

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Bortezomib Accord 2.5 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni fih 2.5 mg ta' bortezomib (bħala mannitol boronic ester).

Kunnett wiehed ta' 1 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni fih 2.5 mg ta' bortezomib.

Kunnett wiehed ta' 1.4 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni fih 3.5 mg bortezomib.

Wara li jiġi dilwit, 1 mL tas-soluzzjoni għall-injezzjoni ġol-vina jkun fih 1 mg bortezomib

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Soluzzjoni ċara u bla kulur b'valur ta' pH ta' 4.0-7.0.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Bortezomib Accord huwa indikat biex jingħata bħala trattament waħdu jew f'kombinazzjoni ma' pegylated liposomal doxorubicin jew dexamethasone għal pazjenti adulti b'majeloma multipla progressiva li ngħataw mill-inqas terapija waħda qabel u li diġà kellhom jew mhux eligibbli għal trapjant ta' ċelluli steminali ematopojetici.

Bortezomib Accord flimkien ma' melphalan u prednisone huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li qatt ma kienet ittrattata qabel li mhumix elegibbli għal doża għolja ta' kimoterapija bi trapjant ta' ċelluli steminali ematopojetici.

Bortezomib Accord flimkien ma' dexamethasone, jew b'dexamethasone u thalidomide, huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li qatt ma kienet ittrattata qabel u li mhumix elegibbli għal doża għolja ta' kimoterapija bi trapjant ta' ċelluli steminali ematopojetici.

Bortezomib Accord flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma taċ-ċellula mantle li qatt ma kienet ittrattata qabel li mhumix addattati għal trapjant taċ-ċellula steminali ematopojetika.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b' Bortezomib Accord għandu jinbada taht is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fit-trattament ta' pazjenti bil-kanċer, madankollu Bortezomib Accord jista' jingħata minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fl-użu ta' sustanzi kimoterapewtiċi. Bortezomib Accord għandu jiġi ppreparat minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa (ara sezzjoni 6.6).

Pożoloġija għal trattament ta' majeloma multipla progressiva (għall-pazjenti li jkunu rċeview tal-anqas terapija waħda qabel)

Monoterapija

Bortezomib Accord jingħata permezz ta' injezzjoni ġol-vina jew taħt il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem darbtejn fil-ġimgħa għal ġimagħtejn fil-jiem 1, 4, 8, u 11 f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum. Dan il-perjodu ta' 3 ġimgħat jiġi kkunsidrat bħala ċiklu ta' trattament.

Huwa rrakkomandat li pazjenti jirċievu żewġ ċikli ta' bortezomib wara l-konferma ta' rispons komplut. Huwa rrakkomandat ukoll li pazjenti li jkollhom rispons imma li ma jkollhomx fejqan shiħ mill-marda jirċievu 8 ċikli oħra ta' trattament b'bortezomib. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn doża u oħra ta' bortezomib.

Bidliet fid-doża waqt it-trattament u meta t-trattament jerga' jinbeda bħala monoterapija

It-trattament b'bortezomib trid tieqaf mill-bidu jekk ikun hemm xi tossiċitajiet mhux ematoloġiċi ta' Grad 3 jew kwalunkwe tossiċitajiet ematoloġiċi ta' Grad 4, hliet għan-newropatija kif imfisser hawn taħt (ara wkoll sezzjoni 4.4). Meta s-sintomi tat-tossiċità jkunu marru, it-trattament b'bortezomib jista' jerga' jibda jingħata b'doża mnaqqsa b'25% (1.3 mg/m² imnaqqsa għal 1.0 mg/m²; 1.0 mg/m² imnaqqsa għal 0.7 mg/m²). Jekk it-tossiċità ma tmurx jew jekk terġa' tidher bl-iċken doża, għandu jiġi kkunsidrat li ma jitkomplexx it-trattament b'bortezomib sakemm il-benefiċċji tat-trattament ma jkunux jegħlbu b'mod ċar ir-riskji.

Ugħigh newropatiku u/jew newropatija periferali

Pazjenti li jkollhom ugħigh newropatiku u/jew newropatija periferali relatati ma' bortezomib għandhom ikunu ttrattati skont Tabella 1 (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti li kellhom newropatija qawwiya minn qabel jistgħu jiġu ttrattati b'bortezomib wara li jiġu evalwati sew ir-riskji u l-benefiċċji.

Tabella 1: Bidliet rakkomandati* fil-pożoloġija għal newropatija marbuta ma' Bortezomib Accord

Severità tan-newropatija	Bidla fil-pożoloġija
Grad 1 (dgħufija asintomatika: telf fir-riflessi profondi tal-kordi muskolari jew paraestesija) bla ugħigh jew telfien ta' funzjoni	L-ebda bidla
Grad 1 bl-ugħigh jew Grad 2 (sintomi moderati: li jirristringu l-Attivitajiet strumentali tal-Ħajja ta' Kuljum (ADL – Activities of Daily Living))	Naqqas Bortezomib Accord għal 1.0 mg/m ² jew Ibdel l-iskeda ta' trattament ta' Bortezomib Accord għal 1.3 mg/m ² darba fil-ġimgħa
Grad 2 bl-ugħigh jew Grad 3 (sintomi severi: jillimitaw lill-persuna milli tiegħu hsieb lilha nnifisha fl-ADL***)	Waqqaf it-trattament b'Bortezomib Accord sakemm is-sintomi tat-tossiċità jgħaddu. Meta t-tossiċità tgħaddi erga' ibda t-trattament b'Bortezomib Accord u naqqas id-doża għal 0.7 mg/m ² darba fil-ġimgħa.
Grad 4 (konsegwenzi li jistgħu jkunu ta' thedida għall-ħajja; intervent urgenti indikat) u/jew newropatija awtonomika	Waqqaf Bortezomib Accord

* Ibbażati fuq bidliet fil-pożoloġija fi studji ta' Fażi II u III ta' majeloma multipla u fl-esperjenza wara t-tqeghid fis-suq. Il-gradazzjoni hi bażata fuq l-NCI Komuni Toxicity Criteria CTCAE v 4.0.

** ADL strumentali: jirreferi għall-preparazzjoni ta' ikliet, ix-xiri ta' oġġetti tal-ikel jew ilbies, l-użu ta' telefown, il-ġestjoni ta' flus, eċċ.

*** Il-persuna tiegħu hsieb lilha nnifisha fl-ADL: jirreferi għal meta l-persuna stess kapaċi tinhasel, tilbes u tinza, titma lilha nnifisha, tuża t-tojlit, tiegħu prodotti mediċinali u mhix toqgħod fis-sodda

Terapija ta' kombinazzjoni b'pegylated liposomal doxorubicin

Bortezomib Accord jingħata bħala injezzjoni ġol-vina jew taħt il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m² erja superfiċjali korporali darbtejn fil-ġimgħa għal ġimagħtejn fil-jiem 1, 4, 8 u 11 f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum. Dan il-perjodu ta' 3 ġimgħat huwa kkunsidrat bħala ċiklu ta' trattament. Tal-anqas 72 siegħa għandhom jgħaddu bejn doži konsekuttivi ta' Bortezomib Accord.

Pegylated liposomal doxorubicin jiġi amministrat f'30 mg/m² fil-Jum 4 ta' ċiklu ta' trattament ta' Bortezomib Accord bħala infużjoni ta' siegħa ġol-vina amministrata wara l-injezzjoni ta' Bortezomib Accord.

Sa 8 ċikli ta' din it-terapija ta' kombinazzjoni jistgħu jiġu amministrati kemm-il darba l-kundizzjoni fil-pazjent ma progressatx u t-trattament jiġi ttollerat. Pazjenti li jiksibu rispons komplut jistgħu jkomplu bit-trattament għal tal-anqas 2 ċikli wara l-ewwel evidenza ta' rispons komplut, anke jekk dan jirrikjedi trattament għal aktar minn 8 ċikli. Pazjenti li l-livell tagħhom ta' paraproteina jibqa' jonqos wara 8 ċikli jistgħu jkomplu wkoll sakemm jittolleraw it-trattament u jibqgħu jirrispondu.

Għal informazzjoni addizzjonali rigward pegylated liposomal doxorubicin, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott korrispondenti.

Kombinazzjoni ma' dexamethasone

Bortezomib Accord jiġi mogħti permezz ta' injezzjoni ġol-vina jew taħt il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m² erja superficjali korporali darbtejn fil-ġimgha għal ġimagħtejn fil-jiem 1, 4, 8 u 11 f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum. Dan il-perijodu ta' 3 ġimghat huwa kkonsidrat bħala ċiklu ta' trattament. Tal-anqas 72 siegħa għandhom jgħaddu bejn doži konsekuttivi ta' Bortezomib Accord. Dexamethasone għandu jiġi amministrat mill-halq f'doża ta' 20 mg fil-jiem 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, u 12 tat-trattament taċ-ċiklu ta' Bortezomib Accord.

Pazjenti li jiksibu rispons jew marda stabbli wara 4 ċikli ta' din it-terapija ta' kombinazzjoni jistgħu jibqgħu jirċievu l-istess kombinazzjoni għal massimu ta' 4 ċikli addizzjonali oħra.

Għal informazzjoni addizzjonali rigward dexamethasone, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott korrispondenti.

Aġġustamenti fid-doża għal terapija ta' kombinazzjoni għal pazjenti b'majeloma multipla progressiva
Għal aġġustamenti fid-doża ta' Bortezomib Accord għal terapija ta' kombinazzjoni segwi l-linji gwida għal modifikazzjoni tad-doża deskritta taħt il-monoterapija hawn fuq.

Požologija għal pazjenti b'majeloma multipla li ma ġietx trattata qabel u mhix eliġibbli għal trapjant b'ċelluli steminali ematopojetici

Terapija ta' kombinazzjoni b'melphalan u prednisolone

Bortezomib Accord jingħata bħala injezzjoni ġol-vina jew taħt il-ġilda flimkien ma' melphalan mill-halq u prednisone mill-halq kif muri f'Tabella 2. Perjodu ta' 6 ġimghat huwa kkonsidrat bħala ċiklu ta' trattament. Fiċ-Ċikli 1-4, Bortezomib Accord jingħata darbtejn fil-ġimgha fil-jiem 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 u 32. Fiċ-Ċikli 5-9, Bortezomib Accord jingħata darba fil-ġimgha fil-jiem 1, 8, 22 u 29.

Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn doži konsekuttivi ta' Bortezomib Accord.

Kemm melphalan kif ukoll prednisone għandhom jingħataw mill-halq fil-ġranet 1, 2, 3 u 4 tal-ewwel ġimgha ta' kull ċiklu ta' trattament ta' Bortezomib Accord. Disa' ċikli ta' trattament ta' Bortezomib Accord huma amministrati.

Tabella 2: Požologija rrakkomandata għal Bortezomib Accord flimkien ma' melphalan u prednisone

Bortezomib Accord darbtejn fil-ġimgha (ċikli 1-4)												
Ġimgha	1				2		3	4		5		6
Bz (1.3 mg/m ²)	Jum 1	--	--	Jum 4	Jum 8	Jum 11	perjodu ta' mistrieh	Jum 22	Jum 25	Jum 29	Jum 32	perjodu ta' mistrieh
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Jum 1	Jum 2	Jum 3	Jum 4	--	--	perjodu ta' mistrieh	--	--	--	--	perjodu ta' mistrieh

Bortezomib Accord darba fil-ġimgha (ċikli 5-9)											
Ġimgha	1				2		3	4		5	6
Bz (1.3 mg/m ²)	Jum 1	--	--	--	Jum 8		perjodu ta' mistrieh	Jum 22		Jum 29	perjodu ta' mistrieh
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Jum 1	Jum 2	Jum 3	Jum 4	--		perjodu ta' mistrieh	--		--	perjodu ta' mistrieh

Bz= Bortezomib Accord; M=melphalan, P=prednisone

Agġustamenti fid-doża waqt it-trattament u trattament li jinbeda mill-ġdid għal terapija mhallta b'melphalan u prednisolone

Qabel ma jinbeda ċiklu ġdid ta' terapija:

- L-ghadd tal-plejtlits għandu jkun ta' $\geq 70 \times 10^9/l$ u l-ghadd assolut ta' newtrofili għandu jkun $\geq 1.0 \times 10^9/l$
- Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi għandhom jkunu naqsu għal Grad 1 jew għal-linja bażi

Tabella 3: Modifikazzjonijiet fil-pożoloġija waqt ċikli sussegwenti ta' terapija b'Bortezomib Accord flimkien ma' melphalan u prednisolone

Tossiċità	Modifikazzjoni fil-pożoloġija jew dewmien
<i>Tossiċità ematoloġika waqt ċiklu</i>	
• Jekk tiġi osservata newtropenija jew tromboċitopenija ta' grad 4 li tiegħu fit-tul, jew tiġi osservata tromboċitopenija bil-fsada fiċ-ċiklu ta' qabel	Ikkunsidra tnaqqis ta' 25% mid-doża ta' melphalan fiċ-ċiklu li jmiss.
• Jekk l-ghadd tal-plejtlits ikun $\leq 30 \times 10^9/l$ jew l-ANC ikun $\leq 0.75 \times 10^9/l$ fil-jum meta jkun jmiss doża ta' Bortezomib Accord (sakemm ma jkunx l-1 jum)	It-trattament b'Bortezomib Accord m'għandux jingħata
• Jekk hafna mid-doži ta' Bortezomib Accord f'ċiklu ma jingħatawx (≥ 3 doži waqt l-ghoti ta' darbtejn fil-ġimgħa jew ≥ 2 doži waqt l-ghoti ta' darba fil-ġimgħa)	Id-doża ta' Bortezomib Accord għandha titnaqqas b'livell 1 ta' doża (minn 1.3 mg/m^2 għal 1 mg/m^2 , jew minn 1 mg/m^2 għal 0.7 mg/m^2)
<i>Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi ta' grad ≥ 3</i>	Terapija b'Bortezomib Accord għandha titwaqqaf sakemm is-sintomi tat-tossiċità jkunu naqsu għal Grad 1 jew għal-linja bażi. Imbagħad Bortezomib Accord jista' jerga' jinbeda bi tnaqqis ta' livell 1 tad-doża (minn 1.3 mg/m^2 għal 1 mg/m^2 , jew minn 1 mg/m^2 għal 0.7 mg/m^2). Għal uġiġh newropatiku relatat ma' bortezomib u/jew newropatija periferali, waqqaf u/jew immodifika Bortezomib Accord kif deskritt f'Tabella 1.

Għal aktar informazzjoni dwar melphalan u prednisone, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tagħhom.

Pożoloġija għal pazjenti b'majeloma multipla li ma ġietx trattata qabel u eliġibbli għal trapjant b'ċelluli steminali ematopojetici (terapija ta' induzzjoni)

Terapija ta' kombinazzjoni ma' dexamethasone

Bortezomib Accord jingħata permezz ta' injezzjoni ġol-vina jew taħt il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m^2 erja superficjali tal-ġisem darbtejn fil-ġimgħa għal ġimagħtejn fil-jiem 1, 4, 8 u 11 f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum. Dan il-perjodu ta' 3 ġimgħat hu konsidrat ċiklu ta' trattament. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn doża u oħra ta' Bortezomib Accord

Dexamethasone jingħata mill-ħalq f'doża ta' 40 mg fil-jiem 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, u 11 taċ-ċiklu ta' trattament ta' Bortezomib Accord.

Erba' ċikli ta' trattament ta' din it-terapija ta' kombinazzjoni għandhom jiġu mogħtija.

Terapija ta' kombinazzjoni ma' dexamethasone u thalidomide

Bortezomib Accord jingħata permezz ta' injezzjoni ġol-vina jew taħt il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m^2 erja superficjali tal-ġisem darbtejn fil-ġimgħa għal ġimagħtejn fil-jiem 1, 4, 8 u 11

f'ciklu ta' trattament ta' 21 jum. Dan il-perjodu ta' 4 ġimghat hu konsidrat ciklu ta' trattament. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn doża u oħra ta' Bortezomib Accord.

Dexamethasone jingħata mill-halq f'doża ta' 40 mg fil-jiem 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, u 11 ta' ciklu ta' trattament ta' Bortezomib Accord.

Thalidomide jingħata mill-halq f'doża ta' 50 mg kuljum fil-jiem 1-14 u jek jiġi tolerat id-doża għandha tiżdied għal 100 mg wara dan fil-jiem 15-28, u wara dan tista' tiżdied aktar għal 200 mg kuljum minn ciklu 2 (ara Tabella 4).

Erba' cikli ta' trattament ta' din il-kombinazzjoni għandhom jingħataw. Huwa rakkomandat li pazjenti b'tal-anqas rispons parzjali jirċievu 2 cikli addizzjonali.

Tabella 4: Pożoloġija għal terapija kombinata b'Bortezomib Accord għal pazjenti b'majeloma multipla li ma kienux ġew ittrattati qabel eliġibbli għal trapjant b'ċelluli steminali ematopojetici

Bz +Dx	Ċikli 1 sa 4			
	Ġimgha	1	2	3
	Bz (1.3 mg/m ²)	Jum 1, 4	Jum 8, 11	Perjodu ta' Serħan
	Dx 40 mg	Jum1, 2, 3, 4	Jum 8, 9, 10, 11	-
Bz + Dx+T	Ċiklu 1			
	Ġimgha	1	2	3
	Bz (1.3 mg/m ²)	Jum 1, 4	Jum 8, 11	Perjodu ta' serħan
	T 50 mg	Kuljum	Kuljum	-
	T 100 mg ^a	-	-	Kuljum
	Dx 40 mg	Jum1, 2, 3, 4	Jum 8, 9, 10, 11	-
	Ċikli 2 sa 4 ^b			
	Bz (1.3 mg/m ²)	Jum 1, 4	Jum 8, 11	Perjodu ta' serħan
	T 200 mg ^a	Kuljum	Kuljum	Kuljum
	Dx 40 mg	Jum1, 2, 3, 4	Jum 8, 9, 10, 11	-

Bz= Bortezomib Accord; Dx=dexamethasone; T=thalidomide

^a Id-doża ta' thalidomide tiżdied għal 100 mg minn ġimgha 3 ta' Ċiklu 1 biss kemm-il darba d-doża ta' 50 mg tkun ittolerata u għal 200 mg minn ciklu 2 'il quddiem jekk id-doża ta' 100 mg hija ttolerata.

^b Sa 6 cikli jistgħu jingħataw lil pazjenti li jiksibu tal-anqas rispons parzjali wara 4 cikli

Aġġustamenti fid-doża ta' pazjenti eliġibbli għal trapjant

Għal aġġustamenti fid-doża ta' Bortezomib Accord, għandhom jiġu segwiti l-linji gwida għall-modifikazzjonijiet fid-doża deskritti għall-monoterapija.

Barra minn hekk, meta Bortezomib Accord jingħata flimkien ma' prodotti kimoterapewtiċi oħra, tnaqqis fid-doża xierqa ta' dawn il-prodotti għandha tiġi kkonsiderata f'każ ta' tossiċitajiet skont ir-rakkomandazzjonijiet fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott.

Pożoloġija għal pazjenti b'limfoma taċ-ċellula mantle (MCL - mantle cell lymphoma) li qatt ma kienet ittrattata qabel

Terapija ta' kombinazzjoni ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone (BzR-CAP)
Bortezomib Accord jingħata permezz ta' injezzjoni fil-vini bid-doża rrakkomandata ta' 1.3 mg/m² ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem darbtejn fil-ġimgha għal ġimghatejn fil-jiem 1, 4, 8, u 11, segwit minn perjodu ta' mistireħ ta' 10 ijiem fil-jiem 12-21. Dan il-perjodu ta' 3 ġimghat huwa meqjus bħala ciklu ta' trattament. Huma rrakkomandati sitt cikli ta' bortezomib, għalkemm għall-pazjenti b'rispons iddokumentat għall-ewwel darba fiċ-ċiklu 6, jistgħu jingħataw żewġ cikli addizzjonali ta' bortezomib. Għandhom jgħaddu mill-inqas 72 siegħa bejn żewġ dożi konsekuttivi ta' Bortezomib Accord.

Il-prodotti mediċinali li ġejjin jingħataw fil-jum 1 ta' kull waħda miċ-ċikli ta' trattament ta' 3 ġimghat ta' bortezomib bħala infużjonijiet fil-vina: rituximab b'doża ta' 375 mg/m², cyclophosphamide b'doża ta' 750 mg/m² u doxorubicin b'doża ta' 50 mg/m².

Prednisone jingħata mill-halq b'doża ta' 100 mg/m² fil-jiem 1, 2, 3, 4 u 5 ta' kull waħda miċ-ċikli ta' trattament b'bortezomib.

Aggustamenti fid-doża waqt it-trattament għall-pazjenti b'limfoma taċ-ċellula mantle li qatt ma kienet ittrattata qabel

Qabel wieħed jibda ċiklu għdid ta' terapija:

- L-għadd tal-plejtlits għandu jkun $\geq 100,000$ ċellula/ μL u l-għadd assolut tan-newtrofili (ANC - *absolute neutrophils count*) għandu jkun $\geq 1,500$ ċellula/ μL
- L-għadd tal-plejtlits għandu jkun $\geq 75,000$ ċellula/ μL f'pazjenti li għandhom infiltrazzjoni fil-mudullun tal-għadam jew sekwestru tal-frixa
- L-emoglobina ≥ 8 g/dL
- It-tossiċitajiet mhux ematoloġiċi għandhom ikunu niżlu għal Grad 1 jew għal-linja bażi.

It-trattament b'bortezomib għandu jitwaqqaf mal-bidu ta' kwalunkwe tossiċitajiet mhux ematoloġiċi (minbarra newropatija) ta' $\geq$ Grad 3 marbuta ma' bortezomib jew tossiċitajiet ematoloġiċi ta' $\geq$ Grad 3 (ara wkoll sezzjoni 4.4). Għal aggustamenti fid-doża, ara Tabella 5 taht.

Fatturi stimulanti tal-kolonja ta' granuloċiti jistgħu jingħataw għal tossiċità ematoloġika skont il-prattika lokali standard. L-użu profilattiku ta' fatturi stimulanti tal-kolonja ta' granuloċiti għandu jitqies f'każ ta' dewmien ripetut fl-għoti taċ-ċikli. Trasfużjoni tal-plejtlits għat-trattament ta' tromboċitopenija għandha titqies meta tkun adattata b'mod kliniku.

Tabella 5: Aggustamenti fid-doża waqt it-trattament għall-pazjenti b'limfoma taċ-ċellula mantle li qatt ma kienet ittrattata qabel

Tossiċità	Modifikazzjoni jew dewmien fil-pożoloġija
<i>Tossiċità ematoloġika</i>	
• newtropenija bid-deni $\geq$ Grad 3, newtropenija ta' Grad 4 li ddum aktar minn 7 ijiem, u għadd taċ-ċelluli ta' $< 10,000$ ċellula/μL	Terapija b'Bortezomib Accord m'għandhiex tingħata sa ġimagħtejn sakemm il-pazjent ikollu ANC ta' ≥ 750 ċellula/μL u għadd tal-plejtlits ta' $\geq 25,000$ ċellula/μL. • Jekk, wara li ma jkunx ingħata Bortezomib Accord, it-tossiċità ma tgħaddix, kif iddefinit fuq, allura Bortezomib Accord għandu jitwaqqaf. • Jekk it-tossiċità tgħaddi i.e. il-pazjent ikollu ANC ta' ≥ 750 ċellula/μL u għadd tal-plejtlits ta' $\geq 25,000$ ċellula/μL, Bortezomib Accord jista' jerga' jinbeda mill-għdid bid-doża mnaqqsa b'livell wieħed ta' doża (minn 1.3 mg/m^2 għal 1 mg/m^2, jew minn 1 mg/m^2 għal 0.7 mg/m^2).
• Jekk l-għadd tal-plejtlits ikun $< 25,000$ ċellula/μL, jew l-ANC ikun < 750 ċellula/μL f'għurnata ta' għoti ta' doża ta' Bortezomib Accord (hlief fil-Jum 1 ta' kull ċiklu)	It-terapija b'Bortezomib Accord m'għandhiex tingħata
<i>Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi ta' Grad ≥ 3 meqjusa li huma marbuta ma' Bortezomib Accord</i>	Terapija b'Bortezomib Accord m'għandhiex tingħata sakemm is-sintomi ta' tossiċità jgħaddu għal Grad 2 jew ahjar. Imbagħad, Bortezomib Accord jista' jinbeda mill-għdid bid-doża mnaqqsa b'livell wieħed ta' doża (minn 1.3 mg/m^2 għal 1 mg/m^2, jew minn 1 mg/m^2 għal 0.7 mg/m^2). Għal uġigh newropatiku u/jew newropatija periferali marbuta ma' bortezomib, tagħtix u/jew immodifika d-doża ta' Bortezomib Accord kif spjegat f'Tabella 1.

Barra dan, meta bortezomib jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, f'każ ta' tossiċitajiet, għandu jitqies tnaqqis xieraq fid-doża għal dawn il-prodotti mediċinali, skont ir-rakkomadazzjonijiet fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott rispettiv.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

M'hemmx evidenza li tindika li hemm bżonn ta' bidliet fid-doża f'pazjenti b'majeloma multipla jew b'limfoma taċ-ċellula mentali li għandhom aktar minn 65 sena.

Ma sarux studji dwar l-użu ta' borteomib f'pazjenti anzjani b'majeloma multipla li ma ġewx ittrattati qabel u li huma eligibbli għal doża għolja ta' kimoterapija flimkien ma' trapjant ta' ċelluli ematopojetici sternali. Għalhekk l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-doża ma tista' ssir f'din il-popolazzjoni.

Fi studju f'pazjenti b'limfoma taċ-ċellula mantle li qatt ma kienet ittrattata qabel, 42.9% u 10.4% tal-pazjenti esposti għal borteomib kienu fil-firxa ta' età bejn 65-74 sena u ≥ 75 sena, rispettivament. F'pazjenti li kellhom ≥ 75 sena, iż-żewġ skedi ta' trattament, BzR-CAP kif ukoll R-CHOP, kienu ttollerati inqas (ara sezzjoni 4.8).

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif ma jehtigux aġġustament fid-doża u għandhom jiġu ttrattati skont id-doża rakkomandata. Pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied għandhom jinbdeu fuq Borteomib Accord bid-doża mnaqqsa ta' 0.7 mg/m^2 f'kull injezzjoni waqt l-ewwel ċiklu ta' trattament, u sussegwentement tista' tiġi kkunsidrata żieda sa doża ta' 1.0 mg/m^2 jew aktar tnaqqis sa doża ta' 0.5 mg/m^2 fuq bażi tat-tollerabilità tal-pazjent (ara Tabella 6 u sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Tabella 6: Tibdil rakomandat għad-doża tal-bidu ta' Borteomib Accord f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Grad ta' indeboliment tal-fwied*	Livell tal-bilirubin	Livelli SGOT (AST)	Tibdil tad-doża tal-bidu
Ħafif	$\leq 1.0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	L-ebda tibdil
	$> 1.0 \times - 1.5 \times \text{ULN}$	Kwalunkwe	L-ebda tibdil
Moderat	$> 1.5 \times - 3 \times \text{ULN}$	Kwalunkwe	Naqqas id-doża ta' Borteomib Accord għal 0.7 mg/m^2 fl-ewwel ċiklu ta' trattament. Ikkunsidra żieda sa doża ta' 1.0 mg/m^2 jew aktar tnaqqis sa doża ta' 0.5 mg/m^2 f'ċikli sussegwenti fuq bażi tat-tolleranza tal-pazjent.
Qawwi	$> 3 \times \text{ULN}$	Kwalunkwe	

Taqsiriet: SGOT = glutamic oxaloacetic transaminase fis-serum (serum glutamic oxaloacetic transaminase);

AST = aspartate aminotransferase; ULN = l-ogħla limitu tal-medda normali.

* Ibbażat fuq il-klassifikazzjoni ta' kategoriji ta' indeboliment tal-fwied (ħafif, moderat, qawwi) tal-Grupp ta' Hidma ta' Disfunzjoni tal-Organu NCI.

Indeboliment tal-kliwi

Il-farmakokinetika ta' borteomib mhijiex influwenzata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif sa moderat (Tneħħija tal-Kreatinina $[\text{CrCL}] > 20 \text{ mL/min/1.73 m}^2$); għalhekk, aġġustamenti tad-doża mhumiex meħtieġa għal dawn il-pazjenti. Mhuwiex magħruf jekk il-farmakokinetika ta' borteomib hijiex influwenzata f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliwi li mhumiex qegħdin fuq id-dijalisi ($\text{CrCL} < 20 \text{ mL/min/1.73 m}^2$). Minhabba li d-dijalisi tista' tnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' borteomib, Borteomib Accord għandu jingħata wara l-proċedura tad-dijalisi (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' borteomib fit-tfal li għadhom m'għalqux 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). Datadisponibbli attwalment hija deskritta fissezzjoni 5.1 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Bortezomib Accord 2.5 mg/mL trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa disponibbli għal għoti taħt il-ġidla u, wara d-dilwizzjoni, anke għal għoti ġol-vini.

Bortezomib Accord m'għandux jingħata minn rotot oħra. L-għoti ġot-teka kkaġuna l-mewt.

Injezzjoni ġol-vina

Bortezomib Accord 2.5 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni l-ewwel jiġi dilwit għal 1 mg/mL (ara sezzjoni 6.6) u, wara d-dilwizzjoni, jingħata bħala injezzjoni f'daqqa ġol-vina fi 3-5 sekondi minn kateter periferali jew ċentrali ġol-vina. Dan għandu jiġi segwit bi flaxx ta' soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni ta' sodium chloride. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn dożi konsekuttivi ta' Bortezomib Accord.

Injezzjoni taħt il-ġilda

Bortezomib Accord 2.5 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni jingħata taħt il-ġilda minn ġol-koxox (lemin jew xellug) jew iż-żaqq (lemin jew xellug). Is-soluzzjoni għandha tiġi injettata taħt il-ġilda, b'angolu ta' 45°-90°. Is-siti tal-injezzjoni għandhom jiddawwru għal injezzjonijiet suċċessivi.

Jekk reazzjonijiet fis-sit lokali tal-injezzjoni jsejnhu wara injezzjoni taħt il-ġilda b'Bortezomib Accord, huwa rakkomandat li jew tingħata soluzzjoni għal taħt il-ġilda inqas konċentrata ta' Bortezomib Accord (1 mg/mL minflok ta' 2.5 mg/mL) jew inkella li taqleb għall-injezzjoni ġol-vina.

Meta Bortezomib Accord jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra, irreferi għas-Sommarju tal-Karattersistiċi tal-Prodott ta' dawn il-prodotti għal istruzzjonijiet dwar l-għoti.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għal boron jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Mard pulmonari u perikardjali akut diffuż u infiltrattiv.

Meta Bortezomib Accord jingħata f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra, irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal kontraindikazzjonijiet addizzjonali.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Meta Bortezomib Accord jingħata f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra, s-Sommarji tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' dawn il-prodotti mediċinali l-oħra għandhom jiġu kkonsultati qabel il-bidu tat-trattament b'Bortezomib Accord. Meta jintuża thalidomide atenzjoni partikolari għal testijiet ta' tqala u rekwiżiti ta' prevenzjoni hija meħtieġa (ara sezzjoni 4.6).

Għoti ġot-teka

Kien hemm każijiet li rriżultaw f'mewt meta bortezomib ngħata ġot-teka mhux apposta. Bortezomib Accord 2.5 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni huwa għal użu ġol-vina jew għal taħt il-ġilda. M'għandux jingħata Bortezomib ġot-teka.

Tossiċità gastrointestinali

Tossiċità gastro-intestinali, li tinkludi nawsja, dijarea, rimettar u stitikezza huma komuni ħafna waqt trattament b'bortezomib. Ġew irrappurtati każijiet b'mod mhux komuni ta' sadd fil-musrana (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, pazjenti li jkollhom stitikezza għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa.

Tossiċità ematoloġika

It-trattament b'bortezomib b'mod komuni ħafna tiġi assoċjata ma' tossiċitajiet ematoloġiċi (tromboċitopenija, newtropenija u anemija). Fi studji f'pazjenti b'majeloma multipla li rkadiet li giet ittrattata b'bortezomib u f'pazjenti b'MCL li qatt ma kienet ittrattata qabel li giet ittrattata b'bortezomib flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (BzR-CAP), waħda mill-iktar tossiċitajiet ematoloġiċi komuni kienet tromboċitopenija temporanja. Il-plejltits kienu l-aktar baxxi fil-Jum 11 ta' kull ċiklu ta' trattament b'bortezomib u b'mod tipiku irkupraw sal-linja

bażi saċ-ċiklu li kien imiss. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' tromboċitopenija kumulattiva. Il-medja tal-ghadd l-iktar baxx tal-plejtlits mkejla kienet bejn wieħed u ieħor 40 % tal-linja bażi fl-istudji ta' majeloma multipla b'sustanza waħda u 50% fl-istudju ta' MCL. F'pazjenti b'majeloma avanzata s-severità tat-tromboċitopenija kienet marbuta mal-ghadd tal-plejtlits qabel it-trattament: għal ghadd mil-linja bażi tal-plejtlits < 75,000/ μ l, 90 % ta' 21 pazjent kellhom ghadd $\leq$ 25,000/ μ l waqt l-istudju, inkluż 14 % < 10,000/ μ l; b'kuntrast, b'ghadd mil-linja bażi > 75,000/ μ l, 14 % biss minn 309 pazjenti kellhom ghadd $\leq$ 25,000/ μ l waqt l-istudju.

F'pazjenti b'MCL (studju LYM-3002), kien hemm inċidenza oghla (56.7% versus 5.8%) ta' tromboċitopenija ta' Grad $\geq$ 3 fil-grupp ta' trattament b'bortezomib (BzR-CAP) meta mqabbla mal-grupp li ma kienx ittrattat b'bortezomib (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, u prednisone [R-CHOP]). Iż-żewġ gruppi ta' trattament kienu jixxiebh u f'dik li hija inċidenza totali ta' każijiet ta' fsada tal-grad kollha (6.3% fil-grupp ta' BzR-CAP u 5.0% fil-grupp ta' R-CHOP) kif ukoll każijiet ta' fsada ta' Grad 3 jew aktar (BzR-CAP: 4 pazjenti [1.7%]; R-CHOP: 3 pazjenti [1.2%]). Fil-grupp ta' BzR-CAP, 22.5% tal-pazjenti rċivew trasfużjonijiet tal-plejtlits meta mqabbla ma' 2.9% tal-pazjenti fil-grupp ta' R-CHOP.

Emorragija gastrointestinali u intracerebrali, giet irrappurtata b'rabta mat-trattament b'bortezomib. Għalhekk, l-ghadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat qabel kull doża ta' bortezomib. Terapija b'bortezomib għandha titwaqqaf meta l-ghadd ta' plejtlits ikun < 25,000/ μ l jew, fil-każ ta' għoti flimkien ma' melphalan u prednisone, meta l-ghadd tal-plejtlits ikun ta' $\leq$ 30,000/ μ l (ara sezzjoni 4.2). Il-benefiċċju potenzjali tat-trattament għandu jiġi kkunsidrat b'reqqa mar-riskju, speċjalment fil-każ ta' tromboċitopenija moderata jew severa u l-fatturi ta' riskju għal fsad.

L-ghadd shih tad-demem (CBC) b'divrenzjar u li jinkludi l-ghadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat b'mod frekwenti matul it-trattament b'bortezomib. Għandha titqies trasfużjoni tal-plejtlits meta tkun xierqa b'mod kliniku (ara sezzjoni 4.2).

F'pazjenti b'MCL, kienet osservata newtopenija temporanja li kienet reversibbli bejn iċ-ċikli, mingħajr xhieda ta' newtopenija kumulattiva. In-newtrofili kienu l-aktar baxxi fil-Jum 11 ta' kull ċiklu ta' trattament b'bortezomib u b'mod tipiku rkupraw għal-linja bażi saċ-ċiklu li kien imiss. Fl-istudju LYM-3002, sostenn b'fatur stimulant tal-kolonja ngħata lil 78% tal-pazjenti fil-fergħa ta' BzR-CAP u lil 61% tal-pazjenti fil-fergħa R-CHOP. Minhabba li pazjenti b'newtopenija jkun f'riskju akbar ta' infezzjonijiet, huma għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni u għandhom jiġu ttrattati minnufih. Fatturi stimulant tal-kolonja ta' granulociti jistgħu jingħataw għal tossiċità ematoloġika skont il-prattika lokali standard. L-użu profilattiku ta' fatturi stimulant tal-kolonja ta' granulociti għandu jitqies f'każ ta' dewmien ripetut fl-għoti taċ-ċikli (ara sezzjoni 4.2).

Riattivazzjoni tal-virus ta' Herpes zoster

Profilassi antivirali hija rrakkomandata f'pazjenti li qed jiġu ttrattati b'bortezomib.

Fl-istudju ta' Fażi III f'pazjenti b'majeloma multipla li qatt ma kienet ittrattata qabel, l-inċidenza globali ta' riattivazzjoni ta' herpes zoster kien aktar komuni f'pazjenti ttrattati b'bortezomib+melphalan+prednisone meta mqabbel ma' melphalan+prednisolone (14 % kontra 4 % rispettivament).

F'pazjenti b'MCL (studju LYM-3002), l-inċidenza ta' infezzjoni b'herpes zoster kienet 6.7% fil-fergħa ta' BzR-CAP u 1.2% fil-fergħa ta' R-CHOP (ara sezzjoni 4.8).

Riattivazzjoni u infezzjoni bil-virus tal-Epatite B (HBV - *Hepatitis B Virus*)

Meta rituximab jintuża flimkien ma' bortezomib, għandu dejjem isir ittestjar għal HBV f'pazjenti b'riskju ta' infezzjoni b'HBV qabel il-bidu tat-trattament. Persuni li jgħorru l-epatite B u pazjenti bi storja ta' epatite B għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali kliniċi u tal-laboratorju ta' infezzjoni attiva b'HBV waqt u wara trattament b'rituximab flimkien ma' bortezomib. Għandha tiġi meqjusa profilassi antivirali. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' rituximab għal aktar informazzjoni.

Lewkoencefalopatija progressiva u multifokali (PML)

Każijiet rari hafna fejn mhux magħruf il-kawża għal infezzjoni bil-virus John Cunningham (JC), li irriżultaw f'PML u mewt, ġew irrappurtati f'pazjenti li ġew trattati b'bortezomib. Pazjenti dijanjostikati bil-PML kellhom terapija immunosoppressiva minn qabel jew simultanjament. Il-maġġoranza tal-każijiet ta' PML ġew dijanjostikati fi żmien 12-il xahar tal-ewwel doża tagħhom ta' bortezomib. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati f'intervalli regolari għal kwalunkwe sintomi newroloġiċi godda jew li jiggravaw jew sinjali li jistgħu jissuġġerixxu PML bħala parti mid-dijanjozi differenzjali tal-problemi tas-CNS. Jekk hemm suspett ta' dijanjozi ta' PML, il-pazjenti għandhom jiġu riferuti għand speċjalista ta' PML u miżuri dijanjostiċi għal PML xierqa għandhom jinbdew. Waqqaf bortezomib jekk PML jiġi dijanjostikat.

Newropatija periferali

It-trattament b'bortezomib hafna drabi jiġi assoċjat ma' newropatija periferali, l-iktar dik sensorjali. Madankollu, ġew irrappurtati każijiet ta' newropatija motoreja severa b'newropatija sensorjali periferali jew mingħajrha. L-inċidenza tan-newropatija periferali tikber fil-bidu tat-trattament u ġiet osservata li tilhaq il-massimu fil-5 ċiklu.

Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiġu mmonitorjati b'reqqa għal sintomi ta' newropatija bħal sensazzjoni ta' ħruq, iperestesija, ipoestesija, parestesija, skumdità u wġiġħ newropatiku jew dgħufija.

Fl-istudju ta' Fażi III li qabbel bortezomib mogħti ġol-vina kontra dak li ngħata taħt il-ġilda, l-inċidenza ta' każijiet ta' newropatija periferali ta' Grad ≥ 2 kien ta' 24 % għall-grupp li ngħata l-injezzjoni taħt il-ġilda u 41 % għall-grupp li ngħata l-injezzjoni ġol-vina ($p=0.0124$). Newropatija periferali ta' Grad ≥ 3 sehh f'6 % tal-pazjenti fil-grupp li ngħata t-trattament taħt il-ġilda meta mqabbel ma' 16 % fil-grupp li ngħata t-trattament ġol-vina ($p=0.0264$). L-inċidenza ta' newropatija periferali ta' kull grad b'bortezomib li ngħata ġol-vina kien inqas fl-istudji storiċi b'bortezomib mogħti ġol-vina milli fl-istudju MMY-3021.

Pazjenti li jkollhom newropatija periferali ġdida jew li teħżien għandha ssirilhom evalwazzjoni newroloġika u jista' jkollhom bżonn ta' bidla fid-doża, jew fl-iskeda, jew bidla fil-mod ta' kif jinġhata għal taħt il-ġilda (ara sezzjoni 4.2). In-newropatija ġiet ikkontrollata b'kura ta' appoġġ u terapiji oħra.

Monitoraġġ bikri u regolari għal sintomi ta' newropatija relatata mat-trattament b'bortezomib kif ukoll evalwazzjoni newroloġika għandha tiġi kkonsiderata f'pazjenti li jkun qed jirċievu bortezomib f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali magħrufa li huma marbuta ma' newropatija (eż. thalidomide) u tnaqqis xieraq tad-doża jew waqfien tat-trattament għandu jiġi kkonsidrat.

Apparti n-newropatija periferali, in-newropatija awtonomika tista' tikkontribwixxi wkoll għal xi reazzjonijiet avversi bħal mhi ipotensjoni tal-qagħda u stitikezza qawwiya b'sadd fil-musrana. Informazzjoni dwar newropatija awtonomika u l-kontribut tagħha għal dawn l-effetti mhux mixtieqa hija limitata.

Attakki ta' puplesija

Attakki ta' puplesija ma tantx ġew irrappurtati f'pazjenti li ma kellhomx digà storja ta' attacchi ta' puplesija jew epilessija. Għandha tingħata attenzjoni speċjali waqt trattament ta' pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju għal attacchi ta' puplesija.

Ipotensjoni

It-trattament b'bortezomib hafna drabi huwa assoċjat ma' ipotensjoni ortostatika/tal-qagħda. Il-maġġoranza ta' reazzjonijiet avversi huma minn ħfief sa moderati u jseħħu matul it-trattament kollu. Pazjenti li żviluppaw ipotensjoni ortostatika b'bortezomib (injettat ġol-vina) ma kellhomx ipotensjoni ortostatika qabel ma kienu bdew it-trattament b'bortezomib. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kellhom bżonn trattament farmakoloġiku minhabba ipotensjoni ortostatika. Minoranza ta' pazjenti b'ipotensjoni ortostatika kellhom episodji fejn intilfu minn sensihom. L-ipotensjoni ortostatika/tal-qagħda ma kinitx relatata b'mod akut ma' infużjoni f'daqqa ta' bortezomib. Il-mekkaniżmu ta' dan l-episdju mhux magħruf għalkemm parti minnu tista' tkun in-newropatija awtonomika. In-newropatija awtonomika jista' jkollha x'taqsam ma' bortezomib, jew bortezomib jista' jħarrax kundizzjonijiet oħra li jkun hemm bħal newropatija diabetika jew amilojdotika. Pazjenti li fil-passat intilfu minn sensihom

għandhom jiġu ttrattati b'kawtela meta jkunu qed jingħataw prodotti mediċinali li huma magħrufin li huma assoċjati mal-ipotensjoni; dan jgħodd ukoll għal pazjenti li huwa diżidratati minhabba dijarea jew rimettar rikorrenti. It-trattament tal-ipotensjoni ortostatika/tal-qagħda jista' jinkludi bdil fid-doża ta' prodotti mediċinali kontra l-ipertensjoni, reidratazzjoni jew il-ġħoti ta' mineralokortikosteroidi u/jew simpatomimetici. Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa li għandhom ifittxu parir mediku jekk ikollhom sturdament jew iħossu kollox idur bihom jew jintilfu minn sensihom.

Sindromu ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli (PRES - Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)

Kien hemm rapporti ta' PRES f'pazjenti li kienu qed jirċievu bortezomib. PRES hija kundizzjoni newroloġika rari, ta' spiss reversibbli li tiżviluppa malajr, li tista' tidher bħala aċċessjoni, pressjoni għolja, uġiġħ ta' ras, letarġija, konfużjoni, telf ta' dawli, u disturbi newroloġici u viżivi oħra. Immaġini tal-moħħ preferibbilment Immaġini bir-Riżonananza Manjetika (MRI), tintuża biex tikkonferma d-dijanjozi. F'pazjenti li qed jiżviluppaw PRES, bortezomib għandu jitwaqqaf.

Insuffiċjenza tal-qalb

Ġie rrapportat l-iżvilupp akut jew it-tħarrix ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb u/jew insuffiċjenza tat-tfiġħ 'il barra ventrikulari tax-xellug waqt it-trattament b'bortezomib. Iż-żamma tal-fluwidu tista' jkun fattur li jippreddisponi għal sinjali u sintomi ta' attakk ta' qalb. Għandha tingħata attenzjoni partikolari lil pazjenti b'fatturi ta' riskju ta' mard tal-qalb jew li diġà għandhom din il-marda.

Stharriġ b'elettrokardjogramm

Fi studji kliniċi kien hemm każijiet iżolati ta' titwil tal-intervall QT, imma l-kawża ma gietx stabbilita.

Disturbi fil-pulmun

Kien hemm rapporti rari ta' mard pulmonari akut infiltrat b'mod diffuż b'etjoloġija mhix magħrufa bħal pulmonite, pnemonja interstitjali, infiltrazzjoni tal-pulmun, sindromu ta' għeja respiratorja akuta (ARDS) f'pazjenti li kienu qed jieħdu bortezomib (ara sezzjoni 4.8). Xi wħud minn dawn l-episodji kienu fatali. Huwa rrakkomandat illi qabel it-trattament issir radjografija tas-sider sabiex iservi bħala linja bażi għall-possibbiltà ta' tibdil pulmonari wara t-trattament.

Jekk ikun hemm sintomi pulmonari ġodda jew li qed jihraxu (eż., tqahqih, dispneja), għandha ssir mal-ewwel evalwazzjoni dijanjostika u l-pazjenti jingħataw it-trattament meħtieġ. Għandha tingħata kunsiderazzjoni tal-proporzjon tal-benefiċċju/riskju qabel ma titkompla t-terapija b'bortezomib.

