*
	Bieži	Motorā neiropātija*, samaņas zudums (tai skaitā sinkope), reibonis*, disgeizija*, letarģija, galvassāpes*
	Retāk	Trīce, perifēriskā sensori motorā neiropātija, diskinēzija*, smadzeņu koordinācijas un līdzsvara traucējumi*, atmiņas zudums (izņemot demenci)*, encefalopātija*, atgriezenisks mugurējās encefalopātijas sindroms [#] , neirotoksicitāte, krampji*, neiralģija pēc herpes vīrusa infekcijas, runas traucējumi*, nemierīgo kāju sindroms, migrēna, išiass, uzmanības traucējumi, patoloģiski refleksi*, parosmija
	Reti	Galvas smadzeņu asiņošana*, intrakraniāla asiņošana (tai 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, psihomotora hiperaktivitāte, muguras smadzeņu kompresija, kognitīvi traucējumi BCN, motorā disfunkcija, nervu sistēmas traucējumi BCN, radikulīts, siekalošanās, hipotonija, Gijēna-Barē sindroms [#] , demielinizējoša polineiropātija [#]
Acu bojājumi	Bieži	Acu pietūkums*, redzes traucējumi*, konjunktivīts*
	Retāk	Acu asiņošana*, plakstiņu infekcija*, krusas grauds [#] , blefarīts [#] , acu iekaisums*, diplopija, acu sausums*, acu kairinājums*, acu sāpes, pastiprināta asarošana, izdalījumi no acīm
	Reti	Radzenes bojājums*, eksoftalms, retinīts, skotoma, acs (tai skaitā plakstiņa) bojājumi BCN, iegūts dakrioadenīts, fotofobija, fotopsija, redzes nerva neiropātija [#] , dažādas pakāpes redzes pasliktināšanās (līdz pat aklumam)*
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Vertigo*
	Retāk	Dizakūzija (tai 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 (tai skaitā priekškambaru) mirgošana, sirds mazspēja (tai skaitā kreisā un labā kambara mazspēja), aritmija*, tahikardija*, sirdsklauves, stenokardija, perikardīts (tai skaitā izsvīdums perikardā)*, kardiomiopātija*, ventrikulāra disfunkcija*, bradikardija
	Reti	Priekškambaru plandīšanās, miokarda infarkts*,

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
		atrioventrikulāra blokāde*, sirds darbības un asinsvadu sistēmas traucējumi (tai 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 (tai skaitā virspusējs), asinsrites mazspēja (tai skaitā hipovolēmisks šoks), flebīts, pietūkums*, hematoma (tai skaitā perirenāla)*, vāja perifērā asinsrite*, vaskulīts, hiperēmija (tai skaitā acu)*
	Reti	Perifēra embolija, limfātiska tūska, bālums, eritromelalģija, vazodilatācija, vēnu krāsas izmaiņas, venoza mazspēja
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Aizdusa*, asiņošana no deguna, augšējo/dziļo elpceļu infekcija*, klepus*
	Retāk	Plaušu embolija, izsvīdums pleirā, plaušu tūska (tai skaitā akūta), plaušu alveolu asiņošana [#] , bronhu spazmas, hroniska obstruktīva plaušu slimība*, hipoksēmija*, šķidruma uzkrāšanās elpceļos*, hipoksija, pleirīts*, žagas, rinoreja, disfonija, sācoša elpošana
	Reti	Elpošanas mazspēja, akūts respiratorā distresa sindroms, apnoja, pneimotorakss, atelektāze, pulmonāla hipertensija, hemoptīze, hiperventilācija, ortopnoja, pneimonīts, respiratora alkalozē, tahipnoja, plaušu fibroze, bronhu traucējumi*, hipokapnija*, intersticiāla plaušu slimība, plaušu infiltrācija, spiediena sajūta rīklē, sausa rīkle, pastiprināta sekrēcija 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 (tai skaitā gļotādas asiņošana)*, dispepsija, stomatīts*, vēdera uzpūšanās, orofaringeālas sāpes*, sāpes vēderā (tai skaitā kuņģa un zarnu trakta un liesas sāpes)*, mutes dobuma bojājumi*, meteorisms
	Retāk	Pankreatīts (tai skaitā hronisks pankreatīts)*, hematemēze, lūpu pietūkums*, kuņģa un zarnu trakta nosprostošanās (tai skaitā tievās zarnas nosprostošanās, ileuss)*, diskomforts vēderā, čūlas mutes dobumā*, enterīts*, gastrīts*, smaganu asiņošana, gastroezofageālā atvīlņa slimība*, kolīts (tai skaitā <i>Clostridium difficile</i> kolīts)*, išēmisks kolīts [#] , kuņģa un zarnu trakta iekaisums*, disfāģija, kairinātas 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*, čūlas un perforācija kuņģa-zarnu traktā*, smaganu hipertrofija, megakolons, izdalījumi no

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
		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 (tai 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*, čulga*, pigmentācijas traucējumi*
	Reti	Ādas reakcija, Jesnera limfocītiskā infiltrācija, palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms, zemādas asinsizplūdums, <i>Livedo reticularis</i> , ādas sacietējums, papulas, fotosensibilizācijas reakcija, seboreja, auksti sviedri, ādas bojājumi BCN, eritroze, ādas čūla, nagu bojājumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Skeleta un muskuļu sāpes*
	Bieži	Muskuļu spazmas*, sāpes ekstremitātēs, muskuļu vājums
	Retāk	Muskuļu raustīšanās, locītavu pietūkums, artrīts*, locītavu stīvums, miopātijas*, smaguma sajūta
	Reti	Rabdomiolīze, temporomandibulārās locītavas sindroms, fistula, izsvīdums locītavās, sāpes žoklī, kaulu bojājumi, skeleta, muskuļu un saistaudu infekcijas un iekaisumi*, sinoviāla cista
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Nieru darbības traucējumi*
	Retāk	Akūta nieru mazspēja, hroniska nieru mazspēja*, urīnceļu infekcija*, urīnceļu pazīmes un simptomi*, hematūrija*, urīna aizture, urinēšanas traucējumi*, proteinūrija, azotēmija, oligūrija*, 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 (tai skaitā perifēra), drebuļi, sāpes*, slikta pašsajūta*
	Retāk	Vispārīga fiziskās veselības pasliktināšanās*, sejas tūska*, reakcija injekcijas vietā*, gļotādu bojājumi*, sāpes krūškurvī, gaitas traucējumi, sašana, ekstravazācija*, ar katetru saistīta komplikācija*, slāpju sajūtas izmaiņas*, diskomforta sajūta krūškurvī, ķermeņa