Fi studju kliniku, żewġ pazjenti (minn 2) li ngħataw doża qawwija ta' cytarabine (2 g/m² kuljum) b'infużjoni kontinwa matul 24 siegħa b'daunorubicin u bortezomib għal episodju ġdid ta' lewkimja akuta majloġenuża mietu minhabba ARDS fil-bidu tat-terapija, u l-istudju twaqqaf. Għalhekk, din it-trattament partikolari li jingħata flimkien ma' doża qawwija ta' cytarabine (2 g/m² kuljum) b'infużjoni kontinwa matul 24 siegħa mhix irrakkomandata.

Indeboliment tal-kliewi

Komplikazzjonijiet tal-kliewi huma frekwenti f'pazjenti b'majeloma multipla. Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Bortezomib huwa mmetabolizzat permezz ta' enzimi tal-fwied. Esponiment għal bortezomib jiżdied f'pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied; dawn il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati b'dożi mnaqqsa ta' bortezomib u mmonitorjati mill-qrib għal tossiċitajiet (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Reazzjonijiet epatiċi

Gew irrappurtati każijiet rari ta' insuffiċjenza tal-fwied f'pazjenti li kienu qed jieħdu bortezomib u prodotti mediċinali fl-istess hin u b'kundizzjonijiet mediċi serji sottostanti. Reazzjonijiet epatiċi oħra li gew irrappurtati jinkludu żidiet fl-enzimi tal-fwied, iperbilirubinemija, u epatite. Dawn il-bidliet jistgħu jkunu reversibbli meta jitwaqqaf bortezomib (ara sezzjoni 4.8).

Sindromu tal-lisi tat-tumur

Billi bortezomib huwa sustanza ċitotossika u jista' joqtol malajr iċ-ċelluli malinni tal-plażma u ċ-ċelluli ta' MCL, jista' jkun hemm komplikazzjonijiet tas-sindromu tal-lisi tat-tumur. Il-pazjenti li għandhom riskju tas-sindromu tal-lisi tat-tumur huma daww li l-iktar ikollhom tumur qabel it-trattament. Dawn il-pazjenti jridu jkun mmonitorjati sew u jkun jridu jittieħdu l-prekawzjonijiet neċessarji.

Prodotti mediċinali li jittieħdu miegħu

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni meta bortezomib jingħata flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4. Għandha jkun hemm kawtela meta bortezomib jintuża ma' substrati ta' CYP3A4 jew CYP2C19 (ara sezzjoni 4.5).

Għandu jiġi kkonfermat li l-fwied qed jaħdem tajjeb u kawtela għandha tiġi eżerċitata f'pazjenti li qed jingħataw ipoglicemiċi orali (ara sezzjoni 4.5).

Reazzjonijiet potenzjali medjati mill-immunokumpless

Ġew irrappurtati b'mod mhux komuni reazzjonijiet li potenzjalment huma medjati mill-immunokumpless, bħalma huma reazzjoni tat-tip tal-mard tas-serum, poliartrite b'raxx u glomerulonefrite proliferattiva. Jekk ikun hemm reazzjonijiet serji, it-trattament b'bortezomib għandu titwaqqaf.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji *in vitro* jindikaw li bortezomib huwa inibitur dgħajjef għall-isożimi 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 u 3A4 taċ-ċitokromju P450 (CYP). Skont il-kontribuzzjoni limitata (7 %) ta' CYP2D6 għall-metabolizmu ta' bortezomib, il-metabolizzatur batut b'fenotip CYP2D6 mhux mistenni li jaffettwa d-dispożizzjoni ġenerali ta' bortezomib.

Studju dwar interazzjoni bejn mediċini, fejn ġie investigat l-effett ta' ketoconazole, inibitur potenti ta' CYP3A4, fuq il-farmakokinetiċi ta' bortezomib (injettat ġol-vina), wera zieda medja ta' 35 % fl-AUC (CI_{90%} [1.032 sa 1.772]) ibbażata fuq dejta minn 12- il-pazjent. Għalhekk il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa meta jingħataw bortezomib flimkien ma' inibituri potenti CYP3A4 (eż., ketoconazole, ritonavir).

Fi studju dwar interazzjoni bejn mediċini, fejn ġie studjat l-effett ta' omeprazole, inibitur potenti ta' CYP2C19, fuq il-farmakokinetiċi ta' bortezomib (injettat ġol-vina), ma kienx hemm effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' bortezomib abbażi ta' dejta minn 17-il-pazjent.

Studju ta' interazzjoni bejn il-mediċini li jistima l-effett ta' rifampicin, induttur qawwi ta' CYP3A4, fuq il-farmakokinetiċi ta' bortezomib (injettat ġol-vina), wera tnaqqis medju ta' 45% fl-AUC ta' bortezomib ibbażat minn dejta minn 6 pazjenti. Għalhekk, l-użu ta' bortezomib fl-istess hin ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż., rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital u St. John's Wort) mhuwiex rakkomandat, peress li l-effikaċja tista' tkun imnaqqa.

Fl-istess studju dwar interazzjoni bejn il-mediċini fuq stima tal-effett ta' dexamethasone, induttur aktar dgħajjef ta' CYP3A4, fuq il-farmakokinetiċi ta' bortezomib (injettat ġol-vina), ma kienx hemm effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' bortezomib abbażi ta' dejta minn 7 pazjenti.

Studju dwar interazzjoni bejn mediċini li evalwa l-effett ta' melphalan-prednisone fuq il-farmakokinetiċi ta' bortezomib (injettat ġol-vina) wera zieda medja fl-AUC ta' 17 % abbażi ta' dejta minn 21 pazjent. Dan mhuwiex ikkunsidrat klinikament rilevanti.

Waqt studji kliniċi, ġew irrappurtati ipoglicemija u iperglicemija b'mod komuni u mhux komuni f'pazjenti diabetiċi li kienu qed jirċievu ipoglicemiċi orali. Pazjenti li qed jieħdu sustanzi orali għal kontra d-dijabete u li qed jingħataw it-trattament b'bortezomib għandhom bżonn monitoraġġ bir-reqqa tal-livell tal-glukosju fid-dem, u bdil fid-doża tal-mediċina għal kontra d-dijabete.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Minhabba l-potenzjal ġenotossiku ta' bortezomib (ara sezzjoni 5.3), in-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw miżuri ta' kontraċettiv effettiv u jevitaw li joħorġu tqal waqt li jkunu qed jiġu ttrattati b'Bortezomib Accord u għal 8 xhur wara t-tlestija tat-trattament. Il-pazjenti rġiel għandhom jużaw miżuri ta' kontraċettiv effettiv u jingħataw parir biex ma jkollhomx tarbija waqt li jkunu qed jirċievu Bortezomib Accord u għal 5 xhur wara t-tlestija tat-trattament (ara sezzjoni 5.3).

Tqala

Ma hemm l-ebda tagħrif kliniku disponibbli dwar bortezomib fir-rigward ta' esponiment waqt it-tqala. Il-potenzjal teratoġeniku ta' bortezomib għadu ma ġiex studjat għal kollox.

Fi studji mhux kliniċi, bortezomib ma kellux effetti fuq l-iżvilupp tal-embriju/fetu fil-firien u l-fniek bl-ogħla dożi li setgħu jiġu ttollerati mill-ommijiet. Ma sarux studji fl-animali dwar l-effetti ta' bortezomib fuq il-ħlas u l-iżvilupp wara l-ħlas (ara sezzjoni 5.3). Bortezomib m'għandux jingħata waqt it-tqala ħlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b'bortezomib minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

Jekk bortezomib jintuża waqt it-tqala, jew jekk il-pazjenta toħroġ tqila meta tkun qed tingħata l-prodott mediċinali, il-pazjenta għandha tiġi infurmata dwar il-potenzjal ta' ħsara għall-fetu.

Thalidomide huwa sustanza teratoġenika attiva umana magħrufa li jikkaguna difetti severi li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja. Thalidomide huwa kontraindikata fit-tqala u f'nisa li jista' jkollhom it-tfal għajr meta l-kundizzjonijiet tal-programm ta' prevenzjoni ta' tqala ta' thalidomide jkunu sodisfatti. Pazjenti li jiehdu bortezomib flimkien ma' thalidomide għandhom jaderixxu mal-programm ta' prevenzjoni ta' tqala ta' thalidomide. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' thalidomide għal aktar informazzjoni.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk bortezomib jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi serji fit-trabi li jitreddgħu, it-treddiġh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'bortezomib.

Fertilità

Ma sarux studji dwar il-fertilità b'bortezomib (ara sezzjoni 5.3). Minhabba l-potenzjal ġenotossiku ta' bortezomib (ara sezzjoni 5.3), il-pazjenti rġiel għandhom ifittxu parir dwar il-konservazzjoni tal-isperma u n-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom ifittxu konsultazzjoni dwar il-krijopreżervazzjoni tal-oociti qabel il-bidu tat-trattament.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Bortezomib għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Bortezomib jista' jkun assoċjat b'mod komuni ħafna ma' għeja, b'mod komuni ma' sturdament, b'mod mhux komuni ma' telf mis-sensi, u b'mod komuni ma' ipotensjoni ortostatika/tal-qagħda jew vista mċajpra. Għalhekk, il-pazjenti għandhom joqogħdu attenti meta jsuqu jew ihaddmu l-magni u għandu jingħatalhom parir biex ma jsuqux u ma jhaddmux magni jekk ikollhom dawn is-sintomi (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Reazzjonijiet avversi serji rrapportati b'mod mhux komuni waqt trattament b'bortezomib jinkludu insuffiċjenza tal-qalb, sindromu ta' lisi tat-tumur, pressjoni għolja fil-pulmun, sindromu ta' enċefalopatija reversibbli fuq in-naħa ta' wara, disturbi pulmonari akuti diffużi u infiltrattivi, u b'mod rari newropatija awtonomika.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni waqt trattament b'bortezomib huma nawsja, dijarea, stitikezza, rimettar, għeja, deni, tromboċitopenija, anemija, newtropenija, newropatija

periferali (inkluż tas-sensi), uġigh ta' ras, parestesija, nuqqas ta' aptit, qtugħ ta' nifs, raxx, herpes zoster u mijalgja.

Lista f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

Majeloma multipla

L-effetti mhux mixtieqa f' Tabella 7 tqiesu mill-investigaturi li kienu possibbilment jew probabbilment ikkawżati minn borteomib. Dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu bażati fuq tagħrif integrat ta' 5,476 pazjent li minnhom 3,996 pazjent kienu trattati b' borteomib b' 1.3 mg/m² u inklużi f' Tabella 7. B'kollox, borteomib ġie mgħoti lil 3,974 pazjent għal trattament ta' majeloma multipla.

Ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla hawn taht skont il-kategorija tas-sistema tal-organi u l-grupp ta' frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti b'dan il-mod: Komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza. L-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel. Tabella 7 kienet iġġenerata bl-użu tal-MedDRA Verżjoni 14.1. Reazzjonijiet avversi ta' wara t-tqeghid fis-suq li ma dehrux fi studji kliniċi ġew inklużi wkoll.

Tabella 7: Reazzjonijiet avversi f'pazienti b' majeloma multipla trattati b' borteomib fi studji kliniċi, u r-reazzjonijiet avversi kollha ta' wara t-tqeghid fis-suq irrISPettivament mill-indikazzjoni[#]

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Incidenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni	Herpes zoster (anke mifruq u oftalmiku), Pnewmonja*, Herpes simplex*, Infezzjoni fungali*
	Mhux komuni	Infezzjoni*, Infezzjonijiet batteriċi*, Infezzjonijiet virali*, Sepsis (li jinkludi wkoll xokk settiku)*, Bronkopnewmonja, Infezzjoni tal-virus ta' Herpes*, Meningoenċefalite herpetika [#] , Bakteremja (anke ta' staphylococcus), Hordeolum, Influenza, Ċellulite, Infezzjoni marbut mal-apparat, Infezzjoni tal-ġilda*, Infezzjoni tal-widna*, Infezzjoni ta' Staphylococcus*, Infezzjoni tas-sniien*
	Rari	Meningite (anke batterika), Infezzjoni tal-virus Epstein-Barr, Herpes ġenitali, Tonsillite, Mastojdite, Sindromu ta' għeja wara l-virus
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Rari	Neoplażmi malinni, Lewkemja plażmaċitika, Karċinoma taċ-ċellula renali, Piż, Fungojdi mikosi, Neoplażma beninni*
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni Ħafna	Tromboċitopenija*, Newtrogenija*, Anemija*
	Komuni	Lewkopenija*, Limfopenija*
	Mhux Komuni	Panċitopenija*, Newtrogenija bid-deni, Koagulopatija*, Lewkoċitosi*, Limfodenopatija, Anemija emolitika [#]
	Rari	Koagulazzjoni intravaskulari mifruqa, Tromboċitosi*, Sindromu ta' Iperviskosità, Disturb fil-plejtlits NOS, Mikroangiopatija trombotika (inkl purpura tromboċitopenika) [#] , Disturb tad-demem NOS, Dijatesi emorraġika, Infiltazzjoni limfoċitika
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux Komuni	Anġioedema [#] , Sensittività eċċessiva*
	Rari	Xokk anafilattiku, Amiloidosi, Reazzjoni ta' Tip III permezz tal-kumpless immuni
Disturbi fis-sistema endokrinarja	Mhux Komuni	Sindromu ta' Cushing*, Ipertajroidiżmu*, Tniġġija mhux adattata tal-ormon antidijuretiku
	Rari	Ipotajroidiżmu
	Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni	Disidrazzjoni, Ipokalemja*, Iponatremja*, Livell ta' zokkor fid-demm abnormali*, Ipokalcemija*, Abnormalità fl-enzimi*
	Mhux komuni	Sindromu ta' lisi tat-tumur, Falliment biex tkampa*, Ipomagnesemja*, Ipofofatemija*, Iperkalemja*, Iperkalcemija*, Ipernatremja*, Aċidu Uriku abnormali*, Dijabete mellitus*, Żamma ta' fluwidu
	Rari	Ipermagnesemja*, Aċidosi, Żbilanċ fl-elettroliti*, Mifqugh bil-fluwidu, Ipokloremja*, Ipovolemja, Iperkloremja*, Iperfofatemja*, Disturb metaboliku, Nuqqas fil-komplex ta' vitamina B, Nuqqas ta' vitamina B ₁₂ , Gotta, Żieda fl-aptit, Intolleranza għal alkohol
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Disturbi u disturbanzi fl-imġieba*, Disturb tal-ansjetà*, Disturbi u disturbanzi fl-irqad*
	Mhux komuni	Disturb mentali*, Alluċinazzjoni*, Disturb psikotiku*, Konfużjoni*, Irrikwitezza
	Rari	Ħsibijiet ta' suwiċidju*, Disturb t'aggustament, Delirju, Tnaqqis fil-libido
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Newropatiji*, Newropatija sensorjali periferika, Disestesija*, Nevralġija*,
	Komuni	Newropatija motorili*, Telf ta' kuxjenza (li jinkludi sinkope), Sturdament*, Disġewsja*, Letargija, Ugigh ta' ras*,
	Mhux komuni	Rogħda, Newropatija sensomotorili periferali, Diskinesja*, Disturbi fil-bilanċ u fil-koordinazzjoni ċerebellari*, Telf ta' memorja (li jeskludi dimenzja)*, Enċefalopatija*, Sindromu enċefalopatiku reversibbli fuq wara [#] , Newrotossiċita, Disturbi pupletiči*, Newralġja post herpetika, Disturb fid-diskors*, Sindromu ta' irrikwitezza fir-riglejn, Emigranja, Xjatika, Disturb fl-attenzjoni, Abnormalita fir-riflessi*, Parosmija
	Rari	Emorragija ċerebrali, Emorragija intrakranjali (li jinkludi s-sottoarachnojd)*, Edema tal-moħħ, Attakk iskemiku għaddien, Koma, Żbilanċ fis-sistema awtonomika nervuża, Newropatija awtonomika, Puplesija kranjali*, Paralisi*, Paresi*, Presinkope, Sindromu tal-istemma tal-moħħ, Disturb ċerebrovaskulari, Ġerha fl-għerq tan-nerv, Iperattività psikomotorili, Kompreszjoni fil-korda dorsali, Disturb fl-għarfien NOS, Disfunzjoni motorili, Disturb fis-sistema nervuża NOS, Radikulite, Tleghib, Ipotonja, Sindrom ta' Guillain-Barre [#] , Polinewropatija li tikkawża telfien tal- <i>myelin</i> [#]
Disturbi fl-għajnejn	Komuni	Nefha fl-għajnejn*, Vista mhix normali*, Kongunktivite*
	Mhux Komuni	Emorragija fl-għajnejn*, Infezzjoni fil-kappell tal-għajn*, Keleżjon [#] , Blefarite [#] , Infjammazzjoni fl-għajnejn*, Diplopja, Għajnejn xotti*, Irritazzjoni fl-għajnejn*, Ugigh fl-għajnejn, Dmugħ miżjud, Tnixxija mill-għajn
	Rari	Ġerha korneali*, Eksoftalmos, Retinite, Skotoma, Disturb tal-għajn (li jinkludi l-kappell tal-għajn) NOS, Dakrijoadenite miksuba, Fotofobija, Fotopsja, Newropatija ottika [#] , Gradi differenti ta' indeboliment viżwali (sa anke jista' jagħma persuna*),
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Komuni	Vertiġini*
	Mhux Komuni	Disakusi (li jinkludi tinnite)*, Is-smiġħ imxekkel (sa anke truxija), Dwejjjaq fil-widnejn*
	Rari	Emorragija fil-widnejn, Newronite vestibulari, Disturb fil-widnejn NOS

Disturbi fil-qalb	Mhux Komuni	Tamponad kardijaku [#] , Arrest kardjo-polmonari*, Fibrilazzjoni kardijaka (anke atriali), Insuffiċjenza kardijaku (li jinkludi l-ventrikulu tax-xellug u l-lemin)*, Arritmija*, Takikardja*, Palpitazzjonijiet, Angina pectoris, Perikardite (li jinkludi effużjoni perikardjali)*, Kardjomijopatiya*, Disfunzjoni ventrikulari*, Bradikardja
	Rari	Petpita atrijali, Infart mijokardjali*, Imblokk atrioventrikulari*, Disturb kardjovaskulari (li jinkludi xokk kardjoġeniku), Torsade de pointes, Angina mhux stabbli, Disturbi tal-valv kardijaku*, Insuffiċjenza tal-arterja koronarja, Arrest tas-sinus
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni baxxa*, Pressjoni baxxa skont il-pożizzjoni, Pressjoni gholja*
	Mhux komuni	Aċċident ċerebrovaskulari [#] , Trombożi profonda tal-vini*, Emorraġija*, Tromboflebite (anke superficjali), Kollass ċirkolatorju (li jinkludi xokk ipovolemiku), Flebite, Fwawar, Ematoma (li jinkludi perirenal)*, Ċirkolazzjoni periferali batuta*, Vaskulite, Iperemija (li tinkludi okulari)
	Rari	Emboliżmu periferali, Limfoedema, Musfarija, Eritromelalgja, Twessigh ta' važi tad-dem, Tibdil fil-kulur tal-vini, Insuffiċjenza fil-vini
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni	Dispnea*, Epistassi, Infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq/taht*, Sogħla*
	Mhux komuni	Emboliżmu pulmonarju, Effużjoni plewrali, Edema pulmonari (li tista' tkun akuta), Bronkospazmu, Emorraġija alveolari pulmonari [#] , Mard pulmonary kroniku u ostruttiv (COPD)*, Ipoksemija*, Kongestjoni fil-passaġġ respiratorju*, Ipoksja, Plewrisi*, Sulluzzu, Rinorea, Disfonja, Tharhir
	Rari	Falliment respiratorju, Sindromu ta' distress respiratorju akut, Apnea, Pnewmotoraks, Atelektasi, Pressjoni gholja fl-arterji pulmonari, Emoptisi, Iperventilazzjoni, Ortopnea, Pnewmonite, Alkalosi respiratorja, Takipnea, Fibrosi pulmonari, Disturb bronkjali*, Ipokapniya*, Mard tal-pulmun interstizzjali, Infiltrazzjoni tal-pulmun, Griżmejn issikkati, Griżmejn xotti, Aktar tnixxija fil-passaġġ tal-arja, Irritazzjoni tal-griżmejn, Sindromu tas-sogħla tal-passaġġ ta' fuq
Disturbi gastrointestinali	Komuni hafna	Sintomi ta' dardir u rimettar*, Dijarea*, Stitikezza
	Komuni	Emorraġija gastrointestinali (anke tal-mukosa)*, Dispepsja, Stomatite*, Distensjoni addominali, Uġigh orofaringeali*, Uġigh ta' zaqq (li jinkludi uġigh gastrointestinali u tal-milsa)*, Disturb orali*, Gass
	Mhux komuni	Pankreatite (anke kronika)*, Ematemesi, Nefha tax-xofftejn*, Sadd gastrointestinali (li jinkludi l-imblukkar intestinali żgħir, l-ileju)*, Dwejjaq addominali, Postumetti*, Enterite*, Gastrite*, Emorraġija ġengivali, Mard ta' refluks gastroesofageali*, Kolite (li jinkludi clostridium difficile)*, Kolite iskemika [#] , Infjammazzjoni gastrointestinali*, Disfagja, Sindromu ta' imsaren irritabbli, Disturb gastrointestinali NOS, Ilsien miksi, Disturb tal-motilità gastrointestinali*, Disturb tal-glandola tas-saliva*

	Rari	Pankreatite akuta, Peritonite*, Edema tal-ilsien*, Axxite, Kajlite, Esofagite, Kejlite, Inkontinenza tal-ippurgar, Atonija fl-isfinkter anali, Fekaloma*, Ulċerazzjoni u perforazzjoni gastrointestinali*, Ipertrufija ġengivali, Megakolon, Tnixxija rektali, Infafet Orofaringeali*, Uġiġ fix-xofftejn, Perjodontite, Fissura anali, Bidla fid-drawwa ta' meta tipporga, Proktalġja, Ippurgar mhux normali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Abnormalità fil-enzimi tal-fwied*
	Mhux Komuni	Tossicità fil-fwied (anke disturb fil-fwied), Epatite*, Kolestasi
	Rari	Falliment epatiku, Epatomegalija, Sindromu ta' Budd-Chiari, Epatite minhabba ċ-Ċitomeaglovirus, Emorraġija epatika, Kolelitijasi
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni	Raxx*, Hakk*, Eritema, Ġilda xotta
	Mhux komuni	Eritema multiforme, Urtikarja, Dermatosi newtrofilika akuta bid-deni, Infafet tossiċi fuq il-ġilda, Nekrosi epidermali tossika [#] , Sindromu ta' Stevens-Johnson [#] , Dermatite*, Disturb fix-xagħar*, Petekije, Eċċimosi, Ġerħa fuq il-ġilda, Purpura, Għoqda fil-ġilda*, Psorijasi, Iperidrosi, Għorieq bil-lejl, Ulċera dekubitè [#] , Akne*, Infafet, Disturb fil-pigmentazzjoni*
	Rari	Reazzjoni tal-ġilda, Infiltrazzjoni limfoċitika ta' Jessner, Sindromu ta' eritrodisestesija ta' Palmar-Plantar, Emorraġija taht il-ġilda, Livedo reticularis, Ebusija tal-ġilda, Papule, Reazzjoni ta' fotosensittività, Seborrea, Għaraq kiesaħ, Disturb tal-ġilda NOS, Eritrosi, Ulċera tal-ġilda, Disturbi tad-dwiefer
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Uġiġ muskuloskelettriku*
	Komuni	Spazmi muskolari*, Uġiġ fl-estrematajiet, Dgħufija muskolari
	Mhux komuni	Kontrazzjoni muskolari, Nefħa fil-ġogi, Artrite*, Ebusija tal-ġogi, Mijopatija*, Sensazzjoni ta' toqol
	Rari	Rabdomijolisi, Sindromu tal-ġog temporomandibulari, Fistula, Effużjoni tal-ġog, Uġiġ fix-xedaq, Disturb tal-għadam, Infezzjonijiet u infjammazzjonijiet muskuloskelettriċi u tat-tessut konnettiv*, Ċista sinovjali
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Indeboliment tal-kliewi*
	Mhux komuni	Falliment akut tal-kliewi, Falliment kroniku tal-kliewi*, Infezzjoni fil-passaġġ awrinarju*, Sinjali u sintomi tal-passaġġ awrinarju*, Ematurja*, Żamma awrinarja, Disturb ta' mikturizzjoni*, Proteinurja, Azotemija, Oligurja*, Pollakisurja
	Rari	Irritazzjoni fil-bużżeġa tal-awrina,
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni	Emorraġija vaġinali, Uġiġ fil-parti ġenitali*, Impotenza
	Rari	Disturb testikolari*, Prostatite, Disturb fis-sider tal-mara, Tenerezza epididimali, Epididimite, Uġiġ fil-ġenb, Ulċerazzjoni vulvali
Disturbi kongenitali, familjali u ġenetiċi	Rari	Aplasja, Malformazzjoni gastrointestinali, Iktijosi,
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni Ħafna	Deni*, Għeja, Astenja
	Komuni	Edema (anke periferali), Sirdat, Uġiġ*, Thossok ma tiflaħx*

	Mhux Komuni	Deterjorament ġenerali tas-saħħa fiżika*, Edema tal-wiċċ*, Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni*, Disturb mukosali*, Uġiġħ fis-sider, Disturb fil-pass, Thoss il-ksieħ, Ekstravażazzjoni*, Komplikazzjoni marbuta mal-katiter*, Bidla fl-ġhatx*, Dwejjaq fis-sider, Thoss bidla fit-temperatura tal-ġisem*, Uġiġħ fis-sit tal-injezzjoni*
	Rari	Mewt (anke f'daqqa), Falliment ta' diversi organi, Emorraġija fis-sit tal-injezzjoni*, Ftuq*, Flebite fis-sit tal-injezzjoni*, Fejqan indebolit, Infjammazzjoni*, Flebite fis-sit ta' injezzjoni, Tenerezza, Ulċera, Irritabilità, Uġiġħ tas-sider mhux tal-qalb, Uġiġħ fis-sit tal-katiter, Sensazzjoni ta' korp barrani
Investigazzjonijiet	Komuni	Tnaqqis fil-piż
	Mhux komuni	Iperbilirubinemija*, Valuri abnormali tal-analiżi ta' proteini*, Żieda fil-piż, Valuri abnormali tat-testijiet tad-demem*, Żieda fil-proteina li tirreagixxi ma' C
	Rari	Gassijiet fid-demem abnormali*, Abnormalità fl-elettrokardjogramma (li jinkludi żieda fit-titwil ta' QT)*, Proporzjon Internazzjonali normalizzat abnormali*, Tnaqqis fil-pH tal-istonku, Aggregazzjoni ta' plejtlits oġġla, Żieda f'Troponin I, Identifikazzjoni u seroloġija tal-vajrus*, Valuri tal-analiżi tal-awrina abnormali*
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Mhux Komuni	Waqgħa, Kontużjoni
	Rari	Reazzjoni ta' transfużjoni, Ksur*, Rogħda*, Ġrieħi fil-wiċċ, Ġrieħi fil-ġogi, Ħruq, Laċerazzjoni, Uġiġħ proċedurali, Ġrieħi minhabba r-radjażzjoni*
Proċeduri kirurġiċi u mediċi	Rari	Attivazzjoni ta' makrofagi

NOS = mhux speċifikat mod ieħor (not otherwise specified)

* Aggruppament ta' aktar minn terminu wieħed ta' MedDRA huwa preferut

Reazzjoni avversa ta' wara t-tqegħid fis-suq irrispettivament mill-indikazzjoni

Limfoma taċ-ċellula mantle (MCL)

Il-profil ta' sigurtà ta' borteomib f'240 pazjent b'MCL ittrattati b'borteomib Accord bid-doża ta' 1.3 mg/m² flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (BzR-CAP), versus 242 pazjent ittrattati b'rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, u prednisone [R-CHOP] kien relattivament konsistenti ma' dak osservat f'pazjenti b'majeloma multipla bid-differenzi prinċipali deskritti taħt. Reazzjonijiet avversi addizzjonali għall-mediċina li kienu identifikati u assoċjati mal-użu tat-terapija ta' kombinazzjoni (BzR-CAP) kienu infezzjoni bl-epatite B (< 1%) u iskemija mijokardijaka (1.3%). L-inċidenzi simili ta' dawn il-każijiet fiż-żewġ ferġat ta' trattament, indikaw li dawn ir-reazzjonijiet avversi għall-mediċina ma jistgħux ikunu attribwiti biss għal borteomib. Differenzi li setgħu jiġu nnutati fil-popolazzjoni ta' pazjenti b'MCL meta mqabbla ma' pazjenti fl-istudji ta' majeloma multipla kienu inċidenza ta' ≥ 5% oġġla fir-reazzjonijiet ematoloġiċi avversi (newtopenija, tromboċitopenija, lewkopenija, anemija, limfopenija), newropatija tas-sensazzjoni periferali, pressjoni għolja, deni, pulmonite, stomatite u disturbi fix-xagħar. Ir-reazzjonijiet avversi għall-mediċina identifikati bħala dawk b'inċidenza ta' ≥ 1%, b'inċidenza tixxieba jew b'inċidenza oġġla fil-fergħa ta' BzR-CAP u li tal-anqas kien hemm il-possibbiltà jew probabbiltà li dawn kienu kkawżati mill-komponenti tal-fergħa ta' BzR-CAP, huma elenkati fit-Tabella 8 taħt. Inkluzi wkoll huma reazzjonijiet avversi għall-mediċina identifikati fil-fergħa ta' BzR-CAP li kienu meqjusa mill-investigaturi li tal-anqas kien hemm il-possibbiltà jew probabbiltà li dawn kienu kkawżati minn borteomib abbażi ta' dejta storika fl-istudji ta' majeloma multipla.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati taħt skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-grupp ta' frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: Komuni (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000); rari ħafna (< 1/10,000); mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-dejta disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux

mixtieqa huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mniżżla l-ewwel. Tabella 8 ġiet iġġenerata bl-użu tal-Verżjoni 16 ta' MedDRA.

Tabella 8: Reazzjonijiet avversi f'pazienti b'limfoma taċ-ċellula mantle ttrattati b'BzR-CAP fi studju kliniku

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Inċidenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni ħafna	Pulmonite*
	Komuni	Sepsi (inkluż xokk settiku)*, Herpes zoster (inkluż mifrux u tal-ghajn), Infezzjoni bil-virus tal-herpes*, Infezzjonijiet bil-batterji*, Infezzjoni fil-passaġġ tan-naħa ta' fuq/ta' taht tan-nifs*, Infezzjoni bil-fungu*, Herpes simplex*
	Mhux komuni	Epatite B, Infezzjoni*, Bronkopnewmonja
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Tromboċitopenija*, Newtrogenija bid-deni, Newtrogenija*, Lewkopenija*, Anemija*, Limfopenija*
	Mhux komuni	Panċitopenija*
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni	Sensittività eċċessiva*
	Mhux komuni	Reazzjoni anafilattika
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit
	Komuni	Ipokalimja*, Livell mhux normali ta' glukows fid-demem*, Iponatrimja*, Dijabete mellitus*, Żamma ta' fluwidu
	Mhux komuni	Sindrome ta' diżintegrazzjoni tat-tumur
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Disturbi u disturbanzi fl-irqad*
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Newropatija tas-sensazzjoni periferali, Disastesija*, Nevralġija*
	Komuni	Newropatiji*, Newropatija motorja*, Telf ta' koxjenza (inkluż sinkope), Enċefalopatija*, Newropatija sensomotorja periferali, Sturdament*, Disġewżja*, Newropatija awtonomika
	Mhux komuni	Żbilanċ fis-sistema awtonomika nervuża
Disturbi fl-ġhajnejn	Komuni	Vista mhux normali*
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Komuni	Disakusi (inkluż tinnitus)*
	Mhux komuni	Vertiġini*, Indeboliment fis-smiġh (sa anke truxija)
Disturbi fil-qalb	Komuni	Fibrillazzjoni kardijaka (inkluż tal-atrju), Arritmija*, Insuffiċjenza kardijaka (inkluż ventrikulari tax-xellug u tal-lemin)*, Iskemija mijokardijaka, Funzjoni hażina tal-ventrikulu*
	Mhux komuni	Disturb kardjovaskulari (inkluż xokk kardjoġeniku)
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni għolja*, Pressjoni baxxa*, Pressjoni baxxa ortostatika
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni	Dispnea*, Sogħla*, Sulluzzu
	Mhux komuni	Sindrome ta' għeja respiratorja akuta, Emboliżmu fil-pulmoni, Pnewmonite, Pressjoni għolja fil-pulmun, Edima fil-pulmun (inkluż akuta)
Disturbi gastrointestinali	Komuni ħafna	Sintomi ta' nawsja u rimettar*, Dijarea*, Stomatite*, Stitikezza
	Komuni	Emorraġija gastrointestinali (inkluż mill-mukuża)*, Nefha fl-addome, Dispepsja, Uġiġh orofaringali*, Gastrite*, Ulċeri fil-ħalq*, Skumdità fl-addome, Disfaġja, Infjammazzjoni gastrointestinali*, Uġiġh fl-addome (inkluż uġiġh gastrointestinali u tal-milsa)*, Disturb orali*
	Mhux komuni	Kolite (inkluż clostridium difficile)*
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Tossiċità fil-fwied (inkluż disturb fil-fwied)
	Mhux komuni	Insuffiċjenza tal-fwied
	Komuni ħafna	Disturb fix-xagħar*

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni	Prurite*, Dermatite*, Raxx*
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni	Spazmi fil-muskoli*, Uġiġh muskoluskelettriku*, Uġiġh fl-idejn jew is-saqajn
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina*
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Deni*, Gheja, Astenja
Investigazzjonijiet	Komuni	Edima (inkluz periferali), Tkexkix ta' bard, Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni*, Telqa tal-ġisem mingħajr sinjali ta' mard*
	Komuni	Iperbilirubinemija*, Analizi tal-proteini tagħti riżultat mhux normali*, Tnaqqis fil-piż, Żieda fil-piż

* Ġabra flimkien ta' iktar minn terminu wieħed ippreferut ta' MedDRA.

Deskrizzjoni ta' każijiet avversi magħżula

Riattivazzjoni tal-virus tal-Herpes zoster

Majeloma multipla

Profilassi antivirali ngħatat lil 26 % tal-pazjenti fil-parti tal-istudju dwar Bz+M+P. L-inċidenza ta' herpes zoster fost pazjenti fil-grupp tat-trattament b'Bz+M+P kienet ta' 17 % għal pazjenti li ma ngħatawx profilassi antivirali meta mqabbel ma' 3 % għal pazjenti li ngħataw profilassi antivirali.

Limfoma taċ-ċellula mantle

Profilassi antivirali ngħatat lill-137 minn 240 pazjent (57%) fil-fergħa ta' BzR-CAP. L-inċidenza ta' herpes zoster fost pazjenti fil-fergħa ta' BzR-CAP kienet 10.7% għall-pazjenti li ma ngħatawx profilassi antivirali meta mqabbel ma' 3.6% għall-pazjenti li ngħataw profilassi antivirali (ara sezzjoni 4.4).

Riattivazzjoni tal-virus tal-Epatite B u infezzjoni bil-Virus tal-Epatite B (HBV - Hepatitis B Virus)

Limfoma taċ-ċellula mantle

Infezzjoni b'HBV b'riżultati fatali seħħet f'0.8% (n=2) tal-pazjenti fil-grupp li ma kienx ittrattat b'bortezomib (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, u prednisone; R-CHOP) u f'0.4% (n=1) tal-pazjenti li rċew bortezomib flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (BzR-CAP). L-inċidenza totali ta' infezzjonijiet bl-epatite B kienet tixxiebah f'pazjenti ttrattati b'BzR-CAP jew b'R-CHOP (0.8% vs 1.2% rispettivament).

Newropatija periferali fi programmi ta' trattament ta' kombinazzjoni

Majeloma multipla

Fi studji li fihom bortezomib ngħata bħala trattament ta' induzzjoni f'kombinazzjoni ma' dexamethasone (studju IFM-2005-01), u dexamethasone-thalidomide (studju MMY-3010), l-inċidenza ta' newropatija periferali fil-programmi ta' trattament ikkombinat qed jiġu pprezentati fit-tabella t'hawn isfel:

Tabella 9: L-inċidenza ta' newropatija periferali (PN- peripheral neuropathy) waqt it-trattament ta' induzzjoni skont it-tossicità u l-waqfien tat-trattament minhabba newropatija periferali

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BzDx (N=239)	TDx (N=126)	BzTDx (N=130)
Inċidenza ta' PN (%)				
PN Gradi kollha	3	15	12	45
≥ PN Grad 2	1	10	2	31
≥ PN Grad 3	< 1	5	0	5
Waqfien minhabba PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx=vincristine, doxorubicin, dexamethasone; BzDx= bortezomib, dexamethasone; TDx=thalidomide, dexamethasone; BzTDx= bortezomib, thalidomide, dexamethasone; PN= newropatija periferali
 Nota: Newropatija periferali kienet tinkludi t-termini ppreferuti: newropatija periferali, newropatija motorea periferali, newropatija sensorjali periferali, u polinewropatija. .

Limfoma taċ-ċellula mantle

Fl-istudju LYM-3002 fejn bortezomib inghata flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (R-CAP), l-inċidenza ta' newropatija periferali fl-iskedi ta' ghoti ta' kombinazzjoni ta' medicini, hija pprezentata fit-tabella taht:

Tabella 10: Inċidenza ta' newropatija periferali fl-istudju LYM-3002 skont it-tossicità u l-waqfien tat-trattament minhabba newropatija periferali

	BzR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Inċidenza ta' PN (%)		
Il-grad kollha ta' PN	30	29
PN ≥ Grad 2	18	9
PN ≥ Grad 3	8	4
Waqfien tal-medicina minhabba PN (%)	2	< 1

BzR-CAP=bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone; R-CHOP= rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, u prednisone; PN=newropatija periferali
 Newropatija periferali kienet tinkludi t-termini ppreferuti: newropatija tas-sensazzjoni periferali, newropatija periferali, newropatija motorja periferali, u newropatija sensimotorja periferali

Pazjenti anzjani b'MCL

42.9% u 10.4% tal-pazjenti fil-fergħa ta' BzR-CAP kienu fil-firxa ta' età bejn 65-74 sena u ≥ 75 sena, rispettivament. Ghalkemm f'pazjenti li kellhom ≥ 75 sena, kemm BzR-CAP kif ukoll R-CHOP kienu ttollerati anqas, ir-rata ta' reazzjonijiet avversi serji fil-gruppi ta' BzR-CAP kienet 68%, meta mqabbla ma' 42% fil-grupp ta' R-CHOP.

Differenzi notevoli dwar il-profil ta' sigurtà ta' bortezomib meta jinghata taht il-gilda kontra ta' meta ngħata gol-vina bħala sustanza wahedha

Fl-istudju ta' Fażi III, pazjenti li ħadu bortezomib taht il-gilda meta paragonati ma' daww li ħaduh gol-vina kellhom inċidenza globali ta' 13% inqas ta' reazzjonijiet avversi emergenti li kienu ta' grad 3 jew ogħla fit-tossicità, u inċidenza inqas ta' 5% ta' waqfien b'bortezomib. L-inċidenza globali ta' dijarea, ugiġh gastrointestinali u ta' żaqq, kondizzjonijiet asteniċi, infezzjonijiet marbuta mal-passaġġ respiratorju u newropatiji periferali kienu 12%-15% inqas fil-grupp li ngħata taht il-gilda milli fil-grupp ta' gol-vina. Barra minn hekk, l-inċidenza ta' newropatiji periferali ta' grupp 3 jew ogħla kien 10 % inqas, u r-rata ta' waqfien minhabba newropatiji periferali kien ta' 8 % inqas għall-grupp ta' taht il-gilda meta mqabbel mal-grupp gol-vina.

Sitta fil-mija ta' pazjenti kienu rapportati li kellhom reazzjoni avversa lokali għall-ghoti taht il-gilda, prinċipalment ħmura. Il-każijiet irrisolvew f'medjan ta' 6 ijiem, b'modifikazzjoni meħtieġa f'xi pazjenti. Żewġ (1%) pazjenti biss kienu rapportati li kellhom reazzjonijiet severi. Dawn ir-reazzjonijiet lokali severi kienu każ wieħed ta' ħakk u iehor ta' ħmura.

L-inċidenza ta' mewt mat-trattament seħħ f'5 % tal-individwi fil-grupp li ngħata trattament taht il-gilda u 7 % tal-individwi li ngħata trattament gol-vina. Mewt minn "Mard progressiv" kien ta' 18 % fil-grupp ta' taht il-gilda u 9 % fil-grupp gol-vina.

Trattament mill-ġdid ta' pazjenti b'majeloma multipla rkaduta

Fi studju li fih trattamenti konsekuttivi b'bortezomib ngħataw lil 130 pazjent b'majeloma multipla li rkadiet, li qabel kellhom tal-anqas rispons parzjali bi programm ta' trattament li kien fih bortezomib, l-aktar reazzjonijiet avversi ta' kull grad li seħħew f'tal-anqas 25% tal-poazjenti kienu tromboċitopenija (55 %), newropatija (40 %), anemija (37 %), dijarea (35 %) u stitikezza (28 %). Newropatija periferali ta' kull grad u newropatija periferali ta' grad ≥ 3 kienu osservati f'40 % u 8.5 % tal-pazjenti, rispettivament.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jigu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

Fil-pazjenti, doża eċċessiva iktar minn darbtejn mid-doża rrakkomandata għet marbuta ma' episodju akut ta' ipotensjoni sintomatika u tromboċitopenija b'riżultati fatali. Għal studji prekliniċi kardjovaskulari ta' sigurtà farmakoloġika, ara sezzjoni 5.3.

M'hemmx antidotu speċifiku għal doża eċċessiva ta' bortezomib. Jekk tittiehed doża eċċessiva, is-sinjali vitali tal-pazjent għandhom ikunu mmonitorati u għandu jingħata t-trattament xieraq biex tinżamm il-pressjoni tad-dem (bħal fluwidi, pressors u/jew sustanzi inotropiċi) u t-temperatura tal-ġisem (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, sustanzi antineoplastiċi oħra, Kodiċi ATC: L01XG01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Bortezomib huwa inibitur tal-proteasome. Huwa msawwar apposta biex jinibixxi l-attività li tixbah dik ta' chymotrypsin minn 26S proteasome f'ċelluli mammiferi. 26S proteasome hija proteina komposta kbira li tiddegrada proteini ubikwitinati. Il-passaġġ ta' proteasome ubikwitinat għandu sehem essenzjali biex jirregola l-ipproċessar ta' proteini speċifiċi, u b'dan il-mod tinżamm l-omeostazi fiċ-ċelluli. L-inibizzjoni tal-26S proteasome iżomm milli sseħh din il-proteolizi u taffettwa l-kaskati ta' senjalazzjonijiet multipli fiċ-ċellula, li fl-aħħar mill-aħħar iwassal għall-mewt taċ-ċellula tal-kanċer.

Bortezomib huwa selettiv ħafna għall-proteasome. F'konċentrazzjonijiet ta' 10 μ M, bortezomib ma jinibixxi l-ebda wieħed minn varjetà wiesgħa ta' riċetturi u proteasi ttestjati u huwa iktar minn 1,500 darba iktar selettiv għall-proteasome milli għall-eżozima li jkun imiss. Il-kinetiċi tal-inibizzjoni tal-proteasome ġew evalwati *in vitro*, u bortezomib intwera li jiddissoċja mill-proteasome b' $t_{1/2}$ ta' 20 minuta, u b'hekk wera li l-inibizzjoni tal-proteasome minn bortezomib hija reversibbli.

L-inibizzjoni tal-proteasome permezz ta' bortezomib jaffettwa ċ-ċelluli tal-kanċer b'diversi modi, inkluż, imma mhux limitat, għall-bdil tal-proteini regolatorji, li jikkontrollaw iċ-ċiklu tal-progressjoni taċ-ċellula u l-attivazzjoni tal-fattur nukleari kappa B (NF- κ B). L-inibizzjoni tal-proteasome jwassal għall-waqfien taċ-ċiklu taċ-ċellula u għall-apoptożi. NF- κ B huwa fattur ta' traskrizzjoni li l-attivazzjoni tiegħu hemm bżonnha għal ħafna aspetti tal-ġenesi tat-tumur, inkluż l-iżvilupp u l-ġajxien taċ-ċellula, l-aġjoġenesi, interazzjonijiet bejn iċ-ċelluli u l-metastasi. Fil-majeloma, bortezomib jaffettwa l-ħila taċ-ċelluli tal-majeloma li jinteraġixxu mal-mikroambjent tal-mudullun.

Esperimenti wrew li bortezomib huwa ċitotossiku għal varjetà ta' tipi ta' ċelluli tal-kanċer, u li ċ-ċelluli tal-kanċer huma iktar sensittivi għall-effetti pro-apoptiċi tal-inibizzjoni ta' proteasome milli ċelluli normali. Bortezomib inaqqas it-tkabbir tat-tumur *in vivo* f'ħafna mudelli tumorali prekliniċi, inkluż il-majeloma multipla.

Dejta minn mudelli *in-vitro*, *ex-vivo* u mudelli ta' annimali b'bortezomib tissuggerixxi li huwa jżid id-divrenzjar u l-attività tal-osteoblast u jimpedixxi l-funzjoni tal-osteoklast. Dawn l-effetti ġew osservati f'pazjenti b'majeloma multipla li għandhom marda osteolitika avvanzata u li huma ttrattati b'bortezomib.

Effikaċja klinika f' majeloma multipla li qatt ma kienet ittrattata qabel

Studju internazzjonali kliniku prospettiv tal-Fazi III li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (1:1), open-label, (MMY-3002-VISTA) ta' 682 pazjent kien magħmul biex jiġi dderminat jekk bortezomib (1.3 mg/m² injettat fil-vina) flimkien ma' melphalan (9 mg/m²) u prednisone (60 mg/m²) jirriżultawx f'titjib fiż-żmien ta' progressjoni (TTP) meta mqabbel ma' melphalan (9 mg/m²) u prednisone (60 mg/m²) f'pazjenti b' majeloma multipla li qatt ma kienet ittrattata qabel. It-trattament kien mogħti għal massimu ta' 9 ċikli (bejn wiehied u ieħor 54 ġimgħa) u twaqqaf qabel fejn kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. L-età medjana tal-pazjenti fl-istudju kien ta' 71 sena, 50% kienu rġiel, 88 % kienu Kawkasi u l-istat ta' punteġġ medjan ta' prestazzjoni ta' Karnofsky għall-pazjenti kien ta' 80. Il-pazjenti kellhom IgG/IgA/majeloma ta' katina hafifa f'istanzi ta' 63 %/25 %/ 8%, emoglobina medjana ta' 105 g/l, u għadd medjan ta' plejtlits ta' 221.5 x 10⁹/l. Proporzjonijiet simili ta' pazjenti kellhom tnehhija ta' kreatinina ta' ≤ 30 mL/min (3 % f'kull grupp)

Fil-hin tal-analiżi interim speċifikata minn qabel, il-punt aħħari primarju, iż-żmien għall-progressjoni ntlahaq u l-pazjenti fil-parti tal-istudju M+P saritilhom offerta għat-trattament Bz+M+P. Żmien medjan ta' *follow-up* kien ta' 16.3 xhur. L-aġġornament ta' sopravivenza finali sar permezz ta' *follow-up* li dam sejjer medjan ta' 60.1 xhur. Kien osservat benefiċċju ta' sopravivenza sinifikanti b'mod statistiku favur il-grupp ta' trattament Bz+M+P (HR=0.695; p=0.00043) minkejja terapiji sussegwenti li kienu jinkludu programmi ta' trattament ibbażati fuq bortezomib. Is-sopravivenza medjana fil-grupp ta' trattament Bz+M+P kienet 56.4 xhur ikkumparat ma' 43.1 fil-grupp ta' trattament M+P. Riżultati ta' effikaċja huma ppreżentati f'Tabella 11:

Tabella 11: Riżultati dwar l-effikaċja wara l-aġġornament finali ta' sopravivenza fl-istudju VISTA

Il-punt aħħari tal-effikaċja	Bz +M+P n=344	M+P n=338
Żmien għall-progressjoni		
Każijiet n (%)	101 (29)	152 (45)
Medjan ^a (95% CI)	20.7 xahar (17.6, 24.7)	15.0 xahar (14.1, 17.9)
Proporzjon ta' periklu ^b (95% CI)	0.54 (0.42, 0.70)	
Valur-p ^c	0.000002	
Sopravivenza mingħajr progressjoni		
Każijiet n (%)	135 (39)	190 (56)
Medjan ^a (95% CI)	18.3 xahar (16.6, 21.7)	14.0 xahar (11.1, 15.0)
Proporzjon ta' periklu ^b (95% CI)	0.61 (0.49, 0.76)	
Valur-p ^c	0.00001	
Sopravivenza totali*		
Każijiet (imwiet) n (%)	176 (51.2)	211 (62.4)
Medjan ^a (95% CI)	56.4 xahar (52.8, 60.9)	43.1 xahar (35.3, 48.3)
Proporzjon ta' periklu ^b (95% CI)	0.695 (0.567, 0.8452)	
Valur-p ^c	0.00043	
Rata ta' rispons popolazzjoni^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)
Valur-p ^d	<10 ⁻¹⁰	
Tnaqqis tal-proteina M fis-serum popolazzjoni^g n=667	n=336	n=331
≥90% n (%)	151 (45)	34 (10)

Żmien għall-ewwel rispons f'CR + PR		
Medjan	1.4 xahar	4.2 xahar
Medjan^a ta' tul ta' żmien tar-rispons		
CR ^f	24.0 xahar	12.8 xahar
CR+PR ^f	19.9 xahar	13.1 xahar
Żmien għat-trattament li jmiss		
Każijiet n (%)	224 (65.1)	260 (76.9)
Medjan ^a (95% CI)	27.0 xahar (24.7, 31.1)	19.2 xahar (17.0, 21.0)
Proporzjon ta' periklu ^b (95% CI)	0.557 (0.462, 0.671)	
Valur-p ^c	0.000001	

a Stima Kaplan-Meier.

b L-istima tal-proporzjon tar-riskju hija bbażata fuq il-mudell Cox ta' riskju proporzjonali agġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni: β2-mikroglobulina, albumina, u reġjun. Proporzjon ta' riskju anqas minn 1 jindika vantaġġ għall-VMP

c Valur-p nominali bbażat fuq it-test log-rank stratifikat agġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni: β2-mikroglobulina, albumina, u reġjun.

d Valur-p għar-Rata ta' Rispons (CR+PR) mit-test chi-square Cochran Mantel-Haenszel agġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni

e Rispons tal-popolazzjoni jinkludi pazjenti li kellhom marda li titkejjel fil-linja bażi

f CR = Rispons Shih; PR = Rispons Parzjali. Kriterji EBMT

g Il-pazjenti magħżula b' mod każwali kollha b'mard ta' sekrezzjoni

*Agġornament ta' sopravivenza bbażat fuq medjan ta' follow-up li dam sejjer 60.1 xhur

mo: xhur

CI=Intervall ta' Kunfidenza

Pazjenti eligibbli għal trapjanti ta' ċelluli steminali

Żewġ studji każwali multiċentrali ta' Fażi III, bit-tikketta tingħaraf (IFM2005-01, MMY-3010) saru biex juru s-sigurtà u l-effikaċja ta' bortezomib f'kombinazzjonijiet doppji u tripliċi ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra, bħala terapija ta' induzzjoni qabel it-trapjant ta' ċelluli steminali f'pazjenti b'majeloma multipla li ma gietx trattata qabel.

Fl-istudju IFM-2005-01 bortezomib flimkien ma' dexamethasone [BzDx, n=240] gie mqabbel ma' vincristine-doxorubicin-dexamethasone [VDDx, n=242]. Pazjenti fil-grupp BzDx kellhom 4 ċikli ta' 21 jum, kull wiehed minnhom jikkonsisti minn bortezomib (1.3 mg/m² mogħti gol-vina darbtejn kuljum fil-jiem 1, 4, 8 u 11) u dexamethasone orali (40 mg/jum fil-jiem 1 sa 4 u fil-jiem 9 sa 12, fiċ-Ċikli 1 u 2, u fil-jiem 1 sa 4 fiċ-Ċikli 3 u 4).

Trapjanti ta' ċelluli steminali awtologi ġew mogħtija f'198 (83%) u 208 (87%) tal-pazjenti fil-gruppi VDDx u VcDx rispettivament; Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom proċedura wahda għal trapjant singolu. Id-demografiċi tal-pazjenti u l-karatteristiċi tal-mard fil-linja bażi kienu simili bejn il-gruppi ta' trattament. L-età medjana tal-pazjenti fl-istudju kienet ta' 57 sena, 55% kienu rġiel u 48% tal-pazjenti kellhom ċitogenetiċi ta' riskju għoli. It-tul medjan ta' trattament kien ta' 13-il ġimgħa għall-grupp VDDx u 11-il ġimgħa għall-grupp VcDx. L-ghadd medjan ta' ċikli li ħadu ż-żewġ gruppi kien ta' 4 ċikli.

Il-punt aħħari ta' effikaċja primarja tal-istudju kienet ir-rata ta' rispons (CR+nCR) ta' wara l-induzzjoni. Differenza statistikament sinifikanti fis-CR+nCR kienet osservata favur il-grupp ta' bortezomib kkombinat ma' dexamethasone. Punti aħħarin ta' effikaċja sekondarji kienu jinkludu r-rati ta' rispons ta' wara t-trapjant. (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), is-Sopravivenza Mingħajr Progressjoni u s-Sopravivenza Globali. Ir-riżultati ta' effikaċja ewlenien huma ppreżentati f'Tabella 12.

Tabella 12: Riżultati ta' effikaċja minn studju IFM-2005-01

Punti aħħarin	BzDx	VDDx	jew; 95% CI; valur P^a
IFM-2005-01	N=240 (popolazzjoni ITT)	N=242 (popolazzjoni ITT)	

<i>RR (Wara l-induzzjoni)</i> *CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	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 (Wara t-trapjant)^b</i> CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	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 ^b 1.34 (0.87, 2.05); 0.179 ^b

CI= intervall ta' kunfidenza; CR= rispons shih; nCR= rispons kwazi shih; ITT= mahsub ghal trattament; RR= rata ta rispons; Bz= bortezomib; BzDx= bortezomib, dexamethasone; VDDx=vincristine, doxorubicin, dexamethasone; VGPR= rispons parzjali tajieb hafna; PR= rispons parzjali; OR= proporzjon ta' probabbilta.

* L-ewwel punt ahhari

^a OR ghal rati ta' rispons ibbazati fuq stima ta' Mantel-Haenszel tal-proporzjon ta' probabbilta komuni ghal tabelli stratifikati; valuri-p skont it-test ta' Cochran Mantel-Haenszel.

^b Jirreferi ghar-rata ta' rispons wara t-tieni trapjant ghal individwi li rcevev it-tieni trapjant (42/240 [18%] fil-grupp ta' BzDx u 52/242 [21%] fil-grupp ta' VDDx).

Nota: OR > 1 jindika vantaġġ ghal terapija t'induzzjoni li jkun fiha Bz.

Fl-istudju MMY-3010 it-trattament ta' induzzjoni b'bortezomib flimkien ma' thalidomide u dexamethasone [BzTDx, n=130] kien imqabbel ma' dak ta' thalidomide-dexamethasone [TDx, n=127]. Pazjenti fil-grupp BzTDx kellhom sitt cikli ta' 4 ġimġhat, li kull wieħed minnhom kien jikkonsisti minn bortezomib (1.3 mg/m² li ngħata darbtejn fil-ġimġha fil-jiem 1, 4, 8 u 11, segwit b'perjodu ta' serhan ta' 17-il jum minn jum 12 sa jum 28), dexamethasone (40 mg li ngħata oralment fil-jiem 1 sa 4 u l-jiem 8 sa 11) u thalidomide (mogħti mill-ħalq f'doża ta' 50 mg kuljum fil-jiem 1-14, li tiżdied għal 100 mg fil-jiem 15-28 u minn hemm sa 200 mg kul jum).

Trapjanti ta' ċelluli steminali awtologi ġew mogħtija lil 105 (81%) u 78 (61%) pazjent fil-gruppi BzTDx u TDx, rispettivament. Id-demografiċi tal-pazjenti u l-karatteristiċi tal-mard fil-linja bażi kienu simili bejn il-gruppi ta' trattament. Pazjenti fil-gruppi ta' trattament ta' BzTDx u TDx rispettivament kellhom età medjana tal-pazjenti fl-istudju kienet ta' 57 sena kontra 56 sena, 99 % tal-pazjenti kienu Kawkasi, u 58 % kontra 54 % kienu rġiel. Fil-grupp ta' BzTDx 12 % tal-pazjenti kienu ċitoġenetikament ikklassifikati bħala ta' riskju għoli meta mqabbel ma' 16 % tal-pazjenti fil-grupp ta' TDx. It-tul ta' żmien medjan ta' trattament kien ta' 24 ġimġha u n-numru medjan ta' cikli ta' trattament li ngħataw kien ta' 6.0, u dan kien konsistenti fil-gruppi kollha ta' trattament.

Il-punti ahħarin ta' effikaċja primarja tal-istudju kienu ir-rati ta' rispons ta' wara l-induzzjoni u wara t-trapjant (CR+nCR). Differenza statistikament sinifikanti f'CR+nCR kienet osservata favur il-grupp ta' bortezomib kkombinat ma' dexamethasone u thalidomide. Punti ahħarin sekondarji ta' effikaċja kienu jinkludu Sopravivenza Mingħajr Progressjoni u Sopravivenza Globali. Riżultati ewlenien effikaċja huma ppreżentati f'Tabella 13.

Tabella 13: Riżultati t'effikaċja minn studju MMY-3010

Punti ahħarin	BzTDx	TDx	jew; 95% CI; VALUR P^b
MMY-3010	N=130 (popolazzjoni ITT)	N=127 popolazzjoni ITT)	
<i>*RR (Wara l-induzzjoni)</i> CR+nCR CR+nCR +PR % (95% CI)	49.2 (40.4, 58.1) 84.6 (77.2, 90.3)	17.3 (11.2, 25.0) 61.4 (52.4, 69.9)	4.63 (2.61, 8.22); < 0.001 ^b 3.46 (1.90, 6.27); < 0.001 ^b
<i>*RR (Wara t-trapjant)</i> CR+nCR CR+nCR +PR % (95% CI)	55.4 (46.4, 64.1) 77.7 (69.6, 84.5)	34.6 (26.4, 43.6) 56.7 (47.6, 65.5)	2.34 (1.42, 3.87); 0.001 ^b 2.66 (1.55, 4.57); < 0.001 ^b
<i>Medjan ta' xhur għal PFS (95% CI)^{bd}</i>	55.5 (31.2, NE)	27.9 (19.8, 34.6)	0.65 (0.45, 0.92); 0.015 ^a
<i>Medjan ta' xhur għal TTP (95% CI)^{cd}</i>	NE (31.9, NE)	29.0 (23.3, 45.9)	0.64 (0.44, 0.93); 0.017 ^a
<i>3 snin OS rata % ta' OS (95% CI)^{cd}</i>	81.1 (72.4, 87.3)	77.6 (68.6, 84.3)	-

CI= intervall ta' kunfidenza; CR= rispons shih; nCR= rispons kważi shih; ITT= mahsub għal trattament; RR= rata ta rispons; Bz= bortezomib; BzTDx= bortezomib, thalidomide, dexamethasone; TDx=thalidomide, dexamethasone; PR= rispons parzjali; OR= proporzjon ta' probabbilta.

* L-ewwel punt ahhari

^a OR għal rati ta' rispons ibbażati fuq stima ta' Mantel-Haenszel tal-proporzjon ta' probabbilà komuni għal tabelli stratifikati; valuri-p skont it-test ta' Cochran Mantel-Haenszel.

^b Jirreferi għar-rata ta' rispons wara t-tieni trapjant għal individwi li rċewew it-tieni trapjant (42/240 [18%] fil-grupp ta' BzDx u 52/242 [21%] fil-grupp ta' VDDx).

Nota: OR > 1 jindika vantaġġ għal terapija t'induzzjoni li jkun fiha Bz.

Effikaċja klinika f' majeloma multipla li rkadiet jew refrattorja

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' bortezomib (injettat ġol-vina) kienu evalwati f'2 studji bid-doża rrakkomandata ta' 1.3 mg/m²: studju komparattiv ta' Fażi III fejn il-pazjenti ġew magħżula b'mod każwali, (APEX) kontra dexamethasone (Dex), ta' 669 pazjent b' majeloma multipla refrattorja jew b'episodju ġdid tagħha li ħadu bejn 1 u 3 linji ta' terapija fil-passat, u studju ta' Fażi II b'taqsimha waħda b'202 pazjenti b' majeloma multipla refrattorja jew b'episodju ġdid tagħha, li kienu ħadu mill-inqas 2 linji ta' terapija fil-passat u li kienu għaddejjin fuq l-iktar terapija riċenti

Fl-istudju ta' Fażi III, it-trattament b'bortezomib wassal għal titwil sinifikanti tal-progressjoni, titwil sinifikanti ta' sopravivenza, u rata oġhla ta' rispons b'mod sinifikanti, meta mqabbel mat-trattament b'dexamethasone (ara Tabella 14), fil-pazjenti kollha kif ukoll f'pazjenti li kienu ħadu linja minn qabel ta' terapija. Minhabba analiżi ad interim mahsuba minn qabel, il-parti tal-istudju b'Dexamethasone twaqqfet wara rakkomandazzjoni tal-kumitat li kien qed jimmonitorja t-tagħrif, u l-pazjenti kollha li kienu qed jieħdu dexamethasone b'mod fejn il-pazjenti ġew magħżula b'mod każwali ġew offruti bortezomib, irrispettivament mill-istat tal-marda. Minhabba din il-bidla bikrija fit-trattament, it-tul medju tal-follow-up għall-pazjenti li kienu għadhom hajjin kien ta' 8.3 xhur. Kemm fil-pazjenti li fl-ahhar terapija ta' qabel tagħhom kienu refrattarji u kemm dawk li ma kinux, is-sopravivenza kienet itwal b'mod sinifikanti għal min kien qed jieħu bortezomib.

Mis-669 pazjent li dahlu għal dan l-istudju, 245 (37%) kellhom 65 sena jew iktar. Il-parametri ta' rispons kif ukoll it-TTP baqa' oġhla b'mod sinifikanti għal bortezomib irrispettivament mill-età. Irrispettivament mill-livelli ta' mikroglobulina β2 fil-linja bażi, il-parametri kollha ta' effikaċja (żmien ta' progressjoni, sopravivenza ġenerali, kif ukoll rata ta' rispons) tjiebu b'mod sinifikanti fil-parti ta' bortezomib tal-istudju.

Fil-popolazzjoni refrattorja tal-istudju ta' Fażi II, ir-rispons kien determinat minn kumitat indipendenti ta' verifika u l-kriterji ta' rispons kienu mal-Grupp Ewropew tat-Trapjant tal-Mudullun. Il-medja ta' sopravivenza tal-pazjenti kollha kienet ta' 17-il xahar (medda <1 sa 36+ xahar). Din is-sopravivenza kienet ikbar mill-medja ta' sopravivenza ta' bejn 6 u 9 xhur antiċipata mill-investigaturi kliniċi konsulenti għal popolazzjoni simili ta' pazjenti. B' analiżi 'multivariate', ir-rata ta' rispons kienet indipendenti mit-tip ta' majeloma, l-effett tat-trattament, stat tat-thassir tal-kromożomi, jew numru jew it-tip ta' terapiji ta' qabel. Pazjenti li kienu ħadu minn 2 sa 3 terapiji qabel kellhom rata ta' rispons ta' 32 % (10/32) u pazjenti li kellhom iktar minn 7 terapiji minn qabel kellhom rata ta' rispons ta' 31 % (21/67).

Tabella 14: Sommarju tar-risultati tal-effetti tal-marda mill-istudji ta' fażi II u fażi III (APEX)

	Fażi III		Fażi III		Fażi III		Fażi II
	Il-pazjenti kollha		linja waħda ta' terapija fil-passat		>linja waħda ta' terapija fil-passat		≥2 linji fil-passat
Każijiet relatati maż-żmien	Bzn=333 ^a	Dex n=336 ^a	Bzn=132 ^a	Dex n=119 ^a	Bzn=200 ^a	Dex n=217 ^a	Bzn=202 ^a
TTP, jiem [95% CI]	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]
Sopravivenza ta' sena waħda, % [95% CI]	80 ^d [74,85]	66 ^d [59,72]	89 ^d [82,95]	72 ^d [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
L-ahjar rispons (%)	Bzn=315 ^c	Dex n=312 ^c	Bzn=128	Dex n=110	Bzn=187	Dex n=202	Bzn=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)**
Tul medjan Jiem (xhur)	242 (8.0)	169 (5.6)	246 (8.1)	189 (6.2)	238 (7.8)	126 (4.1)	385*
Żmien għal rispons CR+PR (jiem)	43	43	44	46	41	27	38*

a Popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu kkurati (ITT)

b valur-p mit-test log-rank stratifikat, analiżi skont il-linja ta' terapija teskludi l-istratifikazzjoni għall-istorja terapewtika; p < 0.0001

c Il-popolazzjoni tar-rispons tinkludi pazjenti li kellhom mard li seta' jitkejjel mil-linja bażi u rċivew mill-inqas doża wahda tal-prodott mediċinali tal-istudju.

d valur-p mit-test chi-square Cochran Mantel-Haenszel aġġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni; analiżi skont il-linja ta' terapija teskludi stratifikazzjoni għall-istorja terapewtika

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

TTP=Hin għal Progressjoni

CI=Intervall ta' Kunfidenza

Bz= bortezomib; Dex=dexamethasone

CR=Rispons Shih; nCR=risonns kważi Shih

PR=Rispons Parzjali; MR=Rispons minimu

Fl-istudju ta' Fażi II, il-pazjenti li ma kellhomx l-aħjar rispons għat-terapija b'bortezomib biss setgħu jieħdu doża għolja ta' dexamethasone flimkien ma' bortezomib. Il-protokoll halla lill-pazjenti jieħdu dexamethasone jekk kellhom rispons b'bortezomib wahdu biss li kienet inqas minn ottimali. Total ta' 74 pazjent li setgħu jkun evalwati ħadu dexamethasone flimkien ma' bortezomib. 18% tal-pazjenti laħqu jew kellhom rispons imtejjeb [MR (11%) jew PR (7%)] b'terapija kombinata.

Effikaċja klinika bl-ghoti taht il-gilda ta' bortezomib f'pazjenti b'majeloma multipla li reggħet tfaċċat/refrattorja

Studju ta' Fażi III b'mod każwali, mhux ta' inferjorità, b'tikketta tidher qabbal l-effikaċja u s-sigurtà tal-ghoti taht il-gilda ta' bortezomib kontra l-ghoti gol-vina. Dan l-istudju kien jinkludi 222 pazjent b'majeloma multipla li reggħet tfaċċat/refrattorja, magħżula b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 sabiex jirċievu 1.3 mg/m² ta' bortezomib fi 8 ċikli jew bil-ghoti taht il-gilda jew gol-vina. Pazjenti li ma kisbux rispons ottimali (inqas mir-Rispons Komplut [CR]) b'terapija ta' bortezomib wahdu wara 4 ċikli kienu permessi li jirċievu dexamethasone 20 mg kuljum fil-jum ta' u wara l-ghoti ta' bortezomib. Pazjenti bi grad ta' linja bażi ta' newropatija periferali ta' ≥ 2 jew b'għadd ta' plejtlits ta' <50,000/μl kienu esklużi. Total ta' 218-il pazjent setgħu jiġu valutati għal rispons.

Dan l-istudju ssodisfa l-għan ewlieni ta' nuqqas ta' inferjorità għar-rata ta' rispons (CR+PR) wara 4 ċikli ta' bortezomib wahdu kemm permezz tal-ghoti taht il-gilda u gol-vina, 42 % fiż-żewġ gruppi. Barra minn hekk, punti aħħarin ta' effikaċja ta' rispons sekondarju relatat mal-hin għal każ urew riżultati konsistenti għall-ghoti ta' taht il-gilda u gol-vina. (Tabella 15).

Tabella 15: Sommarju tal-analiżi ta' effikaċja li jqabbal l-ghoti taht il-gilda u gol-vina ta' bortezomib

	Grupp li ngħata bortezomib gol-vina	Grupp li ngħata bortezomib taht il-gilda
Popolazzjoni ta' rispons li seta' jiġi Valutat	n=73	n=145
Rata ta' Rispons wara 4 ċikli n (%)		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
Valur p ^a		0.00201
CR n (%)	6(8)	9(6)
PR n (%)	25(34)	52(36)

nCR n (%)	4(5)	9(6)
Rata ta' rispons wara 8 ċikli n (%)		
ORR (CR+PR)	38(52)	76(52)
Valur p ^a	0.0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29(40)	61(42)
nCR n (%)	7(10)	14(10)
Popolazzjoni mahsuba għal trattament^b	n=74	n=148
TTP, xhur	9.4	10.4
(95% CI)	(7.6,10.6)	(8.5,11.7)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^c	0.839 (0.564,1.249)	
Valur p ^d	0.38657	
Sopravivenza mingħajr progressjoni, xhur	8.0	10.2
(95% CI)	(6.7,9.8)	(8.1,10.8)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^c	0.824 (0.574,1.183)	
Valur p ^d	0.295	
Sopravivenza globali ta' sena (%)^e	76.7	72.6
(95% CI)	(64.1,85.4)	(63.1,80.0)

a Valur-p huwa għall-ipotesi mhux ta' inferjorità li l-grupp ta' taht il-ġilda jżomm għal tal-anqas 60% tar-rata ta' rispons fil-grupp ta' ġol-vina.

b 222 individwu ġew arwolati fl-istudju; 221 individwu ġew trattati b'bortezomib

c L-istima tal-proporzjon ta' periklu hija bbażata fuq il-mudell Cox aġġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni: stadji ISS u l-ghadd ta' linji ta' qabel.

d Test ta' Log rank aġġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni: stadji ISS u l-ghadd ta' linji ta' qabel.

e It-tul medjan tas-segwitu huwa ta' 11.8 xhur

Trattament ta' kombinazzjoni ta' bortezomib ma' pegylated liposomal doxorubicin (studju DOXIL-MMY-3001)

Studju każwali ta' Fażi III, fi gruppi paralleli, bit-tikketa tingħaraf, u multiċentriku sar fuq 646 pazjent li qabbel is-sigurtà u l-effikaċja ta' bortezomib ma' pegylated liposomal doxorubicin kontra monoterapija b'bortezomib f'pazjenti b'majeloma multipla li kienu rċevew tal-anqas terapija waħda qabel u li ma' progressawx waqt li kienu qed jieħdu terapija abbażi ta' anthracycline. Il-punt aħħari ta' effikaċja prinċipali kien TTP waqt li punti aħħarin ta' effikaċja sekondarji kienu OS u ORR (CR+PR), permezz tal-kriterji tal-Grupp Ewropew dwar Trapjanti ta' Demm u Mudullun (EBMT-European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation).

Analizi interim imfisser bi protokoll (abbażi ta' 249 każ ta' TTP) wassal għal tmiem bikri għal effikaċja. Dan l-analizi interim wera tnaqqis fir-riskju ta' TTP ta' 45 % (95 % CI; 29-57 %, $p < 0.0001$) għal pazjenti trattati b'terapija ta' kombinazzjoni ta' bortezomib u pegylated liposomal doxorubicin. It-TTP medjan kien ta' 6.5 xhur għall-monoterapija ta' bortezomib meta mqabbel ma' 9.3 xhur għall-pazjenti fuq terapija kkombinata ta' bortezomib flimkien ma' pegylated liposomal doxorubicin. Dawn ir-riżultati, għalkemm mhux maturi, kienu jikkostitwixxu l-analizi finali mfissra bi protokoll.

L-analizi finali tal-OS twettqet wara li segwitu medjan ta' 8.6 snin ma wera l-ebda differenza sinifikanti fl-OS bejn iż-żewġ gruppi ta' kura. L-OS medjana kienet ta' 30.8 xahar (95% CI; 25.2-36.5 xhur) għall-monoterapija ta' bortezomib u 33.0 xahar (95% CI; 28.9-37.1 xahar) għall-pazjenti fuq terapija kkombinata ta' bortezomib flimkien ma' pegylated liposomal doxorubicin.

Trattament ta' kombinazzjoni ta' bortezomib ma' dexamethasone

Fin-nuqqas ta' tqabbil dirett bejn bortezomib u bortezomib f'kombinazzjoni ma' dexamethasone f'pazjenti b'majeloma multipla progressiva, saret analizi statistika ta' tqabbil bejn pari sabiex jitqabblu riżultati mill-grupp mhux magħżul b'mod każwali ta' bortezomib flimkien ma' dexamethasone (l-istudju b'tikketa tingħaraf ta' Fażi II MMY2045), ma' riżultati miksuba fil-gruppi ta' monoterapija ta'

bortezomib minn studji differenti b'għażla każwali ta' Fażi III (M34101-039 [APEX] u DOXIL MMY-3001) fl-istess indikazzjoni.

L-analiżi ta' tqabbil bejn pari huwa metodu statistiku fejn pazjenti fil-grupp ta' trattament (eż. bortezomib f'kombinazzjoni ma' dexamethasone) u pazjenti fil-grupp ta' tqabbil (eż. bortezomib) isiru komparabbli fir-rigward ta' fatturi ta' taħbil billi individwi jiġu studjati f'parijiet individwali. Dan jimminimizza l-effetti osservati ta' taħlit osservat meta ssir l-istima ta' effetti ta' trattament permezz ta' tagħrif mhux każwali.

Mija u seba' u għoxrin par ta' pazjenti kienu identifikati. L-analiżi wriet titjib fl-ORR (CR+PR) (proporzjon farradi 3.769; 95% CI 2.045-6.947; $p < 0.001$), PFS (proporzjon ta' periklu 0.511; 95% CI 0.309-0.845; $p=0.008$), TTP (proporzjon ta' periklu 0.385; 95% CI 0.212-0.698; $p=0.001$) għal bortezomib f'kombinazzjoni ma' dexamethasone fuq il-monoterapija b'bortezomib.

Informazzjoni ristretta disponibbli dwar it-trattament mill-ġdid b'bortezomib f'majeloma multipla li rkadiet.

L-istudju ta' Fażi II MMY-2036 (RETRIEVE) kien ta' grupp wieħed, bit-tikketta tingħaraf sar biex jistabbilixxi l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattament mill-ġdid b'bortezomib. Mija u tletin pazjent (≥ 18 sena) b'majeloma multipla, li qabel kellhom tal-anqas rispons parzjali fi programm ta' trattament li kien fih bortezomib ġew trattati mill-ġdid mal-progressjoni. Tal-anqas 6 xhur wara t-terapija ta' qabel, bortezomib inbeda fl-aħħar doża ttolerata ta' 1.3 mg/m^2 ($n=93$) jew 1.0 mg/m^2 u mogħti filjiem 1, 4, 8 u 11 kull 3 ġimgħat għal massimu ta' 1.3 ċikli jew bħala agent waħdu jew f'kombinazzjoni b'dexamethasone b'mod konformi mal-istandard tat-trattament. Dexamethasone kien mogħti f'kombinazzjoni ma' bortezomib lil 83 pazjent f'Ċiklu 1 bi 11-il pazjenti addizzjonali jirċievu dexamethasone waqt il-kors ta' ċiklu ta' trattament b'bortezomib.

Il-punt aħħari primarju kien l-aħjar rispons konfermat kif stmat skont il-kriterji EBMT. Ir-rata tal-aħjar rispons globali (CR + PR), għal trattament mill-ġdid lil 130 pazjent kien 38.5% (95% CI: 30.1, 47.4).

Effikaċja klinika f'limfoma taċ-ċellula mantle (MCL-mantle cell lymphoma) li qatt ma kienet ittrattata qabel

L-istudju LYM-3002 kien studju ta' Fażi III, open-label fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, li qabbel l-effikaċja u s-sigurtà tal-kombinazzjoni ta' bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (BzR-CAP; $n=243$) ma' dik ta' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, u prednisone (R-CHOP; $n=244$) f'pazjenti adulti b'MCL (Stadju II, III jew IV) li qatt ma kienet ittrattata qabel. Il-pazjenti fil-fergħa ta' trattament b'BzR-CAP irċievu bortezomib (1.3 mg/m^2 ; fil-jum 1, 4, 8, 11, perjodu ta' waqfien jiem 12-21), rituximab 375 mg/m^2 ġol-vini fil-jum 1; cyclophosphamide 750 mg/m^2 ġol-vini fil-jum 1; doxorubicin 50 mg/m^2 ġol-vini fil-jum 1; u prednisone 100 mg/m^2 mill-ħalq minn jum 1sa jum 5 taċ-ċiklu ta' trattament ta' 21 jum b'bortezomib. Għall-pazjenti li l-ewwel rispons ġie ddokumentat f'ċiklu 6, ingħataw żewġ ċikli addizzjonali ta' trattament.

Il-punt finali ta' effikaċja primarja kien sopravivenza hielsa mill-progressjoni abbażi ta' stima tal-Kumitat ta' Reviżjoni Indipendenti (IRC - *Independent Review Committee*). Punti finali sekondarji kienu jinkludu, iż-żmien għall-progressjoni (TTP- *time to progression*), iż-żmien għat-trattament li jmiss kontra l-limfoma (TNT - *time to next anti-lymphoma treatment*), it-tul ta' żmien tal-perjodu mingħajr trattament (TFI - *duration of treatment free interval*), ir-rata totali ta' rispons (ORR - *overall response rate*) u r-rata ta' rispons shih (CR/CRu - *complete response*), is-sopravivenza globali (OS - *overall survival*) u t-tul ta' żmien ta' rispons.

Il-karatteristiċi demografiċi u fil-linja bażi tal-marda kienu b'mod ġenerali bbilanċjati tajjeb bejn iż-żewġ fergħat ta' trattament: il-medjan tal-età tal-pazjenti kienet 66 sena, 74% kienu rġiel, 66% kienu Kawkażi u 32% Ażjatiċi, 69% tal-pazjenti kellhom materjal miġbud mill-mudullun tal-għadam pożittiv u/jew bijopsija tal-mudullun tal-għadam pożittiva għal MCL, 54% tal-pazjenti kellhom punteġġ ta' Indiċi Internazzjonali ta' Pronjożi (IPI - *International Prognostic Index*) ta' ≥ 3 , u 76% kellhom marda tal-Istadju IV. It-tul ta' żmien tat-trattament (medjan =17-il ġimgħa) u t-tul ta' żmien ta' segwiment (medjan=40 xahar) kienu kumparabbli fiż-żewġ fergħat ta' trattament. Il-pazjenti rċievu medjan ta' 6 ċikli fiż-żewġ fergħat ta' trattament b'14% tal-individwi fil-grupp ta' BzR-CAP u 17% tal-pazjenti fil-grupp ta' R-CHOP jirċievu 2 ċikli addizzjonali. Il-maġġoranza tal-pazjenti fiż-żewġ gruppi temmew it-trattament, 80% fil-grupp ta' BzR-CAP u 82% fil-grupp ta' R-CHOP. Riżultati ta' effikaċja huma ppreżentati f'Tabella 16:

Tabella 16: Riżultati ta' effikaċja mill-istudju LYM-3002

Punt finali ta' effikaċja	BzR-CAP	R-CHOP	
n: pazjenti ITT	243	244	
Sopravivenza hielsa mill-progressjoni (IRC) ^a			
Każijiet n (%)	133 (54.7%)	165 (67.6%)	HR ^b (95% CI)=0.63 (0.50; 0.79) valur p ^d < 0.001
Medjan ^c (95% CI) (xhur)	24.7 (19.8; 31.8)	14.4 (12; 16.9)	
Rata ta' rispons			
n: pazjenti b'rispons li seta' jiġi evalwat	229	228	
Total ta' rispons shiħ (CR+CRu) ^f n(%)	122 (53.3%)	95 (41.7%)	OR ^e (95% CI)=1.688 (1.148; 2.481) valur p ^g =0.007
Rispons totali (CR+CRu+PR) ^h n(%)	211 (92.1%)	204 (89.5%)	OR ^e (95% CI)=1.428 (0.749; 2.722) valur p ^g =0.275

a Abbażi ta' valutazzjoni mill-Kumitat ta' Reviżjoni Indipendenti (IRC) (dejta radjoloġika biss).

b L-istima tal-proporzjon ta' periklu hija bbażata fuq mudell ta' Cox stratifikat skont ir-riskju IPI u l-istadju tal-marda. Proporzjon ta' periklu ta' < 1 jindika vantaġġ għal BzR-CAP.

c Abbażi tal-istimi Kaplan-Meier tal-limitu tal-prodott.

d Abbażi tat-test Log rank stratifikat bir-riskju IPI u l-istadju tal-marda.

e Qed tintuża l-istima Mantel-Haenszel tal-proporzjon ta' probabbiltà komuni għal tabelli stratifikati, bir-riskju IPI u l-istadju tal-marda bħala fatturi ta' stratifikazzjoni. Proporzjon ta' probabbiltà (OR) > 1 jindika vantaġġ għal BzR-CAP.

f Jinkludi s-CR + CRu kollha, skont l-IRC, il-mudullun tal-ghadam u l-LDH.

g Valur-p mit-test chi-squared ta' Cochran Mantel-Haenszel, bl-IPI u bl-istadju tal-marda bħala fatturi ta' stratifikazzjoni.

h Jinkludi s-CR+CRu+PR radjoloġiċi kollha mill-IRC kienet x'kienet il-verifikamill-mudullun tal-ghadam u LDH.

CR=Rispons Shiħ; CRu=Rispons shiħ mhux ikkonfermat; PR=Rispons Parzjali; CI=Intervall ta' Kunfidenza, HR=Proporzjon ta' Periklu ; OR= Proporzjon ta' Probabbiltà; ITT= Intenzjoni li Jiġu Kkurati)

Il-medjan ta' PFS skont il-valutazzjoni mill-investigatur kienet 30.7 xhur fil-grupp ta' BzR-CAP u 16.1 xhur fil-grupp ta' R-CHOP (Proporzjon ta' periklu [HR]=0.51; p < 0.001). Benefiċċju statistikament sinifikanti (p < 0.001) favur il-grupp ta' trattament ta' BzR-CAP fuq il-grupp ta' R-CHOP gie osservat għal TTP (medjan 30.5 versus 16.1 xhur), TNT (medjan 44.5 versus 24.8 xhur) u TFI (medjan 40.6 versus 20.5 xhur). Il-medjan tat-tul ta' żmien ta' rispons shiħ kien ta' 42.1 xhur fil-grupp ta' BzR-CAP meta mqabbel ma' 18-il xahar fil-grupp ta' R-CHOP. It-tul ta' żmien ta' rispons totali kien ta' 21.4 xhur itwal fil-grupp ta' BzR-CAP (medjan 36.5 xhur versus 15.1 xhur fil-grupp ta' R-CHOP). L-analiżi finali għal OS saret wara segwitu medjan ta' 82 xahar. Il-medjan ta' OS kien 90.7 xhur għall-grupp ta' BzR-CAP meta mqabbel ma' 55.7 xhur għall-grupp ta' R-CHOP (HR=0.66; p=0.001). Il-medjan tad-differenza finali osservat fl-OS bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament kien ta' 35 xahar

Pazjenti li qabel kienu ttrattati għal Amilojdożi (AL) tal-katina ħafifa

Sar studju *open label* u mhux każwali ta' Fażi I/II sabiex jiġu stabbiliti s-sigurtà u l-effikaċja ta' bortezomib f'pazjenti li qabel kienu ttrattati għal Amilojdożi (AL) tal-katina ħafifa. Ma dehrux affarijiet godda li setgħu iqanqlu xi tħassib dwar is-sigurtà waqt l-istudju, u b'mod partikolari bortezomib ma aggravax il-ħsara fl-organi immirati (qalb, kliewi u fwied). F'49 pazjent li setgħu jiġu evalwati li kienu ttrattati b'1.6 mg/m² fil-ġimgħa u 1.3 mg/m² darbtejn fil-ġimgħa, rata ta' rispons ta' 67.3% (inkluża rata ta' 28.6 % għal CR) hekk kif imkejla mir-rispons ematoloġiku (proteina-M) kienet irrappurtata. Għall-istatistiċi b'dawn id-dożi, ir-rata ta' sopravivenza kkombinata f'sena kienet 88.1 %.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini (EMA) irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'bortezomib f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f'majeloma multipla u f'limfoma taċ-ċellula mantle (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Studju ta' fażi II, b'fergħa wahda ta' attività, sigurtà u farmakokinetika li saret mill-Grupp ta' Onkoloġija tat-Tfal (*Children's Oncology Group*) ivvalutat l-attività taż-żieda ta' bortezomib ma'

kimoterapija ta' induzzjoni mill-ġdid b'hafna sustanzi f'pazjenti pedjatriċi u pazjenti adulti żġħar b'tumuri malinni tal-limfojd (lewkimja limfoblastika akuta ta' qabel iċ-ċelluli B [ALL] ALL taċ-ċelluli T, u b'limfoma limfoblastika taċ-ċelluli T [LL]). Skeda effettiva ta' kimoterapija ta' induzzjoni mill-ġdid b'hafna sustanzi nġhatat fi 3 blokko. Bortezomib Accord inġhata biss fi Blokki 1 u 2 biex jiġu evitati tossiċitajiet li possibbli jikkonċidu parzjalment ma' ta' mediċini mogħtija flimkien miegħu fi Blokk 3.

Rispons sħiħ (CR) ġie vvalutat fl-aħħar ta' Blokk 1. F'pazjenti b'ALL taċ-ċelluli B li rkadew fi żmien 18-il xahar mid-dijanżosi ($n = 27$) ir-rata ta' CR kienet 67% (95% CI: 46, 84); ir-rata ta' sopravivenza ta' 4 xhur mingħajr avvenimenti kienet 44% (95% CI: 26, 62). F'pazjenti b'ALL taċ-ċelluli B il-pazjenti li rkadew fi żmien 18-il xahar sa 36 xahar mid-dijanżosi ($n = 33$) ir-rata ta' CR kienet 79% (95% CI: 61, 91) u r-rata ta' sopravivenza ta' 4 xhur mingħajr avvenimenti kienet 73% (95% CI: 54, 85). Ir-rata ta' CR f'pazjenti b'ALL taċ-ċelluli T li rkadew għall-ewwel darba ($n = 22$) kienet 68% (95% CI: 45, 86) u r-rata ta' sopravivenza ta' 4 xhur mingħajr avvenimenti kienet 67% (95% CI: 42, 83). Id-dejta dwar effikaċja rrapportata hija meqjusa inkonklużiva (ara sezzjoni 4.2).

Kien hemm 140 pazjent b'ALL jew LL imdahħla fl-istudju u iivvalutati għal sigurtà; il-medjan tal-età kien 10 snin (firxa 1 sa 26). Ma kien osservat l-ebda tħassib ġdid dwar sigurtà meta Bortezomib Accord żdied mal-iskeda ewlenija ta' kimoterapija pedjatrika standard għal ALL ta' qabel iċ-ċelluli B. Ir-reazzjonijiet avversi li ġeġjin ($\text{Grad} \geq 3$) kienu osservati b'incidenza oġħla bl-iskeda ta' trattament li kien fiha Bortezomib Accord meta mqabbla ma' studju storiku ta' kontroll fejn l-iskeda ewlenija inġhatat waħedha: fi Blokk 1 newropatija tas-sensi periferali (3% versus 0%); ilju (2.1% versus 0%); ipoksja (8% versus 2%). Ma kienet disponibbli l-ebda informazzjoni dwar konsegwenzi possibbli jew rati ta' fejqan ta' newropatija periferali f'dan l-istudju. Incidenzi oġħla ġew ukoll innutati għal infezzjonijiet b'newtropenija bi $\text{Grad} \geq 3$ (24% versus 19% fi Blokk 1 u 22% versus 11% fi Blokk 2), zieda fl-ALT (17% versus 8% fi Blokk 2), ipokalimja (18% versus 6% fi Blokk 1 u 21% versus 12% fi Blokk 2) u iponatrimja (12% versus 5% fi Blokk 1 u 4% versus 0 fi Blokk 2).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara li nġhataw dozi f'daqqa fil-vina ta' 1.0 mg/m² u 1.3 mg/m² lil 11-il pazjent b'majeloma multipla u b'valuri ta' tneħħija tal-kreatinina ikbar minn 50 mL/min, il-medja ta' konċentrazzjonijiet massimi ta' bortezomib fil-plażma wara l-ewwel doża kienu ta' 57 u 112 ng/mL, rispettivament. Fid-dozi ta' wara, il-medja ta' konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma kienu fuq medda minn 67 sa 106 ng/mL għal doża ta' 1.0 mg/m² u minn 89 sa 120 ng/mL għal doża ta' 1.3 mg/m².

Wara bolus intravenus jew injezzjoni ġol-vina b'doża ta' 1.3 mg/m² lill-pazjenti b'majeloma multipla ($n=14$ fil-grupp ta' ġol-vina, $n=17$ fil-grupp ta' taħt il-ġilda), l-esponiment sistemika totali wara l-ġhoti ta' doża ripetuta (AUC_{last}) kienet ekwivalenti għall-ġhotijiet ta' taħt il-ġilda u ta' ġol-vina. C_{max} wara l-ġhoti ta' taħt il-ġilda (20.4 ng/mL) kien aktar baxx minn ta' ġol-vina (223 ng/mL). Il-proporzjon ġeometriku medju AUC_{last} kien ta' 0.99 u l-intervalli ta' kunfidenza ta' 90% kienu 80.18% - 122.80%.

Distribuzzjoni

Il-volum medju ta' distribuzzjoni (V_d) ta' bortezomib kien mifrux minn 1,659 l sa 3,294 l wara li nġhatat doża waħda jew doża ripetuta ġol-vina ta' 1.0 mg/m² jew 1.3 mg/m² lil pazjenti b'majeloma multipla. Dan jissuġġerixxi li bortezomib jiġi ddistribwit b'mod wiesa' fit-tessuti periferali. Fuq medda ta' konċentrazzjoni ta' bortezomib ta' bejn 0.01 u 1.0 µg/mL, ir-rabta mal-proteina *in vitro* kien medja ta' 82.9% fi plazma tal-bniedem. Il-porzjon ta' bortezomib li ntrabat mal-proteini tal-plażma ma kienx jiddependi mill-konċentrazzjoni.

Bijotransformazzjoni

Studji *in vitro* b'mikromożomi ta' fwied uman u isożimi P450 ċitokromiċi espressi minn cDNA uman jindikaw li bortezomib huwa primarjament metabolizzat bl-ossigenu permezz ta' isożimi P450 ċitokromiċi, 3A4, 2C19, u 1A2. Il-mogħdija metabolika maġġuri hija d-deboronazzjoni biex jiġu ffurmati żewġ metaboliti deboronizzati li wara jgħaddu minn proċess ta' idrossilazzjoni għal għadd ta'

metaboliti. Metaboliti deboronati permezz ta' bortezomib mhumiex attivi bhala inibituri proteasome 26S.

Eliminazzjoni

Il-*half-life* medja ta' eliminazzjoni ($t_{1/2}$) ta' bortezomib wara li nghataw hafna dozi kienet fuq medda minn 40-193 siegħa. Bortezomib huwa eliminat b'mod aktar mgħaġġel wara l-ewwel doża meta mqabbel mad-dozi sussegwenti. Tnehhijiet totali medji mill-ġisem kienu 102 u 112 l/siegħa wara l-ewwel doża għad-dozi ta' 1.0 mg/m² u 1.3 mg/m², rispettivament, u fuq medda minn 15 sa 32 l/siegħa u 18 sa 32 l/siegħa għad-dozi sussegwenti ta' 1.0 mg/m² u 1.3 mg/m², rispettivament.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

L-effett ta' indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' bortezomib kien stmat fi studju tal-fażi I waqt l-ewwel ciklu ta' trattament, li kien jinkludi 61 pazjent il-biċċa l-kbira b'tumuri solidi u gradi varji ta' indeboliment tal-fwied b'dozi ta' bortezomib fuq medda minn 0.5 sa 1.3 mg/m².

Meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied, indeboliment hafif tal-fwied ma biddilx l-AUC ta' bortezomib normalizzata għad-doża. Madankollu, il-valuri medji tal-AUC normalizzati għad-doża żdiedu b'madwar 60% f'pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied. Doża tal-bidu aktar baxxa hija rrakkomandata f'pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied, u daww il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib (ara sezzjoni 4.2, Tabella 6).

Indeboliment tal-kliewi

Studju farmakokinetiku sar f'pazjenti bi gradi varji ta' indeboliment tal-kliewi li kienu kklassifikati skont il-valuri tat-tnehhija tal-kreatinina (CrCL) tagħhom fil-gruppi li ġejjin: Normali (CrCL ≥60 mL/min/1.73 m², n=12), Hafif (CrCL=40-59 mL/min/1.73 m², n=10), Moderat (CrCL=20-39 mL/min/1.73 m², n=9), u Qawwi (CrCL < 20 mL/min/1.73 m², n=3). Grupp ta' pazjenti fuq id-dijalisi li nghataw id-doża wara d-dijalisi kienu wkoll inklużi fl-istudju (n=8). Il-pazjenti nghataw dozi minn 0.7 sa 1.3 mg/m² ta' bortezomib għol-vina darbtejn fil-ġimgħa. Esponiment għall-bortezomib (AUC u C_{max} normalizzati għad-doża) kien komparabbli fost il-gruppi kollha (ara sezzjoni 4.2).

Età

Il-farmakokinetika ta' bortezomib giet ikkaratterizzata wara għoti ta' injezzjoni f'daqqa ta' dozi ta' 1.3 mg/m² darbtejn fil-ġimgħa fil-vina lil 104 pazjenti pedjatriċi (2-16-il sena) b'lewkimja limfoblastika akuta (ALL - *acute lymphoblastic leukemia*) jew lewkimja mijelojde akuta (AML - *acute myeloid leukemia*). Abbażi ta' analiżi ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni, it-tnehhija ta' bortezomib żdiedet ma' zieda fl-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA - *body surface area*). It-tnehhija ġeometrika medja (%CV) kienet 7.79 (25%) L/siegħa/m², il-volum ta' distribuzzjoni fl-istat fiss kien 834 (39%) L/m², u l-*half-life* ta' eliminazzjoni kienet 100 (44%) siegħa. Wara li wiehed jikkoreġi għall-effett tal-BSA, demografiċi oħra bħall-età, il-piż tal-ġisem u s-sess ma kellhomx effetti sinifikanti b'mod kliniku fuq it-tnehhija ta' bortezomib. It-tnehhija ta' bortezomib bil-BSA normalizzata f'pazjenti pedjatriċi kienet tixbah lil dik osservata fl-adulti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Bortezomib wera potenzjal ġenotossiku. Bortezomib kien pożittiv għall-attività klastogenika (aberrazzjonijiet fl-istruttura tal-kromożomi) fl-analiżi *in vitro* għal aberrazzjonijiet kromosomali b'ċelluli tal-ovarju tal-hamster Ċiniż (CHO) anke b'koncentrazzjonijiet ta' 3.125 µg/mL, li kienet l-iċċen koncentrazzjoni li kienet evalwata. Bortezomib ma rriżultax pożittiv meta kien ittestjat *in vitro* għal bidliet ġenetiċi (assaġġ ta' Ames) u *in vivo* f'eżami mikronukleju fil-ġrieden.

Studji dwar it-tossiċità għall-iżvilupp fil-firien u l-fniek urew li d-dozi li kienu tossiċi għall-omm kienu letali għall-embriju u l-fetu, imma ma kienx hemm tossiċità diretta għall-embriju u l-fetu meta d-dozi kienu taħt il-livell tossiku għall-omm. Ma sarux studji dwar il-fertilità imma fl-istudju ġenerali dwar it-tossiċità saret evalwazzjoni tat-tessuti riproduttivi. Fl-istudju ta' 6 xhur tal-firien, kienu osservati effetti degenerattivi kemm fit-testikoli kif ukoll fl-ovarji. Għalhekk, aktarx li bortezomib

għandu effett potenzjali fuq il-fertilità tar-raġel jew tal-mara. Ma sarux studji tal-iżvilupp madwar u wara l-ħlas.

Fi studji ta' tossiċità ġenerali ta' iktar minn ċiklu wiehed, li saru fuq il-firien u x-xadini, l-organi li ntlawt prinċipalment kienu l-passaġġ gastrointestinali, li wassal għal rimettar u/jew dijarea: tessuti ematopojetici u limfatiċi, li wassal għal ċitopeniji fid-demem periferali, atrofiġja tat-tessuti limfojdi u ipoċellularità ematopojetika tal-mudullun; newropatija periferali (osservata f'xadini, ġrieden u klieb) li tinkludi l-axons tan-nervituri sensorjali; u bidliet ħfief fil-kliewi. Dawn l-organi milquta kollha rpiljaw parzjalment jew għal kollox wara li twaqqaf it-trattament.

Fuq il-baži tal-istudju fuq l-annimali, jidher li borteżomib jippenetra l-barriera bejn id-demem u l-moħħ b'mod limitat jew xejn, u mhux magħruf x'rilevanza għandu dan għall-bniedem.

Studji dwar is-sigurtà farmakoloġika kardjovaskulari f'xadini u klieb juru li doži għal ġol-vini li huma bejn wiehed u iehor minn 2 sa 3 darbiet id-doża klinika rrakkomandata fuq baži ta' mg/m² huma marbuta ma' židiet fit-taħbit tal-qalb, tnaqqis fil-kapaċità ta' kontrazzjoni, ipotensjoni u mewt. Fi klieb it-tnaqqis fil-kapaċità kardijaka ta' kontrazzjoni u ipotensjoni rrispondew għall-intervent akut b'sustanzi inotropiċi pożittivi jew pressor. Barra minn hekk, fi studji bil-klieb ġiet osservata žieda žgħira fl-intervall QT ikkorreġut.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E 421)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ

2 snin

Wara d-dilwizzjoni

Intwera li l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni dilwita f'koncentrazzjoni ta' 1 mg/mL hija ta' 24 siegħa f'temperatura ta' 20°C-25°C. Minn perspettiva mikrobijoloġika, sakemm il-metodu ta' ftuħ/ dilwizzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, is-soluzzjoni dilwita għandha tintuża minnufih wara l-preparazzjoni. Jekk ma tintużax minnufih, il-ħinijiet ta' ħżin waqt l-użu u l-kundizzjoni ta' qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent.

6.4 Prekawzzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C sa 8 °C).

Żomm il-kunnett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara li jinfetħ u wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett ta' ħgieg ċar ta' tip I b'tapp griż tal-gomma bromobutyl u siġill tal-aluminju, b'għatu orangjo, li fih 1 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni.

Kunjett ta' ħgieg ċar ta' tip I b'tapp griż tal-gomma bromobutyl u siġill tal-aluminju, b'għatu aħmar, li fih 1.4 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni.

Daqsijiet tal-pakkett

1 x 1 mL kunjett
4 x 1 mL kunjetti
1 x 1.4 mL kunjett
4 x 1.4 mL kunjetti

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu għar rimi u għal immaniġġar ieħor

Prekawzjonijiet ġenerali

Bortezomib hija sustanza ċitotossika. Għalhekk, għandhu jkun hemm kawtela waqt l-immaniġġar u l-preparazzjoni ta' Bortezomib Accord. Huwa rrakkomandat l-użu tal-ingwanti u ħwejjeġ oħra protettivi biex ma jkunx hemm kuntatt mal-ġilda.

It-teknika asettika għandha tiġi osservata b'mod strett waqt l-immaniġġar ta' Bortezomib Accord billi ma fihx preservanti.

Kien hemm każijiet fatali ta' għoti bi żvista ta' bortezomib got-teka. Bortezomib Accord 2.5 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni huwa għal użu taħt il-ġilda u, wara d-dilwizzjoni, anke għal ġol-vina. Bortezomib m'għandux jingħata got-teka.

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni u l-għoti

Bortezomib Accord għandu jiġi ppreparat minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa.

Injezzjoni fil-vina

Kull kunjett ta' Bortezomib Accord irid ikun dilwit b'attenzjoni b'soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride għall-injezzjoni għal injezzjoni ġol-vini, billi tintuża siringa tad-daqs xieraq, mingħajr ma jitneħħa t-tapp tal-kunjett. Wara d-dilwizzjoni, kull mL ta' soluzzjoni jkun fih 1 mg ta' bortezomib.

Kull kunjett fih mili żejjed addizzjonali ta' 0.1 mL. Konsegwentement, il-kunjetti ta' 1 mL u 1.4 mL kull wiehied fihom 2.75 mg u 3.75 mg ta' bortezomib rispettivament.

Kull kunjett ta' 1 mL għandu jiġi dilwit b'1.6 mL ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni. Kull kunjett ta' 1.4 mL għandu jiġi dilwit b'2.2 mL ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni.

Is-soluzzjoni dilwita hija trasparenti u bla kulur.

Is-soluzzjoni dilwita trid tiġi eżaminata viżwalment għal xi frak jew għal bidla fil-kulur qabel ma tingħata. Jekk ikun hemm bdil fil-kulur jew xi frak, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintrema.

Injezzjoni taħt il-ġilda

Kull kunjett ta' Bortezomib Accord huwa lest għall-użu għal injezzjoni taħt il-ġilda. Kull mL ta' soluzzjoni fih 2.5 mg bortezomib. Is-soluzzjoni hija ċara u bla kulur b'pH ta' 4.0 sa 7.0, u għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur qabel ma tingħata. Jekk ikun hemm bdil fil-kulur jew xi frak, is-soluzzjoni għandha tintrema.

Rimi

Bortezomib Accord għandu jintuża darba biss.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

2.5 mg/1 mL
EU/1/15/1019/003-004

3.5 mg/1.4 mL
EU/1/15/1019/005-006

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta' Lulju 2021

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini <https://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Bortezomib Accord 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Bortezomib Accord 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Bortezomib Accord 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett fih 1 mg ta' bortezomib (bħala mannitol boronic ester).

Bortezomib Accord 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett fih 3.5 mg ta' bortezomib (bħala mannitol boronic ester).

Wara li jiġi rrikostitwit, 1 ml tas-soluzzjoni għall-injezzjoni taħt il-ġilda jkun fih 2.5 mg bortezomib.

Wara li jiġi rrikostitwit, 1 ml tas-soluzzjoni għall-injezzjoni ġol-vina jkun fih 1 mg bortezomib

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Ċappa jew trab minn abjad sa offwajt.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Bortezomib Accord huwa indikat biex jingħata bħala trattament wahdu jew f'kombinazzjoni ma' pegylated liposomal doxorubicin jew dexamethasone għal pazjenti adulti b'majeloma multipla progressiva li ngħataw mill-inqas terapija wahda qabel u li diġà kellhom jew mhux eligibbli għal trapjant ta' ċelluli steminali ematopojetici.

Bortezomib Accord flimkien ma' melphalan u prednisone huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li qatt ma kienet ittrattata qabel li mhumix elegibbli għal doża għolja ta' kimoterapija bi trapjant ta' ċelluli steminali ematopojetici.

Bortezomib Accord flimkien ma' dexamethasone, jew b'dexamethasone u thalidomide, huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li qatt ma kienet ittrattata qabel u li mhumix elegibbli għal doża għolja ta' kimoterapija bi trapjant ta' ċelluli steminali ematopojetici.

Bortezomib Accord flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma taċ-ċellula mantle li qatt ma kienet ittrattata qabel li mhumix addattati għal trapjant taċ-ċellula steminali ematopojetika.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b' Bortezomib Accord għandu jinbeda taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fit-trattament ta' pazjenti bil-kanċer, madankollu Bortezomib Accord jista' jingħata minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fl-użu ta' sustanzi kimoterapewtiċi. Bortezomib Accord għandu jiġi rrikostitwit minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa (ara sezzjoni 6.6).

Požoloġija għal trattament ta' majeloma multipla progressiva (għall-pazjenti li jkunu rċewew tal-anqas terapija waħda qabel)

Monoterapija

Bortezomib Accord jingħata permezz ta' injezzjoni ġol-vina jew taħt il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem darbtejn fil-ġimgħa għal ġimagħtejn fil-jiem 1, 4, 8, u 11 f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum. Dan il-perjodu ta' 3 ġimgħat jiġi kkunsidrat bħala ċiklu ta' trattament.

Huwa rakkomandat li pazjenti jirċievu żewġ ċikli ta' bortezomib wara l-konferma ta' rispons komplut. Huwa rakkomandat ukoll li pazjenti li jkollhom rispons imma li ma jkollhomx fejqan shiħ mill-marda jirċievu 8 ċikli oħra ta' trattament b'bortezomib. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn doża u oħra ta' bortezomib.

Bidliet fid-doża waqt it-trattament u meta t-trattament jerga' jinbeda bħala monoterapija

It-trattament b'bortezomib trid tieqaf mill-bidu jekk ikun hemm xi tossiċitajiet mhux ematoloġiċi ta' Grad 3 jew kwalunkwe tossiċitajiet ematoloġiċi ta' Grad 4, hlief għan-newropatija kif imfisser hawn taħt (ara wkoll sezzjoni 4.4). Meta s-sintomi tat-tossiċità jkunu marru, it-trattament b'bortezomib jista' jerga' jibda jingħata b'doża mnaqqsa b'25% (1.3 mg/m² imnaqqsa għal 1.0 mg/m²; 1.0 mg/m² imnaqqsa għal 0.7 mg/m²). Jekk it-tossiċità ma tmurx jew jekk terġa' tidher bl-iċken doża, għandu jiġi kkunsidrat li ma jitkompliex it-trattament b'bortezomib sakemm il-benefiċċji tat-trattament ma jkunux jgħlbu b'mod ċar ir-riskji.

Ugħigh newropatiku u/jew newropatija periferali

Pazjenti li jkollhom ugħigh newropatiku u/jew newropatija periferali relatati ma' bortezomib għandhom ikunu ttrattati skont Tabella 1 (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti li kellihom newropatija qawwija minn qabel jistgħu jiġu ttrattati b'bortezomib wara li jiġu evalwati sew ir-riskji u l-benefiċċji.

Tabella 1: Bidliet rakkomandati fil-pożoloġija għal newropatija marbuta ma' Bortezomib Accord*

Severità tan-newropatija	Bidla fil-pożoloġija
Grad 1 (dgħufija asintomatika: telf fir-riflessi profondi tal-kordi muscolari jew paraestesija) bla ugħigh jew telfien ta' funzjoni	L-ebda bidla
Grad 1 bl-ugħigh jew Grad 2 (sintomi moderati: li jirristringu l-Attivitajiet strumentali tal-Ħajja ta' Kuljum (ADL – Activities of Daily Living))	Naqqas Bortezomib Accord għal 1.0 mg/m ² jew Ibdel l-iskeda ta' trattament ta' Bortezomib Accord għal 1.3 mg/m ² darba fil-ġimgħa
Grad 2 bl-ugħigh jew Grad 3 (sintomi severi: jillimitaw lill-persuna milli tieħu ħsieb lilha nnifisha fl-ADL***)	Waqqaf it-trattament b'Bortezomib Accord sakemm is-sintomi tat-tossiċità jgħaddu. Meta t-tossiċità tgħaddi erga' ibda t-trattament b'Bortezomib Accord u naqqas id-doża għal 0.7 mg/m ² darba fil-ġimgħa.
Grad 4 (konsegwenzi li jistgħu jkunu ta' thedida għall-ħajja; intervent urġenti indikat) u/jew newropatija awtonomika	Waqqaf Bortezomib Accord

* Ibbażati fuq bidliet fil-pożoloġija fi studji ta' Fażi II u III ta' majeloma multipla u fl-esperjenza wara t-tqegħid fis-suq. Il-gradazzjoni hi bażata fuq l-NCI Komuni Toxicity Criteria CTCAE v 4.0.

** *ADL strumentali*: jirreferi għall-preparazzjoni ta' ikliet, ix-xiri ta' oġġetti tal-ikel jew ilbies, l-użu ta' telefown, il-ġestjoni ta' flus, eċċ.

*** *Il-persuna tieħu ħsieb lilha nnifisha fl-ADL*: jirreferi għal meta l-persuna stess kapaċi tinhasel, tilbes u tinza, titma lilha nnifisha, tuża t-tojlit, tieħu prodotti mediċinali u mhix toqgħod fis-sodda

Terapija ta' kombinazzjoni b'pegylated liposomal doxorubicin

Bortezomib Accord jingħata bħala injezzjoni ġol-vina jew taħt il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m² erja superfiċjali korporali darbtejn fil-ġimgħa għal ġimagħtejn fil-jiem 1, 4, 8 u 11 f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum. Dan il-perijodu ta' 3 ġimgħat huwa kkunsidrat bħala ċiklu ta' trattament. Tal-anqas 72 siegħa għandhom jgħaddu bejn doži konsekuttivi ta' Bortezomib Accord.

Pegylated liposomal doxorubicin jiġi amministrat f'30 mg/m² fil-Jum 4 ta' ċiklu ta' trattament ta' Bortezomib Accord b'ħala infużjoni ta' siegħa ġol-vina amministrata wara l-injezzjoni ta' Bortezomib Accord.

Sa 8 ċikli ta' din it-terapija ta' kombinazzjoni jistgħu jiġu amministrati kemm-il darba l-kundizzjoni fil-pazjent ma progressatx u t-trattament jiġi ttollerat. Pazjenti li jiksibu rispons komplut jistgħu jkomplu bit-trattament għal tal-anqas 2 ċikli wara l-ewwel evidenza ta' rispons komplut, anke jekk dan jirrikjedi trattament għal aktar minn 8 ċikli. Pazjenti li l-livell tagħhom ta' paraproteina jibqa' jonqos wara 8 ċikli jistgħu jkomplu wkoll sakemm jittolleraw it-trattament u jibqgħu jirrispondu.

Għal informazzjoni addizzjonali rigward pegylated liposomal doxorubicin, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott korrispondenti.

Kombinazzjoni ma' dexamethasone

Bortezomib Accord jiġi mogħti permezz ta' injezzjoni ġol-vina jew taħt il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m² erja superficjali korporali darbtejn fil-ġimgħa għal ġimgħatejn fil-jiem 1, 4, 8 u 11 f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum. Dan il-perjodu ta' 3 ġimgħat huwa kkonsidrat b'ħala ċiklu ta' trattament. Tal-anqas 72 siegħa għandhom jgħaddu bejn dożi konsekuttivi ta' Bortezomib Accord. Dexamethasone għandu jiġi amministrat mill-ħalq f'doża ta' 20 mg fil-jiem 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, u 12 tat-trattament ta' ċiklu ta' Bortezomib Accord.

Pazjenti li jiksibu rispons jew marda stabbli wara 4 ċikli ta' din it-terapija ta' kombinazzjoni jistgħu jibqgħu jirċievu l-istess kombinazzjoni għal massimu ta' 4 ċikli addizzjonali oħra.

Għal informazzjoni addizzjonali rigward dexamethasone, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott korrispondenti.

Aġġustamenti fid-doża għal terapija ta' kombinazzjoni għal pazjenti b'majeloma multipla progressiva

Għal aġġustamenti fid-doża ta' Bortezomib Accord għal terapija ta' kombinazzjoni segwi l-linji gwida għal modifikazzjoni tad-doża deskritta taħt il-monoterapija hawn fuq.

Požoloġija għal pazjenti b'majeloma multipla li ma ġietx trattata qabel u mhix eliġibbli għal trapjant b'ċelluli steminali ematopojetici

Terapija ta' kombinazzjoni b'melphalan u prednisolone

Bortezomib Accord jingħata b'ħala injezzjoni ġol-vina jew taħt il-ġilda flimkien ma' melphalan mill-ħalq u prednisone mill-ħalq kif muri f'Tabella 2. Perjodu ta' 6 ġimgħat huwa kkonsidrat b'ħala ċiklu ta' trattament. Fiċ-Ċikli 1-4, Bortezomib Accord jingħata darbtejn fil-ġimgħa fil-jiem 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 u 32. Fiċ-Ċikli 5-9, Bortezomib Accord jingħata darba fil-ġimgħa fil-jiem 1, 8, 22 u 29.

Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn dożi konsekuttivi ta' Bortezomib Accord.

Kemm melphalan kif ukoll prednisone għandhom jingħataw mill-ħalq fil-ġranet 1, 2, 3 u 4 tal-ewwel ġimgħa ta' kull ċiklu ta' trattament ta' Bortezomib Accord. Disa' ċikli ta' trattament ta' Bortezomib Accord huma amministrati.

Tabella 2: Pożoloġija rakkommandata għal Bortezomib Accord flimkien ma' melphalan u prednisone

Bortezomib Accord darbtejn fil-ġimgħa (ċikli 1-4)												
Ġimgħa	1				2		3	4		5		6
Bz (1.3 mg/m ²)	Jum 1	--	--	Jum 4	Jum 8	Jum 11	perjodu ta' mistrieħ	Jum 22	Jum 25	Jum 29	Jum 32	perjodu ta' mistrieħ
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Jum 1	Jum 2	Jum 3	Jum 4	--	--	perjodu ta' mistrieħ	--	--	--	--	perjodu ta' mistrieħ
Bortezomib Accord darba fil-ġimgħa (ċikli 5-9)												
Ġimgħa	1				2		3	4		5		6
Bz (1.3 mg/m ²)	Jum 1	--	--	--	Jum 8		perjodu ta' mistrieħ	Jum 22		Jum 29		perjodu ta' mistrieħ
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Jum 1	Jum 2	Jum 3	Jum 4	--		perjodu ta' mistrieħ	--		--		perjodu ta' mistrieħ

Bz= Bortezomib Accord; M=melphalan, P=prednisone

Agġustamenti fid-doża waqt it-trattament u trattament li jinbeda mill-ġdid għal terapija mhallta b'melphalan u prednisolone

Qabel ma jinbeda ċiklu ġdid ta' terapija:

- L-għadd tal-plejtlits għandu jkun ta' $\geq 70 \times 10^9/l$ u l-għadd assolut ta' newtrofili għandu jkun $\geq 1.0 \times 10^9/l$
- Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi għandhom jkunu naqsu għal Grad 1 jew għal-linja bażi

Tabella 3: Modifikazzjonijiet fil-pożoloġija waqt ċikli sussegwenti ta' terapija b'Bortezomib Accord flimkien ma' melphalan u prednisolone

Tossiċità	Modifikazzjoni fil-pożoloġija jew dewmien
<i>Tossiċità ematoloġika waqt ċiklu</i>	
• Jekk tiġi osservata newtropenija jew tromboċitopenija ta' grad 4 li tiegħu fit-tul, jew tiġi osservata tromboċitopenija bil-fsada fiċ-ċiklu ta' qabel	Ikkunsidra tnaqqis ta' 25% mid-doża ta' melphalan fiċ-ċiklu li jmiss.
• Jekk l-għadd tal-plejtlits ikun $\leq 30 \times 10^9/l$ jew l-ANC ikun $\leq 0.75 \times 10^9/l$ fil-jum meta jkun jmiss doża ta' Bortezomib Accord (sakemm ma jkunx l-1 jum)	It-trattament b'Bortezomib Accord m'għandux jingħata
• Jekk hafna mid-doži ta' Bortezomib Accord f'ċiklu ma jingħatawx (≥ 3 doži waqt l-għoti ta' darbtejn fil-ġimgħa jew ≥ 2 doži waqt l-għoti ta' darba fil-ġimgħa)	Id-doża ta' Bortezomib Accord għandha titnaqqas b'livell 1 ta' doża (minn 1.3 mg/m^2 għal 1 mg/m^2 , jew minn 1 mg/m^2 għal 0.7 mg/m^2)
<i>Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi ta' grad ≥ 3</i>	Terapija b'Bortezomib Accord għandha titwaqqaf sakemm is-sintomi tat-tossiċità jkunu naqsu għal Grad 1 jew għal-linja bażi. Imbagħad Bortezomib Accord jista' jerga' jinbeda bi tnaqqis ta' livell 1 tad-doża (minn 1.3 mg/m^2 għal 1 mg/m^2 , jew minn 1 mg/m^2 għal 0.7 mg/m^2). Għal uġiġħ newropatiku relatat ma' bortezomib u/jew newropatija periferali, waqqaf u/jew immodifika Bortezomib Accord kif deskritt f'Tabella 1.

Għal aktar informazzjoni dwar melphalan u prednisone, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tagħhom.

Pożoloġija għal pazjenti b'majeloma multipla li ma ġietx trattata qabel u eliġibbli għal trapjant b'ċelluli steminali ematopojetici (terapija ta' induzzjoni)

Terapija ta' kombinazzjoni ma' dexamethasone

Bortezomib Accord jingħata permezz ta' injezzjoni ġol-vina jew taħt il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m^2 erja superficjali tal-ġisem darbtejn fil-ġimgħa għal ġimagħtejn fil-jiem 1, 4, 8 u 11 f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum. Dan il-perjodu ta' 3 ġimgħat hu konsidrat ċiklu ta' trattament. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn doża u oħra ta' Bortezomib Accord

Dexamethasone jingħata mill-ħalq f'doża ta' 40 mg fil-jiem 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, u 11 taċ-ċiklu ta' trattament ta' Bortezomib Accord.

Erba' ċikli ta' trattament ta' din it-terapija ta' kombinazzjoni għandhom jiġu mogħtija.

Terapija ta' kombinazzjoni ma' dexamethasone u thalidomide

Bortezomib Accord jingħata permezz ta' injezzjoni ġol-vina jew taħt il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m^2 erja superficjali tal-ġisem darbtejn fil-ġimgħa għal ġimagħtejn fil-jiem 1, 4, 8 u 11

f'ciklu ta' trattament ta' 21 jum. Dan il-perjodu ta' 4 ġimghat hu konsidrat ciklu ta' trattament. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn doża u oħra ta' Bortezomib Accord.

Dexamethasone jingħata mill-halq f'doża ta' 40 mg fil-jiem 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, u 11 ta' ciklu ta' trattament ta' Bortezomib Accord.

Thalidomide jingħata mill-halq f'doża ta' 50 mg kuljum fil-jiem 1-14 u jek jiġi tolerat id-doża għandha tiżdied għal 100 mg wara dan fil-jiem 15-28, u wara dan tista' tiżdied aktar għal 200 mg kuljum minn ciklu 2 (ara Tabella 4).

Erba' cikli ta' trattament ta' din il-kombinazzjoni għandhom jingħataw. Huwa rakkomandat li pazjenti b'tal-anqas rispons parzjali jirċievu 2 cikli addizzjonali.

Tabella 4: Pożoloġija għal terapija kombinata b'Bortezomib Accord għal pazjenti b'majeloma multipla li ma kienux ġew ittrattati qabel eliġibbli għal trapjant b'ċelluli steminali ematopojetici

Bz +Dx	Ċikli 1 sa 4			
	Ġimgha	1	2	3
	Bz (1.3 mg/m ²)	Jum 1, 4	Jum 8, 11	Perjodu ta' Serħan
	Dx 40 mg	Jum1, 2, 3, 4	Jum 8, 9, 10, 11	-
Bz + Dx+T	Ċiklu 1			
	Ġimgha	1	2	3
	Bz (1.3 mg/m ²)	Jum 1, 4	Jum 8, 11	Perjodu ta' serħan
	T 50 mg	Kuljum	Kuljum	-
	T 100 mg ^a	-	-	Kuljum
	Dx 40 mg	Jum1, 2, 3, 4	Jum 8, 9, 10, 11	-
	Ċikli 2 sa 4 ^b			
	Bz (1.3 mg/m ²)	Jum 1, 4	Jum 8, 11	Perjodu ta' serħan
	T 200 mg ^a	Kuljum	Kuljum	Kuljum
	Dx 40 mg	Jum1, 2, 3, 4	Jum 8, 9, 10, 11	-

Bz= Bortezomib Accord; Dx=dexamethasone; T=thalidomide

^a Id-doża ta' thalidomide tiżdied għal 100 mg minn ġimgha 3 ta' Ċiklu 1 biss kemm-il darba d-doża ta' 50 mg tkun ittolerata u għal 200 mg minn ciklu 2 'il quddiem jekk id-doża ta' 100 mg hija ttolerata.

^b Sa 6 cikli jistgħu jingħataw lil pazjenti li jiksibu tal-anqas rispons parzjali wara 4 cikli

Aġġustamenti fid-dożaġġ ta' pazjenti eliġibbli għal trapjant

Għal aġġustamenti fid-dożaġġ ta' Bortezomib Accord, għandhom jiġu segwiti l-linji gwida għall-modifikazzjonijiet fid-doża deskritti għall-monoterapija.

Barra minn hekk, meta Bortezomib Accord jingħata flimkien ma' prodotti kimoterapewtiċi oħra, tnaqqis fid-doża xierqa ta' dawn il-prodotti għandha tiġi kkonsiderata f'każ ta' tossiċitajiet skont ir-rakkomandazzjonijiet fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott.

Pożoloġija għal pazjenti b'limfoma taċ-ċellula mantle (MCL - mantle cell lymphoma) li qatt ma kienet ittrattata qabel

Terapija ta' kombinazzjoni ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone (BzR-CAP)
Bortezomib Accord jingħata permezz ta' injezzjoni fil-vini bid-doża rrakkomandata ta' 1.3 mg/m² ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem darbtejn fil-ġimgha għal ġimghatejn fil-jiem 1, 4, 8, u 11, segwit minn perjodu ta' mistireħ ta' 10 ijiem fil-jiem 12-21. Dan il-perjodu ta' 3 ġimghat huwa meqjus bħala ciklu ta' trattament. Huma rrakkomandati sitt cikli ta' bortezomib, għalkemm għall-pazjenti b'rispons iddokumentat għall-ewwel darba fiċ-ċiklu 6, jistgħu jingħataw żewġ cikli addizzjonali ta' bortezomib. Għandhom jgħaddu mill-inqas 72 siegħa bejn żewġ dożi konsekuttivi ta' Bortezomib Accord.

Il-prodotti mediċinali li ġejjin jingħataw fil-jum 1 ta' kull waħda miċ-ċikli ta' trattament ta' 3 ġimghat ta' bortezomib bħala infużjonijiet fil-vina: rituximab b'doża ta' 375 mg/m², cyclophosphamide b'doża ta' 750 mg/m² u doxorubicin b'doża ta' 50 mg/m².

Prednisone jingħata mill-halq b'doża ta' 100 mg/m² fil-jiem 1, 2, 3, 4 u 5 ta' kull waħda miċ-ċikli ta' trattament b'bortezomib.

Aggustamenti fid-doża waqt it-trattament għall-pazjenti b'limfoma taċ-ċellula mantle li qatt ma kienet ittrattata qabel

Qabel wieħed jibda ċiklu għdid ta' terapija:

- L-għadd tal-plejtlits għandu jkun $\geq 100,000$ ċellula/ μL u l-għadd assolut tan-newtrofili (ANC - *absolute neutrophils count*) għandu jkun $\geq 1,500$ ċellula/ μL
- L-għadd tal-plejtlits għandu jkun $\geq 75,000$ ċellula/ μL f'pazjenti li għandhom infiltrazzjoni fil-mudullun tal-għadam jew sekwestru tal-frixa
- L-emoglobina ≥ 8 g/dL
- It-tossiċitajiet mhux ematoloġiċi għandhom ikunu niżlu għal Grad 1 jew għal-linja bażi.

It-trattament b'bortezomib għandu jitwaqqaf mal-bidu ta' kwalunkwe tossiċitajiet mhux ematoloġiċi (minbarra newropatija) ta' $\geq$ Grad 3 marbuta ma' bortezomib jew tossiċitajiet ematoloġiċi ta' $\geq$ Grad 3 (ara wkoll sezzjoni 4.4). Għal aggustamenti fid-doża, ara Tabella 5 taht.

Fatturi stimulanti tal-kolonja ta' granuloċiti jistgħu jingħataw għal tossiċità ematoloġika skont il-prattika lokali standard. L-użu profilattiku ta' fatturi stimulanti tal-kolonja ta' granuloċiti għandu jitqies f'każ ta' dewmien ripetut fl-għoti taċ-ċikli. Trasfużjoni tal-plejtlits għat-trattament ta' tromboċitopenija għandha titqies meta tkun adattata b'mod kliniku.

Tabella 5: Aggustamenti fid-doża waqt it-trattament għall-pazjenti b'limfoma taċ-ċellula mantle li qatt ma kienet ittrattata qabel

Tossiċità	Modifikazzjoni jew dewmien fil-pożoloġija
<i>Tossiċità ematoloġika</i>	
• newtropenija bid-deni $\geq$ Grad 3, newtropenija ta' Grad 4 li ddum aktar minn 7 ijiem, u għadd taċ-ċelluli ta' $< 10,000$ ċellula/μL	Terapija b'Bortezomib Accord m'għandhiex tingħata sa ġimagħtejn sakemm il-pazjent ikollu ANC ta' ≥ 750 ċellula/μL u għadd tal-plejtlits ta' $\geq 25,000$ ċellula/μL. • Jekk, wara li ma jkunx ingħata Bortezomib Accord, it-tossiċità ma tgħaddix, kif iddefinit fuq, allura Bortezomib Accord għandu jitwaqqaf. • Jekk it-tossiċità tgħaddi i.e. il-pazjent ikollu ANC ta' ≥ 750 ċellula/μL u għadd tal-plejtlits ta' $\geq 25,000$ ċellula/μL, Bortezomib Accord jista' jerga' jinbeda mill-għdid bid-doża mnaqqsa b'livell wieħed ta' doża (minn 1.3 mg/m^2 għal 1 mg/m^2, jew minn 1 mg/m^2 għal 0.7 mg/m^2).
• Jekk l-għadd tal-plejtlits ikun $< 25,000$ ċellula/μL, jew l-ANC ikun < 750 ċellula/μL f'għurnata ta' għoti ta' doża ta' Bortezomib Accord (hlief fil-Jum 1 ta' kull ċiklu)	It-terapija b'Bortezomib Accord m'għandhiex tingħata
<i>Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi ta' Grad ≥ 3 meqjusa li huma marbuta ma' Bortezomib Accord</i>	Terapija b'Bortezomib Accord m'għandhiex tingħata sakemm is-sintomi ta' tossiċità jgħaddu għal Grad 2 jew ahjar. Imbagħad, Bortezomib Accord jista' jinbeda mill-għdid bid-doża mnaqqsa b'livell wieħed ta' doża (minn 1.3 mg/m^2 għal 1 mg/m^2, jew minn 1 mg/m^2 għal 0.7 mg/m^2). Għal uġigh newropatiku u/jew newropatija periferali marbuta ma' bortezomib, tagħtix u/jew immodifika d-doża ta' Bortezomib Accord kif spjegat f'Tabella 1.

Barra dan, meta bortezomib jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, f'każ ta' tossiċitajiet, għandu jitqies tnaqqis xieraq fid-doża għal dawn il-prodotti mediċinali, skont ir-rakkomadazzjonijiet fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott rispettiv.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

M'hemmx evidenza li tindika li hemm bżonn ta' bidliet fid-doża f'pazjenti b'majeloma multipla jew b'limfoma taċ-ċellula mentali li għandhom aktar minn 65 sena.

Ma sarux studji dwar l-użu ta' borteomib f'pazjenti anzjani b'majeloma multipla li ma ġewx ittrattati qabel u li huma eligibbli għal doża għolja ta' kimoterapija flimkien ma' trapjant ta' ċelluli ematopojetici sternali. Għalhekk l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-doża ma tista' ssir f'din il-popolazzjoni.

Fi studju f'pazjenti b'limfoma taċ-ċellula mantle li qatt ma kienet ittrattata qabel, 42.9% u 10.4% tal-pazjenti esposti għal borteomib kienu fil-firxa ta' età bejn 65-74 sena u ≥ 75 sena, rispettivament. F'pazjenti li kellhom ≥ 75 sena, iż-żewġ skedi ta' trattament, BzR-CAP kif ukoll R-CHOP, kienu ttollerati inqas (ara sezzjoni 4.8).

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif ma jehtigux aġġustament fid-doża u għandhom jiġu ttrattati skont id-doża rakkomandata. Pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied għandhom jinbdeu fuq Borteomib Accord bid-doża mnaqqsa ta' 0.7 mg/m^2 f'kull injezzjoni waqt l-ewwel ċiklu ta' trattament, u sussegwentement tista' tiġi kkunsidrata zieda sa doża ta' 1.0 mg/m^2 jew aktar tnaqqis sa doża ta' 0.5 mg/m^2 fuq bażi tat-tollerabilità tal-pazjent (ara Tabella 6 u sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Tabella 6: Tibdil rakomandat għad-doża tal-bidu ta' Borteomib Accord f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Grad ta' indeboliment tal-fwied*	Livell tal-bilirubin	Livelli SGOT (AST)	Tibdil tad-doża tal-bidu
Ħafif	$\leq 1.0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	L-ebda tibdil
	$> 1.0 \times - 1.5 \times \text{ULN}$	Kwalunkwe	L-ebda tibdil
Moderat	$> 1.5 \times - 3 \times \text{ULN}$	Kwalunkwe	Naqqas id-doża ta' Borteomib Accord għal 0.7 mg/m^2 fl-ewwel ċiklu ta' trattament. Ikkunsidra zieda sa doża ta' 1.0 mg/m^2 jew aktar tnaqqis sa doża ta' 0.5 mg/m^2 f'ċikli sussegwenti fuq bażi tat-tolleranza tal-pazjent.
Qawwi	$> 3 \times \text{ULN}$	Kwalunkwe	

Taqsiert: SGOT = glutamic oxaloacetic transaminase fis-serum (serum glutamic oxaloacetic transaminase);

AST = aspartate aminotransferase; ULN = l-ogħla limitu tal-medda normali.

* Ibbażat fuq il-klassifikazzjoni ta' kategoriji ta' indeboliment tal-fwied (ħafif, moderat, qawwi) tal-Grupp ta' Hidma ta' Disfunzjoni tal-Organu NCI.

Indeboliment tal-kliwi

Il-farmakokinetika ta' borteomib mhijiex influwenzata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif sa moderat (Tnehhija tal-Kreatinina [CrCL] $> 20 \text{ ml/min/1.73 m}^2$); għalhekk, aġġustamenti tad-doża mhumiex meħtieġa għal dawn il-pazjenti. Mhuwiex magħruf jekk il-farmakokinetika ta' borteomib hijiex influwenzata f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliwi li mhumiex qegħdin fuq id-dijalisi ($\text{CrCL} < 20 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Minhabba li d-dijalisi tista' tnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' borteomib, Borteomib Accord għandu jingħata wara l-proċedura tad-dijalisi (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' borteomib fit-tfal li għadhom m'għalqux 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). Datadisponibbli attwalment hija deskritta fis-sezzjoni 5.1 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Borteomib Accord 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa disponibbli għal għoti ġol-vini biss.

Bortezomib Accord 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa disponibbli għal għoti ġol-vini jew għal għoti taħt il-ġidla.

Bortezomib Accord m'għandux jingħata minn rotot oħra. L-għoti ġot-teka kkaġuna l-mewt.

Injezzjoni ġol-vina

Bortezomib Accord jingħata bħala injezzjoni f'daqqa ġol-vina fi 3-5 sekondi minn kateter periferali jew ċentrali ġol-vina segwita bi flaxx ta' soluzzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni ta' sodium chloride. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn dożi konsekuttivi ta' Bortezomib Accord.

Injezzjoni taħt il-ġilda

Bortezomib Accord jingħata taħt il-ġilda minn ġol-koxox (lemin jew xellug) jew iż-żaqq (lemin jew xellug). Is-soluzzjoni għandha tiġi injettata taħt il-ġilda, b'angolu ta' 45-90°. Is-siti tal-injezzjoni għandhom jiddawwru għal injezzjonijiet suċċessivi.

Jekk reazzjonijiet fis-sit lokali tal-injezzjoni jseħhu wara injezzjoni taħt il-ġilda b'Bortezomib Accord, huwa rakkomandat li jew tingħata soluzzjoni għal taħt il-ġilda inqas konċentrata ta' Bortezomib Accord (1 mg/ml minflok ta' 2.5 mg/ml) jew inkella li taqleb għall-injezzjoni ġol-vina.

Meta Bortezomib Accord jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra, irreferi għas-Sommarju tal-Karattersistiċi tal-Prodott ta' dawn il-prodotti għal istruzzjonijiet dwar l-għoti.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għal boron jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Mard pulmonari u perikardjali akut diffuż u infiltrattiv.

Meta Bortezomib Accord jingħata f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra, irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal kontraindikazzjonijiet addizzjonali.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Meta Bortezomib Accord jingħata f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra, s-Sommarji tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' dawn il-prodotti mediċinali l-oħra għandhom jiġu kkonsultati qabel il-bidu tat-trattament b'Bortezomib Accord. Meta jintuża thalidomide attenzjoni partikolari għal testijiet ta' tqala u rekwiżiti ta' prevenzjoni hija meħtieġa (ara sezzjoni 4.6).

Għoti ġot-teka

Kien hemm każijiet li rriżultaw f'mewt meta bortezomib ngħata ġot-teka mhux apposta. Bortezomib Accord 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa għal użu ġol-vini biss, filwaqt li Bortezomib Accord 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa għal użu ġol-vina jew għal taħt il-ġilda. M'għandux jingħata Bortezomib Accord ġot-teka.

Tossiċità gastrointestinali

Tossiċità gastro-intestinali, li tinkludi nawsja, dijarea, rimettar u stitikezza huma komuni ħafna waqt trattament b'bortezomib. Ġew irrappurtati każijiet b'mod mhux komuni ta' sadd fil-musrana (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, pazjenti li jkollhom stitikezza għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa.

Tossiċità ematoloġika

It-trattament b'bortezomib b'mod komuni ħafna tiġi assoċjata ma' tossiċitajiet ematoloġiċi (tromboċitopenija, newtropenija u anemija). Fi studji f'pazjenti b'majeloma multipla li rkadiet li giet ittrattata b'bortezomib u f'pazjenti b'MCL li qatt ma kienet ittrattata qabel li giet ittrattata b'bortezomib flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (BzR-CAP), waħda mill-iktar tossiċitajiet ematoloġiċi komuni kienet tromboċitopenija temporanja. Il-plejltits kienu l-aktar baxxi fil-Jum 11 ta' kull ċiklu ta' trattament b'bortezomib u b'mod tipiku irkupraw sal-linja

bażi saċ-ċiklu li kien imiss. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' tromboċitopenija kumulattiva. Il-medja tal-ghadd l-iktar baxx tal-plejtlits mkejla kienet bejn wieħed u ieħor 40 % tal-linja bażi fl-istudji ta' majeloma multipla b'sustanza waħda u 50% fl-istudju ta' MCL. F'pazjenti b'majeloma avanzata s-severità tat-tromboċitopenija kienet marbuta mal-ghadd tal-plejtlits qabel it-trattament: għal ghadd mil-linja bażi tal-plejtlits < 75,000/ μ l, 90 % ta' 21 pazjent kellhom ghadd $\leq$ 25,000/ μ l waqt l-istudju, inkluż 14 % < 10,000/ μ l; b'kuntrast, b'ghadd mil-linja bażi > 75,000/ μ l, 14 % biss minn 309 pazjenti kellhom ghadd $\leq$ 25,000/ μ l waqt l-istudju.

F'pazjenti b'MCL (studju LYM-3002), kien hemm inċidenza oghla (56.7% versus 5.8%) ta' tromboċitopenija ta' Grad $\geq$ 3 fil-grupp ta' trattament b'bortezomib (BzR-CAP) meta mqabbla mal-grupp li ma kienx ittrattat b'bortezomib (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, u prednisone [R-CHOP]). Iż-żewġ gruppi ta' trattament kienu jixxiebhu f'dik li hija inċidenza totali ta' każijiet ta' fsada tal-grad kollha (6.3% fil-grupp ta' BzR-CAP u 5.0% fil-grupp ta' R-CHOP) kif ukoll każijiet ta' fsada ta' Grad 3 jew aktar (BzR-CAP: 4 pazjenti [1.7%]; R-CHOP: 3 pazjenti [1.2%]). Fil-grupp ta' BzR-CAP, 22.5% tal-pazjenti rċiew trasfużjonijiet tal-plejtlits meta mqabbla ma' 2.9% tal-pazjenti fil-grupp ta' R-CHOP.

Emorragija gastrointestinali u intracerebrali, giet irrappurtata b'rabta mat-trattament b'bortezomib. Għalhekk, l-ghadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat qabel kull doża ta' bortezomib. Terapija b'bortezomib għandha titwaqqaf meta l-ghadd ta' plejtlits ikun < 25,000/ μ l jew, fil-każ ta' għoti flimkien ma' melphalan u prednisone, meta l-ghadd tal-plejtlits ikun ta' $\leq$ 30,000/ μ l (ara sezzjoni 4.2). Il-benefiċċju potenzjali tat-trattament għandu jiġi kkunsidrat b'reqqa mar-riskju, speċjalment fil-każ ta' tromboċitopenija moderata jew severa u l-fatturi ta' riskju għal fsad.

L-ghadd shih tad-demem (CBC) b'divrenzjar u li jinkludi l-ghadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat b'mod frekwenti matul it-trattament b'bortezomib. Għandha titqies trasfużjoni tal-plejtlits meta tkun xierqa b'mod kliniku (ara sezzjoni 4.2).

F'pazjenti b'MCL, kienet osservata newtopenija temporanja li kienet reversibbli bejn iċ-ċikli, mingħajr xhieda ta' newtopenija kumulattiva. In-newtrofili kienu l-aktar baxxi fil-Jum 11 ta' kull ċiklu ta' trattament b'bortezomib u b'mod tipiku rkupraw għal-linja bażi saċ-ċiklu li kien imiss. Fl-istudju LYM-3002, sostenn b'fattur stimulant tal-kolonja ngħata lil 78% tal-pazjenti fil-fergħa ta' BzR-CAP u lil 61% tal-pazjenti fil-fergħa R-CHOP. Minhabba li pazjenti b'newtopenija jkun f'riskju akbar ta' infezzjonijiet, huma għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni u għandhom jiġu ttrattati minnufih. Fatturi stimulant tal-kolonja ta' granuloċiti jistgħu jingħataw għal tossiċità ematoloġika skont il-prattika lokali standard. L-użu profilattiku ta' fatturi stimulant tal-kolonja ta' granuloċiti għandu jitqies f'każ ta' dewmien ripetut fl-għoti taċ-ċikli (ara sezzjoni 4.2).

Riattivazzjoni tal-virus ta' Herpes zoster

Profilassi antivirali hija rrakkomandata f'pazjenti li qed jiġu ttrattati b'bortezomib.