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
		temperatūras izmaiņu sajūta*, sāpes injekcijas vietā*
	Reti	Nāve (tai skaitā pēkšņa), vairāku orgānu mazspēja, asiņošana injekcijas vietā*, trūce (tai 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 (tai 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	Kriens, kontūzija
	Reti	Ar asins pārliešanu saistīta reakcija, lūzumi*, drebuļi*, sejas trauma, locītavu trauma*, apdegumi, plēsta brūce, ar procedūru saistītas sāpes, ar apstarošanu 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 (BzmbR-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 (BzmbR-CAP) lietošanu, bija B hepatīta infekcija (< 1 %) un miokarda išēmija (1,3 %). Šo nevēlamo blakusparādību līdzīgā sastopamība abās terapijas grupās liecināja, ka šīs nevēlamās blakusparādības nav saistītas ar bortezomiba lietošanu monoterapijā. Ievērojamas atšķirības MŠL pacientu grupā, salīdzinot ar pacientiem multiplās mielomas pētījumos, bija par ≥ 5 % lielāka hematoloģisko nevēlamo blakusparādību (neitropēnijas, trombocitopēnijas, leukopēnijas, anēmijas, limfopēnijas), perifēriskas sensorās neiropātijas, hipertensijas, drudža, pneimonijas, stomatīta un matu bojājumu sastopamība.

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

Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas turpmāk atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežuma iedalījumam. Biežums definēts šādi: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (no ≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (no ≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (no ≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000), ļoti reti (< 1/10 000), nav zināmi (nevar

noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. 8. tabula ir izveidota, izmantojot MedDRA 16. versiju.

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

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Pneimonija*
	Bieži	Sepse (tai skaitā septisks šoks)*, <i>herpes zoster</i> (tai skaitā diseminēts un redzes nerva), 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*, hiponatrēmija*, cukura diabēts*, šķidruma aizture
	Retāk	Audzēja sabrukšanas sindroms
Psihiskie traucējumi	Bieži	Miega traucējumi*
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Perifēriskā sensorā neiropātija, dizestēzija*, neiralģija*
	Bieži	Neiropātija*, motoriska neiropātija*, samaņas zudums (tai skaitā sinkope), encefalopātija*, perifēriska sensori motorā neiropātija, reibonis*, disgeizija*, veģetatīvā neiropātija
	Retāk	Veģetatīvās nervu sistēmas disbalanss
Acu bojājumi	Bieži	Redzes traucējumi*
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Dizakūzija (tai skaitā troksnis ausīs)*
	Retāk	Vertigo*, dzirdes traucējumi (līdz pat kurlumam un ieskaitot to)
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Sirds mirgošana (tai skaitā priekškambaru), aritmija*, sirds mazspēja (tai skaitā kreisā un labā kambara)*, miokarda išēmija, sirds kambaru disfunkcija*
	Retāk	Kardiovaskulāri traucējumi (tai skaitā kardiogēns šoks)
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 (tai skaitā akūta)
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša un vemšanas simptomi*, caureja*, stomatīts*, aizcietējums
	Bieži	Kuņģa un zarnu trakta asiņošana (tai skaitā gļotādas asiņošana)*, vēdera uzpūšanās, dispepsija, sāpes mutes dobumā un rīklē*, gastrīts*, čūlas mutes dobumā*, abdomināls diskomforts, disfāģija, kuņģa un zarnu trakta iekaisums*, sāpes vēderā (tai skaitā ar kuņģa un zarnu traktu un liesu saistītas sāpes)*, bojājumi mutes dobumā*
	Retāk	Kolīts (tai skaitā <i>Clostridium difficile</i> izraisīts kolīts)*
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Hepatotoksicitāte (tai skaitā aknu darbības traucējumi)
	Retāk	Aknu mazspēja

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Matu bojājumi*
	Bieži	Nieze*, dermatīts*, izsitumi*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	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 (tai skaitā perifēra), drebuļi, reakcija injekcijas vietā*, savārgums*
Izmeklējumi	Bieži	Hiperbilirubinēmija*, olbaltumvielu analīžu rezultātu novirzes*, samazināta ķermeņa masa, palielināta ķermeņa masa

* Grupā ietverts vairāk nekā viens MedDRA ieteicamais termins.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Herpes zoster vīrusa reaktivācija

Multiplā mieloma

Profilaktiska pretvīrusu līdzekļu lietošana tika nozīmēta 26 % pacientu Bzmb+M+P grupā. *Herpes zoster* infekcijas sastopamība pacientiem Bzmb+M+P ārstēšanas grupā bija 17 % pacientu, kuriem netika nozīmēta pretvīrusu profilakse, salīdzinot ar 3 % pacientu, kuriem tika nozīmēta pretvīrusu profilakse.

Mantijas šūnu limfoma

Bzmb-CAP grupā pretvīrusu profilakse tika nozīmēta 137 pacientiem no 240 (57 %). *Herpes zoster* infekcijas sastopamība pacientiem Bzmb-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 bortezomibu nesaturošās terapijas grupā (rituksimabs, ciklofosfamīds, doksorubicīns, vinkristīns un prednizons; R-CHOP) un 0,4 % (n = 1) pacientu, kuri saņēma bortezomibu kombinācijā ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu (BzmbR-CAP). B hepatīta infekcijas kopējā sastopamība pacientiem, kuri ārstēti ar BzmbR-CAP vai R-CHOP, bija līdzīga (attiecīgi 0,8 %, salīdzinot ar 1,2 %).

Perifēriskā neiropātija kombinētu shēmu lietošanas gadījumā

Multiplā mieloma

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

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

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

≥ 3. pakāpes PN	< 1	5	0	5
Pārtraukšana PN dēļ (%)	< 1	2	1	5

VDDx = vinkristīns, doksorubicīns, deksametazons; BzmbDx = bortezomībs, deksametazons; TDx = talidomīds, deksametazons; BzmbTDx = 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 rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu (R-CAP), perifēriskās neiropātijas sastopamība kombinētu shēmu lietošanas gadījumā norādīta turpmāk tabulā.

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

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

BzmbR-CAP = bortezomībs, rituksimābs, ciklofosfamīds, doksorubicīns un prednizons; R-CHOP = rituksimābs, ciklofosfamīds, doksorubicīns, vinkristīns un prednizons; PN = perifēriskā neiropātija.

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

Gados vecāki pacienti ar MŠL

42,9 % un 10,4 % pacientu BzmbR-CAP grupā bija attiecīgi 65–74 gadi un ≥ 75 gadi. Lai gan ≥ 75 gadus veciem pacientiem gan BzmbR-CAP, gan R-CHOP grupā panesamība bija sliktāka, smagu blakusparādību rādītājs BzmbR-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. Kopējā caurejas, kuņģa un zarnu trakta un vēdera sāpju, astēnisku stāvokļu, augšējo elpceļu infekciju un perifēriskās 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 perifēriskās 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 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 tika 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, kuriem pārdozētā deva vairāk nekā divas reizes pārsniedza ieteicamo devu, novēroja akūtu simptomātisku hipotensiju un trombocitopēniju ar letālu iznākumu. Informāciju par preklīniskajiem 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; ATĶ kods: L01XG01.