Fl-istudju ta' Fażi III f'pazjenti b'majeloma multipla li qatt ma kienet ittrattata qabel, l-inċidenza globali ta' riattivazzjoni ta' herpes zoster kien aktar komuni f'pazjenti ttrattati b'bortezomib+melphalan+prednisone meta mqabbel ma' melphalan+prednisolone (14 % kontra 4 % rispettivament).

F'pazjenti b'MCL (studju LYM-3002), l-inċidenza ta' infezzjoni b'herpes zoster kienet 6.7% fil-fergħa ta' BzR-CAP u 1.2% fil-fergħa ta' R-CHOP (ara sezzjoni 4.8).

Riattivazzjoni u infezzjoni bil-virus tal-Epatite B (HBV - *Hepatitis B Virus*)

Meta rituximab jintuża flimkien ma' bortezomib, għandu dejjem isir ittestjar għal HBV f'pazjenti b'riskju ta' infezzjoni b'HBV qabel il-bidu tat-trattament. Persuni li jgħorru l-epatite B u pazjenti bi storja ta' epatite B għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali kliniċi u tal-laboratorju ta' infezzjoni attiva b'HBV waqt u wara trattament b'rituximab flimkien ma' bortezomib. Għandha tiġi meqjusa profilassi antivirali. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' rituximab għal aktar informazzjoni.

Lewkoencefalopatija progressiva u multifokali (PML)

Każijiet rari hafna fejn mhux magħruf il-kawża għal infezzjoni bil-virus John Cunningham (JC), li irriżultaw f'PML u mewt, ġew irrappurtati f'pazjenti li ġew trattati b'bortezomib. Pazjenti dijanjostikati bil-PML kellhom terapija immunosoppressiva minn qabel jew simultanjament. Il-maġġoranza tal-każijiet ta' PML ġew dijanjostikati fi żmien 12-il xahar tal-ewwel doża tagħhom ta' bortezomib. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati f'intervalli regolari għal kwalunkwe sintomi newroloġiċi godda jew li jiggravaw jew sinjali li jistgħu jissuġġerixxu PML bħala parti mid-dijanjosi differenzjali tal-problemi tas-CNS. Jekk hemm suspett ta' dijanjosi ta' PML, il-pazjenti għandhom jiġu riferuti għand speċjalista ta' PML u miżuri dijanjostiċi għal PML xierqa għandhom jinbdew. Waqqaf bortezomib jekk PML jiġi dijanjostikat.

Newropatija periferali

It-trattament b'bortezomib hafna drabi jiġi assoċjat ma' newropatija periferali, l-iktar dik sensorjali. Madankollu, ġew irrappurtati każijiet ta' newropatija motoreja severa b'newropatija sensorjali periferali jew mingħajrha. L-inċidenza tan-newropatija periferali tikber fil-bidu tat-trattament u ġiet osservata li tilhaq il-massimu fil-5 ċiklu.

Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiġu mmonitorjati b'reqqa għal sintomi ta' newropatija bħal sensazzjoni ta' ħruq, iperestesija, ipoestesija, parestesija, skumdità u wġiġħ newropatiku jew dgħufija.

Fl-istudju ta' Fażi III li qabbel bortezomib mogħti ġol-vina kontra dak li ngħata taħt il-ġilda, l-inċidenza ta' każijiet ta' newropatija periferali ta' Grad ≥ 2 kien ta' 24 % għall-grupp li ngħata l-injezzjoni taħt il-ġilda u 41 % għall-grupp li ngħata l-injezzjoni ġol-vina ($p=0.0124$). Newropatija periferali ta' Grad ≥ 3 sehh f'6 % tal-pazjenti fil-grupp li ngħata t-trattament taħt il-ġilda meta mqabbel ma' 16 % fil-grupp li ngħata t-trattament ġol-vina ($p=0.0264$). L-inċidenza ta' newropatija periferali ta' kull grad b'bortezomib li ngħata ġol-vina kien inqas fl-istudji storiċi b'bortezomib mogħti ġol-vina milli fl-istudju MMY-3021.

Pazjenti li jkollhom newropatija periferali ġdida jew li teħżien għandha ssirilhom evalwazzjoni newroloġika u jista' jkollhom bżonn ta' bidla fid-doża, jew fl-iskeda, jew bidla fil-mod ta' kif jinġhata għal taħt il-ġilda (ara sezzjoni 4.2). In-newropatija ġiet ikkontrollata b'kura ta' appoġġ u terapiji oħra.

Monitoraġġ bikri u regolari għal sintomi ta' newropatija relatata mat-trattament b'bortezomib kif ukoll evalwazzjoni newroloġika għandha tiġi kkonsiderata f'pazjenti li jkun qed jirċievu bortezomib f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali magħrufa li huma marbuta ma' newropatija (eż. thalidomide) u tnaqqis xieraq tad-doża jew waqfien tat-trattament għandu jiġi kkonsidrat.

Apparti n-newropatija periferali, in-newropatija awtonomika tista' tikkontribwixxi wkoll għal xi reazzjonijiet avversi bħal mhi ipotensjoni tal-qagħda u stitikezza qawwija b'sadd fil-musrana. Informazzjoni dwar newropatija awtonomika u l-kontribut tagħha għal dawn l-effetti mhux mixtieqa hija limitata.

Attakki ta' puplesija

Attakki ta' puplesija ma tantx ġew irrappurtati f'pazjenti li ma kellhomx digà storja ta' attacchi ta' puplesija jew epilessija. Għandha tingħata attenzjoni speċjali waqt trattament ta' pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju għal attacchi ta' puplesija.

Ipotensjoni

It-trattament b'bortezomib hafna drabi huwa assoċjat ma' ipotensjoni ortostatika/tal-qagħda. Il-maġġoranza ta' reazzjonijiet avversi huma minn ħfief sa moderati u jseħħu matul it-trattament kollu. Pazjenti li żviluppaw ipotensjoni ortostatika b'bortezomib (injettat ġol-vina) ma kellhomx ipotensjoni ortostatika qabel ma kienu bdew it-trattament b'bortezomib. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kellhom bżonn trattament farmakoloġiku minhabba ipotensjoni ortostatika. Minoranza ta' pazjenti b'ipotensjoni ortostatika kellhom episodji fejn intilfu minn sensihom. L-ipotensjoni ortostatika/tal-qagħda ma kinitx relatata b'mod akut ma' infużjoni f'daqqa ta' bortezomib. Il-mekkaniżmu ta' dan l-episodju mhux magħruf għalkemm parti minnu tista' tkun in-newropatija awtonomika. In-newropatija awtonomika jista' jkollha x'taqsam ma' bortezomib, jew bortezomib jista' jħarrax kundizzjonijiet oħra li jkun hemm bħal newropatija dijabetika jew amilojdotika. Pazjenti li fil-passat intilfu minn sensihom

għandhom jiġu ttrattati b'kawtela meta jkunu qed jingħataw prodotti mediċinali li huma magħrufin li huma assoċjati mal-ipotensjoni; dan jgħodd ukoll għal pazjenti li huwa diżidratati minhabba dijarea jew rimettar rikorrenti. It-trattament tal-ipotensjoni ortostatika/tal-qagħda jista' jinkludi bdil fid-doża ta' prodotti mediċinali kontra l-ipertensjoni, reidratazzjoni jew il-ġħoti ta' mineralokortikosteroidi u/jew simpatomimetici. Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa li għandhom ifittxu parir mediku jekk ikollhom sturdament jew iħossu kollox idur bihom jew jintilfu minn sensihom.

Sindromu ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli (PRES - Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)

Kien hemm rapporti ta' PRES f'pazjenti li kienu qed jirċievu bortezomib. PRES hija kundizzjoni newroloġika rari, ta' spiss reversibbli li tiżviluppa malajr, li tista' tidher b'ħala aċċessjoni, pressjoni għolja, uġiġħ ta' ras, letarġija, konfużjoni, telf ta' dawli, u disturbi newroloġici u viżivi oħra. Immaġini tal-moħħ preferibbilment Immaġini bir-Riżonananza Manjetika (MRI), tintuża biex tikkonferma d-dijanjozi. F'pazjenti li qed jiżviluppaw PRES, bortezomib għandu jitwaqqaf.

Insuffiċjenza tal-qalb

Ġie rappurtat l-iżvilupp akut jew it-tħarrix ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb u/jew insuffiċjenza tat-tfiġħ 'il barra ventrikulari tax-xellug waqt it-trattament b'bortezomib. Iż-żamma tal-fluwidu tista' jkun fattur li jippreddisponi għal sinjali u sintomi ta' attakk ta' qalb. Għandha tingħata attenzjoni partikolari lil pazjenti b'fatturi ta' riskju ta' mard tal-qalb jew li diġà għandhom din il-marda.

Stharriġ b'elettrokardjogramm

Fi studji kliniċi kien hemm każijiet iżolati ta' titwil tal-intervall QT, imma l-kawża ma gietx stabbilita.

Disturbi fil-pulmun

Kien hemm rapporti rari ta' mard pulmonari akut infiltrat b'mod diffuż b'etjoloġija mhix magħrufa bħal pulmonite, pnemonja interstitjali, infiltrazzjoni tal-pulmun, sindromu ta' għeja respiratorja akuta (ARDS) f'pazjenti li kienu qed jieħdu bortezomib (ara sezzjoni 4.8). Xi wħud minn dawn l-episodji kienu fatali. Huwa rrakkomandat illi qabel it-trattament issir radjografija tas-sider sabiex iservi b'ħala linja bażi għall-possibbiltà ta' tibdil pulmonari wara t-trattament.

Jekk ikun hemm sintomi pulmonari ġodda jew li qed jihraxu (eż., tqahqih, dispneja), għandha ssir mal-ewwel evalwazzjoni dijanjostika u l-pazjenti jingħataw it-trattament meħtieġ. Għandha tingħata kunsiderazzjoni tal-proporzjon tal-benefiċċju/riskju qabel ma titkompla t-terapija b'bortezomib.

Fi studju kliniku, żewġ pazjenti (minn 2) li ngħataw doża qawwija ta' cytarabine (2 g/m² kuljum) b'infużjoni kontinwa matul 24 siegħa b'daunorubicin u bortezomib għal episodju ġdid ta' lewkimja akuta majloġenuża mietu minhabba ARDS fil-bidu tat-terapija, u l-istudju twaqqaf. Għalhekk, din it-trattament partikolari li jingħata flimkien ma' doża qawwija ta' cytarabine (2 g/m² kuljum) b'infużjoni kontinwa matul 24 siegħa mhix irrakkomandata.

Indeboliment tal-kliewi

Komplikazzjonijiet tal-kliewi huma frekwenti f'pazjenti b'majeloma multipla. Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Bortezomib huwa mmetabolizzat permezz ta' enzimi tal-fwied. Esponiment għal bortezomib jiżdied f'pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied; dawn il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati b'dożi mnaqqsa ta' bortezomib u mmonitorjati mill-qrib għal tossiċitajiet (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Reazzjonijiet epatiċi

Gew irrappurtati każijiet rari ta' insuffiċjenza tal-fwied f'pazjenti li kienu qed jieħdu bortezomib u prodotti mediċinali fl-istess hin u b'kundizzjonijiet mediċi serji sottostanti. Reazzjonijiet epatiċi oħra li gew irrappurtati jinkludu żidiet fl-enzimi tal-fwied, iperbilirubinemija, u epatite. Dawn il-bidliet jistgħu jkunu reversibbli meta jitwaqqaf bortezomib (ara sezzjoni 4.8).

Sindromu tal-lisi tat-tumur

Billi bortezomib huwa sustanza ċitotossika u jista' joqtol malajr iċ-ċelluli malinni tal-plażma u ċ-ċelluli ta' MCL, jista' jkun hemm komplikazzjonijiet tas-sindromu tal-lisi tat-tumur. Il-pazjenti li għandhom riskju tas-sindromu tal-lisi tat-tumur huma daww li l-iktar ikollhom tumur qabel it-trattament. Dawn il-pazjenti jridu jkun mmonitorjati sew u jkun jridu jittiehdu l-prekawzjonijiet neċessarji.

Prodotti mediċinali li jittiehdu miegħu

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni meta bortezomib jingħata flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4. Għandha jkun hemm kawtela meta bortezomib jintuża ma' substrati ta' CYP3A4 jew CYP2C19 (ara sezzjoni 4.5).

Għandu jiġi kkonfermat li l-fwied qed jaħdem tajjeb u kawtela għandha tiġi eżerċitata f'pazjenti li qed jingħataw ipoglicemiċi orali (ara sezzjoni 4.5).

Reazzjonijiet potenzjali medjati mill-immunokumpless

Ġew irrappurtati b'mod mhux komuni reazzjonijiet li potenzjalment huma medjati mill-immunokumpless, bħalma huma reazzjoni tat-tip tal-mard tas-serum, poliartrite b'raxx u glomerulonefrite proliferattiva. Jekk ikun hemm reazzjonijiet serji, it-trattament b'bortezomib għandu titwaqqaf.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji *in vitro* jindikaw li bortezomib huwa inibitur dgħajjed għall-isożimi 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 u 3A4 taċ-ċitokromju P450 (CYP). Skont il-kontribuzzjoni limitata (7 %) ta' CYP2D6 għall-metabolizmu ta' bortezomib, il-metabolizzatur batut b'fenotip CYP2D6 mhux mistenni li jaffettwa d-dispożizzjoni ġenerali ta' bortezomib.

Studju dwar interazzjoni bejn mediċini, fejn gie investigat l-effett ta' ketoconazole, inibitur potenti ta' CYP3A4, fuq il-farmakokinetiċi ta' bortezomib (injettat ġol-vina), wera zieda medja ta' 35 % fl-AUC (CI_{90%} [1.032 sa 1.772]) ibbażata fuq dejta minn 12- il-pazjent. Għalhekk il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa meta jingħataw bortezomib flimkien ma' inibituri potenti CYP3A4 (eż., ketoconazole, ritonavir).

Fi studju dwar interazzjoni bejn mediċini, fejn gie studjat l-effett ta' omeprazole, inibitur potenti ta' CYP2C19, fuq il-farmakokinetiċi ta' bortezomib (injettat ġol-vina), ma kienx hemm effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' bortezomib abbażi ta' dejta minn 17-il-pazjent.

Studju ta' interazzjoni bejn il-mediċini li jistima l-effett ta' rifampicin, induttur qawwi ta' CYP3A4, fuq il-farmakokinetiċi ta' bortezomib (injettat ġol-vina), wera tnaqqis medju ta' 45% fl-AUC ta' bortezomib ibbażat minn dejta minn 6 pazjenti. Għalhekk, l-użu ta' bortezomib fl-istess hin ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż., rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital u St. John's Wort) mhuwiex rakkomandat, peress li l-effikaċja tista' tkun imnaqqa.

Fl-istess studju dwar interazzjoni bejn il-mediċini fuq stima tal-effett ta' dexamethasone, induttur aktar dgħajjed ta' CYP3A4, fuq il-farmakokinetiċi ta' bortezomib (injettat ġol-vina), ma kienx hemm effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' bortezomib abbażi ta' dejta minn 7 pazjenti.

Studju dwar interazzjoni bejn mediċini li evalwa l-effett ta' melphalan-prednisone fuq il-farmakokinetiċi ta' bortezomib (injettat ġol-vina) wera zieda medja fl-AUC ta' 17 % abbażi ta' dejta minn 21 pazjent. Dan mhuwiex ikkunsidrat klinikament rilevanti.

Waqt studji kliniċi, ġew irrappurtati ipoglicemija u iperglicemija b'mod komuni u mhux komuni f'pazjenti diabetiċi li kienu qed jirċievu ipoglicemiċi orali. Pazjenti li qed jieħdu sustanzi orali għal kontra d-dijabete u li qed jingħataw it-trattament b'bortezomib għandhom bżonn monitoraġġ bir-reqqa tal-livell tal-glukosju fid-dem, u bdil fid-doża tal-mediċina għal kontra d-dijabete.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Minhabba l-potenzjal ġenotossiku ta' borteomib (ara sezzjoni 5.3), in-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw miżuri ta' kontraċettiv effettiv u jevitaw li joħorġu tqal waqt li jkunu qed jiġu ttrattati b'Borteomib Accord u għal 8 xhur wara t-tlestija tat-trattament. Il-pazjenti rġiel għandhom jużaw miżuri ta' kontraċettiv effettiv u jingħataw parir biex ma jkollhomx tarbija waqt li jkunu qed jirċievu Borteomib Accord u għal 5 xhur wara t-tlestija tat-trattament (ara sezzjoni 5.3).

Tqala

Ma hemm l-ebda tagħrif kliniku disponibbli dwar borteomib fir-rigward ta' esponimentwaqt it-tqala. Il-potenzjal teratoġeniku ta' borteomib għadu ma ġiex studjat għal kollox.

Fi studji mhux kliniċi, borteomib ma kellux effetti fuq l-iżvilupp tal-embriju/fetu fil-firien u l-fniek bl-ogħla dożi li setgħu jiġu ttollerati mill-ommijiet. Ma sarux studji fl-animali dwar l-effetti ta' borteomib fuq il-ħlas u l-iżvilupp wara l-ħlas (ara sezzjoni 5.3). Borteomib m'għandux jingħata waqt it-tqala ħlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b'berteomib minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

Jekk borteomib jintuża waqt it-tqala, jew jekk il-pazjenta toħroġ tqila meta tkun qed tingħata l-prodott mediċinali, il-pazjenta għandha tiġi infurmata dwar il-potenzjal ta' ħsara għall-fetu.

Thalidomide huwa sustanza teratoġenika attiva umana magħrufa li jikkaguna difetti severi li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja. Thalidomide huwa kontraindikata fit-tqala u f'nisa li jista' jkollhom it-tfal għajr meta l-kundizzjonijiet tal-programm ta' prevenzjoni ta' tqala ta' thalidomide jkunu sodisfatti. Pazjenti li jieħdu borteomib flimkien ma' thalidomide għandhom jaderixxi għall-programm ta' prevenzjoni ta' tqala ta' thalidomide. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' thalidomide għal aktar informazzjoni.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk borteomib jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi serji fit-trabi li jitreddgħu, it-treddiġh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'berteomib.

Fertilità

Ma sarux studji dwar il-fertilità b'berteomib (ara sezzjoni 5.3). Minhabba l-potenzjal ġenotossiku ta' borteomib (ara sezzjoni 5.3), il-pazjenti rġiel għandhom ifittxu parir dwar il-konservazzjoni tal-isperma u n-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom ifittxu konsultazzjoni dwar il-krijopreżervazzjoni tal-oociti qabel il-bidu tat-trattament.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Borteomib għandu effett moderat fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Borteomib jista' jkun assoċjat b'mod komuni ħafna ma' għeja, b'mod komuni ma' sturdament, b'mod mhux komuni ma' telf mis-sensi, u b'mod komuni ma' ipotensjoni ortostatika/tal-qagħda jew vista mċajpra. Għalhekk, il-pazjenti għandhom joqogħdu attenti meta jsuqu jew ihaddmu l-magni u għandu jingħatalhom parir biex ma jsuqux u ma jhaddmex magni jekk ikollhom dawn is-sintomi (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Reazzjonijiet avversi serji rrapportati b'mod mhux komuni waqt trattament b'berteomib jinkludu insuffiċjenza tal-qalb, sindromu ta' lisi tat-tumur, pressjoni għolja fil-pulmun, sindromu ta' enċefalopatija reversibbli fuq in-naħa ta' wara, disturbi pulmonari akuti diffużi u infiltrattivi, u b'mod rari newropatija awtonomika.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni waqt trattament b'berteomib huma nawsja, dijarea, stitikezza, rimettar, għeja, deni, tromboċitopenija, anemija, newtropenija, newropatija

periferali (inkluz tas-sensi), uġigh ta' ras, parestesija, nuqqas ta' aptit, qtugħ ta' nifs, raxx, herpes zoster u mijalgja.

Lista f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

Majeloma multipla

L-effetti mhux mixtieqa f' Tabella 7 tqiesu mill-investigaturi li kienu possibbilment jew probabbilment ikkawżati minn bortezomib. Dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu bażati fuq tagħrif integrat ta' 5,476 pazjent li minnhom 3,996 pazjent kienu trattati b' bortezomib b' 1.3 mg/m² u inkluzi f' Tabella 7. B'kollox, bortezomib ġie mgħoti lil 3,974 pazjent għal trattament ta' majeloma multipla.

Ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla hawn taht skont il-kategorija tas-sistema tal-organi u l-grupp ta' frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti b'dan il-mod: Komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza. L-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel. Tabella 7 kienet iġġenerata bl-użu tal-MedDRA Verżjoni 14.1. Reazzjonijiet avversi ta' wara t-tqeghid fis-suq li ma dehrux fi studji kliniċi ġew inkluzi wkoll.

Tabella 7: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti b' majeloma multipla trattati b' bortezomib fi studji kliniċi, u r-reazzjonijiet avversi kollha ta' wara t-tqeghid fis-suq irrISPettivament mill-indikazzjoni[#]

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Inċidenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni	Herpes zoster (anke mifruġ u oftalmiku), Pnewmonja*, Herpes simplex*, Infezzjoni fungali*
	Mhux komuni	Infezzjoni*, Infezzjonijiet batteriċi*, Infezzjonijiet virali*, Sepsis (li jinkludi wkoll xokk settiku)*, Bronkopnewmonja, Infezzjoni tal-virus ta' Herpes*, Meningoenċefalite herpetika [#] , Bakteremja (anke ta' staphylococcus), Hordeolum, Influenza, Ċellulite, Infezzjoni marbut mal-apparat, Infezzjoni tal-ġilda*, Infezzjoni tal-widna*, Infezzjoni ta' Staphylococcus *, Infezzjoni tas-sniien*
	Rari	Meningite (anke batterika), Infezzjoni tal-virus Epstein-Barr, Herpes ġenitali, Tonsillite, Mastojdite, Sindromu ta' għeja wara l-virus
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)	Rari	Neoplażmi malinni, Lewkemja plażmaċitika, Karċinoma taċ-ċellula renali, Piż, Fungojdi mikosi, Neoplażma beninni*
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni Ħafna	Tromboċitopenija*, Newtrogenija*, Anemija*
	Komuni	Lewkopenija*, Limfopenija*
	Mhux Komuni	Panċitopenija*, Newtrogenija bid-deni, Koagulopatija*, Lewkoċitosi*, Limfodenopatija, Anemija emolitika [#]
	Rari	Koagulazzjoni intravaskulari mifruġa, Tromboċitosi*, Sindromu ta' Iperviskosità, Disturb fil-plejtlits NOS, Mikroangiopatija trombotika (inkl purpura tromboċitopenika) [#] , Disturb tad-demem NOS, Dijatesi emorraġika, Infiltazzjoni limfoċitika
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux Komuni	Anġioedema [#] , Sensittività eċċessiva*
	Rari	Xokk anafilattiku, Amiloidosi, Reazzjoni ta' Tip III permezz tal-kumpless immuni
Disturbi fis-sistema endokrinarja	Mhux Komuni	Sindromu ta' Cushing*, Ipertajroidiżmu*, Tniġġija mhux adattata tal-ormon antidijuretiku
	Rari	Ipotajroidiżmu
	Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni	Disidrazzjoni, Ipokalemja*, Iponatremja*, Livell ta' zokkor fid-demm abnormali*, Ipokalcemija*, Abnormalità fl-enzimi*
	Mhux komuni	Sindromu ta' lisi tat-tumur, Falliment biex tkampa*, Ipomagnesemja*, Ipofofatemija*, Iperkalemja*, Iperkalcemija*, Ipernatremja*, Aċidu Uriku abnormali*, Dijabete mellitus*, Żamma ta' fluwidu
	Rari	Ipermagnesemja*, Aċidosi, Żbilanċ fl-elettroliti*, Mifqugh bil-fluwidu, Ipokloremja*, Ipovolemja, Iperkloremja*, Iperfofatemja*, Disturb metaboliku, Nuqqas fil-komplex ta' vitamina B, Nuqqas ta' vitamina B ₁₂ , Gotta, Żieda fl-aptit, Intolleranza għal alkohol
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Disturbi u disturbanzi fl-imġieba*, Disturb tal-ansjetà*, Disturbi u disturbanzi fl-irqad*
	Mhux komuni	Disturb mentali*, Alluċinazzjoni*, Disturb psikotiku*, Konfużjoni*, Irrikwitezza
	Rari	Ħsibijiet ta' suwiċidju*, Disturb t'aggustament, Delirju, Tnaqqis fil-libido
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Newropatiji*, Newropatija sensorjali periferika, Disestesija*, Nevralġija*,
	Komuni	Newropatija motorili*, Telf ta' kuxjenza (li jinkludi sinkope), Sturdament*, Disġewsja*, Letargija, Ugigh ta' ras*,
	Mhux komuni	Rogħda, Newropatija sensomotorili periferali, Diskinesja*, Disturbi fil-bilanċ u fil-koordinazzjoni ċerebellari*, Telf ta' memorja (li jeskludi dimenzja)*, Enċefalopatija*, Sindromu enċefalopatiku reversibbli fuq wara [#] , Newrotossiċità, Disturbi pupletiči*, Newralġja post herpetika, Disturb fid-diskors*, Sindromu ta' irrikwitezza fir-riglejn, Emigranja, Xjatika, Disturb fl-attenzjoni, Abnormalità fir-riflessi*, Parosmija
	Rari	Emorraġija ċerebrali, Emorraġija intrakranjali (li jinkludi s-sottoarachnojd)*, Edema tal-moħħ, Attakk iskemiku għaddien, Koma, Żbilanċ fis-sistema awtonomika nervuża, Newropatija awtonomika, Puplesija kranjali*, Paralisi*, Paresi*, Presinkope, Sindromu tal-istemma tal-moħħ, Disturb ċerebrovaskulari, Ġerha fl-għerq tan-nerv, Iperattività psikomotorili, Kompreszjoni fil-korda dorsali, Disturb fl-għarfien NOS, Disfunzjoni motorili, Disturb fis-sistema nervuża NOS, Radikulite, Tleghib, Ipotonja, Sindrom ta' Guillain-Barre [#] , Polinewropatija li tikkawża telfien tal- <i>myelin</i> [#]
Disturbi fl-għajnejn	Komuni	Nefha fl-għajnejn*, Vista mhix normali*, Kongunktivite*
	Mhux Komuni	Emorraġija fl-għajnejn*, Infezzjoni fil-kappell tal-għajn*, Keleżjon [#] , Blefarite [#] , Infjammazzjoni fl-għajnejn*, Diplopja, Għajnejn xotti*, Irritazzjoni fl-għajnejn*, Ugigh fl-għajnejn, Dmugħ miżjud, Tnixxija mill-għajn
	Rari	Ġerha korneali*, Eksoftalmos, Retinite, Skotoma, Disturb tal-għajn (li jinkludi l-kappell tal-għajn) NOS, Dakrijoadenite miksuba, Fotofobija, Fotopsja, Newropatija ottika [#] , Gradi differenti ta' indeboliment viżwali (sa anke jista' jagħma persuna*),
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Komuni	Vertiġini*
	Mhux Komuni	Disakusi (li jinkludi tinnite)*, Is-smiġħ imxekkel (sa anke truxija), Dwejjjaq fil-widnejn*
	Rari	Emorraġija fil-widnejn, Newronite vestibulari, Disturb fil-widnejn NOS

Disturbi fil-qalb	Mhux Komuni	Tamponad kardijaku [#] , Arrest kardjo-polmonari*, Fibrilazzjoni kardijaka (anke atriali), Insuffiċjenza kardijaku (li jinkludi l-ventrikulu tax-xellug u l-lemin)*, Arritmija*, Takikardja*, Palpitazzjonijiet, Angina pectoris, Perikardite (li jinkludi effużjoni perikardjali)*, Kardjomijopatija*, Disfunzjoni ventrikulari*, Bradikardja
	Rari	Petpita atrijali, Infart mijokardjali*, Imblokk atrioventrikulari*, Disturb kardjovaskulari (li jinkludi xokk kardjoġeniku), Torsade de pointes, Angina mhux stabbli, Disturbi tal-valv kardijaku*, Insuffiċjenza tal-arterja koronarja, Arrest tas-sinus
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni baxxa*, Pressjoni baxxa skont il-pożizzjoni, Pressjoni għolja*
	Mhux komuni	Aċċident ċerebrovaskulari [#] , Trombożi profonda tal-vini*, Emorraġija*, Tromboflebite (anke superficjali), Kollass ċirkulatorju (li jinkludi xokk ipovolemiku), Flebite, Fwawar, Ematoma (li jinkludi perirenal)*, Ċirkolazzjoni periferali batuta*, Vaskulite, Iperemija (li tinkludi okulari)
	Rari	Emboliżmu periferali, Limfoedema, Musfarija, Eritromelalgja, Twessigh ta' važi tad-demem, Tibdil fil-kulur tal-vini, Insuffiċjenza fil-vini
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni	Dispnea*, Epistassi, Infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq/taht*, Sogħla*
	Mhux komuni	Emboliżmu pulmonarju, Effużjoni plewrali, Edema pulmonari (li tista' tkun akuta), Bronkospazmu, Emorraġija alveolari pulmonari [#] , Mard pulmonary kroniku u ostruttiv (COPD)*, Ipoksemija*, Kongestjoni fil-passaġġ respiratorju*, Ipoksja, Plewrisi*, Sulluzzu, Rinorea, Disfonja, Tharhir
	Rari	Falliment respiratorju, Sindromu ta' distress respiratorju akut, Apnea, Pneumotoraks, Atelektasi, Pressjoni għolja fl-arterji pulmonari, Emoptisi, Iperventilazzjoni, Ortopnea, Pneumonite, Alkalosi respiratorja, Takipnea, Fibrosi pulmonari, Disturb bronkjali*, Ipokapnija*, Mard tal-pulmun interstizzjali, Infiltrazzjoni tal-pulmun, Griżmejn issikkati, Griżmejn xotti, Aktar tnixxija fil-passaġġ tal-arja, Irritazzjoni tal-griżmejn, Sindromu tas-sogħla tal-passaġġ ta' fuq
Disturbi gastrointestinali	Komuni hafna	Sintomi ta' dardir u rimettar*, Dijarea*, Stitikezza
	Komuni	Emorraġija gastrointestinali (anke tal-mukosa)*, Dispepsja, Stomatite*, Distensjoni addominali, Uġigh orofaringeali*, Uġigh ta' żaqq (li jinkludi uġigh gastrointestinali u tal-milsa)*, Disturb orali*, Gass
	Mhux komuni	Pankreatite (anke kronika)*, Ematemesi, Nefha tax-xofftejn*, Sadd gastrointestinali (li jinkludi l-imblukkar intestinali żgħir, l-ileju)*, Dwejjaq addominali, Postumetti*, Enterite*, Gastrite*, Emorraġija ġengivali, Mard ta' refluks gastroesofageali*, Kolite (li jinkludi clostridium difficile)*, Kolite iskemika [#] , Infjammazzjoni gastrointestinali*, Disfagja, Sindromu ta' imsaren irritabbli, Disturb gastrointestinali NOS, Ilsien miksi, Disturb tal-motilità gastrointestinali*, Disturb tal-glandola tas-saliva*

	Rari	Pankreatite akuta, Peritonite*, Edema tal-ilsien*, Axxite, Kajlite, Esofagite, Kejlite, Inkontinenza tal-ippurgar, Atonija fl-isfinkter anali, Fekaloma*, Ulċerazzjoni u perforazzjoni gastrointestinali*, Ipertrofija ġengivali, Megakolon, Tnixxija rektali, Infafet Orofaringeali*, Uġigh fix-xofftejn, Perjodontite, Fissura anali, Bidla fid-drawwa ta' meta tipporga, Proktalġja, Ippurgar mhux normali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Abnormalità fil-enzimi tal-fwied*
	Mhux Komuni	Tossicità fil-fwied (anke disturb fil-fwied), Epatite*, Kolestasi
	Rari	Falliment epatiku, Epatomegalija, Sindromu ta' Budd-Chiari, Epatite minhabba ċ-Ċitomeaglovirus, Emorraġija epatika, Kolelitijasi
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni	Raxx*, Hakk*, Eritema, Ġilda xotta
	Mhux komuni	Eritema multiforme, Urtikarja, Dermatosi newtrofilika akuta bid-deni, Infafet tossiċi fuq il-ġilda, Nekrosi epidermali tossika [#] , Sindromu ta' Stevens-Johnson [#] , Dermatitis*, Disturb fix-xagħar*, Petekije, Eċċimosi, Ġerħa fuq il-ġilda, Purpura, Għoqda fil-ġilda*, Psorijasi, Iperidrosi, Għorieq bil-lejl, Ulċera dekubitè [#] , Akne*, Infafet, Disturb fil-pigmentazzjoni*
	Rari	Reazzjoni tal-ġilda, Infiltrazzjoni limfoċitika ta' Jessner, Sindromu ta' eritrosistesi ta' Palmar-Plantar, Emorraġija taht il-ġilda, Livedo reticularis, Ebusija tal-ġilda, Papule, Reazzjoni ta' fotosensittività, Seborrea, Għaraq kiesaħ, Disturb tal-ġilda NOS, Eritrosi, Ulċera tal-ġilda, Disturbi tad-dwiefer
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Uġigh muskuloskelettriku*
	Komuni	Spazmi muskolari*, Uġigh fl-estrematajiet, Dgħufija muskolari
	Mhux komuni	Kontrazzjoni muskolari, Nefħa fil-ġogi, Artrite*, Ebusija tal-ġogi, Mijopatiya*, Sensazzjoni ta' toqol
	Rari	Rabdomijolisi, Sindromu tal-ġog temporomandibulari, Fistula, Effużjoni tal-ġog, Uġigh fix-xedaq, Disturb tal-għadam, Infezzjonijiet u infjammazzjonijiet muskuloskelettriċi u tat-tessut konnettiv*, Ċista sinovjali
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	Komuni	Indeboliment tal-kliwi*
	Mhux komuni	Falliment akut tal-kliwi, Falliment kroniku tal-kliwi*, Infezzjoni fil-passaġġ awrinarju*, Sinjali u sintomi tal-passaġġ awrinarju*, Ematurja*, Żamma awrinarja, Disturb ta' mikturizzjoni*, Proteinurja, Azotemija, Oligurja*, Pollakisurja
	Rari	Irritazzjoni fil-bużżeġa tal-awrina,
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni	Emorraġija vaġinali, Uġigh fil-parti ġenitali*, Impotenza
	Rari	Disturb testikolari*, Prostatite, Disturb fis-sider tal-mara, Tenerezza epididimali, Epididimite, Uġigh fil-ġenb, Ulċerazzjoni vulvali
Disturbi kongenitali, familjali u ġenetiċi	Rari	Aplasja, Malformazzjoni gastrointestinali, Iktijosi,
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni Ħafna	Deni*, Għeja, Astenja
	Komuni	Edema (anke periferali), Sirdat, Uġigh*, Thossok ma tiflaħx*

	Mhux Komuni	Deterjorament ġenerali tas-saħħa fiżika*, Edema tal-wiċċ*, Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni*, Disturb mukosali*, Uġiġħ fis-sider, Disturb fil-pass, Thoss il-ksieħ, Ekstravażazzjoni*, Komplikazzjoni marbuta mal-katiter*, Bidla fl-ġhatx*, Dwejjaq fis-sider, Thoss bidla fit-temperatura tal-ġisem*, Uġiġħ fis-sit tal-injezzjoni*
	Rari	Mewt (anke f'daqqa), Falliment ta' diversi organi, Emorraġija fis-sit tal-injezzjoni*, Ftuq*, Flebite fis-sit tal-injezzjoni*, Fejqan indebolit, Infjammazzjoni*, Flebite fis-sit ta' injezzjoni, Tenerezza, Ulċera, Irritabilità, Uġiġħ tas-sider mhux tal-qalb, Uġiġħ fis-sit tal-katiter, Sensazzjoni ta' korp barrani
Investigazzjonijiet	Komuni	Tnaqqis fil-piż
	Mhux komuni	Iperbilirubinemija*, Valuri abnormali tal-analiżi ta' proteini*, Żieda fil-piż, Valuri abnormali tat-testijiet tad-demem*, Żieda fil-proteina li tirreagixxi ma' C
	Rari	Gassijiet fid-demem abnormali*, Abnormalità fl-elettrokardjogramma (li jinkludi żieda fit-titwil ta' QT)*, Proporzjon Internazzjonali normalizzat abnormali*, Tnaqqis fil-pH tal-istonku, Aggregazzjoni ta' plejtlits oġġla, Żieda f'Troponin I, Identifikazzjoni u seroloġija tal-vajrus*, Valuri tal-analiżi tal-awrina abnormali*
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Mhux Komuni	Waqgħa, Kontużjoni
	Rari	Reazzjoni ta' transfużjoni, Ksur*, Rogħda*, Ġrieħi fil-wiċċ, Ġrieħi fil-ġogi, Ħruq, Laċerazzjoni, Uġiġħ proċedurali, Ġrieħi minhabba r-radjażzjoni*
Proċeduri kirurġiċi u mediċi	Rari	Attivazzjoni ta' makrofagi

NOS = mhux speċifikat mod ieħor (not otherwise specified)

* Aggruppament ta' aktar minn terminu wieħed ta' MedDRA huwa preferut

Reazzjoni avversa ta' wara t-tqegħid fis-suq irrispettivament mill-indikazzjoni

Limfoma taċ-ċellula mantle (MCL)

Il-profil ta' sigurtà ta' borteomib f'240 pazjent b'MCL ittrattati b'borteomib Accord bid-doża ta' 1.3 mg/m² flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (BzR-CAP), versus 242 pazjent ittrattati b'rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, u prednisone [R-CHOP] kien relattivament konsistenti ma' dak osservat f'pazjenti b'majeloma multipla bid-differenzi prinċipali deskritti taħt. Reazzjonijiet avversi addizzjonali għall-mediċina li kienu identifikati u assoċjati mal-użu tat-terapija ta' kombinazzjoni (BzR-CAP) kienu infezzjoni bl-epatite B (< 1%) u iskemija mijokardijaka (1.3%). L-inċidenzi simili ta' dawn il-każijiet fiż-żewġ ferġat ta' trattament, indikaw li dawn ir-reazzjonijiet avversi għall-mediċina ma jistgħux ikunu attribwiti biss għal borteomib. Differenzi li setgħu jiġu nnutati fil-popolazzjoni ta' pazjenti b'MCL meta mqabbla ma' pazjenti fl-istudji ta' majeloma multipla kienu inċidenza ta' ≥ 5% oġġla fir-reazzjonijiet ematoloġiċi avversi (newtopenija, tromboċitopenija, lewkopenija, anemija, limfopenija), newropatija tas-sensazzjoni periferali, pressjoni għolja, deni, pulmonite, stomatite u disturbi fix-xagħar. Ir-reazzjonijiet avversi għall-mediċina identifikati bħala daww b'inċidenza ta' ≥ 1%, b'inċidenza tixxieba jew b'inċidenza oġġla fil-fergħa ta' BzR-CAP u li tal-anqas kien hemm il-possibbiltà jew probabbiltà li dawn kienu kkawżati mill-komponenti tal-fergħa ta' BzR-CAP, huma elenkati fit-Tabella 8 taħt. Inkluzi wkoll huma reazzjonijiet avversi għall-mediċina identifikati fil-fergħa ta' BzR-CAP li kienu meqjusa mill-investigaturi li tal-anqas kien hemm il-possibbiltà jew probabbiltà li dawn kienu kkawżati minn borteomib abbażi ta' dejta storika fl-istudji ta' majeloma multipla.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati taħt skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-grupp ta' frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: Komuni (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000); rari ħafna (< 1/10,000), mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-dejta disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux

mixtieqa huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mniżżla l-ewwel. Tabella 8 ġiet iġġenerata bl-użu tal-Verżjoni 16 ta' MedDRA.

Tabella 8: Reazzjonijiet avversi f'pazienti b'limfoma taċ-ċellula mantle ttrattati b'BzR-CAP fi studju kliniku

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Inċidenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni ħafna	Pulmonite*
	Komuni	Sepsi (inkluż xokk settiku)*, Herpes zoster (inkluż mifruż u tal-ghajn), Infezzjoni bil-virus tal-herpes*, Infezzjonijiet bil-batterji*, Infezzjoni fil-passaġġ tan-naħa ta' fuq/ta' taht tan-nifs*, Infezzjoni bil-fungu*, Herpes simplex*
	Mhux komuni	Epatite B, Infezzjoni*, Bronkopnewmonja
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Tromboċitopenija*, Newtrogenija bid-deni, Newtrogenija*, Lewkopenija*, Anemija*, Limfopenija*
	Mhux komuni	Panċitopenija*
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni	Sensittività eċċessiva*
	Mhux komuni	Reazzjoni anafilattika
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit
	Komuni	Ipokalimja*, Livell mhux normali ta' glukows fid-demem*, Iponatrimja*, Dijabete mellitus*, Żamma ta' fluwidu
	Mhux komuni	Sindrome ta' diżintegrazzjoni tat-tumur
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Disturbi u disturbanzi fl-irqad*
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Newropatija tas-sensazzjoni periferali, Disestesija*, Nevralġija*
	Komuni	Newropatiji*, Newropatija motorja*, Telf ta' koxjenza (inkluż sinkope), Enċefalopatija*, Newropatija sensomotorja periferali, Sturdament*, Disġewżja*, Newropatija awtonomika
	Mhux komuni	Żbilanċ fis-sistema awtonomika nervuża
Disturbi fl-ġhajnejn	Komuni	Vista mhux normali*
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Komuni	Disakusi (inkluż tinnitus)*
	Mhux komuni	Vertiġini*, Indeboliment fis-smiġh (sa anke truxija)
Disturbi fil-qalb	Komuni	Fibrillazzjoni kardijaka (inkluż tal-atrju), Arritmija*, Insuffiċjenza kardijaka (inkluż ventrikulari tax-xellug u tal-lemm)*, Iskemija mijokardijaka, Funzjoni hażina tal-ventrikulu*
	Mhux komuni	Disturb kardjovaskulari (inkluż xokk kardjoġeniku)
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni għolja*, Pressjoni baxxa*, Pressjoni baxxa ortostatika
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni	Dispnea*, Sogħla*, Sulluzzu
	Mhux komuni	Sindrome ta' għeja respiratorja akuta, Emboliżmu fil-pulmuni, Pnewmonite, Pressjoni għolja fil-pulmun, Edima fil-pulmun (inkluż akuta)
Disturbi gastrointestinali	Komuni ħafna	Sintomi ta' nawsja u rimettar*, Dijarea*, Stomatite*, Stitikezza
	Komuni	Emorraġija gastrointestinali (inkluż mill-mukuża)*, Nefha fl-addome, Dispepsja, Uġiġh orofaringali*, Gastrite*, Ulċeri fil-ħalq*, Skumdità fl-addome, Disfaġja, Infjammazzjoni gastrointestinali*, Uġiġh fl-addome (inkluż uġiġh gastrointestinali u tal-milsa)*, Disturb orali*
	Mhux komuni	Kolite (inkluż clostridium difficile)*
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Tossiċità fil-fwied (inkluż disturb fil-fwied)
	Mhux komuni	Insuffiċjenza tal-fwied
	Komuni ħafna	Disturb fix-xagħar*

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni	Prurite*, Dermatite*, Raxx*
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni	Spazmi fil-muskoli*, Uġiġh muskoluskelettriku*, Uġiġh fl-idejn jew is-saqajn
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina*
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Deni*, Gheja, Astenja
Investigazzjonijiet	Komuni	Edima (inkluż periferali), Tkexkix ta' bard, Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni*, Telqa tal-ġisem mingħajr sinjali ta' mard*
	Komuni	Iperbilirubinemija*, Analizi tal-proteini tagħti riżultat mhux normali*, Tnaqqis fil-piż, Żieda fil-piż

* Ġabra flimkien ta' iktar minn terminu wieħed ippreferut ta' MedDRA.

Deskrizzjoni ta' każijiet avversi magħżula

Riattivazzjoni tal-virus tal-Herpes zoster

Majeloma multipla

Profilassi antivirali ngħatat lil 26 % tal-pazjenti fil-parti tal-istudju dwar Bz+M+P. L-inċidenza ta' herpes zoster fost pazjenti fil-grupp tat-trattament b'Bz+M+P kienet ta' 17 % għal pazjenti li ma ngħatawx profilassi antivirali meta mqabbel ma' 3 % għal pazjenti li ngħataw profilassi antivirali.

Limfoma taċ-ċellula mantle

Profilassi antivirali ngħatat lill-137 minn 240 pazjent (57%) fil-fergħa ta' BzR-CAP. L-inċidenza ta' herpes zoster fost pazjenti fil-fergħa ta' BzR-CAP kienet 10.7% għall-pazjenti li ma ngħatawx profilassi antivirali meta mqabbel ma' 3.6% għall-pazjenti li ngħataw profilassi antivirali (ara sezzjoni 4.4).

Riattivazzjoni tal-virus tal-Epatite B u infezzjoni bil-Virus tal-Epatite B (HBV - Hepatitis B Virus)

Limfoma taċ-ċellula mantle

Infezzjoni b'HBV b'riżultati fatali seħħet f'0.8% (n=2) tal-pazjenti fil-grupp li ma kienx ittrattat b'bortezomib (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, u prednisone; R-CHOP) u f'0.4% (n=1) tal-pazjenti li rċew bortezomib flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (BzR-CAP). L-inċidenza totali ta' infezzjonijiet bl-epatite B kienet tixxiebah f'pazjenti ttrattati b'BzR-CAP jew b'R-CHOP (0.8% vs 1.2% rispettivament).

Newropatija periferali fi programmi ta' trattament ta' kombinazzjoni

Majeloma multipla

Fi studji li fihom bortezomib ngħata bħala trattament ta' induzzjoni f'kombinazzjoni ma' dexamethasone (studju IFM-2005-01), u dexamethasone-thalidomide (studju MMY-3010), l-inċidenza ta' newropatija periferali fil-programmi ta' trattament ikkombinat qed jiġu pprezentati fit-tabella t'hawn isfel:

Tabella 9: L-inċidenza ta' newropatija periferali (PN- peripheral neuropathy) waqt it-trattament ta' induzzjoni skont it-tossicità u l-waqfien tat-trattament minhabba newropatija periferali

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BzDx (N=239)	TDx (N=126)	BzTDx (N=130)
Inċidenza ta' PN (%)				
PN Gradi kollha	3	15	12	45
≥ PN Grad 2	1	10	2	31
≥ PN Grad 3	< 1	5	0	5
Waqfien minhabba PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx=vincristine, doxorubicin, dexamethasone; BzDx= bortezomib, dexamethasone; TDx=thalidomide, dexamethasone; BzTDx= bortezomib, thalidomide, dexamethasone; PN= newropatija periferali
 Nota: Newropatija periferali kienet tinkludi t-termini ppreferuti: newropatija periferali, newropatija motorea periferali, newropatija sensorjali periferali, u polinewropatija. .