Darbības mehānisms

Bortezomibs ir proteasomu inhibitors. Tas ir speciāli izstrādāts, lai inhibētu zīdītāju šūnu 26S proteasomas himotripsīnam līdzīgo darbību. 26S proteasoma ir liels proteīna komplekss, kas sadala 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 μM koncentrācijā bortezomibs neinhibē nevienu no daudzajiem receptoriem un pieminētajām 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 bortezomību ir atgriezeniska.

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

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 preklīniskajos 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. Šāda iedarbība novērota ar bortezomibu ārstētiem pacientiem ar progresējošu osteolītisku multiplās mielomas formu.

Klīniskā efektivitāte iepriekš neārstētas multiplās mielomas gadījumā

Prospektīvs III fāzes, starptautisks, randomizēts (1:1), atklāts klīniskais pētījums (MMY-3002 VISTA), kurā piedalījās 682 pacienti, tika veikts, lai noskaidrotu, vai bortezomibs (1,3 mg/m², injicēts intravenozi) kombinācijā ar melfalānu (9 mg/m²) un prednizonu (60 mg/m²) uzlabo laiku līdz slimības progresēšanai (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 ≤ 30 ml/min (3 % katrā grupā).

Iepriekš noteiktās starpposmu analīzes laikā primārais mērķa kritērijs, laiks līdz slimības progresēšanai, tika sasniegts, un pacientiem M+P grupā tika piedāvāta Bzmb+M+P terapija. Novērošanas laika mediāna bija 16,3 mēneši. Pēdējo, jaunāko informāciju par dzīvildzi ieguva pēc vidēji 60,1 mēnesi ilgas novērošanas. Neraugoties uz turpmāko terapiju, tai skaitā arī ar bortezomibu saturošām shēmām, novēroja statistiski nozīmīgu ieguvumu attiecībā uz dzīvildzi par labu Bzmb+M+P terapijas grupai (RA = 0,695; p = 0,00043). Bzmb+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	Bzmb+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)

Efektivitātes mērķa kritērijs	Bzmb+M+P n = 344	M+P n = 338
Riska attiecība ^b (95 % TI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p vērtība ^c	0,00043	
Atbildes reakcijas rādītājs Populācija ^e n = 668	n = 337	n = 331
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
p vērtība ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Seruma M proteīna daudzuma samazināšanās Populācija ^g n = 667	n = 336	n = 331
> = 90 % n (%)	151 (45)	34 (10)
Laiks līdz pirmajai atbildes reakcijai CR + PR		
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 Kaplana-Meijera 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 VMP 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 cīlmes 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 citām ķīmijterapijas zālēm indukcijas terapijas veidā pirms cīlmes šūnu transplantācijas pacientiem, kuriem iepriekš multiplā mieloma nav ārstēta.

Pētījumā IFM-2005-01 bortezomību kombinācijā ar deksametazonu [BzmbDx, n = 240] salīdzināja ar vinkristīnu-doksorubicīnu-deksametazonu [VDDx, n = 242]. Pacienti BzmbDx grupā saņēma četrus 21 dienas ciklus, kas katrs sastāvēja no bortezomība (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 BzmbDx 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 augsta riska citoģenētika. Ārstēšanas ilguma mediāna bija 13 nedēļas VDDx grupā un 11 nedēļas BzmbDx 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 bortezomība kombinācijai ar deksametazonu. Sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs bija atbildes reakcijas rādītāji pēc transplantācijas (CR + nCR, CR + nCR + VGPR + PR), dzīvildze bez slimības progresēšanas un kopējā dzīvildze. Galvenie efektivitātes rezultāti norādīti 12. tabulā.

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

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

TI = ticamības intervāls; CR = pilnīga atbildes reakcija; nCR = gandrīz pilnīga atbildes reakcija; ITT = terapijai paredzētā (*intent to treat*) populācija; RR = atbildes reakcijas rādītājs; Bzmb = bortezomībs; BzmbDx = bortezomībs, 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 %] BzmbDx grupā un 52/242 [21 %] VDDx grupā).

Piezīme. IA > 1 liecina par Bzmb saturošas indukcijas terapijas priekšrocību.

Pētījumā MMY-3010 indukcijas terapiju ar bortezomību kombinācijā ar talidomīdu un deksametazonu [BzmbTDx, n = 130] salīdzināja ar talidomīdu-deksametazonu [TDx, n = 127]. Pacienti BzmbTDx grupā saņēma sešus 4 nedēļu ciklus, kas katrs sastāvēja no bortezomība (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 %) BzmbTDx un TDx grupas pacienti. Pacientu demogrāfiskie un sākotnējie slimības raksturlielumi abās ārstēšanas grupās bija līdzīgi. Pacienti BzmbTDx 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. BzmbTDx 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 ārstēšanas ciklu skaita mediāna bija 6,0; turklāt visās terapijas grupās tā bija vienāda.

Pētījuma primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija pēcindukcijas un pēctransplantācijas atbildes reakcijas rādītāji (CR + nCR). Statistiski nozīmīgu CR + nCR atšķirību novēroja par labu grupai, kurā bortezomību kombinēja ar deksametazonu un talidomīdu. Sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs

bija dzīvildze bez slimības progresēšanas un kopējā dzīvildze. Galvenie efektivitāti raksturojošie rezultāti norādīti 13. tabulā.

13. tabula. Efektivitātes rezultāti MMY-3010 pētījumā

Mērķa kritēriji	BzmbTDx	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 = terapijai paredzētā (intent to treat) populācija; RR = atbildes reakcijas rādītājs; Bzmb = bortezomīds; BzmbTDx = bortezomīds, talidomīds, deksametazons; TDx = talidomīds, deksametazons; PR = daļēja atbildes reakcija;

IA = izredžu attiecība.

* Primārais mērķa kritērijs.

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

Piezīme. IA > 1 liecina par Bzmb saturošas indukcijas terapijas priekšrocību.

Klīniskā efektivitāte recidivējošas vai refraktāras multiplās mielomas gadījumā

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

III fāzes pētījumā terapija ar bortezomību, salīdzinot ar deksametazonu, nodrošināja būtiski ilgāku remisijas laiku, būtiski garāku dzīvildzi un būtiski augstākus atbildes reakcijas rādītājus (skatīt 14. tabulu) visiem pacientiem, kā arī pacientiem, kuri iepriekš saņēma 1 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 bortezomību, neatkarīgi no slimības stāvokļa. Agrīnas terapijas nomaņas 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, kopējā dzīvildze bija būtiski garāka un atbildes reakcijas rādītājs būtiski augstāks bortezomība grupā.

No 669 pacientiem, kuri bija iekļauti pētījumā, 245 (37 %) bija 65 gadus veci vai vecāki. Atbildes reakcijas rādītāji, kā arī laiks līdz slimības progresēšanai (TTP) neatkarīgi no vecuma bija būtiski labāki bortezomība grupā. Neatkarīgi no sākotnējā β₂-mikroglobulīnu līmeņa visi efektivitātes rādītāji (laiks līdz slimības progresēšanai, kopējā dzīvildze, kā arī atbildes reakcijas rādītāji) bortezomība grupā būtiski uzlabojās.

II fāzes pētījuma refraktārajā populācijā atbildes reakciju noteica neatkarīga pārskata komiteja 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 pētņieki līdzīgā pacientu populācijā. Daudzfaktoru analīzē atbildes reakcija nebija atkarīga no mielomas tipa, funkcionālā stāvokļa, 13. hromosomas delēcijas stāvokļa, iepriekšējo terapijas kursu veida un skaita. Pacientiem, kuri iepriekš saņēma 2–3 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
Laika atkarīgi notikumi	Bzmb n = 333 ^a	Dex n = 336 ^a	Bzmb n = 132 ^a	Dex n = 119 ^a	Bzmb n = 200 ^a	Dex n = 217 ^a	Bzmb n = 202 ^a
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
Labākā atbildes reakcija (%)	Bzmb n = 315 ^c	Dex n = 312 ^c	Bzmb n = 128	Dex n = 110	Bzmb n = 187	Dex n = 202	Bzmb 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 Terapijai paredzētā (ITT) populācija.

^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.

Bzmb = bortezomibs; Dex = deksametazons.

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

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

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

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

Atklātā, randomizētā III fāzes līdzvērtīguma pētījumā tika salīdzināta subkutāni un intravenozi lietota bortezomiba efektivitāte un drošums. Šajā pētījumā piedalījās 222 pacienti ar recidivējošu/refraktāru

multiplo mielomu, kuri tika randomizēti attiecībā 2:1, lai 8 ciklus saņemtu 1,3 mg/m² bortezomiba vai nu subkutāni, vai intravenozi. Pacientiem, kuriem netika panākta optimāla atbildes reakcija (mazāk nekā pilnīga atbildes reakcija [CR]) uz bortezomiba monoterapiju, pēc 4 cikliem tika atļauts lietot deksametazonu — 20 mg dienā bortezomiba lietošanas dienā un nākamajā dienā. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem pētījuma sākumā bija ≥ 2 . pakāpes perifēriskā neiropātija vai trombocītu skaits $< 50\,000/\mu\text{l}$. Kopumā atbildes reakciju bija iespējams novērtēt 218 pacientiem.

Šajā pētījumā tika sasniegts primārais līdzvērtīguma mērķis, vērtējot atbildes reakcijas rādītāju (CR + PR) pēc 4 cikliem, kuru laikā monoterapijas veidā subkutāni vai intravenozi lietoja bortezomibu; šis rādītājs abās grupās bija 42 %. 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 bortezomiba ievadīšanu

	Bortezomiba intravenozas ievadīšanas grupa n = 73		Bortezomiba subkutānas ievadīšanas grupa n = 145
Populācija, kurā bija iespējams novērtēt atbildes reakciju			
Atbildes reakcijas rādītājs pēc 4 cikliem, n (%)			
ORR (CR + PR)	31 (42)	0,00201	61 (42)
p vērtība ^a			
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)	0,0001	76 (52)
p vērtība ^a			
CR n (%)	9 (12)		15 (10)
PR n (%)	29 (40)		61 (42)
nCR n (%)	7 (10)		14 (10)
Terapijai paredzētā populācija^b			
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			
(95 % TI)	8,0		10,2
	(6,7; 9,8)		(8,1; 10,8)
Riska attiecība (95 % TI) ^c		0,824 (0,574; 1,183)	
p vērtība ^d		0,295	
Kopējie 1 gada dzīvildzes rādītāji (%)^e			
(95 % TI)	76,7		72,6
	(64,1; 85,4)		(63,1; 80,0)

^a p vērtība attiecas uz vismaz līdzvērtīgas iedarbības hipotēzi par to, ka s.c. grupā saglabājas vismaz 60 % no atbildes reakcijas rādītāja i.v. grupā.

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

^c Riska attiecības vērtējums pamatojas uz Cox modeli, kas pielāgots stratifikācijas faktoriem: ISS pakāpei un iepriekšējo shēmu skaitam.

^d Log-rank tests, kas pielāgots stratifikācijas faktoriem: ISS pakāpei un iepriekšējo kursu 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 konstatēja TTP riska samazināšanos par 45 % (95 % TI; 29-57 %, $p < 0,0001$) pacientiem, kuri tika ārstēti ar kombinētu bortezomiba un pegilēta liposomālā doksorubicīna terapiju. Pacientiem, kuri saņēma bortezomiba monoterapiju, TTP mediāna bija 6,5 mēneši, bet pacientiem, kuri saņēma bortezomibu 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 terapijas grupā (piem., bortezomibs kombinācijā ar deksametazonu) un pacientus salīdzinājuma grupā (piem., 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 127 saskaņoti pacientu pāri. Šajā analīzē konstatēja ORR uzlabošanos (CR + PR) (izredžu attiecība 3,769; 95 % TI 2,045–6,947; $p < 0,001$), PFS uzlabošanos (riskā attiecība 0,511; 95 % TI 0,309–0,845; $p = 0,008$), TTP uzlabošanos (riskā 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 sāкта bortezomiba lietošana pēdējā panesamā devā ($1,3 \text{ mg/m}^2$ ($n = 93$) vai $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$ ($n = 37$)). To ievadīja ik pēc 3 nedēļām 1., 4., 8. un 11. dienā, ne vairāk kā 8 ciklos vai nu monoterapijas veidā, vai kombinācijā ar deksametazonu atbilstoši standarterapijas prasībām. 1. ciklā deksametazonu kombinācijā ar bortezomibu lietoja 83 pacienti, un vēl 11 pacienti deksametazonu saņēma bortezomibu atkārtotās 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 (BzmbR-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 BzmbR-CAP terapijas grupā saņēma borteomību (1,3 mg/m²; 1., 4., 8., 11. dienā, miera periods ilga no 12. līdz 21. dienai); rituksimabu 375 mg/m² intravenozi 1. dienā; ciklofosfamīdu 750 mg/m² intravenozi. 1. dienā; doksorubicīnu 50 mg/m² intravenozi 1. dienā un prednizonu 100 mg/m² iekšķīgi borteomība terapijas 21 dienas cikla 1.–5. dienā. Pacienti, kuriem atbildes reakcija uz terapiju pirmo reizi tika dokumentēta 6. ciklā, saņēma vēl divus papildu terapijas ciklus.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS), pamatojoties uz neatkarīgas pārskata komitejas (IRC – *Independent Review Committee*) novērtējumu. Sekundārie mērķa kritēriji bija laiks līdz slimības progresēšanai (TTP), laiks līdz nākamajai limfomas terapijai (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 indoeiropieši un 32 % pacientu – aziāti, 69 % pacientu bija pozitīvs rezultāts, nosakot MŠL kaulu smadzeņu aspirātā un/vai pozitīvs rezultāts, nosakot MŠL kaulu smadzeņu biopsijā, 54 % pacientu Starptautiskā 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 BzmbR-CAP grupā un 17 % pacientu R-CHOP grupā saņēma 2 papildu terapijas ciklus. Lielākā daļa pacientu abās grupās pabeidza terapiju – 80 % pacientu Bzmb-CAP grupā un 82 % pacientu R-CHOP grupā. Efektivitātes rezultāti norādīti 16. tabulā.