Limfoma taċ-ċellula mantle

Fl-istudju LYM-3002 fejn bortezomib ingħata flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (R-CAP), l-inċidenza ta' newropatija periferali fl-iskedi ta' għoti ta' kombinazzjoni ta' medicini, hija pprezentata fit-tabella taħt:

Tabella 10: Inċidenza ta' newropatija periferali fl-istudju LYM-3002 skont it-tossicità u l-waqfien tat-trattament minhabba newropatija periferali

	BzR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Inċidenza ta' PN (%)		
Il-grad kollha ta' PN	30	29
PN ≥ Grad 2	18	9
PN ≥ Grad 3	8	4
Waqfien tal-medicina minhabba PN (%)	2	< 1

BzR-CAP=bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone; R-CHOP= rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, u prednisone; PN=newropatija periferali
 Newropatija periferali kienet tinkludi t-termini ppreferuti: newropatija tas-sensazzjoni periferali, newropatija periferali, newropatija motorja periferali, u newropatija sensimotorja periferali

Pazjenti anzjani b'MCL

42.9% u 10.4% tal-pazjenti fil-fergħa ta' BzR-CAP kienu fil-firxa ta' età bejn 65-74 sena u ≥ 75 sena, rispettivament. Għalkemm f'pazjenti li kellhom ≥ 75 sena, kemm BzR-CAP kif ukoll R-CHOP kienu ttollerati anqas, ir-rata ta' reazzjonijiet avversi serji fil-gruppi ta' BzR-CAP kienet 68%, meta mqabbla ma' 42% fil-grupp ta' R-CHOP.

Differenzi notevoli dwar il-profil ta' sigurtà ta' bortezomib meta jingħata taħt il-ġilda kontra ta' meta ngħata ġol-vina bħala sustanza wahedha

Fl-istudju ta' Fażi III, pazjenti li ħadu bortezomib taħt il-ġilda meta paragonati ma' daww li ħaduh ġol-vina kellhom inċidenza globali ta' 13% inqas ta' reazzjonijiet avversi emergenti li kienu ta' grad 3 jew ogħla fit-tossicità, u inċidenza inqas ta' 5% ta' waqfien b'bortezomib. L-inċidenza globali ta' dijarea, ugiġh gastrointestinali u ta' żaqq, kondizzjonijiet asteniċi, infezzjonijiet marbuta mal-passaġġ respiratorju u newropatiji periferali kienu 12%-15% inqas fil-grupp li ngħata taħt il-ġilda milli fil-grupp ta' ġol-vina. Barra minn hekk, l-inċidenza ta' newropatiji periferali ta' grupp 3 jew ogħla kien 10 % inqas, u r-rata ta' waqfien minhabba newropatiji periferali kien ta' 8 % inqas għall-grupp ta' taħt il-ġilda meta mqabbel mal-grupp ġol-vina.

Sitta fil-mija ta' pazjenti kienu rapportati li kellhom reazzjoni avversa lokali għall-għoti taħt il-ġilda, prinċipalment ħmura. Il-każijiet irrisolvew f'medjan ta' 6 ijiem, b'modifikazzjoni meħtieġa f'xi pazjenti. Żewġ (1%) pazjenti biss kienu rapportati li kellhom reazzjonijiet severi. Dawn ir-reazzjonijiet lokali severi kienu każ wiehed ta' ħakk u iehor ta' ħmura.

L-inċidenza ta' mewt mat-trattament seħħ f'5 % tal-individwi fil-grupp li ngħata trattament taħt il-ġilda u 7 % tal-individwi li ngħata trattament ġol-vina. Mewt minn "Mard progressiv" kien ta' 18 % fil-grupp ta' taħt il-ġilda u 9 % fil-grupp ġol-vina.

Trattament mill-ġdid ta' pazjenti b'majeloma multipla rkaduta

Fi studju li fih trattamenti konsekuttivi b'bortezomib ngħataw lil 130 pazjent b'majeloma multipla li rkadiet, li qabel kellhom tal-anqas rispons parzjali bi programm ta' trattament li kien fih bortezomib, l-aktar reazzjonijiet avversi ta' kull grad li seħħew f'tal-anqas 25% tal-poazjenti kienu tromboċitopenija (55 %), newropatija (40 %), anemija (37 %), dijarea (35 %) u stitikezza (28 %). Newropatija periferali ta' kull grad u newropatija periferali ta' grad ≥ 3 kienu osservati f'40 % u 8.5 % tal-pazjenti, rispettivament.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jigu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

Fil-pazjenti, doża eċċessiva iktar minn darbtejn mid-doża rrakkomandata għet marbuta ma' episodju akut ta' ipotensjoni sintomatika u tromboċitopenija b'riżultati fatali. Għal studji prekliniċi kardjovaskulari ta' sigurtà farmakoloġika, ara sezzjoni 5.3.

M'hemmx antidotu speċifiku għal doża eċċessiva ta' bortezomib. Jekk tittiehed doża eċċessiva, is-sinjali vitali tal-pazjent għandhom ikunu mmonitorati u għandu jingħata t-trattament xieraq biex tinżamm il-pressjoni tad-dem (bħal fluwidi, pressors u/jew sustanzi inotropiċi) u t-temperatura tal-gisem (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, sustanzi antineoplastiċi oħra, Kodiċi ATC: L01XG01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Bortezomib huwa inibitur tal-proteasome. Huwa msawwar apposta biex jinibixxi l-attività li tixbah dik ta' chymotrypsin minn 26S proteasome f'ċelluli mammiferi. 26S proteasome hija proteina komposta kbira li tiddegrada proteini ubikwitinati. Il-passaġġ ta' proteasome ubikwitinat għandu sehem essenzjali biex jirregola l-ipproċessar ta' proteini speċifiċi, u b'dan il-mod tinżamm l-omeostazi fiċ-ċelluli. L-inibizzjoni tal-26S proteasome iżomm milli sseħħ din il-proteolizi u taffettwa l-kaskati ta' senjalazzjonijiet multipli fiċ-ċellula, li fl-aħħar mill-aħħar iwassal għall-mewt taċ-ċellula tal-kanċer.

Bortezomib huwa selettiv ħafna għall-proteasome. F'konċentrazzjonijiet ta' 10 μ M, bortezomib ma jinibixxi l-ebda wieħed minn varjetà wiesgħa ta' riċetturi u proteasi ttestjati u huwa iktar minn 1,500 darba iktar selettiv għall-proteasome milli għall-eżozima li jkun imiss. Il-kinetiċi tal-inibizzjoni tal-proteasome ġew evalwati *in vitro*, u bortezomib intwera li jiddissoċja mill-proteasome b' $t_{1/2}$ ta' 20 minuta, u b'hekk wera li l-inibizzjoni tal-proteasome minn bortezomib hija reversibbli.

L-inibizzjoni tal-proteasome permezz ta' bortezomib jaffettwa ċ-ċelluli tal-kanċer b'diversi modi, inkluż, imma mhux limitat, għall-bdil tal-proteini regolatorji, li jikkontrollaw iċ-ċiklu tal-progressjoni taċ-ċellula u l-attivazzjoni tal-fattur nukleari kappa B (NF- κ B). L-inibizzjoni tal-proteasome jwassal għall-waqfien taċ-ċiklu taċ-ċellula u għall-apoptozi. NF- κ B huwa fattur ta' traskrizzjoni li l-attivazzjoni tiegħu hemm bżonnha għal ħafna aspetti tal-ġenesi tat-tumur, inkluż l-iżvilupp u l-ġajxien taċ-ċellula, l-aġjoġenesi, interazzjonijiet bejn iċ-ċelluli u l-metastasi. Fil-majeloma, bortezomib jaffettwa l-ħila taċ-ċelluli tal-majeloma li jinteraġixxu mal-mikroambjent tal-mudullun.

Esperimenti wrew li bortezomib huwa ċitotossiku għal varjetà ta' tipi ta' ċelluli tal-kanċer, u li ċ-ċelluli tal-kanċer huma iktar sensittivi għall-effetti pro-apoptiċi tal-inibizzjoni ta' proteasome milli ċelluli normali. Bortezomib inaqqas it-tkabbir tat-tumur *in vivo* f'ħafna mudelli tumorali prekliniċi, inkluż il-majeloma multipla.

Dejta minn mudelli *in-vitro*, *ex-vivo* u mudelli ta' annimali b'bortezomib tissuggerixxi li huwa jżid id-divrenzjar u l-attività tal-osteoblast u jimpedixxi l-funzjoni tal-osteoklast. Dawn l-effetti ġew osservati f'pazjenti b'majeloma multipla li għandhom marda osteolitika avanzata u li huma ttrattati b'bortezomib.

Effikaċja klinika f' majeloma multipla li qatt ma kienet ittrattata qabel

Studju internazzjonali kliniku prospettiv tal-Fazi III li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (1:1), open-label, (MMY-3002-VISTA) ta' 682 pazjent kien magħmul biex jiġi dderminat jekk bortezomib (1.3 mg/m² injettat fil-vina) flimkien ma' melphalan (9 mg/m²) u prednisone (60 mg/m²) jirriżultawx f'titjib fiż-żmien ta' progressjoni (TTP) meta mqabbel ma' melphalan (9 mg/m²) u prednisone (60 mg/m²) f'pazjenti b' majeloma multipla li qatt ma kienet ittrattata qabel. It-trattament kien mogħti għal massimu ta' 9 ċikli (bejn wiehied u ieħor 54 ġimgħa) u twaqqaf qabel fejn kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. L-età medjana tal-pazjenti fl-istudju kien ta' 71 sena, 50% kienu rġiel, 88 % kienu Kawkasi u l-istat ta' punteġġ medjan ta' prestazzjoni ta' Karnofsky għall-pazjenti kien ta' 80. Il-pazjenti kellhom IgG/IgA/majeloma ta' katina hafifa f'instanzi ta' 63 %/25 %/ 8%, emoglobina medjana ta' 105 g/l, u għadd medjan ta' plejtlits ta' 221.5 x 10⁹/l. Proporzjonijiet simili ta' pazjenti kellhom tnehhija ta' kreatinina ta' ≤ 30 ml/min (3 % f' kull grupp)

Fil-hin tal-analiżi interim speċifikata minn qabel, il-punt aħħari primarju, iż-żmien għall-progressjoni ntlahaq u l-pazjenti fil-parti tal-istudju M+P saritilhom offerta għat-trattament Bz+M+P. Żmien medjan ta' *follow-up* kien ta' 16.3 xhur. L-aġġornament ta' sopravivenza finali sar permezz ta' *follow-up* li dam sejjer medjan ta' 60.1 xhur. Kien osservat benefiċċju ta' sopravivenza sinifikanti b'mod statistiku favur il-grupp ta' trattament Bz+M+P (HR=0.695; p=0.00043) minkejja terapiji sussegwenti li kienu jinkludu programmi ta' trattament ibbażati fuq bortezomib. Is-sopravivenza medjana fil-grupp ta' trattament Bz+M+P kienet 56.4 xhur ikkumparat ma' 43.1 fil-grupp ta' trattament M+P. Riżultati ta' effikaċja huma ppreżentati f'Tabella 11:

Tabella 11: Riżultati dwar l-effikaċja wara l-aġġornament finali ta' sopravivenza fl-istudju VISTA

Il-punt aħħari tal-effikaċja	Bz +M+P n=344	M+P n=338
Żmien għall-progressjoni		
Każijiet n (%)	101 (29)	152 (45)
Medjan ^a (95% CI)	20.7 xahar (17.6, 24.7)	15.0 xahar (14.1, 17.9)
Proporzjon ta' periklu ^b (95% CI)	0.54 (0.42, 0.70)	
Valur-p ^c	0.000002	
Sopravivenza mingħajr progressjoni		
Każijiet n (%)	135 (39)	190 (56)
Medjan ^a (95% CI)	18.3 xahar (16.6, 21.7)	14.0 xahar (11.1, 15.0)
Proporzjon ta' periklu ^b (95% CI)	0.61 (0.49, 0.76)	
Valur-p ^c	0.00001	
Sopravivenza totali*		
Każijiet (imwiet) n (%)	176 (51.2)	211 (62.4)
Medjan ^a (95% CI)	56.4 xahar (52.8, 60.9)	43.1 xahar (35.3, 48.3)
Proporzjon ta' periklu ^b (95% CI)	0.695 (0.567, 0.8452)	
Valur-p ^c	0.00043	
Rata ta' rispons popolazzjoni^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)
Valur-p ^d	<10 ⁻¹⁰	
Tnaqqis tal-proteina M fis-serum popolazzjoni^g n=667	n=336	n=331
≥90% n (%)	151 (45)	34 (10)

Żmien għall-ewwel rispons f'CR + PR		
Medjan	1.4 xahar	4.2 xahar
Medjan^a ta' tul ta' żmien tar-rispons		
CR ^f	24.0 xahar	12.8 xahar
CR+PR ^f	19.9 xahar	13.1 xahar
Żmien għat-trattament li jmiss		
Każijiet n (%)	224 (65.1)	260 (76.9)
Medjan ^a (95% CI)	27.0 xahar (24.7, 31.1)	19.2 xahar (17.0, 21.0)
Proporzjon ta' periklu ^b (95% CI)	0.557 (0.462, 0.671)	
Valur-p ^c	0.000001	

a Stima Kaplan-Meier.

b L-istima tal-proporzjon tar-riskju hija bbażata fuq il-mudell Cox ta' riskju proporzjonali agġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni: β2-mikroglobulina, albumina, u reġjun. Proporzjon ta' riskju anqas minn 1 jindika vantaġġ għall-VMP

c Valur-p nominali bbażat fuq it-test log-rank stratifikat agġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni: β2-mikroglobulina, albumina, u reġjun.

d Valur-p għar-Rata ta' Rispons (CR+PR) mit-test chi-square Cochran Mantel-Haenszel agġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni

e Rispons tal-popolazzjoni jinkludi pazjenti li kellhom marda li titkejjel fil-linja bażi

f CR = Rispons Shih; PR = Rispons Parzjali. Kriterji EBMT

g Il-pazjenti magħżula b' mod każwali kollha b'mard ta' sekrezzjoni

*Agġornament ta' sopravivenza bbażat fuq medjan ta' follow-up li dam sejjer 60.1 xhur

mo: xhur

CI=Intervall ta' Kunfidenza

Pazjenti eligibbli għal trapjanti ta' ċelluli steminali

Żewġ studji każwali multiċentrali ta' Fażi III, bit-tikketta tingħaraf (IFM2005-01, MMY-3010) saru biex juru s-sigurtà u l-effikaċja ta' bortezomib f'kombinazzjonijiet doppji u tripliċi ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra, bħala terapija ta' induzzjoni qabel it-trapjant ta' ċelluli steminali f'pazjenti b'majeloma multipla li ma gietx trattata qabel.

Fl-istudju IFM-2005-01 bortezomib flimkien ma' dexamethasone [BzDx, n=240] gie mqabbel ma' vincristine-doxorubicin-dexamethasone [VDDx, n=242]. Pazjenti fil-grupp BzDx kellhom 4 ċikli ta' 21 jum, kull wiehed minnhom jikkonsisti minn bortezomib (1.3 mg/m² mogħti gol-vina darbtejn kuljum fil-jiem 1, 4, 8 u 11) u dexamethasone orali (40 mg/jum fil-jiem 1 sa 4 u fil-jiem 9 sa 12, fiċ-Ċikli 1 u 2, u fil-jiem 1 sa 4 fiċ-Ċikli 3 u 4).

Trapjanti ta' ċelluli steminali awtologi ġew mogħtija f'198 (83%) u 208 (87%) tal-pazjenti fil-gruppi VDDx u VcDx rispettivament; Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom proċedura wahda għal trapjant singolu. Id-demografiċi tal-pazjenti u l-karatteristiċi tal-mard fil-linja bażi kienu simili bejn il-gruppi ta' trattament. L-età medjana tal-pazjenti fl-istudju kienet ta' 57 sena, 55% kienu rġiel u 48% tal-pazjenti kellhom ċitogenetiċi ta' riskju għoli. It-tul medjan ta' trattament kien ta' 13-il ġimġha għall-grupp VDDx u 11-il ġimġha għall-grupp VcDx. L-ghadd medjan ta' ċikli li ħadu ż-żewġ gruppi kien ta' 4 ċikli.

Il-punt aħħari ta' effikaċja primarja tal-istudju kienet ir-rata ta' rispons (CR+nCR) ta' wara l-induzzjoni. Differenza statistikament sinifikanti fis-CR+nCR kienet osservata favur il-grupp ta' bortezomib kkombinat ma' dexamethasone. Punti aħħarin ta' effikaċja sekondarji kienu jinkludu r-rati ta' rispons ta' wara t-trapjant. (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), is-Sopravivenza Mingħajr Progressjoni u s-Sopravivenza Globali. Ir-riżultati ta' effikaċja ewlenien huma ppreżentati f'Tabella 12.

Tabella 12: Riżultati ta' effikaċja minn studju IFM-2005-01

Punti aħharin	BzDx	VDDx	jew; 95% CI; valur P ^a
IFM-2005-01	N=240 (popolazzjoni ITT)	N=242 (popolazzjoni ITT)	
<i>RR (Wara l-induzzjoni)</i> *CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	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 (Wara t-trapjant)^b</i> CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	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 ^b 1.34 (0.87, 2.05); 0.179 ^b

CI= intervall ta' kunfidenza; CR= rispons shih; nCR= rispons kważi shih; ITT= mahsub għal trattament; RR= rata ta rispons; Bz= bortezomib; BzDx= bortezomib, dexamethasone; VDDx=vincristine, doxorubicin, dexamethasone; VGPR= rispons parzjali tajjeb hafna; PR= rispons parzjali; OR= proporzjon ta' probabbilta.

* L-ewwel punt aħhari

^a OR għal rati ta' rispons ibbażati fuq stima ta' Mantel-Haenszel tal-proporzjon ta' probabbiltà komuni għal tabelli stratifikati; valuri-p skont it-test ta' Cochran Mantel-Haenszel.

^b Jirreferi għar-rata ta' rispons wara t-tieni trapjant għal individwi li rċevew it-tieni trapjant (42/240 [18%] fil-grupp ta' BzDx u 52/242 [21%] fil-grupp ta' VDDx).

Nota: OR > 1 jindika vantaġġ għal terapija t'induzzjoni li jkun fiha Bz.

Fl-istudju MMY-3010 it-trattament ta' induzzjoni b'bortezomib flimkien ma' thalidomide u dexamethasone [BzTDx, n=130] kien imqabbel ma' dak ta' thalidomide-dexamethasone [TDx, n=127]. Pazjenti fil-grupp BzTDx kellhom sitt ċikli ta' 4 ġimgħat, li kull wiehied minnhom kien jikkonsisti minn bortezomib (1.3 mg/m² li ngħata darbtejn fil-ġimgħa fil-jiem 1, 4, 8 u 11, segwit b'perjodu ta' serħan ta' 17-il jum minn jum 12 sa jum 28), dexamethasone (40 mg li ngħata oralment fil-jiem 1 sa 4 u l-jiem 8 sa 11) u thalidomide (mogħti mill-ħalq f'doża ta' 50 mg kuljum fil-jiem 1-14, li tiżdied għal 100 mg fil-jiem 15-28 u minn hemm sa 200 mg kuljum).

Trapjanti ta' ċelluli steminali awtologi ġew mogħtija lil 105 (81%) u 78 (61%) pazjent fil-gruppi BzTDx u TDx, rispettivament. Id-demografiċi tal-pazjenti u l-karatteristiċi tal-mard fil-linja bażi kienu simili bejn il-gruppi ta' trattament. Pazjenti fil-gruppi ta' trattament ta' BzTDx u TDx rispettivament kellhom età medjana tal-pazjenti fl-istudju kienet ta' 57 sena kontra 56 sena, 99 % tal-pazjenti kienu Kawkasi, u 58 % kontra 54 % kienu rġiel. Fil-grupp ta' BzTDx 12 % tal-pazjenti kienu ċitoġenetikament ikklassifikati bħala ta' riskju għoli meta mqabbel ma' 16 % tal-pazjenti fil-grupp ta' TDx. It-tul ta' żmien medjan ta' trattament kien ta' 24 ġimgħa u n-numru medjan ta' ċikli ta' trattament li ngħataw kien ta' 6.0, u dan kien konsistenti fil-gruppi kollha ta' trattament. Il-punti aħharin ta' effikaċja primarja tal-istudju kienu ir-rati ta' rispons ta' wara l-induzzjoni u wara t-trapjant (CR+nCR). Differenza statistikament sinifikanti f'CR+nCR kienet osservata favur il-grupp ta' bortezomib kkombinat ma' dexamethasone u thalidomide. Punti aħharin sekondarji ta' effikaċja kienu jinkludu Sopravivenza Mingħajr Progressjoni u Sopravivenza Globali. Riżultati ewlenien effikaċja huma pprezentati f'Tabella 13.

Tabella 13: Riżultati t'effikaċja minn studju MMY-3010

Punti aħharin	BzTDx	TDx	jew; 95% CI; VALUR P ^b
MMY-3010	N=130 (popolazzjoni ITT)	N=127 popolazzjoni ITT)	
<i>*RR (Wara l-induzzjoni)</i> CR+nCR CR+nCR +PR % (95% CI)	49.2 (40.4, 58.1) 84.6 (77.2, 90.3)	17.3 (11.2, 25.0) 61.4 (52.4, 69.9)	4.63 (2.61, 8.22); < 0.001 ^b 3.46 (1.90, 6.27); < 0.001 ^b
<i>*RR (Wara t-trapjant)</i> CR+nCR CR+nCR +PR % (95% CI)	55.4 (46.4, 64.1) 77.7 (69.6, 84.5)	34.6 (26.4, 43.6) 56.7 (47.6, 65.5)	2.34 (1.42, 3.87); 0.001 ^b 2.66 (1.55, 4.57); < 0.001 ^b
<i>Medjan ta' xhur għal PFS (95% CI)^{bd}</i>	55.5 (31.2, NE)	27.9 (19.8, 34.6)	0.65 (0.45, 0.92); 0.015 ^a
<i>Medjan ta' xhur għal TTP (95% CI)^{cd}</i>	NE (31.9, NE)	29.0 (23.3, 45.9)	0.64 (0.44, 0.93); 0.017 ^a

3 snin OS rata % ta' OS (95% CI) ^{cd}	81.1 (72.4, 87.3)	77.6 (68.6, 84.3)	-
--	-------------------	-------------------	---

CI= intervall ta' kunfidenza; CR= rispons shih; nCR= rispons kwazi shih; ITT= mahsub ghal trattament; RR= rata ta rispons; Bz= borteomib; BzTDx= borteomib, thalidomide, dexamethasone; TDx=thalidomide, dexamethasone; PR= rispons parzjali; OR= proporzjon ta' probabbilta.

^c L-ewwel punt ahhari

^a OR ghal rati ta' rispons ibbażati fuq stima ta' Mantel-Haenszel tal-proporzjon ta' probabbila komuni ghal tabelli stratifikati; valuri-p skont it-test ta' Cochran Mantel-Haenszel.

^b Jirreferi ghar-rata ta' rispons wara t-tieni trapjant ghal individwi li rcevev it-tieni trapjant (42/240 [18%] fil-grupp ta' BzDx u 52/242 [21%] fil-grupp ta' VDDx).

Nota: OR > 1 jindika vantaġġ ghal terapija t'induzzjoni li jkun fiha Bz.

Effikaċja klinika f' majeloma multipla li rkadiet jew refrattorja

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' borteomib (injettat gol-vina) kienu evalwati f'2 studji bid-doża rrakkomandata ta' 1.3 mg/m²: studju komparattiv ta' Fażi III fejn il-pazjenti ġew magħżula b'mod każwali, (APEX) kontra dexamethasone (Dex), ta' 669 pazjent b' majeloma multipla refrattorja jew b'episodju ġdid tagħha li ħadu bejn 1 u 3 linji ta' terapija fil-passat, u studju ta' Fażi II b'taqsimha waħda b'202 pazjenti b' majeloma multipla refrattorja jew b'episodju ġdid tagħha, li kienu ħadu mill-inqas 2 linji ta' terapija fil-passat u li kienu għaddejjin fuq l-iktar terapija riċenti

Fl-istudju ta' Fażi III, it-trattament b' borteomib wassal għal titwil sinifikanti tal-progressjoni, titwil sinifikanti ta' sopravivenza, u rata oghla ta' rispons b'mod sinifikanti, meta mqabbel mat-trattament b' dexamethasone (ara Tabella 14), fil-pazjenti kollha kif ukoll f'pazjenti li kienu ħadu linja minn qabel ta' terapija. Minhabba analiżi ad interim maħsuba minn qabel, il-parti tal-istudju b' Dexamethasone twaqqfet wara rakkomandazzjoni tal-kumitat li kien qed jimmonitorja t-tagħrif, u l-pazjenti kollha li kienu qed jieħdu dexamethasone b'mod fejn il-pazjenti ġew magħżula b'mod każwali ġew offruti borteomib, irrispettivament mill-istat tal-marda. Minhabba din il-bidla bikrija fit-trattament, it-tul medju tal-follow-up għall-pazjenti li kienu għadhom hajjin kien ta' 8.3 xhur. Kemm fil-pazjenti li fl-ahhar terapija ta' qabel tagħhom kienu refrattarji u kemm dawk li ma kinux, is-sopravivenza kienet itwal b'mod sinifikanti għal min kien qed jieħu borteomib.

Mis-669 pazjent li dahl għal dan l-istudju, 245 (37%) kellhom 65 sena jew iktar. Il-parametri ta' rispons kif ukoll it-TTP baqa' oghla b'mod sinifikanti għal borteomib irrispettivament mill-età. Irripietivament mill-livelli ta' mikroglobulina β2 fil-linja bażi, il-parametri kollha ta' effikaċja (żmien ta' progressjoni, sopravivenza ġenerali, kif ukoll rata ta' rispons) tjiebu b'mod sinifikanti fil-parti ta' borteomib tal-istudju.

Fil-popolazzjoni refrattorja tal-istudju ta' Fażi II, ir-rispons kien determinat minn kumitat indipendenti ta' verifika u l-kriterji ta' rispons kienu mal-Grupp Ewropew tat-Trapjant tal-Mudullun. Il-medja ta' sopravivenza tal-pazjenti kollha kienet ta' 17-il xahar (medda <1 sa 36+ xahar). Din is-sopravivenza kienet ikbar mill-medja ta' sopravivenza ta' bejn 6 u 9 xhur antiċipata mill-investigaturi kliniċi konsultanti għal popolazzjoni simili ta' pazjenti. B' analiżi 'multivariate', ir-rata ta' rispons kienet indipendenti mit-tip ta' majeloma, l-effett tat-trattament, stat tat-thassir tal-kromożomi, jew numru jew it-tip ta' terapiji ta' qabel. Pazjenti li kienu ħadu minn 2 sa 3 terapiji qabel kellhom rata ta' rispons ta' 32 % (10/32) u pazjenti li kellhom iktar minn 7 terapiji minn qabel kellhom rata ta' rispons ta' 31 % (21/67).

Tabella 14: Sommarju tar-rizultati tal-effetti tal-marda mill-istudji ta' fażi II u fażi III (APEX)

	Fażi III		Fażi III		Fażi III		Fażi II
	Il-pazjenti kollha		linja waħda ta' terapija fil-passat		>linja waħda ta' terapija fil-passat		≥2 linji fil-passat
Każijiet relatati maż-żmien	Bzn=333 ^a	Dex n=336 ^a	Bzn=132 ^a	Dex n=119 ^a	Bzn=200 ^a	Dex n=217 ^a	Bzn=202 ^a
TTP, jiem [95% CI]	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]
Sopravivenza ta' sena waħda, % [95% CI]	80 ^d [74,85]	66 ^d [59,72]	89 ^d [82,95]	72 ^d [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60

L-ahjar rispons (%)	Bzn=315 ^c	Dex n=312 ^c	Bzn=128	Dex n=110	Bzn=187	Dex n=202	Bzn=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)**
Tul medjan Jiem (xhur)	242 (8.0)	169 (5.6)	246 (8.1)	189 (6.2)	238 (7.8)	126 (4.1)	385*
Żmien għal rispons CR+PR (jiem)	43	43	44	46	41	27	38*

a Popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu kkurati (ITT)

b valur-p mit-test log-rank stratifikat, analiżi skont il-linja ta' terapija teskludi l-istratifikazzjoni għall-istorja terapewtika; p < 0.0001

c Il-popolazzjoni tar-rispons tinkludi pazjenti li kellhom mard li seta' jitkejjel mil-linja bażi u rċivew mill-inqas doża waħda tal-prodott mediċinali tal-istudju.

d valur-p mit-test chi-square Cochran Mantel-Haenszel aġġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni; analiżi skont il-linja tat-terapija teskludi stratifikazzjoni għall-istorja terapewtika

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

TTP=Hin għal Progressjoni

CI=Intervall ta' Kunfidenza

Bz= bortezomib; Dex=dexamethasone

CR=Rispons Shih; nCR=risonns kważi Shih

PR=Rispons Parzjali; MR=Rispons minimu

Fl-istudju ta' Fażi II, il-pazjenti li ma kellhomx l-ahjar rispons għat-terapija b'bortezomib biss setgħu jieħdu doża għolja ta' dexamethasone flimkien ma' bortezomib. Il-protokoll halla lill-pazjenti jieħdu dexamethasone jekk kellhom rispons b'bortezomib waħdu biss li kienet inqas minn ottimali. Total ta' 74 pazjent li setgħu jkunu evalwati ħadu dexamethasone flimkien ma' bortezomib. 18% tal-pazjenti laħqu jew kellhom rispons imtejjeb [MR (11%) jew PR (7%)] b'terapija kombinata.

Effikaċja klinika bl-ghoti taht il-gilda ta' bortezomib f'pazjenti b'majeloma multipla li reggħet tfaċċat/refrattorja

Studju ta' Fażi III b'mod każwali, mhux ta' inferjorità, b'tikketta tidher qabbell l-effikaċja u s-sigurtà tal-ghoti taht il-gilda ta' bortezomib kontra l-ghoti gol-vina. Dan l-istudju kien jinkludi 222 pazjent b'majeloma multipla li reggħet tfaċċat/refrattorja, magħżula b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 sabiex jirċievu 1.3 mg/m² ta' bortezomib fi 8 ċikli jew bil-ghoti taht il-gilda jew gol-vina. Pazjenti li ma kisbux rispons ottimali (inqas mir-Rispons Komplut [CR]) b'terapija ta' bortezomib waħdu wara 4 ċikli kienu permessi li jirċievu dexamethasone 20 mg kuljum fil-jum ta' u wara l-ghoti ta' bortezomib. Pazjenti bi grad ta' linja bażi ta' newropatija periferali ta' ≥ 2 jew b'għadd ta' plejtlits ta' <50,000/μl kienu esklużi. Total ta' 218-il pazjent setgħu jiġu valutati għal rispons.

Dan l-istudju ssodisfa l-għan ewlieni ta' nuqqas ta' inferjorità għar-rata ta' rispons (CR+PR) wara 4 ċikli ta' bortezomib waħdu kemm permezz tal-ghoti taht il-gilda u gol-vina, 42 % fiż-żewġ gruppi. Barra minn hekk, punti aħħarin ta' effikaċja ta' rispons sekondarju relatat mal-hin għal każ urew riżultati konsistenti għall-ghoti ta' taht il-gilda u gol-vina. (Tabella 15).

Tabella 15: Sommarju tal-analiżi ta' effikaċja li jgħadd l-ghoti taht il-gilda u gol-vina ta' bortezomib

	Grupp li ngħata bortezomib gol-vina	Grupp li ngħata bortezomib taht il-gilda
Popolazzjoni ta' rispons li seta' jiġi Valutat	n=73	n=145
Rata ta' Rispons wara 4 ċikli n (%)		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
Valur p ^a	0.00201	

CR n (%)	6(8)	9(6)
PR n (%)	25(34)	52(36)
nCR n (%)	4(5)	9(6)
Rata ta' rispons wara 8 ċikli n (%)		
ORR (CR+PR)	38(52)	76(52)
Valur p ^a	0.0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29(40)	61(42)
nCR n (%)	7(10)	14(10)
Popolazzjoni mahsuba għal trattament^b	n=74	n=148
TTP, xhur	9.4	10.4
(95% CI)	(7.6,10.6)	(8.5,11.7)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^c	0.839 (0.564,1.249)	
Valur p ^d	0.38657	
Sopravivenza mingħajr progressjoni, xhur	8.0	10.2
(95% CI)	(6.7,9.8)	(8.1,10.8)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^c	0.824 (0.574,1.183)	
Valur p ^d	0.295	
Sopravivenza globali ta' sena (%)^e	76.7	72.6
(95% CI)	(64.1,85.4)	(63.1,80.0)

a Valur-p huwa għall-ipotesi mhux ta' inferjorità li l-grupp ta' taht il-ġilda jżomm għal tal-anqas 60% tar-rata ta' rispons fil-grupp ta' ġol-vina.

b 222 individwu ġew arwolati fl-istudju; 221 individwu ġew trattati b'bortezomib

c L-istima tal-proporzjon ta' periklu hija bbażata fuq il-mudell Cox aġġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni: stadji ISS u l-ghadd ta' linji ta' qabel.

d Test ta' Log rank aġġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni: stadji ISS u l-ghadd ta' linji ta' qabel.

e It-tul medjan tas-segwitu huwa ta' 11.8 xhur

Trattament ta' kombinazzjoni ta' bortezomib ma' pegylated liposomal doxorubicin (studju DOXIL-MMY-3001)

Studju każwali ta' Fażi III, fi gruppi paralleli, bit-tikketta tingħaraf, u multiċentriku sar fuq 646 pazjent li qabbel is-sigurtà u l-effikaċja ta' bortezomib ma' pegylated liposomal doxorubicin kontra monoterapija b'bortezomib f'pazjenti b'majeloma multipla li kienu rċevew tal-anqas terapija waħda qabel u li ma' progressawx waqt li kienu qed jieħdu terapija abbażi ta' anthracycline. Il-punt aħħari ta' effikaċja prinċipali kien TTP waqt li punti aħħarin ta' effikaċja sekondarji kienu OS u ORR (CR+PR), permezz tal-kriterji tal-Grupp Ewropew dwar Trapjanti ta' Demm u Mudullun (EBMT-European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation).

Analizi interim imfisser bi protokoll (abbażi ta' 249 każ ta' TTP) wassal għal tmiem bikri għal effikaċja. Dan l-analizi interim wera tnaqqis fir-riskju ta' TTP ta' 45 % (95 % CI; 29-57 %, $p < 0.0001$) għal pazjenti trattati b'terapija ta' kombinazzjoni ta' bortezomib u pegylated liposomal doxorubicin. It-TTP medjan kien ta' 6.5 xhur għall-monoterapija ta' bortezomib meta mqabbel ma' 9.3 xhur għall-pazjenti fuq terapija kkombinata ta' bortezomib flimkien ma' pegylated liposomal doxorubicin. Dawn ir-riżultati, għalkemm mhux maturi, kienu jikkostitwixxu l-analizi finali mfissra bi protokoll.

L-analizi finali tal-OS twettqet wara li segwitu medjan ta' 8.6 snin ma wera l-ebda differenza sinifikanti fl-OS bejn iż-żewġ gruppi ta' kura. L-OS medjana kienet ta' 30.8 xahar (95% CI; 25.2-36.5 xhur) għall-monoterapija ta' bortezomib u 33.0 xahar (95% CI; 28.9-37.1 xahar) għall-pazjenti fuq terapija kkombinata ta' bortezomib flimkien ma' pegylated liposomal doxorubicin.

Trattament ta' kombinazzjoni ta' bortezomib ma' dexamethasone

Fin-nuqqas ta' tqabbil dirett bejn bortezomib u bortezomib f'kombinazzjoni ma' dexamethasone f'pazjenti b'majeloma multipla progressiva, saret analiżi statistika ta' tqabbil bejn pari sabiex jitqabblu riżultati mill-grupp mhux magħżul b'mod każwali ta' bortezomib flimkien ma' dexamethasone (l-istudju b'tikketta tingħaraf ta' Fażi II MMY2045), ma' riżultati miksuba fil-gruppi ta' monoterapija ta' bortezomib minn studji differenti b'għażla każwali ta' Fażi III (M34101-039 [APEX] u DOXIL MMY-3001) fl-istess indikazzjoni.

L-analiżi ta' tqabbil bejn pari huwa metodu statistiku fejn pazjenti fil-grupp ta' trattament (eż. bortezomib f'kombinazzjoni ma' dexamethasone) u pazjenti fil-grupp ta' tqabbil (eż. bortezomib) isiru komparabbli fir-rigward ta' fatturi ta' taħbil billi individwi jiġu studjati f'parijiet individwali. Dan jimminimizza l-effetti osservati ta' taħlit osservat meta ssir l-istima ta' effetti ta' trattament permezz ta' tagħrif mhux każwali.

Mija u seba' u ghoxrin par ta' pazjenti kienu identifikati. L-analiżi wriet titjib fl-ORR (CR+PR) (proporzjon farradi 3.769; 95% CI 2.045-6.947; $p < 0.001$), PFS (proporzjon ta' periklu 0.511; 95% CI 0.309-0.845; $p=0.008$), TTP (proporzjon ta' periklu 0.385; 95% CI 0.212-0.698; $p=0.001$) għal bortezomib f'kombinazzjoni ma' dexamethasone fuq il-monoterapija b'bortezomib.

Informazzjoni ristretta disponibbli dwar it-trattament mill-ġdid b'bortezomib f'majeloma multipla li rkadiet.

L-istudju ta' Fażi II MMY-2036 (RETRIEVE) kien ta' grupp wieħed, bit-tikketta tingħaraf sar biex jistabbilixxi l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattament mill-ġdid b'bortezomib. Mija u tletin pazjent (≥ 18 sena) b'majeloma multipla, li qabel kellhom tal-anqas rispons parzjali fi programm ta' trattament li kien fih bortezomib ġew trattati mill-ġdid mal-progressjoni. Tal-anqas 6 xhur wara t-terapija ta' qabel, bortezomib inbeda fl-aħħar doża ttolerata ta' 1.3 mg/m^2 ($n=93$) jew 1.0 mg/m^2 u mogħti filjiem 1, 4, 8 u 11 kull 3 ġimgħat għal massimu ta' 1.3 ċikli jew bħala agent waħdu jew f'kombinazzjoni b'dexamethasone b'mod konformi mal-istandard tat-trattament. Dexamethasone kien mogħti f'kombinazzjoni ma' bortezomib lil 83 pazjent f'Ċiklu 1 bi 11-il pazjenti addizzjonali jirċievu dexamethasone waqt il-kors ta' ċiklu ta' trattament b'bortezomib.

Il-punt aħħari primarju kien l-aħjar rispons konfermat kif stmat skont il-kriterji EBMT. Ir-rata tal-aħjar rispons globali (CR + PR), għal trattament mill-ġdid lil 130 pazjent kien 38.5% (95% CI: 30.1, 47.4).

Effikaċja klinika f'limfoma taċ-ċellula mantle (MCL-mantle cell lymphoma) li qatt ma kienet ittrattata qabel

L-istudju LYM-3002 kien studju ta' Fażi III, open-label fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, li qabbel l-effikaċja u s-sigurtà tal-kombinazzjoni ta' bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (BzR-CAP; $n=243$) ma' dik ta' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, u prednisone (R-CHOP; $n=244$) f'pazjenti adulti b'MCL (Stadju II, III jew IV) li qatt ma kienet ittrattata qabel. Il-pazjenti fil-fergħa ta' trattament b'BzR-CAP irċievu bortezomib (1.3 mg/m^2 ; fil-jum 1, 4, 8, 11, perjodu ta' waqfien jiem 12-21), rituximab 375 mg/m^2 ġol-vini fil-jum 1; cyclophosphamide 750 mg/m^2 ġol-vini fil-jum 1; doxorubicin 50 mg/m^2 ġol-vini fil-jum 1; u prednisone 100 mg/m^2 mill-ħalq minn jum 1sa jum 5 taċ-ċiklu ta' trattament ta' 21 jum b'bortezomib. Għall-pazjenti li l-ewwel rispons ġie ddokumentat f'ċiklu 6, ingħataw żewġ ċikli addizzjonali ta' trattament.

Il-punt finali ta' effikaċja primarja kien sopravivenza hielsa mill-progressjoni abbażi ta' stima tal-Kumitat ta' Reviżjoni Indipendenti (IRC - *Independent Review Committee*). Punti finali sekondarji kienu jinkludu, iż-żmien għall-progressjoni (TTP- *time to progression*), iż-żmien għat-trattament li jmiss kontra l-limfoma (TNT - *time to next anti-lymphoma treatment*), it-tul ta' żmien tal-perjodu mingħajr trattament (TFI - *duration of treatment free interval*), ir-rata totali ta' rispons (ORR - *overall response rate*) u r-rata ta' rispons shiħ (CR/CRu - *complete response*), is-sopravivenza globali (OS - *overall survival*) u t-tul ta' żmien ta' rispons.

Il-karatteristiċi demografiċi u fil-linja bażi tal-marda kienu b'mod ġenerali bbilanċjati tajjeb bejn iż-żewġ fergħat ta' trattament: il-medjan tal-età tal-pazjenti kienet 66 sena, 74% kienu rġiel, 66% kienu Kawkasiċi u 32% Azjatiċi, 69% tal-pazjenti kellhom materjal miġbud mill-mudullun tal-ghadam pożittiv u/jew bijopsija tal-mudullun tal-ghadam pożittiva għal MCL, 54% tal-pazjenti kellhom punteġġ ta' Indiċi Internazzjonali ta' Pronjożi (IPI - *International Prognostic Index*) ta' ≥ 3 , u 76% kellhom marda tal-Istadju IV. It-tul ta' żmien tat-trattament (medjan =17-il ġimgħa) u t-tul ta' żmien ta' segwiment (medjan=40 xahar) kienu kumparabbli fiż-żewġ fergħat ta' trattament. Il-pazjenti

ričview medjan ta' 6 ċikli fiż-żewġ fergħat ta' trattament b'14% tal-individwi fil-grupp ta' BzR-CAP u 17% tal-pazjenti fil-grupp ta' R-CHOP jirčievu 2 ċikli addizzjonali. Il-maġġoranza tal-pazjenti fiż-żewġ gruppi temmew it-trattament, 80% fil-grupp ta' BzR-CAP u 82% fil-grupp ta' R-CHOP. Riżultati ta' effikaċja huma pprezentati f'Tabella 16:

Tabella 16: Riżultati ta' effikaċja mill-istudju LYM-3002

Punt finali ta' effikaċja	BzR-CAP	R-CHOP	
n: pazjenti ITT	243	244	
Sopravivenza hielsa mill-progressjoni (IRC)^a			
Każijiet n (%)	133 (54.7%)	165 (67.6%)	HR ^b (95% CI)=0.63 (0.50; 0.79)
Medjan ^c (95% CI) (xhur)	24.7 (19.8; 31.8)	14.4 (12; 16.9)	valur p ^d < 0.001
Rata ta' rispons			
n: pazjenti b'rispons li seta' jiġi evalwat	229	228	
Total ta' rispons shiħ (CR+CRu) ^f n(%)	122 (53.3%)	95 (41.7%)	OR ^e (95% CI)=1.688 (1.148; 2.481) valur p ^g =0.007
Rispons totali (CR+CRu+PR) ^h n(%)	211 (92.1%)	204 (89.5%)	OR ^e (95% CI)=1.428 (0.749; 2.722) valur p ^g =0.275

a Abbażi ta' valutazzjoni mill-Kumitat ta' Reviżjoni Indipendenti (IRC) (dejta radjoloġika biss).

b L-istima tal-proporzjon ta' periklu hija bbażata fuq mudell ta' Cox stratifikat skont ir-riskju IPI u l-istadju tal-marda. Proporzjon ta' periklu ta' < 1 jindika vantaġġ għal BzR-CAP.

c Abbażi tal-istimi Kaplan-Meier tal-limitu tal-prodott.

d Abbażi tat-test Log rank stratifikat bir-riskju IPI u l-istadju tal-marda.

e Qed tintuża l-istima Mantel-Haenszel tal-proporzjon ta' probabbiltà komuni għal tabelli stratifikati, bir-riskju IPI u l-istadju tal-marda bħala fatturi ta' stratifikazzjoni. Proporzjon ta' probabbiltà (OR) > 1 jindika vantaġġ għal BzR-CAP.

f Jinkludi s-CR + CRu kollha, skont l-IRC, il-mudullun tal-ghadam u l-LDH.

g Valur-p mit-test chi-squared ta' Cochran Mantel-Haenszel, bl-IPI u bl-istadju tal-marda bħala fatturi ta' stratifikazzjoni.

h Jinkludi s-CR+CRu+PR radjoloġiċi kollha mill-IRC kienet x'kienet il-verifikamill-mudullun tal-ghadam u LDH.