16. tabula. LYM-3002 pētījuma efektivitātes rezultāti

Efektivitātes mērķa kritērijs	BzmbR-CAP	R-CHOP	
n: ITT pacienti	243	244	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (IRC)^a			
Gadījumi, n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	RA ^b (95 % TI) = 0,63
Mediāna ^c (95 % TI) (mēneši)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	(0,50; 0,79) p vērtība ^d < 0,001
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 ^c (95 % TI) = 1,688 (1,148; 2,481) p vērtība ^g = 0,007
Kopēja atbildes reakcija (CR + CRu + PR) ^h n (%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	IA ^c (95 % TI) = 1,428 (0,749; 2,722) p vērtība ^g = 0,275

^a Pamatojoties uz neatkarīgas pārskata komitejas (IRC) novērtējumu (tikai radioloģiskie dati).

^b Riska attiecības aprēķins pamatojas uz Cox modeli, stratificējot pēc IPI riska un slimības stadijas. Riska attiecība < 1 liecina par priekšrocību BzmbR-CAP grupā.

^c Pamatojoties uz Kaplana-Meijera 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 BzmbR-CAP priekšrocību.

^f Ietvertas visas CR + CRu pēc IRC novērtējuma, kaulu smadzeņu un LDH izmeklējumā.

^g p-vērtība no Cochran Mantel-Haenszel hī kvadrāta testa ar IPI un slimības stadiju kā stratifikācijas faktoriem.

^h Ietvertas visas radioloģiskās CR + CRu + PR pēc IRC novērtējuma neatkarīgi no apstiprinājuma ar kaulu smadzeņu un LDH izmeklējumiem.

CR = pilnīga atbildes reakcija; CRu = pilnīga atbildes reakcija, neapstiprināta; PR = daļēja atbildes reakcija; TI = ticamības intervāls, RA = riska attiecība; IA = izredžu attiecība; ITT = terapijai paredzētā populācija.

PFS mediāna pēc pētnieka vērtējuma bija 30,7 mēneši BzmbR-CAP terapijas grupā un 16,1 mēnesis R-CHOP grupā (riska attiecība [RA] = 0,51; p < 0,001). Statistiski nozīmīgs ieguvums (p < 0,001) par labu BzmbR-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 BzmbR-CAP grupā bija 42,1 mēnesis, salīdzinot ar 18 mēnešiem R-CHOP grupā. Kopējās atbildes reakcijas ilgums BzmbR-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 VcR-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 proteīna), 49 novērtējamiem pacientiem, kas tika ārstēti ar maksimālo pieļaujamo devu 1,6 mg/m² nedēļā un 1,3 mg/m² divas reizes nedēļā, bija 67,3 % (tai skaitā CR rādītājs 28,6 %). Šo devu kohortās kombinētais 1 gada dzīvildzes rādītājs bija 88,1 %.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus bortezomībam visās pediatriskās 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 pediatriskiem un gados jauniem pieaugušiem pacientiem ar ļaundabīgiem limfoidiem jaunveidojumiem (B šūnu priekšteču akūtas limfoblastiskas [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 pārkāpšanos.

1. bloka beigās tika vērtēta 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 bortezomību standarta pediatriskajai ķīmijterapijas pamatshēmai B šūnu priekšteču ALL gadījumā, jaunas ar drošumu saistītas problēmas netika atklātas. Lietojot bortezomību saturošu shēmu, salīdzinot ar vēsturisku kontroles pētījumu, kurā lietoja tikai pamatshēmu, šādu nevēlamo blakusparādību (≥ 3 . pakāpe) sastopamība bija lielāka: 1. blokā perifēriska sensora neiropātija (3%, salīdzinot ar 0%), ileuss (2,1%, salīdzinot ar 0%) un hipoksija (8%, salīdzinot ar 2%). Šajā pētījumā netika iegūta informācija par perifēriskās neiropātijas iespējamajām sekām vai izzušanas 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. blokā) un hiponatriēmija (12%, salīdzinot ar 5% 1. blokā un 4%, salīdzinot ar 0% 2. blokā) 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 bortezomība 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 bortezomība 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 bortezomībs plaši izplatās perifērajos audos. *In vitro* bortezomība saistīšanās ar olbaltumvielām cilvēka plazmā koncentrācijas robežās no 0,01 līdz 1,0 µg/ml bija vidēji 82,9 %. Bortezomība saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām nebija atkarīga no koncentrācijas.

Biotransformācija

In vitro pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām un cilvēka cDNA izdalītajiem citohroma P450 izozīmiem liecina, ka bortezomībs 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 bortezomība metabolīti nav aktīvi kā 26S proteasomas inhibitori.

Eliminācija

Bortezomība vidējais eliminācijas pusperiods (t_{1/2}) pēc vairākām devām bija robežās no 40 līdz 193 stundām. Bortezomībs 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 102 un 112 l/stundā, un pēc turpmākajām devām tas bija robežās no 15 līdz 32 l/stundām un 18 līdz 32 l/stundām attiecīgi 1,0 mg/m² un 1,3 mg/m² devām.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu ietekmi uz bortezomība farmakokinētiku vērtēja 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, kas tika iedalīti atbilstoši kreatinīna klīrensam (KrKl) šādās grupās: normāla nieru darbība (KrKl ≥ 60 ml/min/1,73 m², n = 12), nedaudz izmainīta nieru darbība (KrKl = 40–59 ml/min/1,73 m², n = 10), vidēji smagi traucējumi (KrKl = 20–39 ml/min/1,73 m², n = 9) un smagi traucējumi (KrKl < 20 ml/min/1,73 m², n = 3). Pētījumā tika iekļauta arī pacientu grupa, kuriem veica dialīzi un kuri pēc dialīzes saņēma zāļu devu (n = 8). Pacientiem tika intravenozi ievadīts 0,7-1,3 mg/m² 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 limfoblastisko leikēmiju (ALL) vai akūtu mieloblastisko 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, izkļūdes 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 standartzētais 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 mikrokodoliņu testā pelēm *in vivo* netika atklāta bortezomība ietekme.

Attīstības toksicitātes pētījumos ar žurkām un truši, 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 vērtēja reproduktīvos audus. 6 mēnešu ilgā pētījumā ar žurkām novēroja deģeneratīvu iedarbību uz sēkliniekiem un olnīcām. Tādēļ iespējams, ka bortezomībs potenciāli ietekmē vīriešu un sieviešu fertilitāti. Perinatālas un postnatālas attīstības pētījumi netika veikti.