CR=Rispons Shiħ; CRu=Rispons shiħ mhux ikkonfermat; PR=Rispons Parzjali; CI=Intervall ta' Kunfidenza,

HR=Proporzjon ta' Periklu ; OR= Proporzjon ta' Probabbiltà; ITT= Intenzjoni li Jiġu Kkurati)

Il-medjan ta' PFS skont il-valutazzjoni mill-investigatur kienet 30.7 xhur fil-grupp ta' BzR-CAP u 16.1 xhur fil-grupp ta' R-CHOP (Proporzjon ta' periklu [HR]=0.51; p < 0.001). Benefiċċju statistikament sinifikanti (p < 0.001) favur il-grupp ta' trattament ta' BzR-CAP fuq il-grupp ta' R-CHOP ġie osservat għal TTP (medjan 30.5 versus 16.1 xhur), TNT (medjan 44.5 versus 24.8 xhur) u TFI (medjan 40.6 versus 20.5 xhur). Il-medjan tat-tul ta' żmien ta' rispons shiħ kien ta' 42.1 xhur fil-grupp ta' BzR-CAP meta mqabbel ma' 18-il xahar fil-grupp ta' R-CHOP. It-tul ta' żmien ta' rispons totali kien ta' 21.4 xhur itwal fil-grupp ta' BzR-CAP (medjan 36.5 xhur versus 15.1 xhur fil-grupp ta' R-CHOP). L-analiżi finali għal OS saret wara segwitu medjan ta' 82 xahar. Il-medjan ta' OS kien 90.7 xhur għall-grupp ta' BzR-CAP meta mqabbel ma' 55.7 xhur għall-grupp ta' R-CHOP (HR=0.66; p=0.001). Il-medjan tad-differenza finali osservat fl-OS bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament kien ta' 35 xahar

Pazjenti li qabel kienu ttrattati għal Amilojdożi (AL) tal-katina ħafifa

Sar studju *open label* u mhux każwali ta' Fażi I/II sabiex jiġu stabbiliti s-sigurtà u l-effikaċja ta' bortezomib f'pazjenti li qabel kienu ttrattati għal Amilojdożi (AL) tal-katina ħafifa. Ma dehrux affarijiet ġodda li setgħu iqanqlu xi tħassib dwar is-sigurtà waqt l-istudju, u b'mod partikolari bortezomib ma aggravax il-ħsara fl-organi immirati (qalb, kliewi u fwied). F'49 pazjent li setgħu jiġu evalwati li kienu ttrattati b'1.6 mg/m² fil-ġimgħa u 1.3 mg/m² darbtejn fil-ġimgħa, rata ta' rispons ta' 67.3% (inkludha rata ta' 28.6 % għal CR) hekk kif imkejla mir-rispons ematoloġiku (proteina-M) kienet irrappurtata. Għall-istatistiċi b'dawn id-dożi, ir-rata ta' sopravivenza kkombinata f'sena kienet 88.1 %.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini (EMA) irrinnunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'bortezomib f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f'majeloma multipla u f'limfoma taċ-ċellula mantle (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Studju ta' fażi II, b'fergħa waħda ta' attività, sigurtà u farmakokinetika li saret mill-Grupp ta' Onkologija tat-Tfal (*Children's Oncology Group*) ivvalutat l-attività taż-żieda ta' bortezomib ma' kimoterapija ta' induzzjoni mill-ġdid b'hafna sustanzi f'pazjenti pedjatriki u pazjenti adulti żgħar b'tumuri malinni tal-limfojd (lewkimja limfoblastika akuta ta' qabel iċ-ċelluli B [ALL] ALL taċ-ċelluli T, u b'limfoma limfoblastika taċ-ċelluli T [LL]). Skeda effettiva ta' kimoterapija ta' induzzjoni mill-ġdid b'hafna sustanzi nġatat fi 3 blokk. Bortezomib Accord inġata biss fi Blokk 1 u 2 biex jiġu evitati tossiċitajiet li possibbli jikkonċidu parzjalment ma' ta' mediċini mogħtija flimkien miegħu fi Blokk 3.

Rispons shiħ (CR) ġie vvalutat fl-aħħar ta' Blokk 1. F'pazjenti b'ALL taċ-ċelluli B li rkadew fi żmien 18-il xahar mid-dijanżi (n = 27) ir-rata ta' CR kienet 67% (95% CI: 46, 84); ir-rata ta' sopravivenza ta' 4 xhur mingħajr avvenimenti kienet 44% (95% CI: 26, 62). F'pazjenti b'ALL taċ-ċelluli B il-pazjenti li rkadew fi żmien 18-il xahar sa 36 xahar mid-dijanżi (n = 33) ir-rata ta' CR kienet 79% (95% CI: 61, 91) u r-rata ta' sopravivenza ta' 4 xhur mingħajr avvenimenti kienet 73% (95% CI: 54, 85). Ir-rata ta' CR f'pazjenti b'ALL taċ-ċelluli T li rkadew għall-ewwel darba (n = 22) kienet 68% (95% CI: 45, 86) u r-rata ta' sopravivenza ta' 4 xhur mingħajr avvenimenti kienet 67% (95% CI: 42, 83). Id-dejta dwar effikaċja rrappurtata hija meqjusa inkonklużiva (ara sezzjoni 4.2).

Kien hemm 140 pazjent b'ALL jew LL imdahhla fl-istudju u ivvalutati għal sigurtà; il-medjan tal-età kien 10 snin (firxa 1 sa 26). Ma kien osservat l-ebda tħassib ġdid dwar sigurtà meta Bortezomib Accord żdied mal-iskeda ewlenija ta' kimoterapija pedjatrika standard għal ALL ta' qabel iċ-ċelluli B. Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin (Grad ≥ 3) kienu osservati b'incidenza oġhla bl-iskeda ta' trattament li kien fiha Bortezomib Accord meta mqabbla ma' studju storiku ta' kontroll fejn l-iskeda ewlenija inġatat waħedha: fi Blokk 1 newropatija tas-sensi periferali (3% versus 0%); ilju (2.1% versus 0%); ipoksja (8% versus 2%). Ma kienet disponibbli l-ebda informazzjoni dwar konsegwenzi possibbli jew rati ta' fejqan ta' newropatija periferali f'dan l-istudju. Incidenzi oġhla ġew ukoll innutati għal infezzjonijiet b'newtropenija bi Grad ≥ 3 (24% versus 19% fi Blokk 1 u 22% versus 11% fi Blokk 2), żieda fl-ALT (17% versus 8% fi Blokk 2), ipokalimja (18% versus 6% fi Blokk 1 u 21% versus 12% fi Blokk 2) u iponatrimja (12% versus 5% fi Blokk 1 u 4% versus 0 fi Blokk 2).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara li nġataw dozi f'daqqa fil-vina ta' 1.0 mg/m² u 1.3 mg/m² lil 11-il pazjent b'majeloma multipla u b'valuri ta' tnehhija tal-kreatinina ikbar minn 50 ml/min, il-medja ta' konċentrazzjonijiet massimi ta' bortezomib fil-plażma wara l-ewwel doża kienu ta' 57 u 112 ng/ml, rispettivament. Fid-dozi ta' wara, il-medja ta' konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma kienu fuq medda minn 67 sa 106 ng/ml għal doża ta' 1.0 mg/m² u minn 89 sa 120 ng/ml għal doża ta' 1.3 mg/m².

Wara bolus intravenus jew injezzjoni ġol-vina b'doża ta' 1.3 mg/m² lill-pazjenti b'majeloma multipla (n=14 fil-grupp ta' ġol-vina, n=17 fil-grupp ta' taħt il-ġilda), l-esponiment sistemika totali wara l-ġhoti ta' doża ripetuta (AUC_{last}) kienet ekwivalenti għall-ġhotijiet ta' taħt il-ġilda u ta' ġol-vina. C_{max} wara l-ġhoti ta' taħt il-ġilda (20.4 ng/ml) kien aktar baxx minn ta' ġol-vina (223 ng/ml). Il-proporzjon ġeometriku medju AUC_{last} kien ta' 0.99 u l-intervalli ta' kunfidenza ta' 90% kienu 80.18% - 122.80%.

Distribuzzjoni

Il-volum medju ta' distribuzzjoni (V_d) ta' bortezomib kien mifruż minn 1,659 l sa 3,294 l wara li nġatat doża waħda jew doża ripetuta ġol-vina ta' 1.0 mg/m² jew 1.3 mg/m² lil pazjenti b'majeloma multipla. Dan jissuġġerixxi li bortezomib jiġi ddistribwit b'mod wiesa' fit-tessuti periferali. Fuq medda ta' konċentrazzjoni ta' bortezomib ta' bejn 0.01 u 1.0 µg/ml, ir-rabta mal-proteina *in vitro* kien medja ta' 82.9% fi plazma tal-bniedem. Il-porzjon ta' bortezomib li ntrabat mal-proteini tal-plażma ma kienx jiddependi mill-konċentrazzjoni.

Bijottransformazzjoni

Studji *in vitro* b'mikromożomi ta' fwied uman u isożimi P450 ċitokromiċi espressi minn cDNA uman jindikaw li bortezomib huwa primarjament metabolizzat bl-ossigenu permezz ta' isożimi P450 ċitokromiċi, 3A4, 2C19, u 1A2. Il-mogħdija metabolika maġġuri hija d-deboronazzjoni biex jiġu fformati żewġ metaboliti deboronizzati li wara jgħaddu minn proċess ta' idrossilazzjoni għal għadd ta' metaboliti. Metaboliti deboronati permezz ta' bortezomib mhumiex attivi bħala inibituri proteasome 26S.

Eliminazzjoni

Il-*half-life* medja ta' eliminazzjoni ($t_{1/2}$) ta' bortezomib wara li ngħataw ħafna doži kienet fuq medda minn 40-193 siegħa. Bortezomib huwa eliminat b'mod aktar mgħaġġel wara l-ewwel doża meta mqabbel mad-doži sussegwenti. Tneħħijiet totali medji mill-ġisem kienu 102 u 112 l/siegħa wara l-ewwel doża għad-doži ta' 1.0 mg/m² u 1.3 mg/m², rispettivament, u fuq medda minn 15 sa 32 l/siegħa u 18 sa 32 l/siegħa għad-doži sussegwenti ta' 1.0 mg/m² u 1.3 mg/m², rispettivament.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

L-effett ta' indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' bortezomib kien stmat fi studju tal-fażi I waqt l-ewwel ċiklu ta' trattament, li kien jinkludi 61 pazjent il-biċċa l-kbira b'tumuri solidi u gradi varji ta' indeboliment tal-fwied b'doži ta' bortezomib fuq medda minn 0.5 sa 1.3 mg/m².

Meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied, indeboliment ħafif tal-fwied ma biddilx l-AUC ta' bortezomib normalizzata għad-doża. Madankollu, il-valuri medji tal-AUC normalizzati għad-doża żdiedu b'madwar 60% f'pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied. Doża tal-bidu aktar baxxa hija rrakkomandata f'pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied, u dawk il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib (ara sezzjoni 4.2, Tabella 6).

Indeboliment tal-kliewi

Studju farmakokinetiku sar f'pazjenti bi gradi varji ta' indeboliment tal-kliewi li kienu kklassifikati skont il-valuri tat-tneħħija tal-kreatinina (CrCL) tagħhom fil-gruppi li ġejjin: Normali (CrCL ≥60 ml/min/1.73 m², n=12), Ħafif (CrCL=40-59 ml/min/1.73 m², n=10), Moderat (CrCL=20-39 ml/min/1.73 m², n=9), u Qawwi (CrCL < 20 ml/min/1.73 m², n=3). Grupp ta' pazjenti fuq id-dijalisi li ngħataw id-doża wara d-dijalisi kienu wkoll inklużi fl-istudju (n=8). Il-pazjenti ngħataw doži minn 0.7 sa 1.3 mg/m² ta' bortezomib għol-vina darbtejn fil-ġimgħa. Esponiment għall-bortezomib (AUC u C_{max} normalizzati għad-doża) kien komparabbli fost il-gruppi kollha (ara sezzjoni 4.2).

Età

Il-farmakokinetika ta' bortezomib giet ikkaratterizzata wara għoti ta' injezzjoni f'daqqa ta' doži ta' 1.3 mg/m² darbtejn fil-ġimgħa fil-vina lil 104 pazjenti pedjatriċi (2-16-il sena) b'lewkimja limfoblastika akuta (ALL - *acute lymphoblastic leukemia*) jew lewkimja mijelojde akuta (AML - *acute myeloid leukemia*). Abbażi ta' analiżi ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni, it-tneħħija ta' bortezomib żdiedet ma' zieda fl-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA - *body surface area*). It-tneħħija ġeometrika medja (%CV) kienet 7.79 (25%) L/siegħa/m², il-volum ta' distribuzzjoni fl-istat fiss kien 834 (39%) L/m², u l-*half-life* ta' eliminazzjoni kienet 100 (44%) siegħa. Wara li wieħed jikkoreġi għall-effett tal-BSA, demografiċi oħra bħall-età, il-piż tal-ġisem u s-sess ma kellhomx effetti sinifikanti b'mod kliniku fuq it-tneħħija ta' bortezomib. It-tneħħija ta' bortezomib bil-BSA normalizzata f'pazjenti pedjatriċi kienet tixbah lil dik osservata fl-adulti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Bortezomib wera potenzjal ġenotossiku. Bortezomib kien pożittiv għall-attività klastogenika (aberrazzjonijiet fl-istruttura tal-kromożomi) fl-analiżi *in vitro* għal aberrazzjonijiet kromosomali b'ċelluli tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż (CHO) anke b'koncentrazzjonijiet ta' 3.125 µg/ml, li kienet l-iċken koncentrazzjoni li kienet evalwata. Bortezomib ma rriżultax pożittiv meta kien ittestjat *in vitro* għal bidliet ġenetiċi (assagġ ta' Ames) u *in vivo* f'eżami mikronukleju fil-ġrieden.

Studji dwar it-tossiċità għall-iżvilupp fil-firien u l-fniek urew li d-dożi li kienu tossiċi għall-omm kienu letali għall-embriju u l-fetu, imma ma kienx hemm tossiċità diretta għall-embriju u l-fetu meta d-dożi kienu taħt il-livell tossiku għall-omm. Ma sarux studji dwar il-fertilità imma fl-istudju ġenerali dwar it-tossiċità saret evalwazzjoni tat-tessuti riproduttivi. Fl-istudju ta' 6 xhur tal-firien, kienu osservati effetti degenerattivi kemm fit-testikoli kif ukoll fl-ovarji. Għalhekk, aktarx li borteżomib għandu effett potenzjali fuq il-fertilità tar-raġel jew tal-mara. Ma sarux studji tal-iżvilupp madwar u wara l-ħlas.

Fi studji ta' tossiċità ġenerali ta' iktar minn ċiklu wieħed, li saru fuq il-firien u x-xadini, l-organi li ntlaqtu prinċipalment kienu l-passaġġ gastrointestinali, li wassal għal rimettar u/jew dijarea: tessuti ematopojetici u limfatiċi, li wassal għal ċitopeniji fid-demm periferali, atrofija tat-tessuti limfojdi u ipoċellularità ematopojetika tal-mudullun; newropatija periferali (osservata f'xadini, ġrieden u klieb) li tinkludi l-axons tan-nervituri sensorjali; u bidliet ħfief fil-kliewi. Dawn l-organi milquta kollha rpiljaw parzjalment jew għal kollox wara li twaqqaf it-trattament.

Fuq il-baži tal-istudju fuq l-annimali, jidher li borteżomib jippenetra l-barriera bejn id-demm u l-moħħ b'mod limitat jew xejn, u mhux magħruf x'rilevanza għandu dan għall-bniedem.

Studji dwar is-sigurtà farmakoloġika kardjovaskulari f'xadini u klieb juru li dożi għal ġol-vini li huma bejn wieħed u iehor minn 2 sa 3 darbiet id-doża klinika rrakkomandata fuq baži ta' mg/m² huma marbuta ma' židiet fit-taħbit tal-qalb, tnaqqis fil-kapaċità ta' kontrazzjoni, ipotensjoni u mewt. Fi klieb it-tnaqqis fil-kapaċità kardijaka ta' kontrazzjoni u ipotensjoni rrispondew għall-intervent akut b'sustanzi inotropiċi pożittivi jew pressor. Barra minn hekk, fi studji bil-klieb ġiet osservata žieda żgħira fl-intervall QT ikkorreġut.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E 421)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

3 snin

Wara r-rikostituzzjoni

Għoti ġol-vina

Intwera li l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rrikostitwita f'koncentrazzjoni ta' 1 mg/ml hija ta' 3 ijiem f'temperatura ta' 20°C-25°C maħżuna fil-kunjett originali u/jew ġo siringa. Minn perspettiva mikrobijoloġika, sakemm il-metodu ta' ftuħ/rikostituzzjoni/dilwizzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, is-soluzzjoni rrikostitwita għandha tintuża minnufih wara l-preparazzjoni. Jekk ma tintużax minnufih, il-hinijiet ta' hżin waqt l-użu u l-kundizzjoni ta' qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent.

Għoti taħt il-gilda

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rrikostitwita ta' 2.5 mg/ml intweriet għal 8 sigħat f'temperatura ta' 20°C-25°C maħżuna fil-kunjett originali u/jew ġo siringa. Minn perspettiva

mikrobijoloġika, sakemm il-metodu ta' ftuħ/rikostituzzjoni/dilwizzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża minnufih wara l-preparazzjoni. Jekk ma tintużax minnufih, il-ħinijiet ta' ħżin waqt l-użu u l-kundizzjoni ta' qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Żomm il-kunnett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Bortezomib Accord 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kunnett ta' 6 ml ta' ħġieg ta' tip 1, b'tapp griż tal-gomma chlorobutyl u sigill tal-aluminju b'għatu blu li fih 1 mg bortezomib.

Bortezomib Accord 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kunnett ta' 10 ml ta' ħġieg ta' tip 1, b'tapp griż tal-gomma chlorobutyl u sigill tal-aluminju b'għatu ahmar li fih 3.5 mg bortezomib

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu għar rimi u għal immaniġġar ieħor

Prekawzjonijiet ġenerali

Bortezomib hija sustanza ċitotossika. Għalhekk, għandhu jkun hemm kawtela waqt l-immaniġġar u l-preparazzjoni ta' Bortezomib Accord. Huwa rrakkomandat l-użu tal-ingwanti u hwejjeġ oħra protettivi biex ma jkunx hemm kuntatt mal-ġilda.

It-teknika asettika għandha tiġi osservata b'mod strett waqt l-immaniġġar ta' Bortezomib Accord billi ma fihx preservanti.

Kien hemm każijiet fatali ta' għoti bi żvista ta' bortezomib ġot-teka. Bortezomib Accord 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa għal użu ġol-vina biss, filwaqt li Bortezomib Accord 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa għal użu ġol-vina jew taħt il-ġilda. Bortezomib Accord m'għandux jinghata ġot-teka.

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni

Bortezomib Accord għandu jiġi rikostitwit minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa.

Injezzjoni fil-vina

Bortezomib Accord 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunnett ta' 6 ml ta' Bortezomib Accord irid ikun rikostitwit b'attenzjoni b'1 ml ta' soluzzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride għall-injezzjoni, billi tintuża siringa tad-daqs xieraq, mingħajr ma jitnehħa t-tapp tal-kunnett. It-trab lajofilizzat idub f'inqas minn 2 minuti. Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' soluzzjoni jkun fih 1 mg ta' bortezomib. Is-soluzzjoni hija trasparenti u bla kulur, b'pH finali ta' bejn 4 u 7.

Is-soluzzjoni rikostitwita trid tiġi eżaminata viżwalment għal xi frak jew għal bidla fil-kulur qabel ma tinghata. Jekk ikun hemm bdil fil-kulur jew xi frak, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintrema.

Bortezomib Accord 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunnett ta' 10 ml ta' Bortezomib Accord irid ikun rikostitwit b'attenzjoni bi 3.5 ml ta' soluzzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride għall-injezzjoni, billi tintuża siringa tad-daqs xieraq, mingħajr ma jitnehħa t-tapp tal-kunnett. It-trab lajofilizzat idub f'inqas minn 2 minuti.

Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' soluzzjoni jkun fih 1 mg ta' bortezomib. Is-soluzzjoni hija trasparenti u bla kulur, b'pH finali ta' bejn 4 u 7. Is-soluzzjoni rikostitwita trid tiġi eżaminata viżwalment għal xi frak jew għal bidla fil-kulur qabel ma tinghata. Jekk ikun hemm bdil fil-kulur jew xi frak, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintrema.

Injezzjoni taht il-gilda

Bortezomib Accord 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett ta' 10 ml ta' Bortezomib Accord irid ikun rikostitwit b'attenzjoni bi 1.4 ml ta' soluzzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' sodium chloride għall-injezzjoni, billi tintuża siringa tad-daqs xieraq, mingħajr ma jitneħħa t-tapp tal-kunjett. It-trab lijoofilizzat għandu jinhall kollu f'inqas minn 2 minuti.

Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' soluzzjoni jkun fih 2.5 mg bortezomib. Is-soluzzjoni hija trasparenti u bla kulur, b'pH finali ta' bejn 4 u 7. Is-soluzzjoni rikostitwita trid tiġi eżaminata viżwalment għal xi frak jew għal bidla fil-kulur qabel ma tinghata. Jekk ikun hemm bdil fil-kulur jew xi frak, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintrema.

Rimi

Bortezomib Accord għandu jintuża darba biss.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1019/002

EU/1/15/1019/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Lulju 2015

Data tal-aħħar tiġdid: 04 Mejju 2020

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini <https://www.ema.europa.eu/>.

ANNESS II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Accord Healthcare single member S.A.,
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
il-Greċja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMPRMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Bortezomib Accord 2.5 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni
bortezomib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL ta' soluzzjoni fih 2.5 mg ta' bortezomib (bħala mannitol boronic ester).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Mannitol (E421) u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

1 x 1 mL kunjett
4 x 1 mL kunjetti
1 x 1.4 mL kunjett
4 x 1.4 mL kunjetti

2.5 mg/1 mL
3.5 mg/1.4 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-gilda: M'hemmx bżonn ta' dilwizzjoni
Użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni biss.
Jista' jkun fatali jekk jinghata minn rotot oħra.
Għall-użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

ĊITOTOSSIKU.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

2.5 mg/1 mL
EU/1/15/1019/003-004

3.5 mg/1.4 mL
EU/1/15/1019/005-006

13. NUMRU TAL-LOTT TAL-MANIFATTUR

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Bortezomib Accord 2.5 mg/mL injezzjoni
bortezomib
SC (minghajr dilwizzjoni) jew IV (wara d-dilwizzjoni)

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI.

2.5 mg/1 mL
3.5 mg/1.4 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA 1 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Bortezomib Accord 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
bortezomib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 1 mg ta' bortezomib (bħala mannitol boronic ester).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Mannitol (E421)

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

1 mg/kunjett

Kunjett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu ġol-vini.

Għal użu ta' darba biss.

Jista' jkun fatali jekk jinghata minn rotot oħra.

Użu ġol-vina: Żid 1 ml ta' 0.9% sodium chloride sabiex tagħmel konċentrazzjoni finali ta' 1 mg/ml.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

ĊITOTOSSIKU.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-kunjett fil-kaxxa ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1019/002

13. NUMRU TAL-LOTT TAL-MANIFATTUR

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

KUNJETT 1 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Bortezomib Accord 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
bortezomib
IV biss

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI.

1 mg

6. OHRAJN

Għal użu ta' darba biss.

Jista' jkun fatali jekk jingħata minn rotot oħra.

Użu ġol-vina: Żid 1 ml ta' 0.9% sodium chloride sabiex tagħmel konċentrazzjoni finali ta' 1 mg/ml.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA, 3.5 mg****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Bortezomib Accord 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
bortezomib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 3.5 mg ta' bortezomib (bħala mannitol boronic ester).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Mannitol (E421).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

3.5 mg/kunjett

Kunjett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal taht il-ġilda jew ġol-vini biss

Għal użu ta' darba biss.

Jista' jkun fatali jekk jinghata minn rotot oħra

Użu għal taht il-ġilda: Żid 1.4 ml ta' 0.9% Sodium Chloride sabiex tagħmel konċentrazzjoni finali ta' 2.5 mg/ml.

Użu ġol-vina: Żid 3.5 ml ta' 0.9% Sodium Chloride sabiex tagħmel konċentrazzjoni finali ta' 1 mg/ml.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

ĊITOTOSSIKU

8. DATA TA' SKADENZA

EXP:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-kunjett fil-kaxxa ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1019/001

13. NUMRU TAL-LOTT TAL-MANIFATTUR

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

KUNJETT, 3.5 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Bortezomib Accord 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
bortezomib
SC jew IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI.

3.5 mg/kunjett

6. OHRAJN

Għal użu ta' darba biss.
Jista' jkun fatali jekk jingħata minn rotot oħra.

Użu għal taħt il-ġilda: Żid 1.4 ml ta' 0.9% Sodium Chloride sabiex tagħmel konċentrazzjoni finali ta' 2.5 mg/ml.

Użu ġol-vina: Żid 3.5 ml ta' 0.9% Sodium Chloride sabiex tagħmel konċentrazzjoni finali ta' 1 mg/ml.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni ghal min qed jagħmel użu minnu

Bortezomib Accord 2.5 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni bortezomib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Bortezomib Accord u għal xiex jintuza
2. Xgħandek tkun taf qabel ma tuża Bortezomib Accord
3. Kif għandek tuża Bortezomib Accord
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Bortezomib Accord
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Bortezomib Accord u għal xiex jintuza

Bortezomib Accord fih is-sustanza attiva bortezomib, hekk imsejjaħ 'impeditur ta' proteasome'. Il-proteasomes għandhom rwol important fil-kontroll tal-funzjoni u t-tkabbir taċ-ċellula. Billi jinterferixxi mal-funzjoni tagħhom, bortezomib jista' joqtol iċ-ċelluli tal-kanċer.

Bortezomib Accord jintuza għat-trattament ta' majeloma multipla (kanċer tal-mudullun) f'pazjenti li diġà għalqu it-18-il sena:

- waħdu jew flimkien mal-medicini pegylated liposomal doxorubicin jew dexamethasone għal pazjenti li l-marda tagħhom qed tihrax (progressiva) wara li jkunu rċivew mill-anqas trattament ieħor qabel u li għalihom trapijant b'ċelluli steminali tad-demem ma kienx irnexxa fihom jew mhuwiex tajjeb għalihom.
- flimkien mal-medicini melphalan u prednisone, għal pazjenti li l-marda tagħhom qatt ma ġietx ittrattata qabel u li mhuwiex eligibbli għal doża għolja ta' kimoterapija ma' trapijant ta' ċelluli steminali tad-demem.
- flimkien mal-medicini oħra dexamethasone jew dexamethasone flimkien ma' thalidomide għal pazjenti li l-marda tagħhom ma kienetx ittrattata qabel u qabel ma jirċievu doża għolja ta' kimoterapija ma' trapijant b'ċelluli steminali tad-demem (trattament ta' induzzjoni).

Bortezomib Accord jintuza għat-trattament ta' limfoma taċ-ċellula ta' mantle (tip ta' kanċer li jaffettwa l-glandoli limfatiċi) f'pazjenti li għandhom 18-il sena u aktar b'kombinazzjoni mal-medicini rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone, għal-pazjenti li l-marda tagħhom qatt ma kienet ittrattata qabel u li trapijant taċ-ċelluli steminali tad-demem ma jkunx tajjeb għalihom.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Bortezomib Accord

Tużax Bortezomib Accord

- jekk int allergiku għal bortezomib, boron jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6)
- jekk inti għandek ċerti problemi pulmonari jew tal-qalb severi.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Inti għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi waħda minn dawn li ġejjin:

- numru baxx ta' ċelluli ħomor jew bojod fid-demem,
- problemi bi fsada u/jew numru baxx ta' plejtlits fid-demem tiegħek

- dijarea, stitikezza, nawwsja jew rimettar
- jekk fil-passat kellek hass hażin, sturdamenti jew kont thoss rasek fl-arja
- problemi fil-kliewi
- problemi minn moderati sa qawwija tal-fwied
- kellek tmewwit, tmemnim jew uġiġh f'idejk jew saqajk (newropatija) fil-passat
- problemi b'qalbek jew bil-pressjoni tad-demm
- qtugħ ta' nifs jew sogħla
- puplesiji
- hruq ta' Sant Antnin (lokalizzat li jinkludi madwar l-ġhajnejn jew mifruż madwar il-ġisem)
- sintomi tas-Sindromu tal-lisi tat-tumur bħal bighawwieġ muskolari, dgħufija muskolari, konfużjoni, telf jew disturbji viżivi u qtugħ ta' nifs
- telf ta' memorja, problemi biex taħseb, diffikultà bil-mixi jew telf tal-vista. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni fil-moħħ serja u t-tabib tiegħek jista' jissuggerixxi iktar testijiet u segwitu.

Inti se jkollok tiegħu testijiet regolari tad-demm qabel u waqt it-trattament tiegħek b'Bortezomib Accord, biex tiċekkja b'mod regolari l-ġhadd ta' ċelluli fid-demm tiegħek.

Jekk għandek limfoma taċ-ċellula mantle u tingħata l-medicina rituximab ma' Bortezomib Accord, inti għandek tgħid lit-tabib tiegħek:

- jekk inti taħseb li għandek infezzjoni bl-epatite bħalissa jew jekk kellek din l-infezzjoni fil-passat. Fi ftit każijiet, pazjenti li kellhom epatite B jista' jkollhom attakk ripetut ta' epatite, li jista' jkun fatali. Jekk inti għandek storja ta' infezzjoni b'epatite B inti se tiġi ċċekkjat bir-reqqa mit-tabib tiegħek għal sinjali ta' epatite B attiva.

Għandek taqra l-fuljetti ta' tagħrif tal-medicini kollha li jridu jittiehdu ma' Bortezomib Accord għal tagħrif relatat ma' dawn il-medicini qabel tibda t-trattament b'Bortezomib Accord.

Meta jintuża thalidomide, attenzjoni partikolari għandha tingħata għal meta jsiru t-testijiet ta' tqala u htigijiet ta' prevenzjoni huma meħtieġa (ara Tqala u treddigh f'din is-sezzjoni).

Tfal u adolexxenti

Bortezomib Accord m'għandux jintuża fit-tfal u fl-adolexxenti, peress li għadu mhux magħruf kif din il-medicina tista' taffettwhom.

Medicini oħra u Bortezomib Accord

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiegħu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi medicini oħra.

B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża medicini li fihom xi wieħed minn dawn is-sustanzi attivi li ġejjin:

- ketoconazole, użat għat-trattament ta' infezzjonijiet
- ritonavir, li jintuża biex jitratta infezzjonijiet ta' HIV
- rifampicin, antibijotiku użat biex jitratta infezzjonijiet ikkawżati mill-batterji
- carbamazepine, phenytoin jew phenobarbital li jintużaw għat-trattament tal-epilessija
- St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), użat għad-dipressjoni jew għal kundizzjonijiet oħra
- medicini kontra d-dijabete li jittiehdu mill-ħalq

Tqala u treddigh

M'għandekx tuża Bortezomib Accord jekk inti tqila, jekk mhux meħtieġ b'mod ċar.

In-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għal 8 xhur wara t-tlestija tat-trattament. Kellem lit-tabib tiegħek jekk tixtieq tiffriża l-bajd tiegħek qabel tibda t-trattament.

L-irġiel ma għandux ikollhom tarbija waqt li jkunu qed jużaw Bortezomib Accord u għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u sa 5 xhur wara li jkun twaqqaf it-trattament. Kellem lit-tabib tiegħek jekk tixtieq tikkonserva l-isperma tiegħek qabel tibda t-trattament.

Inti m' għandekx tredda' waqt li tkun qed tuża Bortezomib Accord. Iddiskuti mat-tabib tiegħek, dwar meta ma jibqax ta' periklu li terġa' tibda tredda' wara li tispiċċa t-trattament tiegħek.

Thalidomide jikkawża difetti tat-twelid u mewt tal-fetu. Għandek taqra l-fuljetti ta' tagħrif tal-prodotti mediċinali kollha li jridu jittieħdu ma' Bortezomib Accord għal tagħrif relatat ma' dawn il-mediċini.

Sewqan u thaddim ta' magni

Bortezomib Accord jista' jikkawża għeja, sturdament, hażen, jew vista mċajpra. Jekk thoss effetti sekondarji bħal dawn m'għandekx issuq jew tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni; anke jekk ma jkollokx dawn inti xorta trid toqgħod attent.

3. Kif għandek tuża Bortezomib Accord

It-tabib tiegħek se jikkalkula d-doża tiegħek ta' Bortezomib Accord skont kemm int twil/a u kemm tiżen (erja tas-superfiċje tal-ġisem). Id-doża tal-bidu tas-soltu ta' Bortezomib Accord hi ta' 1.3 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem darbtejn fil-ġimgħa.

It-tabib tiegħek jista' jibdel id-doża u n-numru totali ta' ċikli ta' trattament, skont ir-rispons tiegħek għat-trattament, skont kif isehhu ċerti effetti sekondarji u skont il-mard li inti għandek diġà (eż. problemi tal-fwied).

Majeloma multipla progressiva

Meta Bortezomib Accord jingħata waħdu, ser tirċievi 4 doži ta' Bortezomib Accord li jingħataw ġol-vina jew taħt il-ġilda fil-jiem 1, 4, 8 u 11, segwiti minn 10 ijiem ta' 'perjodu ta' mistrieħ' mingħajr trattament. Dan il-perjodu ta' 21 jum (3 ġimgħat) jikkorrispondi għal ċiklu ta' trattament wieħed. Inti tista' tirċievi sa 8 ċikli (24 ġimgħa).

Tista' tingħata Bortezomib Accord flimkien mal-mediċini pegylated liposomal doxorubicin jew dexamethasone.

Meta Bortezomib Accord jingħata flimkien ma' pegylated liposomal doxorubicin, inti ser tirċievi Bortezomib Accord ġol-vina jew taħt il-ġilda bħala ċiklu ta' trattament ta' 21 jum u pegylated liposomal doxorubicin 30 mg/m² għandu jingħata f'jum 4 ta' ċiklu ta' trattament ta' 21 jum ta' Bortezomib Accord bħala infużjoni ġol-vina wara l-injezzjoni ta' Bortezomib Accord. Tista' tirċievi sa 8 ċikli (24 ġimgħa).

Meta Bortezomib Accord jingħata flimkien ma' dexamethasone, inti ser tirċievi Bortezomib Accord ġol-vina jew taħt il-ġilda f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum u dexamethasone 20 mg jingħata mill-ħalq fil-jiem 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 u 12 ta' ċiklu ta' trattament ta' 21 jum ta' Bortezomib Accord. Tista' tirċievi sa 8 ċikli (24 ġimgħa).

Majeloma multipla mhux ittrattata minn qabel

Jekk inti qatt ma ġejt ittrattat/a għal majeloma multipla qabel, u m'intix eliġibbli biex tirċievi trapjant b'ċelluli steminali tad-demem ser tirċievi Bortezomib Accord flimkien ma' żewġ mediċini oħra melphalan u prednisone.

F'dan il-każ iż-żmien ta' ċiklu ta' trattament huwa ta' 42 jum (6 ġimgħat). Inti ser ikollok 9 ċikli (54 ġimgħa)

- Fiċ-ċikli minn 1 sa 4, Bortezomib Accord jingħata darbtejn fil-ġimgħa fil-jiem 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 u 32.
- Fiċ-ċikli minn 5 sa 9, Bortezomib Accord jingħata darba fil-ġimgħa fil-jiem 1, 8, 22 u 29.

Melphalan (9 mg/m²) u prednisone (60 mg/m²) jingħataw it-tnejn li huma mill-ħalq fil-jiem 1, 2, 3 u 4 tal-ewwel ġimgħa, ta' kull ċiklu.

Jekk inti ma ġejtx ittrattat qabel għal majeloma multipla, **u inti** adattat biex tirċievi trapjant ta' ċelluli steminali tad-demem ser tirċievi Bortezomib Accord ġol-vina jew taħt il-ġilda flimkien mal-mediċini dexamethasone, jew dexamethasone u thalidomide bħala trattament ta' induzzjoni.

Meta Bortezomib Accord jingħata flimkien ma' dexamethasone, inti ser tirċievi Bortezomib Accord ġol-vina jew taħt il-ġilda bħala ċiklu tat-trattament li jidm għal 21 jum.

Dexamethasone 40 mg jingħata mill-ħalq fil-jiem 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 u 11 taċ-ċiklu ta' trattament ta' 21 jum ta' Bortezomib Accord.

Inti ser tirċievi 4 ċikli (12-il ġimgħa).

Meta Bortezomib Accord jingħata flimkien ma' thalidomide u dexamethasone it-tul taċ-ċiklu ta' trattament kien ta' 28 jum (4 ġimgħat).

Dexamethasone 40 mg jingħata mill-ħalq fil-jiem 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 u 11 taċ-ċiklu ta' trattament ta' 28 jum ta' Bortezomib Accord u thalidomide għandu jingħata mill-ħalq kuljum f'doża ta' 50 mg sa jum 14 tal-ewwel ċiklu, u jekk ittollerat id-doża ta' thalidomide tiżdied għal 100 mg fil-jiem 15-28 u tista' tiżdied aktar għal 200 mg kuljum mit-tieni ċiklu 'l quddiem.

Tista' tirċievi sa 6 ċikli (24 ġimgħa).

Linfoma taċ-ċellula mantle li qatt ma kienet ittrattata qabel

Jekk inti qatt ma ġejt ittrattat/a qabel għal limfoma taċ-ċellula mantle, inti se tirċievi Bortezomib Accord minn ġol-vina flimkien mal-medicini rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone.

Bortezomib Accord jingħata minn ġol-vina fil-jiem 1, 4, 8 u 11, segwit minn 'perjodu ta' mistrieħ' mingħajr trattament. It-tul ta' żmien ta' ċiklu ta' trattament huwa ta' 21 jum (3 ġimgħat). Inti tista' tirċievi sa 8 ċikli (24 ġimgħa).

Il-medicini li ġejjin jingħataw fil-jum 1 ta' kull wieħed miċ-ċiklu ta' trattament ta' 21 jum ta' Bortezomib Accord bħala infużjonijiet fil-vina:

Rituximab bid-doża ta' 375 mg/m², cyclophosphamide bid-doża ta' 750 mg/m² u doxorubicin bid-doża ta' 50 mg/m².

Prednisone jingħata mill-ħalq f'doża ta' 100 mg/m² fil-jiem 1, 2, 3, 4 u 5 taċ-ċiklu ta' trattament b'Bortezomib Accord.

Kif jingħata Bortezomib Accord

Bortezomib Accord ser jingħata taħt is-superviżjoni ta' professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa li għandu esperjenza fl-użu ta' medicini ċitotossici.

Din il-medicina hija għal użu għal taħt il-ġilda (injettata taħt il-ġilda) u, wara d-dilwizzjoni, anke għal użu għal ġol-vini (tiġi injettata go vina). L-injezzjoni go vina ssir malajr, u tieħu minn 3 sa 5 sekondi. L-injezzjoni taħt il-ġilda ssir jew fil-koxox jew fiż-żaqq.

Jekk tingħata Bortezomib Accord aktar milli suppost

Peress li din il-medicina tingħata mit-tabib jew l-infermier tiegħek, mhux probabbli li ser tingħata żżejjed. Fil-każ mhux probabbli ta' doża eċċessiva, it-tabib tiegħek ser jissorvelja l-effetti sekondarji.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Xi whud minn dawn l-effetti jistgħu jkunu serji.

Jekk inti qed tingħata Bortezomib Accord għal majeloma multipla jew limfoma taċ-ċellula mantle, għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinduna b'xi sintomi minn dawn li ġejjin:

- bughawwieġ muskolari, dgħufija muskolari
- konfużjoni, telf jew disturbijiet vizwali, għama, puplesiji, uġiħ ta' ras
- nifsijiet qosra, nefha fis-saqajn jew bidliet bit-taħbit ta' qalb tiegħek, pressjoni tad-demem għolja, għejja, sturdament
- sogħla u diffikultajiet biex tieħu n-nifs jew sider issikkat.

It-trattament b' Bortezomib Accord jista' b' mod komuni hafna jikkawża tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor u bojod tad-demmm u plejtlits fid-demmm tiegħek. Għalhekk, inti se jkollok tiegħu testijiet tad-demmm regolari qabel u waqt it-trattament tiegħek b' Bortezomib Accord, biex tiċċekkja b' mod regolari l-għadd ta' ċelluli fid-demmm tiegħek. Inti jista' jkollok tnaqqis fl-għadd ta'

- plejtlits li jgħieghluk tkun aktar suxxettibbli għal tbengil, jew għal fsada mingħajr ma jkun ovvju li wegġajt (eż., fsada mill-imsaren, mill-istonku, mill-ħalq u mill-ħanek jew fsada fil-moħħ jew fsada mill-fwied)
- ċelluli ħomor li jistgħu jikkawżaw anemija, b' sintomi bħal għeja u ġilda pallida
- ċelluli bojod li jistgħu jagħmluk aktar suxxettibbli għal infezzjonijiet u sintomi bħal tal-influwenza.

Jekk inti tinghata Bortezomib Accord għat-trattament ta' majeloma multipla l-effetti sekondarji li jista' jkollok huma elenkati taħt:

Effetti sekondarji komuni hafna (li jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda f'10)

- Sensittività, xi parti minn ġismek titmewwet, tnemnim jew sensazzjoni ta' hruq fil-ġilda, jew uġiġh fl-idejn jew fis-saqajn, minħabba ħsara fin-nervituri
- Tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli ħomor jew ċelluli bojod (ara hawn fuq)
- Deni,
- Thossok imdardar (nawsja) jew tirremetti, nuqqas ta' aptit
- Stitikezza b' nefha jew mingħajrha (tista' tkun qawwija)
- Dijarea; jekk jiġri hekk, importanti li tixrob iktar ilma mis-soltu. It-tabib tiegħek jista' jagħtik medicina oħra biex tikkontrolla d-dijarea
- Għeja (thossok mahlub), dgħufija
- Uġiġh fil-muskoli, uġiġh fl-għadam

Effetti sekondarji komuni (li jistgħu jaffettwaw minn persuna 1 f'10)

- Pressjoni baxxa tad-demmm, il-pressjoni tad-demmm taq[]a' f'daqqa meta tkun bil-wieqfa, li jista' jwassal biex tintilef minn sensik
- Pressjoni tad-demmm għolja
- Tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi
- Uġiġh ta' ras
- Sensazzjoni ġenerali ta' mard, uġiġh, vertigo, thoss kollox idur bik jew thossok dgħajjef jew tintilef minn sensik
- Tertir
- Infezzjonijiet, li jinkludi pnemonja, infezzjonijiet fl-apparat tan-nifs, bronkite, infezzjonijiet fungali, soġħla bil-bili, mard qisu bħal influwenza
- Hruq ta' Sant' Antnin (lokalizzat li jinkludi madwar l'għajnejn jew mifruq mal-ġisem)
- Uġiġh fis-sider jew qtugħ ta' nifs mal-eżerċizzju
- Tipi differenti ta' raxx
- Ħakk fil-ġilda, ħafas fuq il-ġilda jew ġilda xotta
- Fwawar fuq il-wieċ jew kapillari żgħar mkissrin
- Ħmura tal-ġilda
- Diżidratazzjoni
- Aċidu fl-istonku, tintefaħ bil-gass, tifwieq, gass, uġiġh fl-istonku, emorraġija fl-imsaren jew fl-istonku
- Bidla fil-funzjoni tal-fwied
- Ħalq jew xufftejn misluhin, ħalq xott, ulċeri fil-ħalq jew uġiġh fil-grizmejn.
- Telf tal-piż, nuqqas ta' aptit
- Bugħawwieġ, spażmi fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, uġiġh fid-dirgħajn jew ir-riglejn, jew id-dahar
- Vista mċajpra
- Infezzjoni fis-saff ta' barra tal-għajnejn u s-superfiċi ta' ġewwa tal-kappell tal-għajnejn (kongunktivite)

- L- imnieher jinfaraġ.
- Diffikultà jew problemi biex torqod, għaraq, ansjetà, bidliet fil-burdata, burdata depressa, irrikwitezza jew aġitazzjoni, bidliet fl-istat mentali tiegħek, diżorjentazzjoni
- Nefha tal-ġisem, li jinkludi madwar l-għajnejn u partijiet oħra tal-ġisem

Effetti sekondarji mhux komuni (li jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'100)

- Insuffiċjenza tal-qalb, attakk ta' qalb, uġiġh fis-sider, skumdità fis-sider
- Insuffiċjenza tal-kliewi
- Infjammazzjoni ta' vina, emboli tad-demem fil-vini u l-pulmun
- Problemi fit-tagħqid tad-demem
- Ċirkolazzjoni insuffiċjenti
- Infjammazzjoni fir-riti ta' madwar qalbek jew fluwidu madwar il-qalb tiegħek
- Infezzjonijiet li jinkludu infezzjonijiet fl-apparat awrinarju, influwenza, infezzjonijiet bil-virus ta' herpes, infezzjonijiet fil-widnejn u ċellulite
- Ippurgar bid-demem, jew emorraġija madwar ir-riti mukusi, eż il-ħalq, vaġina
- Disturbi ċerebrovaskulari
- Paralizi, aċċessjonijiet, waqgħat, disturbi marbuta mal-moviment, sensazzjoni abnormali, mibdula jew imnaqqsa (thoss, tisma, ' ittiegħem u xxomm), disturbi fl-attenzjoni, tertir, kontrazzjonijiet
- Artrite, li tinkludi infjammazzjoni tal-ġogi fis-swaba' tal-idejn, tas-saqajnu x-xedaq
- Disturbi li jaffettwaw il-pulmun tiegħek, li jevitaw lill-ġisem milli jiehu ossiġenu biżżejjed. Xi whud minn dawn jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs, nifsijiet qosra, nifsijiet qosra mingħajr eżerċizzju, nifsijiet li ma jkunux fondi, isiru diffiċli jew bil-waqfiet, tharħir
- Sulluzzu, disturbi marbuta mad-diskors
- Żieda jew tnaqqis fl-ammont tal-awrina (minħabba ħsara fil-kliewi), twegġa' biex tagħmel l-awrina jew fsada/proteina fl-awrina, żamma ta' fluwidu
- Livelli mibdula ta' kuxjenza, konfużjoni, indeboliment tal-memorja jew telf ta' memorja
- Sensittività eċċessiva
- Telf tas-smiġh, nuqqas tas-smiġh jew żanzin fil-widnejn, skumdità fil-widnejn
- Anormalitajiet ormonali li jistgħu jaffettwaw l-assorbiment tal-melħ u l-ilma
- Glandola tat-tirojde attiva żżejjed
- Inkapaċità li jiġi prodott biżżejjed insulin jew reżistenza għal-livelli normali ta' insulina
- Għajnejn irritati jew infjammati, għajnejn imdemmgħin wisq, uġiġh fl-għajnejn, għajnejn xotti, infezzjonijiet fl-għajnejn, boċċa fil-kappell tal-għajn (keleżjon), kpiepel tal-għajnejn ħomor u minfuħa, tnixxija mill-għajnejn, vista mhux normali, fsada fil-għajn
- Il-glandoli tal-limfi jintefħu
- Ebusija fil-ġogi jew il-muskoli, sensazzjoni ta' toqol, uġiġh fiż-żona ingwinali tiegħek
- Telf ta' xagħar, u tessut tax-xagħar mhux normali
- Reazzjonijiet allergiċi
- Ħmura jew uġiġh fis-sit tal-injezzjoni
- Uġiġh fil-ħalq
- Infezzjonijiet jew infjammazzjoni fil-ħalq, ulċeri fil-ħalq, esofagu, stonku jew l-imsaren, xi kultant assoċjat ma' uġiġh jew fsada, ċaqleq batut tal-imsaren (li jinkludi sadd), skonfort addominali jew esofagali, diffikultà biex tibra', remettar ta' demem
- Infezzjonijiet tal-ġilda
- Infezzjonijiet batteriċi u virali
- Infezzjoni tas-snien
- Sadd tal-passaġġ biljari
- Uġiġh ġenitali, problemi biex ikollok erezzjoni
- Żieda fil-piz
- Għatx
- Epatite
- Disturbi marbuta mas-sit tal-injezzjoni jew mat-tagħmir tal-injezzjoni
- Reazzjonijiet u disturbi tal-ġilda (li jistgħu jkun severi u ta' periklu għal ħajja), ulċeri tal-ġilda

- Tbenġil waqgħat u ġerhat
- Infjammazzjoni jew emorraġija tal-vażi tad-demem li jistgħu jidhru bħal tikek żgħar ħomor jew vjola (ġeneralment fir-riglejn) sa dbabar kbar bħal ta' tbenġil taħt il-ġilda jew it-tessut.
- Ċisti beninni
- Kondizzjoni tal-moħħ reversibbli u severa li tinkludi puplesija, pressjoni tad-demem għolja, uġiġħ ta' ras, għejja, konfużjoni, għama jew problemi tal-vista oħra.