Vairāku ciklu vispārējās toksicitātes pētījumos ar žurkām un mērkājiem svarīgākie mērķa orgāni bija kuņģa un zarnu trakts, kā rezultātā novēroja vemšanu un/vai caureju; asinsrades un limfātiskā sistēma, kā rezultātā novēroja citopēniju perifērajās asinīs un limfocītu audu atrofiju, kaulu smadzeņu asinsrades šūnu samazināšanos; perifērisko neiropātiju (novēroja mērkājiem, pelēm un suņiem), ieskaitot sensoro nervu aksonu bojājumus; un nelielas izmaiņas nierēs. Pārtraucot terapiju, izmaiņas visos minētajos mērķa orgānos izzuda daļēji vai pilnībā.

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

Kardiovaskulārās sistēmas drošuma farmakoloģiskajos pētījumos ar mērkājiem 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 inotropo vai presoro līdzekļu ievadīšanu.

Turklāt pētījumos ar suņiem novēroja nelielu korigētā QT intervāla pagarināšanos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi.

Sagatavots šķīdums

No mikrobioloģijas viedokļa sagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties pēc atšķaidīšanas. Ja sagatavoto šķīdumu neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs. Tomēr ir pierādīts, ka sagatavoto zāļu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pirms lietošanas saglabājas 8 stundas, uzglabājot oriģinālā flakonā un/vai šļircē 25°C temperatūrā. Sagatavoto zāļu kopējais uzglabāšanas laiks pirms lietošanas nedrīkst pārsniegt 8 stundas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojuma kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1. klases cauruļveida bezkrāsains stikla flakons (10 ml) ar pelēku brombutilgumijas aizbāzni, gaiši zaļu vāciņu un alumīnija apvalku; satur 3,5 mg bortezomiba.

Flakons ir iepakots caurspīdīgā blisterī, kas sastāv no pamatnes un pārklājuma. Katrs iepakojums satur 1 flakonu. Flakoni ir ar plastmasas aizsargapvalku (pārvalku) vai bez tā.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Vispārīgi piesardzības pasākumi

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

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

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

Norādījumi par pagatavošanu

Bortezomib SUN jāpagatavo veselības aprūpes speciālistam.

Intravenoza injekcija

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

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

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

Subkutāna injekcija

Katra 10 ml Bortezomib SUN flakona saturs, izmantojot atbilstoša lieluma šļirci un nenoņemot flakona aizbāzni, uzmanīgi jāatšķaida ar 1,4 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām. Liofilizētais pulveris pilnībā izšķīst ātrāk nekā 2 minūtēs. Pēc sagatavošanas katrs ml šķīduma satur 2,5 mg bortezomiba. Pagatavotais šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains ar galīgo pH no 4 līdz 7. Pirms

lietošanas pagatavotais šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav daļiņu un krāsas izmaiņu. Ja konstatē jebkādas krāsas izmaiņas vai daļiņas, sagatavotais šķīdums jāiznīcina.

Iznīcināšana

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

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/16/1102/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. gada 22 jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 22 jūnijs

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, 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, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

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

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

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bortezomib SUN 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Bortezomib

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgviela: 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 vienreizējai lietošanai.

Tikai subkutānai vai intravenozai lietošanai.

Ievadot citādi, iespējams letāls iznākums.

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

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

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

CITOTOKSISKS LĪDZEKLIS. Rīkojoties jāievēro īpaši norādījumi.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

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

Jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1102/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

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

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

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

FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Bortezomib SUN 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Bortezomib
Tikai subkutānai vai intravenozai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

3,5 mg

6. CITA

Tikai vienreizējai lietošanai.
Ievadot citādi, iespējams letāls iznākums.

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

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

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojuma kastītē, lai pasargātu no gaismas.

CITOTOKSISKS LĪDZEKLIS

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Bortezomib SUN 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai bortezomib

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

1. Kas ir Bortezomib SUN un kādam nolūkam to lieto

Bortezomib SUN 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.

Bortezomib SUN lieto:

- **multiplās mielomas** (kaulu smadzeņu vēža) ārstēšanai pacientiem, kas vecāki par 18 gadiem:
 - vienu pašu vai kopā ar tādām zālēm kā deksametazons vai pegilēts liposomālais doksorubicīns pacientiem, kuru slimība pasliktinās (progresē) pēc vismaz vienas iepriekš saņemtas terapijas un kuriem asins cilmes šūnu transplantācija nav bijusi veiksmīga vai nav piemērota;
 - kombinācijā ar tādām zālēm kā melfalāns un prednizons pacientiem, kuriem iepriekš slimība nav ārstēta un kuriem ķīmijterapija lielās devās un 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);
- **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 SUN lietošanas

Nelietojiet Bortezomib SUN šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret bortezomib, 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 (neiropātija);
- sirds darbības vai asinsspiediena traucējumi;
- elpas trūkums vai klepus;
- krampju lēkmes;
- herpes (lokalizēta, tai skaitā ap acīm vai izplatījusies 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 SUN 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 Bortezomib SUN, 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 SUN lietošanas uzsākšanas, Jums jāizlasa visu kombinācijā ar Bortezomib SUN lietojamo zāļu lietošanas instrukcijas, lai iegūtu informāciju par šīm zālēm. Lietojot talidomīdu, īpaša uzmanība jāpievērš grūtniecības testu rezultātiem un nepieciešami pasākumi grūtniecības nepieļaušanai (skatīt sadaļu “Grūtniecība un barošana ar krūti”).

Bērni un pusaudži

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

Citas zāles un Bortezomib SUN

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 Bortezomib SUN, 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.

Bortezomib SUN 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.

Bortezomib SUN 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 Bortezomib SUN lieto kombinācijā ar talidomīdu, Jums jāievēro talidomīda grūtniecības nepieļaušanas programmas prasības (skatīt talidomīda lietošanas instrukciju).

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

3. Kā lietot Bortezomib SUN

Ārsts noteiks Jums piemēroto Bortezomib SUN devu atbilstoši Jūsu augumam un ķermeņa masai (ķermeņa virsmas laukumam). Parastā Bortezomib SUN 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 Bortezomib SUN vienu pašu, Jūs saņemsiet 4 Bortezomib SUN devas intravenozi (vēnā) vai subkutāni (zem ādas) 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).

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

- Ja Bortezomib SUN lietos kopā ar pegilētu liposomālo doksorubicīnu, Jūs saņemsiet Bortezomib SUN intravenozi vai subkutāni 21 dienas ārstēšanas ciklā, un pegilēto liposomālo doksorubicīnu 30 mg/m^2 devā Bortezomib SUN 21 dienas ārstēšanas cikla 4. dienā intravenozas infūzijas veidā pēc Bortezomib SUN injekcijas. Jūs varat saņemt līdz 8 cikliem (24 nedēļas).
- Ja Bortezomib SUN lietos kopā ar deksametazonu, Jūs saņemsiet Bortezomib SUN intravenozi vai subkutāni 21 dienas ārstēšanas ciklā. Deksametazonu 20 mg lietos iekšķīgi Bortezomib SUN 21 dienas ārstēšanas cikla 1., 2., 3., 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 Bortezomib SUN 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 Bortezomib SUN ievadīs divas reizes nedēļā – 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. un 32. dienā.
 - No 5. līdz 9. ciklam Bortezomib SUN ievadīs vienu reizi nedēļā – 1., 8., 22. un 29. dienā.
- Gan melfalāns (9 mg/m^2), gan prednizolons (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 Bortezomib SUN intravenozi vai subkutāni kopā ar tādām zālēm kā deksametazons vai deksametazons un talidomīds.

- Ja Bortezomib SUN lieto kopā ar deksametazonu, Jūs saņemsiet Bortezomib SUN intravenozi vai subkutāni 21 dienas ārstēšanas ciklā. Deksametazonu 40 mg lieto iekšķīgi Bortezomib SUN 21 dienas ārstēšanas cikla 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. un 11. dienā. Jūs saņemsiet 4 ciklus (12 nedēļas).
- Ja Bortezomib SUN lieto kopā ar talidomīdu un deksametazonu, ārstēšanas cikla ilgums ir 28 dienas (4 nedēļas). Deksametazonu 40 mg lieto iekšķīgi Bortezomib SUN 28 dienu ārstēšanas cikla 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. un 11. dienā. Talidomīdu lieto iekšķīgi katru dienu 50 mg devā līdz pirmā cikla 14. dienai, un, ja panesamība ir laba, talidomīda devu 15.–28. dienā palielinās līdz 100 mg, pēc tam, sākot no otrā cikla, devu 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 Bortezomib SUN intravenozi vai subkutāni kopā ar citām zālēm – rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu. Bortezomib SUN 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 ārstēšanas cikliem (24 nedēļas).

Katra Bortezomib SUN 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. Prednizonu 100 mg/m² lieto iekšķīgi Bortezomib SUN ārstēšanas cikla 1., 2., 3., 4. un 5. dienā.

Kā Bortezomib SUN ievada

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

Pirms lietošanas Bortezomib SUN pulveris ir jāizšķīdina. To izdarīs veselības aprūpes speciālists. Pagatavoto šķīdumu pēc tam injicēs vēnā vai zem ādas. Injekcija vēnā tiek veikta ātri, no 3 līdz 5 sekundžu laikā. Injekciju zem ādas izdara vai nu augšstilbos, vai vēderā.

Ja Jums ir ievadīts pārāk daudz Bortezomib SUN

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 nopietnas.

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, samaņas zaudēšana;
- klepus un apgrūtināta elpošana vai spiediena sajūta krūškurvī.

Ārstēšana ar Bortezomib SUN ļoti bieži var izraisīt balto un sarkano asins šūnu un trombocītu skaita samazināšanos asinīs. Tāpēc pirms ārstēšanas ar Bortezomib SUN 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.

Multiplā mieloma

Ja Jūs saņemat Bortezomib SUN multiplās mielomas ārstēšanai, Jums var rasties šādas nevēlamās blakusparādības.

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

- nerva bojājuma izraisīta ādas jutība, nejutība, durstīšanas vai dedzināšanas sajūta vai sāpes plaukstās vai pēdās;
- samazināts sarkano un balto asins šūnu skaits;
- 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, tai skaitā pneimonija, elpceļu infekcijas, bronhīts, sēnīšu infekcijas, klepus ar krēpām, gripai līdzīga saslimšana;
- herpes (lokalizēta ap acīm vai izplatījusies pa visu ķermeni);
- sāpes krūtīs vai elpas trūkums fiziskas slodzes laikā;
- dažāda veida izsitumi;
- ādas nieze, ādas pietūkums vai sausa āda;
- sejas pietvīkums vai sīko kapilāru plīsums;
- ādas apsārtums;
- dehidratācija;
- grēmas, vēdera uzpūšanās, atraugas, sāpes vēderā, gāzes, asiņošana zarnās vai kuņģī;
- aknu darbības izmaiņas;
- mutes vai lūpu sāpīgums, sausa mute, čūlas mutes dobumā vai sāpes rīklē;
- samazināta ķermeņa masa, garšas sajūtas zudums;
- muskuļu krampji, muskuļu spazmas, muskuļu vājums, sāpes locekļos;
- neskaidra redze;
- acs virspusējā slāņa un plakstiņu iekšējās virsmas infekcija (konjunktivīts);
- deguna asiņošana;
- apgrūtināta iemigšana un miega traucējumi, svīšana, trauksme, garastāvokļa svārstības, nomākts garastāvoklis, nemiers vai uzbudinājums, psihiskā stāvokļa izmaiņas, dezorientācija;
- ķermeņa tūska, tai skaitā ap acīm un citās ķermeņa daļās.

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

- sirds mazspēja, sirdslēkme, sāpes krūškurvī, diskomforts 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, tai skaitā urīnceļu infekcijas, gripa, herpes vīrusa infekcijas, auss infekcija un celulīts;
- asiņainas fēces, 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, tai skaitā roku pirkstu, kāju pirkstu un žokļa locītavu iekaisums;
- 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;
- žagas, runas traucējumi;
- samazināta vai pastiprināta urīna veidošanās/izdale (nieru bojājuma rezultātā), 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, sacietējums plakstiņā (krusas grauds), sarkani 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, dažkārt saistītas ar sāpēm un asiņošanu, kūtras zarnu kustības (tai 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 pat lieliem zilumiem līdzīgi plankumi zem ādas vai audos;
- labdabīgas cistas;
- smagi, atgriezeniski traucējumi galvas smadzenēs, kas ietver krampjus, 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;
- smags nervu iekaisums, kas var izraisīt paralīzi un apgrūtinātu elpošanu (Gijēna-Barē sindroms);
- pietvīkums;
- vēnu krāsas izmaiņas;
- muguras nerva iekaisums;

- ausu bojājumi, auss asiņošana;
- nepietiekama vairogdziedzeru 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;
- dzimumorgānu pietūkums;
- alkohola nepanesība;
- novājēšana vai ķermeņa masas zudums;
- pastiprināta ēstgriba;
- fistula;
- izsvīdums locītavas dobumā;
- cistas locītavu apvalkos (sinoviālas cistas);
- lūzumi;
- muskuļu šķiedru noārdīšanās, kas izraisa citas komplikācijas;
- palielinātas aknas, aknu asiņošana;
- nieru vēzis;
- psoriāzei līdzīgs ādas stāvoklis;
- ādas vēzis;
- ādas bālums;
- plazmas šūnu (noteikts balto asins šūnu veids) vai trombocītu skaita palielināšanās asinīs;
- asins recekļi mazajos asinsvados (trombotiska mikroangiopātija);
- patoloģiska reakcija uz asins pārliešanu;
- daļējs vai pilnīgs redzes zudums;
- samazināta dzimumtieksme;
- siekalošanās;
- izvalbītas acis;
- jutīgums 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.

Mantijas šūnu limfoma

Ja Jūs saņemsiet Bortezomib SUN 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;
- nervu 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, tai 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;
- samaņas zudums;
- izmainīts apziņas līmenis, apjukums;
- reibonis;
- paātrināta sirdsdarbība, paaugstināts asinsspiediens, svīšana;
- redzes traucējumi, neskaidra redze;
- sirds mazspēja, miokarda infarkts, sāpes krūškurvī, diskomforts krūškurvī, paātrināta vai palēnināta sirdsdarbība;
- paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens;
- pēkšņa asinsspiediena pazemināšanās pēc piecelšanās stāvus, kas var izraisīt ģīboni;
- 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;
- ķermeni tūska, tai skaitā ap acīm un citās ķermeni daļās;
- drebuļi;
- apsārtums un sāpes injekcijas vietā;
- slikta vispārējā pašsajūta;
- ķermeni masas samazināšanās;
- ķermeni 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);
- gaudam līdzīgs veidojums plakstiņā (krusas grauds), sarkani un pietūkuši plakstiņi.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

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

Ziņošana par blakusparādībām

Ja 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 SUN

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona un kastītes pēc “Derīgs līdz:”.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojuma kastītē, lai pasargātu no gaismas.

No mikrobioloģijas viedokļa sagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties pēc atšķaidīšanas. Ja sagatavoto šķīdumu neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs. Pierādīts, ka sagatavotais šķīdums lietošanas laikā ir ķīmiski un fizikāli stabils 8 stundas, ja pirms lietošanas to uzglabā oriģinālā flakonā un/vai šļircē 25°C temperatūrā, un maksimālais pagatavotu zāļu uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 8 stundas.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Bortezomib SUN satur

- Aktīvā viela ir bortezomibs. Katrs flakons satur 3,5 mg bortezomiba (mannīta boronskābes estera veidā).
- Cita sastāvdaļa ir mannīts (E421).

Sagatavošana intravenozas injekcijas veikšanai:

pēc sagatavošanas 1 ml šķīduma intravenozai injekcijai satur 1 mg bortezomiba.

Sagatavošana subkutānai lietošanai:
pēc sagatavošanas 1 ml šķīduma subkutānai injekcijai satur 2,5 mg bortezumiba.

Bortezomib SUN ārējais izskats un iepakojums

Bortezomib SUN pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai ir balts līdz pelēkbalts pulveris vai masa. Katra kastīte ar Bortezomib SUN satur 10 ml caurspīdīgu stikla flakonu ar gaiši zaļu vāciņu un alumīnija apvalku, caurspīdīgā blisterī. Flakoni ir ar plastmasas aizsargapvalku (pārvalku) vai bez tā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/
Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/Ολλανδία/
Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/
L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Paises Baixos/
Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna
Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./
+31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Deutschland
tel. +49 (0) 214 403 99 0

España

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

France

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

Italia

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

Polska

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

România

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

1. PAGATAVOŠANA INTRAVENOZAI INJEKCIJAI

Piezīme. Bortezomib SUN 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 SUN, STINGRI JĀIEVĒRO ASEPTIKAS PRINCIPI, JO ŠĪS ZĀLES NESATUR KONSERVANTU.

- 1.1. **3,5 mg flakona sagatavošana lietošanai:** flakonam ar Bortezomib SUN pulveri, izmantojot atbilstoša lieluma šļirci un nenoņemot flakona aizbāzni, **uzmanīgi pievienojiet 3,5 ml** sterila 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām. Liofilizētais pulveris pilnībā 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 šķīdums nav mainījis krāsu un vai **tajā** nav redzamu daļiņu. Ja Jūs novērojat krāsas izmaiņas vai daļiņas, šķīdums jāiznīcina. Pārliecinieties, vai tiek lietota pareizā deva **intravenozai ievadīšanai** (1 mg/ml).
- 1.3. Sagatavotais 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. Sagatavoto zāļu kopējais uzglabāšanas laiks pirms lietošanas nedrīkst pārsniegt 8 stundas. Ja sagatavoto šķīdumu neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

Sagatavotās zāles nav nepieciešams sargāt no gaismas.

2. IEVADĪŠANA

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

Bortezomib SUN 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai IR PAREDZĒTS 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.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

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

1. PAGATAVOŠANA SUBKUTĀNAI INJEKCIJAI

Piezīme. Bortezomib SUN 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 SUN, STINGRI JĀIEVĒRO ASEPTIKAS PRINCIPI, JO ŠIS ZĀLES NESATUR KONSERVANTU.

- 1.1 **3,5 mg flakona sagatavošana lietošanai:** flakonam ar Bortezomib SUN pulveri, izmantojot atbilstoša lieluma šļirci un nenoņemot flakona aizbāzni, **uzmanīgi pievienojiet 1,4 ml** sterila 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām. Liofilizētais pulveris pilnībā 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 šķīdums nav mainījis krāsu un vai **tajā** nav redzamu daļiņu. Ja Jūs novērojat krāsas izmaiņas vai daļiņas, šķīdums jāiznīcina. Pārliedzinieties, vai tiek lietota pareizā deva **subkutānai ievadīšanai** (2,5 mg/ml).
- 1.3. Sagatavotais šķīdums nesatur konservantus, un tas jāievada uzreiz pēc sagatavošanas. Tomēr ir pierādīts, ka ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pirms lietošanas saglabājas 8 stundas, uzglabājot oriģinālā flakonā un/vai šļircē 25°C temperatūrā. Sagatavoto zāļu kopējais uzglabāšanas laiks pirms lietošanas nedrīkst pārsniegt 8 stundas. Ja sagatavoto šķīdumu neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

Sagatavotās 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 pārliedzinieties par devu un koncentrāciju šļircē (pārbaudiet, vai šļirce ir marķēta ar norādi par subkutānu ievadīšanu).
- Ievadiet šķīdumu subkutāni 45–90° leņķī.
- Sagatavoto šķīdumu ievada subkutāni augšstilbā (labajā vai kreisajā) vai vēderā (labajā vai kreisajā pusē).
- Turpmākajām injekcijām injekcijas vietas jāmaina.
- Ja pēc Bortezomib SUN subkutānas injicēšanas rodas lokālas reakcijas injekcijas vietā, ieteicams vai nu ievadīt mazāk koncentrētu Bortezomib SUN šķīdumu (1 mg/ml 2,5 mg/ml vietā), vai pāriet uz intravenozu injicēšanu.

Bortezomib SUN 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai IR PAREDZĒTS 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.