Effetti sekondarji rari (li jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'1,000)

- Problemi marbuta mal-qalb li jinkludu attakk tal-qalb, angina,
- Infjammazzjoni serja fin-nervituri, li tista' tikkawża paralizi u diffikultà biex tiegħu n-nifs (sindrom ta' Guillain-Barré)
- Fwawar
- Tibdil fil-kulur tal-vini
- Infjammazzjoni fin-nerv tal-ispina
- Problemi b'widnejk, emorraġija f'widnejk
- Attività mnaqqsqa tal-glandola tat-tirojdi
- Sindromu ta' Budd-Chiari (is-sintomi kliniċi kkaġunati minn sadd tal-vini tal-fwied)
- Bidliet fi jew funzjoni tal-imsaren mhux normali
- Emorraġija tal-moħħ
- Sfurija tal-ġhajnejn u l-ġilda (suffejra)
- Reazzjoni allergika serja (xokk anafilattiku) li s-sinjali jistgħu jinkludu diffikultà biex tiegħu n-nifs, uġiġħ fis-sider jew sider issikkat, u/jew thossok hażin/stordut, ħakk sever tal-ġilda jew infafet fuq il-ġilda, nefha tal-wiċċ, ix-xofftejn, l-ilsien u /jew il-grizmejn, li jistgħu jikkawżaw diffikultà biex tibra', kollass
- Disturbi marbuta mas-sider
- Tiċrit vaġinali
- Nefha ġenitali
- Ma thossokx kapaċi li tittolera konsum t'alkoħol
- Il-ġisem jintreħa jew telf tal-massa korporali
- Żieda fl-aptit
- Fistula
- Effużjoni tal-ġog
- Ċisti fir-rita tal-ġogi (ċisti sinovjali)
- Fratturi
- Il-fibri muskolari jikollassaw li jwassal għal kumplikazzjonijiet oħra
- Nefha fil-fwied, emorraġija mill-fwied
- Kanċer tal-kliewi
- Kondizzjoni tal-ġilda bħal psorijasi
- Kanċer tal-ġilda
- Sfurija tal-ġilda
- Żieda fl-ghadd ta' plejtlits jew ċelluli tal-plażma (tip ta' ċellula tad-demem bajda) fid-demem
- Tagħqid ta' demm fil-kanali żgħar tad-demem (mikroanġjopatja trombotika)
- Reazzjoni mhix normali għat-trasfużjoni tad-demem
- Nuqqas parzjali jew totali fil-vista
- Tnaqqis fil-ħajra sesswali
- Tbeżlieq
- Ġhajnejn imbuzziati
- Sensittività għad-dawl
- Nifs mghaġġel
- Uġiġħ fir-rectum
- Ġebel fil-marrara
- Ftuq
- Korrimenti
- Dwiefer fragli jew dgħajfa

- Depoziti abnormali ta' proteina fl-organi vitali tiegħek
- Koma
- Ulċeri fl-imsaren
- Falliment f'diversi organi
- Mewt

Jekk inti tinghata Bortezomib Accord flimkien ma' mediċini oħra għat-trattament ta' limfoma taċ-ċellula mantle l-effetti sekondarji li jista' jkollok huma elenkati taħt:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Pulmonite
- Telf ta' aptit
- Sensittività, titrix, tnefnim jew sensazzjoni ta' hruq fil-ġilda, jew uġiġh fl-idejn jew fis-saqajn, minhabba ħsara fin-nervituri
- Dardir u rimettar
- Dijarea
- Ulċeri fil-ħalq
- Stitikezza
- Uġiġh fil-muskoli, uġiġh fil-ġogi
- Telf ta' xagħar u x-xagħar ma jinħassx normali
- Gheja, thossok dgħajjef
- Deni

Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- Hruq ta' Sant' Antnin (lokalizzat inkluż hdejn l-ġhajnejn jew mifruq madwar il-ġisem)
- Infezzjonijiet bil-virus tal-herpes
- Infezzjonijiet bil-batterji u bil-vajrusis
- Infezzjonijiet respiratorji, bronkite, sogħla bil-bili, mard jixbah l-influwenza
- Infezzjonijiet bil-fungu
- Sensittività eċċessiva (reazzjoni allergika)
- Ma tkunx tista' tipproduċi biżżejjed insulina jew ikun hem reżistenza għal-livelli normali tal-insulina
- Żamma tal-fluwidu
- Diffikultà jew problemi bl-irqad
- Telf mis-sensi
- Livell mibdul ta' koxjenza, konfużjoni
- Thossok stordut
- Żieda fit-taħbit tal-qalb, pressjoni għolja, għaraq,
- Vista mhux normali, vista mċajpra
- Insuffiċjenza tal-qalb, attack tal-qalb, uġiġh fis-sider, skumdità fis-sider, zieda jew tnaqqis fir-rata ta' taħbit tal-qalb
- Pressjoni għolja jew baxxa
- Pressjoni li tinzel f'daqqa waħda malli tqum bilwieqfa li tista' twassal għal ħass ħazin
- Qtuġh ta' nifs bl-eżerċizzju
- Sogħla
- Sulluzzu
- Żarżir fil-widnejn, skumdità fil-widnejn
- Hruq ta' demm minn imsarnek jew mill-istonku tiegħek
- Hruq ta' stonku
- Uġiġh fl-istonku, nefha fl-istonku
- Diffikultà biex tibra'
- Infezzjoni jew infjammazzjoni tal-istonku u l-imsaren
- Uġiġh fl-istonku
- Ħalq misluh jew xoffa misluha, uġiġh fil-gerżuma

- Bidla fil-funzjoni tal-fwied
- Hakk fil-ġilda
- Hmura fil-ġilda
- Raxx
- Spażmi fil-muskoli
- Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- Uġiġh fid-dirġajn u r-riġlejn
- Nefha fil-ġisem, li tinkludi l-ġhajnejn u partijiet oħra tal-ġisem
- Tertir
- Hmura u uġiġh fil-post tal-injezzjoni
- Thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali
- Telf ta' piż
- Żieda fil-piż

Effetti sekondarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100)

- Epatite
- Reazzjoni allergika qawwiya (reazzjoni anafilattika) li s-sinjali tagħha jistghu jinkludu tbatija bit-tehid tan-nifs, uġiġh fis-sider jew tagħfis fis-sider, u/jew thossok stordut/se jtik hażin, hakk qawwi fil-ġilda jew hotob fil-ġilda, nefha tal-wiċċ, tax-xufftejn tal-ilsien u/jew tal-gerżuma, li tista' tikkawża diffikultà biex tibra', kollass
- Disturbi fiċ-ċaqlieq, paralizi, ġbid involontarju tal-muskoli
- Vertigo
- Telf ta' smiġh, truxija
- Disturbi li jaffettwaw il-pulmuni tiegħek, li ma jhallux lill-ġismek jiehu ossiġnu biżżejjed. Xi whud minn dawn jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs, qtugħ ta' nifs, qtugħ ta' nifs mingħajr eżerċizzju, nifs li jiqsar, isir diffiċli jew jieqaf, tisfir
- Tagħqid ta' demm fil-pulmuni tiegħek
- Kulur safrani fl-ġhajnejn u fil-ġilda (suffejra)
- Boċċa fil-kappell tal-ġajn (kelezjon), kpiepel tal-ġhajnejn homor u minfuha

Effetti sekondarji rari (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1,000)

- Tagħqid tad-demm fil-kanali żgħar tad-demm (mikroanġjopatija trombotika)
- Infjammazzjoni serja fin-nervituri, li tista' tikkawża paralizi u diffikultà biex tiehu n-nifs (sindrom ta' Guillain-Barré)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk xi effett sekondarju jaggrava, jew jekk tinnota effetti sekondarji li mhumiex elenkati f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minnufih. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Bortezomib Accord

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kunjett u l-kartuna wara JIS.

Aħzen fi friġġ (2°C sa 8 °C).

Żomm il-kunjett fil-kaxxa ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Soluzzjoni dilwita

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni dilwita f'koncentrazzjoni ta' 1 mg/mL intweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 20°C-25°C. Minn perspettiva mikrobijoloġika, sakemm il-metodu ta'

ftuħ/ dilwizzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrojbali, is-soluzzjoni dilwita għandha tintuża minnufih wara l-preparazzjoni. Jekk ma tintużax minnufih, il-hinijiet ta' hżin waqt l-użu u l-kundizzjoni ta' qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent.

Bortezomib Accord għandu jintuża darba biss. Kull prodott mhux użat jew skart għandu jintrema skont ir-regolamenti lokali

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Bortezomib Accord

- Is-sustanza attiva hi bortezomib. Kull kunjett fih 1 mL jew 1.4 mL soluzzjoni għall-injezzjonili fih 2.5 mg għal kull mL ta' bortezomib (bħala mannitol boronic ester).
- is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma mannitol (E421) u ilma għall-injezzjonijiet.

Użu għal ġol-vina:

wara d-dilwizzjoni, 1 mL ta' soluzzjoni għal injezzjoni ġol-vina fih 1 mg bortezomib.

Użu għal taħt il-ġilda:

1 mL ta' soluzzjoni għal injezzjoni ġol-vina fih 2.5 mg bortezomib.

Kif jidher Bortezomib Accord u l-kontenut tal-pakkett

Bortezomib Accord soluzzjoni għall-injezzjoni huwa soluzzjoni ċara u bla kulur.

Kunjett tal-ħġieġ ċar b'tapp griż tal-gomma u sigill tal-aluminju, b'tapp orangjo, li fih 1 mL ta' soluzzjoni.

Kunjett tal-ħġieġ ċar b'tapp griż tal-gomma u sigill tal-aluminju, b'tapp aħmar, li fih 1.4 mL ta' soluzzjoni.

Daqsijiet tal-pakkett

1 x 1 mL kunjett

4 x 1 mL kunjetti

1 x 1.4 mL kunjett

4 x 1.4 mL kunjetti

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona,

s/n, Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spanja

Il-Manifattur

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice

Il-Polonja

Accord Healthcare single member S.A.,

64th Km National Road Athens,

Lamia, Schimatari, 32009,

il-Greċja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 7488 821

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'<data>.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku::

Nota: Bortezomib Accord huwa sustanza ċitotossika. Għalhekk, irid jkun hemm kawtela waqt l-immanipular u l-preparazzjoni. Huwa rrakkomandat l-użu ta' ingwanti u ħwejjeġ protettivi biex tipprevjeni kuntatt mal-ġilda.

Membri tal-persunal tqal m'għandhomx imissu din il-medicina.

IT-TEKNIKA ASETTIKA GĦANDHA TIĠI OSSERVATA B'MOD STRETT WAQT L-IMMANIĠĠJAR TA' BORTEZOMIB ACCORD BILLI MA FIHX PRESERVANTI.

Bortezomib 2.5 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni HUWA GĦAL UŻU TAHT IL-ĠILDA JEW ĠOL-VINI. M'għandux jinghata minn rotot ohra. L-ghoti got-teka rriżulta f'mewt.

1. PREPARAZZJONI GĦALL-INJEZZJONI ĠOL-VINI

- 1.1 **Preparazzjoni tal-kunjett ta' 2.5 mg/1 mL: žid 1.6 mL ta' 9 mg/mL (0.9%) ta' soluzzjoni ta' sodium chloride għall-injezzjoni fil-kunjett li fih Bortezomib.**

Preparazzjoni tal-kunjett ta' 3.5 mg/1.4 mL: žid 2.2 mL ta' 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride soluzzjoni għall-injezzjoni fil-kunjett li fih Bortezomib.

Kull kunjett fih mili żejjed addizzjonali ta' 0.1 mL. Konsegwentement, il-kunjetti ta' 1 mL u 1.4 mL kull wieħed fihom 2.75 mg u 3.75 mg ta' bortezomib rispettivament.

Il-koncentrazzjoni tas-soluzzjoni li tinkiseb tkun ta' 1 mg/mL. Is-soluzzjoni għandha tkun ċara u bla kulur.

- 1.2 Qabel l-ghoti, eżamina viżwalment is-soluzzjoni għal xi frak jew bidla fil-kulur. Jekk tosserva bidla fil-kulur jew frak li għadhom ma nhallux, is-soluzzjoni għandha tintrema. Iċċekkja l-koncentrazzjoni tal-kunjett sabiex jiġi żgurat li d-doża korretta ser tinghata għar-rotta li **tinghata ġol-vina** (1 mg/mL).

Is-soluzzjoni dilwita ma fihix preservanti u għandha tintuża eżatt wara l-preparazzjoni. Madankollu, intwera li l-prodott jibqa' kimikament u fiżikament stabbli tas-soluzzjoni dilwita waqt l-użu għal 24 siegħa f'temperatura ta' 20°C -25°C. Il-ħin totali tal-ħżin għall-medicina dilwita m'għandux jaqbeż l-24 siegħa qabel l-ghoti. Jekk is-soluzzjoni dilwita ma tintużax minnufih, il-ħinijiet tal-ħżin waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent. M'hemmx għalfejn tiproteġi l-medicina dilwita mid-dawl.

2. KIF JINGHATA GĦAL INJEZZJONI ĠOL-VINI

- 2.1 Hekk kif ikun dilwit, iġbed l-ammont ta' soluzzjoni dilwit li għandek bżonn skont id-doża kalkulata fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tal-pazjent.
- 2.2 Ikkonferma d-doża u l-koncentrazzjoni fis-siringa qabel ma tuża (aċċerta ruhek illi s-siringa hija mmarkata bħala amministrazzjoni għal ġol-vina).
- 2.3 Injetta s-soluzzjoni bħala injezzjoni bolus ta' bejn 3 u 5 sekondi minn go kateter periferali jew ċentrali fil-vina.
- 2.4 Aħsel il-kateter periferali jew fil-vina b'soluzzjoni 9 mg/mL (0.9 %) ta' sodium chloride.

3. PREPARAZZJONI GĦAL INJEZZJONI TAHT IL-ĠILDA

- 3.1 Bortezomib soluzzjoni għall-injezzjoni huwa lest biex jintuża meta jinghata taht il-ġilda.

Il-konċentrazzjoni tas-soluzzjoni hi ta' 2.5 mg/mL. Is-soluzzjoni hi ċara u bla kulur.

- 3.2 Qabel l-ġhoti, eżamina viżwalment is-soluzzjoni għal xi frak jew bidla fil-kulur. Jekk tosserva bidla fil-kulur jew frak li għadhom ma nhallux, is-soluzzjoni għandha tintrema. Iċċekkja l-konċentrazzjoni tal-kunnett sabiex jiġi żgurat li d-doża korretta ser tingħata minn **taħt il-ġilda** (2.5 mg/mL).
- 3.3 Il-prodott ma fihx preservanti u għandu jintuża immedjatement wara li jingħbed l-ammont xieraq ta' soluzzjoni.
- 3.4 Waqt il-preparazzjoni għall-ġhoti u waqt l-ġhoti nnifisu, m'hemmx għalfejn tipprotegi l-medicina mid-dawl.

4. KIF JINGHATA GHAL INJEZZJONI TAHT IL-ĠILDA

- 4.1 Iġbed l-ammont ta' soluzzjoni li għandek bżonn skont id-doża kalkulata fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tal-pazjent.
- 4.2 Ikkonferma d-doża u l-konċentrazzjoni fis-siringa qabel ma tuża (aċċerta ruhek illi s-siringa hija mmarkata bħala amministrazzjoni għal taħt il-ġilda).
- 4.3 Injetta s-soluzzjoni taħt il-ġilda f'angolu ta' 45°-90°.
- 4.4 Is-soluzzjoni għandha tiġi mogħtija taħt il-ġilda minn ġol-koxox (lemin jew xellug) jew iż-żaqq (lemin jew xellug).
- 4.5 Is-sit ta' injezzjoni għandhom jiddawwru għal injezzjonijiet suċċessivi.
- 4.6 Jekk reazzjonijiet fis-sit lokali tal-injezzjoni jseħhu wara injezzjoni taħt il-ġilda b'bortezomib, huwa rakkomandat li jew tingħata soluzzjoni għal taħt il-ġilda inqas konċentrata ta' bortezomib (1 mg/mL minflok ta' 2.5 mg/mL) jew inkella li taqleb għall-injezzjoni ġol-vina.

5. KIF JINTREMA

Il-kunnett għandu jintuża darba biss u s-soluzzjoni li tibqa' għandha tintrema.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għal min qed jagħmel użu minnu

Bortezomib Accord 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni Bortezomib Accord 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni bortezomib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Bortezomib Accord u għal xiex jintuża
2. Xgħandek tkun taf qabel ma tuża Bortezomib Accord
3. Kif għandek tuża Bortezomib Accord
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Bortezomib Accord
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Bortezomib Accord u għal xiex jintuża

Bortezomib Accord fih is-sustanza attiva bortezomib, hekk imsejjah 'impeditur ta' proteasome'. Il-proteasomes għandhom rwol important fil-kontroll tal-funzjoni u t-tkabbir taċ-ċellula. Billi jinterferixxi mal-funzjoni tagħhom, bortezomib jista' joqtol iċ-ċelluli tal-kanċer.

Bortezomib Accord jintuża għat-trattament ta' majeloma multipla (kanċer tal-mudullun) f'pazjenti li diġà għalqu it-18-il sena:

- wahdu jew flimkien mal-medicini pegylated liposomal doxorubicin jew dexamethasone għal pazjenti li l-marda tagħhom qed tihrax (progressiva) wara li jkunu rċievw mill-anqas trattament ieħor qabel u li għalihom trapjant b'ċelluli steminali tad-demmm ma kienx irnexxa fihom jew mhuwiex tajjeb għalihom.
- flimkien mal-medicini melphalan u prednisone, għal pazjenti li l-marda tagħhom qatt ma ġietx ittrattata qabel u li mhuwiex eligibbli għal doża għolja ta' kimoterapija ma' trapjant ta' ċelluli steminali tad-demmm.
- flimkien mal-medicini oħra dexamethasone jew dexamethasone flimkien ma' thalidomide għal pazjenti li l-marda tagħhom ma kinetx ittrattata qabel u qabel ma jirċievu doża għolja ta' kimoterapija ma' trapjant b'ċelluli steminali tad-demmm (trattament ta' induzzjoni).

Bortezomib Accord jintuża għat-trattament ta' limfoma taċ-ċellula ta' mantle (tip ta' kanċer li jaffettwa l-glandoli limfatiċi) f'pazjenti li għandhom 18-il sena u aktar b'kombinazzjoni mal-medicini rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone, għall-pazjenti li l-marda tagħhom qatt ma kienet ittrattata qabel u li trapjant taċ-ċelluli steminali tad-demmm ma jkunx tajjeb għalihom.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Bortezomib Accord

Tużax Bortezomib Accord

- jekk int allergiku għal bortezomib, boron jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6)
- jekk inti għandek ċerti problemi pulmonari jew tal-qalb severi.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Inti għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi wahda minn dawn li ġejjin:

- numru baxx ta' ċelluli ħomor jew bojod fid-demmm,

- problemi bi fsada u/jew numru baxx ta' plejtlits fid-demm tieghek
- dijarea, stitikezza, nawsja jew rimettar
- jekk fil-passat kellek hass hażin, sturdamenti jew kont thoss rasek fl-arja
- problemi fil-kliewi
- problemi minn moderati sa qawwija tal-fwied
- kellek tmewwit, tmemnim jew uġiġh f'idejk jew saqajk (newropatija) fil-passat
- problemi b'qalbek jew bil-pressjoni tad-demmi
- qtugħ ta' nifs jew sogħla
- puplesiji
- ħruq ta' Sant Antnin (lokalizzat li jinkludi madwar l-ġhajnejn jew mifruż madwar il-ġisem)
- sintomi tas-Sindromu tal-lisi tat-tumur bħal bighawwieġ muskolari, dgħufija muskolari, konfużjoni, telf jew disturbu viżivi u qtugħ ta' nifs
- telf ta' memorja, problemi biex taħseb, diffikultà bil-mixi jew telf tal-vista. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni fil-moħħ serja u t-tabib tieghek jista' jissuġġerixxi iktar testijiet u segwitu.

Inti se jkollok tiegħu testijiet regolari tad-demmi qabel u waqt it-trattament tieghek b'Bortezomib Accord, biex tiċekkja b'mod regolari l-ġhadd ta' ċelluli fid-demmi tieghek.

Jekk għandek limfoma taċ-ċellula mantle u tingħata l-medicina rituximab ma' Bortezomib Accord, inti għandek tgħid lit-tabib tieghek:

- jekk inti taħseb li għandek infezzjoni bl-epatite bħalissa jew jekk kellek din l-infezzjoni fil-passat. Fi ftit każijiet, pazjenti li kellhom epatite B jista' jkollhom attakk ripetut ta' epatite, li jista' jkun fatali. Jekk inti għandek storja ta' infezzjoni b'epatite B inti se tiġi ċċekkjat bir-reqqa mit-tabib tieghek għal sinjali ta' epatite B attiva.

Għandek taqra l-fuljetti ta' tagħrif tal-prodotti mediċinali kollha li jridu jittiehdu ma' Bortezomib Accord għal tagħrif relatat ma' dawn il-mediċini qabel tibda t-trattament b'Bortezomib Accord. Meta jintuża thalidomide, attenzjoni partikolari għandha tingħata għal meta jsiru t-testijiet ta' tqala u htigijiet ta' prevenzjoni huma meħtieġa (ara Tqala u treddiġh f'din is-sezzjoni).

Tfal u adolexxenti

Bortezomib Accord m'għandux jintuża fit-tfal u fl-adolexxenti, peress li għadu mhux magħruf kif din il-medicina tista' taffettwhom.

Mediċini oħra u Bortezomib Accord

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiegħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra. B'mod partikolari, għid lit-tabib tieghek jekk qed tuża mediċini li fihom xi wieħed minn dawn is-sustanzi attivi li ġejjin:

- ketoconazole, użat għat-trattament ta' infezzjonijiet
- ritonavir, li jintuża biex jitratta infezzjonijiet ta' HIV
- rifampicin, antibijotiku użat biex jitratta infezzjonijiet ikkawżati mill-batterji
- carbamazepine, phenytoin jew phenobarbital li jintużaw għat-trattament tal-epilessija
- St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), użat għad-dipressjoni jew għal kundizzjonijiet oħra
- mediċini kontra d-dijabete li jittiehdu mill-ħalq

Tqala u treddiġh

M'għandekx tuża Bortezomib Accord jekk inti tqila, jekk mhux meħtieġ b'mod ċar.

In-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għal 8 xhur wara t-tlestija tat-trattament. Kellem lit-tabib tieghek jekk tixtieq tiffriża l-bajd tieghek qabel tibda t-trattament.

L-irġiel ma għandux ikollhom tarbija waqt li jkunu qed jużaw Bortezomib Accord u għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u sa 5 xhur wara li jkun twaqqaf it-trattament. Kellem lit-tabib tieghek jekk tixtieq tikkonserva l-isperma tieghek qabel tibda t-trattament.

Inti m'għandekx tredda' waqt li tkun qed tuża Bortezomib Accord. Iddiskuti mat-tabib tieghek, dwar meta ma jibqax ta' periklu li terġa' tibda tredda' wara li tispiċċa t-trattament tieghek.

Thalidomide jikkawża difetti tat-twelid u mewt tal-fetu. Għandek taqra l-fuljetti ta' tagħrif tal-prodotti mediċinali kollha li jridu jittieħdu ma' Bortezomib Accord għal tagħrif relatat ma' dawn il-mediċini.

Sewqan u thaddim ta' magni

Bortezomib Accord jista' jikkawża gheja, sturdament, hażen, jew vista mċajpra. Jekk thoss effetti sekondarji bħal dawn m'għandekx issuq jew tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni; anke jekk ma jkollokx dawn inti xorta trid toqgħod attent.

3. Kif għandek tuża Bortezomib Accord

It-tabib tiegħek se jikkalkula d-doża tiegħek ta' Bortezomib Accord skont kemm int twil/a u kemm tiżen (erja tas-superfiċje tal-ġisem). Id-doża tal-bidu tas-soltu ta' Bortezomib Accord hi ta'

1.3 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem darbtejn fil-ġimgħa.

It-tabib tiegħek jista' jibdel id-doża u n-numru totali ta' ċikli ta' trattament, skont ir-rispons tiegħek għat-trattament, skont kif isehhu ċerti effetti sekondarji u skont il-mard li inti għandek diġà (eż. problemi tal-fwied).

Majeloma multipla progressiva

Meta Bortezomib Accord jingħata waħdu, ser tirċievi 4 doži ta' Bortezomib Accord li jingħataw ġol-vina jew taħt il-ġilda fil-jiem 1, 4, 8 u 11, segwiti minn 10 ijiem ta' 'perjodu ta' mistrieħ' mingħajr trattament. Dan il-perjodu ta' 21 jum (3 ġimgħat) jikkorrisponi għal ċiklu ta' trattament wieħed. Inti tista' tirċievi sa 8 ċikli (24 ġimgħa).

Tista' tingħata Bortezomib Accord flimkien mal-mediċini pegylated liposomal doxorubicin jew dexamethasone.

Meta Bortezomib Accord jingħata flimkien ma' pegylated liposomal doxorubicin, inti ser tirċievi Bortezomib Accord ġol-vina jew taħt il-ġilda bħala ċiklu ta' trattament ta' 21 jum u pegylated liposomal doxorubicin 30 mg/m² għandu jingħata f'jum 4 ta' ċiklu ta' trattament ta' 21 jum ta' Bortezomib Accord bħala infużjoni ġol-vina wara l-injezzjoni ta' Bortezomib Accord.

Tista' tirċievi sa 8 ċikli (24 ġimgħa)

Meta Bortezomib Accord jingħata flimkien ma' dexamethasone, inti ser tirċievi Bortezomib Accord ġol-vina jew taħt il-ġilda f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum u dexamethasone 20 mg jingħata mill-ħalq fil-jiem 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 u 12 ta' ċiklu ta' trattament ta' 21 jum ta' Bortezomib Accord.

Tista' tirċievi sa 8 ċikli (24 ġimgħa).

Majeloma multipla mhux ittrattata minn qabel

Jekk inti qatt ma ġejt ittrattat/a għal majeloma multipla qabel, u m'intix eliġibbli biex tirċievi trapjant b'ċelluli steminali tad-demem ser tirċievi Bortezomib Accord flimkien ma' żewġ mediċini oħra melphalan u prednisone.

F'dan il-każ iż-żmien ta' ċiklu ta' trattament huwa ta' 42 jum (6 ġimgħat). Inti ser ikollok 9 ċikli (54 ġimgħa)

- Fiċ-ċikli minn 1 sa 4, Bortezomib Accord jingħata darbtejn fil-ġimgħa fil-jiem 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 u 32.

- Fiċ-ċikli minn 5 sa 9, Bortezomib Accord jingħata darba fil-ġimgħa fil-jiem 1, 8, 22 u 29.

Melphalan (9 mg/m²) u prednisone (60 mg/m²) jingħataw it-tnejn li huma mill-ħalq fil-jiem 1, 2, 3 u 4 tal-ewwel ġimgħa, ta' kull ċiklu.

Jekk inti ma ġejtx ittrattat qabel għal majeloma multipla, **u inti** adattat biex tirċievi trapjant ta' ċelluli steminali tad-demem ser tirċievi Bortezomib Accord ġol-vina jew taħt il-ġilda flimkien mal-mediċini dexamethasone, jew dexamethasone u thalidomide bħala trattament ta' induzzjoni.

Meta Bortezomib Accord jingħata flimkien ma' dexamethasone, inti ser tirċievi Bortezomib Accord ġol-vina jew taħt il-ġilda bħala ċiklu tat-trattament li jdum għal 21 jum.

Dexamethasone 40 mg jingħata mill-ħalq fil-jiem 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 u 11 tač-ċiklu ta' trattament ta' 21 jum ta' Bortezomib Accord.
Inti ser tirċievi 4 ċikli (12-il ġimgħa).

Meta Bortezomib Accord jingħata flimkien ma' thalidomide u dexamethasone it-tul tač-ċiklu ta' trattament kien ta' 28 jum (4 ġimgħat).

Dexamethasone 40 mg jingħata mill-ħalq fil-jiem 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 u 11 tač-ċiklu ta' trattament ta' 28 jum ta' Bortezomib Accord u thalidomide għandu jingħata mill-ħalq kuljum f' doża ta' 50 mg sa jum 14 tal-ewwel ċiklu, u jekk ittollerat id-doża ta' thalidomide tiżdied għal 100 mg fil-jiem 15-28 u tista' tiżdied aktar għal 200 mg kuljum mit-tieni ċiklu 'l quddiem. Tista' tirċievi sa 6 ċikli (24 ġimgħa).

Limfoma tač-ċellula mantle li qatt ma kienet ittrattata qabel

Jekk inti qatt ma ġejt ittrattat/a qabel għal limfoma tač-ċellula mantle, inti se tirċievi Bortezomib Accord minn ġol-vina flimkien mal-mediċini rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone. Bortezomib Accord jingħata minn ġol-vina fil-jiem 1, 4, 8 u 11, segwit minn 'perjodu ta' mistrieħ' mingħajr trattament. It-tul ta' żmien ta' ċiklu ta' trattament huwa ta' 21 jum (3 ġimgħat). Inti tista' tirċievi sa 8 ċikli (24 ġimgħa).

Il-prodotti mediċinali li ġejjin jingħataw fil-jum 1 ta' kull wieħed mič-ċiklu ta' trattament ta' 21 jum ta' Bortezomib Accord bħala infużjonijiet fil-vina:

Rituximab bid-doża ta' 375 mg/m², cyclophosphamide bid-doża ta' 750 mg/m² u doxorubicin bid-doża ta' 50 mg/m².

Prednisone jingħata mill-ħalq f' doża ta' 100 mg/m² fil-jiem 1, 2, 3, 4 u 5 tač-ċiklu ta' trattament b' Bortezomib Accord.

Kif jingħata Bortezomib Accord

Din il-mediċina tista' tingħata ġol-vina jew taħt il-ġilda. Bortezomib Accord ser jingħata taħt is-superviżjoni ta' professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa li għandu esperjenza fl-użu ta' mediċini ċitotossiċi.

It-trab ta' Bortezomib Accord għandu jinħall qabel ma jingħata. Dan se jsir mill-professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa. Is-soluzzjoni li tinkiseb imbagħad tiġi injettata ġo vina jew taħt il-ġilda. L-injezzjoni ġo vina ssir malajr, u tieħu minn 3 sa 5 sekondi. L-injezzjoni taħt il-ġilda ssir jew fil-koxox jew fiż-żaqq.

Jekk tingħata Bortezomib Accord aktar milli suppost

Peress li din il-mediċina tingħata mit-tabib jew l-infermier tiegħek, mhux probabbli li ser tingħata żżejjed. Fil-każ mhux probabbli ta' doża eċċessiva, it-tabib tiegħek ser jissorvelja l-effetti sekondarji.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji għalkemm ma jidhrux f' kulhadd. Xi whud minn dawn l-effetti jistgħu jkunu serji.

Jekk inti qed tingħata Bortezomib Accord għal majeloma multipla jew limfoma tač-ċellula mantle, għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinduna b'xi sintomi minn dawn li ġejjin:

- bughawwieg muskolari, dgħufija muskolari
- konfużjoni, telf jew disturbi viżwali, għama, puplesiji, uġiġħ ta' ras
- nifsijiet qosra, nefha fis-saqajn jew bidliet bit-taħbit ta' qalb tiegħek, pressjoni tad-demmm għolja, ghejja, sturdament
- sogħla u diffikultajiet biex tieħu n-nifs jew sider issikkat.

It-trattament b' Bortezomib Accord jista' b'mod komuni ħafna jikkawża tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor u bojod tad-demmm u plejtlits fid-demmm tiegħek. Għalhekk, inti se jkollok tieħu testijiet tad-demmm regolari qabel u waqt it-trattament tiegħek b' Bortezomib Accord, biex tiċċekkja b'mod regolari l-għadd ta' ċelluli fid-demmm tiegħek. Inti jista' jkollok tnaqqis fl-għadd ta'

- plejtlits li jgħieghluk tkun aktar suxxettibbli għal tbengil, jew għal fsada mingħajr ma jkun ovvju li wegġajt (eż., fsada mill-imsaren, mill-istonku, mill-ħalq u mill-ħanek jew fsada fil-moħħ jew fsada mill-fwied)
- ċelluli ħomor li jistgħu jikkawżaw anemija, b'sintomi bħal għeja u ġilda pallida
- ċelluli bojod li jistgħu jagħmluk aktar suxxettibbli għal infezzjonijiet u sintomi bħal tal-influenza.

Jekk inti tingħata Bortezomib Accord għat-trattament ta' majeloma multipla l-effetti sekondarji li jista' jkollok huma elenkati taħt:

Effetti sekondarji komuni hafna (li jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda f'10)

- Sensittività, xi parti minn ġismek titmewwet, tnemnim jew sensazzjoni ta' hruq fil-ġilda, jew uġiġh fl-idejn jew fis-saqajn, minħabba ħsara fin-nervituri
- Tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli ħomor jew ċelluli bojod (ara hawn fuq)
- Deni,
- Thossok imdardar (nawsja) jew tirremetti, nuqqas ta' aptit
- Stitikezza b'nefha jew mingħajrha (tista' tkun qawwija)
- Dijarea; jekk jiġri hekk, importanti li tixrob iktar ilma mis-soltu. It-tabib tiegħek jista' jagħtik medicina oħra biex tikkontrolla d-dijarea
- Għeja (thossok mahlub), dgħufija
- Uġiġh fil-muskoli, uġiġh fl-għadam

Effetti sekondarji komuni (li jistgħu jaffettwaw minn persuna 1 f'10)

- Pressjoni baxxa tad-demmm, il-pressjoni tad-demmm taq[]a' f'daqqa meta tkun bil-wieqfa, li jista' jwassal biex tintilef minn sensik
- Pressjoni tad-demmm għolja
- Tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi
- Uġiġh ta' ras
- Sensazzjoni ġenerali ta' mard, uġiġh, vertigo, thoss kollox idur bik jew thossok dgħajjed jew tintilef minn sensik
- Tertir
- Infezzjonijiet, li jinkludi pnemonja, infezzjonijiet fl-apparat tan-nifs, bronkite, infezzjonijiet fungali, soġħla bil-bili, mard qisu bħal influwenza
- Hruq ta' Sant' Antnin (lokalizzat li jinkludi madwar l'għajnejn jew mifruq mal-ġisem)
- Uġiġh fis-sider jew qtugħ ta' nifs mal-eżerċizzju
- Tipi differenti ta' raxx
- Ħakk fil-ġilda, ħafas fuq il-ġilda jew ġilda xotta
- Fwawar fuq il-wieċ jew kapillari żgħar mkissrin
- Ħmura tal-ġilda
- Dizidratazzjoni
- Aċidu fl-istonku, tintefah bil-gass, tifwieq, gass, uġiġh fl-istonku, emorraġija fl-imsaren jew fl-istonku
- Bidla fil-funzjoni tal-fwied
- Ħalq jew xufftejn misluhin, ħalq xott, ulċeri fil-ħalq jew uġiġh fil-grizmejn.
- Telf tal-piż, nuqqas ta' aptit
- Bugħawwieġ, spażmi fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, uġiġh fid-dirgħajn jew ir-riġlejn, jew id-dahar
- Vista mċajpra
- Infezzjoni fis-saff ta' barra tal-għajnejn u s-superfici ta' ġewwa tal-kappell tal-għajnejn (kongunktivite)
- L- imnieher jinfaraġ.
- Diffikultà jew problemi biex torqod, għaraq, ansjetà, bidliet fil-burdata, burdata depressa, irrikwitezza jew aġitazzjoni, bidliet fl-istat mentali tiegħek, diżorjentazzjoni
- Nefha tal-ġisem, li jinkludi madwar l-għajnejn u partijiet oħra tal-ġisem

Effetti sekundarji mhux komuni (li jistghu jaffettwaw sa persuna 1 f'100)

- Insuffiċjenza tal-qalb, attakk ta' qalb, uġigh fis-sider, skumdità fis-sider
- Insuffiċjenza tal-kliwi
- Infjammazzjoni ta' vina, emboli tad-demmi fil-vini u l-pulmun
- Problemi fit-tagħqid tad-demmi
- Ċirkolazzjoni insuffiċjenti
- Infjammazzjoni fir-riti ta' madwar qalbek jew fluwidu madwar il-qalb tiegħek
- Infezzjonijiet li jinkludu infezzjonijiet fl-apparat awrinarju, influwenza, infezzjonijiet bil-virus ta' herpes, infezzjonijiet fil-widnejn u ċellulite
- Ippurgar bid-demmi, jew emorraġija madwar ir-riti mukusi, eż il-ħalq, vaġina
- Disturbi ċerebrovaskulari
- Paralizi, aċċessjonijiet, waqgħat, disturbi marbuta mal-moviment, sensazzjoni abnormali, mibdula jew imnaqqa (thoss, tisma, ' ittiegħem u xxomm), disturbi fl-attenzjoni, tertir, kontrazzjonijiet
- Artrite, li tinkludi infjammazzjoni tal-ġogi fis-swaba' tal-idejn, tas-saqajnu x-xedaq
- Disturbi li jaffettwaw il-pulmun tiegħek, li jevitaw lill-ġisem milli jiehu ossiġenu biżżejjed. Xi whud minn dawn jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs, nifsijiet qosra, nifsijiet qosra mingħajr eżerċizzju, nifsijiet li ma jkunux fondi, isiru diffiċli jew bil-waqfiet, tharħir
- Sulluzzu, disturbi marbuta mad-diskors
- Żieda jew tnaqqis fl-ammont tal-awrina (minħabba ħsara fil-kliwi), twegġa' biex tagħmel l-awrina jew fsada/proteina fl-awrina, żamma ta' fluwidu
- Livelli mibdula ta' kuxjenza, konfużjoni, indeboliment tal-memorja jew telf ta' memorja
- Sensittività eċċessiva
- Telf tas-smigh, nuqqas tas-smigh jew żanzin fil-widnejn, skumdità fil-widnejn
- Anormalitajiet ormonali li jistghu jaffettwaw l-assorbiment tal-melħ u l-ilma
- Glandola tat-tirojde attiva żżejjed
- Inkapaċità li jiġi prodott biżżejjed insulin jew reżistenza għal-livelli normali ta' insulina
- Għajnejn irritati jew infjammati, għajnejn imdemmgħin wisq, uġigh fl-għajnejn, għajnejn xotti, infezzjonijiet fl-għajnejn, boċċa fil-kappell tal-għajn (keleżjon), kpiepel tal-għajnejn ħomor u minfuħa, tnixxija mill-għajnejn, vista mhux normali, fsada fil-għajn
- Il-glandoli tal-limfi jintefħu
- Ebusija fil-ġogi jew il-muskoli, sensazzjoni ta' toqol, uġigh fiż-żona ingwinali tiegħek
- Telf ta' xagħar, u tessut tax-xagħar mhux normali
- Reazzjonijiet allergiċi
- Ħmura jew uġigh fis-sit tal-injezzjoni
- Uġigh fil-ħalq
- Infezzjonijiet jew infjammazzjoni fil-ħalq, ulċeri fil-ħalq, esofagu, stonku jew l-imsaren, xi kultant assoċjat ma' uġigh jew fsada, ċaqliq batut tal-imsaren (li jinkludi sadd), skonfort addominali jew esofagali, diffikultà biex tibra', remettar ta' demmi
- Infezzjonijiet tal-ġilda
- Infezzjonijiet batteriċi u virali
- Infezzjoni tas-sniien
- Sadd tal-passaġġ biljari
- Uġigh ġenitali, problemi biex ikollok erezzjoni
- Żieda fil-piz
- Għatx
- Epatite
- Disturbi marbuta mas-sit tal-injezzjoni jew mat-tagħmir tal-injezzjoni
- Reazzjonijiet u disturbi tal-ġilda (li jistghu jkunu severi u ta' periklu għal ħajja), ulċeri tal-ġilda
- Tbenġil waqgħat u ġerħat
- Infjammazzjoni jew emorraġija tal-važi tad-demmi li jistghu jidhru bħal tikek żgħar ħomor jew vjola (generalment fir-riglejn) sa dbabar kbar bħal ta' tbenġil taht il-ġilda jew it-tessut.
- Ċisti beninni

- Kondizzjoni tal-moħħ reversibbli u severa li tinkludi puplesija, pressjoni tad-demmm għolja, ugiġh ta' ras, għejja, konfużjoni, għama jew problemi tal-vista oħra.

Effetti sekondarji rari (li jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'1,000)

- Problemi marbuta mal-qalb li jinkludu attakk tal-qalb, angina,
- Infjammazzjoni serja fin-nervituri, li tista' tikkawża paralizi u diffikultà biex tiehu n-nifs (sindrom ta' Guillain-Barré)
- Fwawar
- Tibdil fil-kulur tal-vini
- Infjammazzjoni fin-nerv tal-ispina
- Problemi b'widnejk, emorragija f'widnejk
- Attività mnaqqsqa tal-glandola tat-tirojdi
- Sindromu ta' Budd-Chiari (is-sintomi kliniċi kkaġunati minn sadd tal-vini tal-fwied)
- Bidliet fi jew funzjoni tal-imsaren mhux normali
- Emorragija tal-moħħ
- Sfurija tal-ghajnejn u l-gilda (suffejra)
- Reazzjoni allergika serja (xokk anafilattiku) li s-sinjali jistgħu jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs, ugiġh fis-sider jew sider issikkat, u/jew thossok hażin/stordut, ħakk sever tal-gilda jew infafet fuq il-gilda, nefha tal-wiċċ, ix-xofftejn, l-ilsien u /jew il-grizmejn, li jistgħu jikkawżaw diffikultà biex tibra', kollass
- Disturbi marbuta mas-sider
- Tiċrit vaġinali
- Nefha ġenitali
- Ma thossokx kapaċi li tittolera konsum t'alkoħol
- Il-ġisem jintreħa jew telf tal-massa korporali
- Żieda fl-aptit
- Fistula
- Effużjoni tal-ġog
- Ċisti fir-rita tal-ġogi (ċisti sinovjali)
- Fratturi
- Il-fibri muskolari jikollassaw li jwassal għal kumplikazzjonijiet oħra
- Nefha fil-fwied, emorragija mill-fwied
- Kanċer tal-kliewi
- Kondizzjoni tal-gilda bħal psorijasi
- Kanċer tal-gilda
- Sfurija tal-gilda
- Żieda fl-ghadd ta' plejtlits jew ċelluli tal-plażma (tip ta' ċellula tad-demmm bajda) fid-demmm
- Tagħqid ta' demm fil-kanali zġħar tad-demmm (mikroanġjopatja trombotika)
- Reazzjoni mhix normali għat-trasfużjoni tad-demmm
- Nuqqas parzjali jew totali fil-vista
- Tnaqqis fil-ħajra sesswali
- Tbeżlieq
- Għajnejn imbuzziati
- Sensittività għad-dawl
- Nifs mghaġġel
- Ugiġh fir-rectum
- Ġebel fil-marrara
- Ftug
- Korrimenti
- Dwiefer fragli jew dgħajfa
- Depożiti abnormali ta' proteina fl-organi vitali tiegħek
- Koma
- Ulċeri fl-imsaren
- Falliment f'diversi organi

- Mewt

Jekk inti tinghata Bortezomib Accord flimkien ma' mediċini oħra għat-trattament ta' limfoma taċ-ċellula mantle l-effetti sekondarji li jista' jkollok huma elenkati taħt:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Pulmonite
- Telf ta' aptit
- Sensittività, titrix, tnemnim jew sensazzjoni ta' hruq fil-ġilda, jew uġiġh fl-idejn jew fis-saqajn, minhabba ħsara fin-nervituri
- Dardir u rimettar
- Dijarea
- Ulċeri fil-ħalq
- Stitikezza
- Uġiġh fil-muskoli, uġiġh fil-ġogi
- Telf ta' xagħar u x-xagħar ma jinħassx normali
- Gheja, thossok dgħajjef
- Deni

Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- Hruq ta' Sant' Antnin (lokalizzat inkluż hdejn l-ġhajnejn jew mifruq madwar il-ġisem)
- Infezzjonijiet bil-virus tal-herpes
- Infezzjonijiet bil-batterji u bil-vajrusis
- Infezzjonijiet respiratorji, bronkite, sogħla bil-bili, mard jixbah l-influenza
- Infezzjonijiet bil-fungu
- Sensittività eċċessiva (reazzjoni allergika)
- Ma tkunx tista' tipproduċi biżżejjed insulina jew ikun hem rezistenza għal-livelli normali tal-insulina
- Żamma tal-fluwidu
- Diffikultà jew problemi bl-irqad
- Telf mis-sensi
- Livell mibdul ta' koxjenza, konfużjoni
- Thossok stordut
- Żieda fit-taħbit tal-qalb, pressjoni għolja, għaraq,
- Vista mhux normali, vista mċajpra
- Insuffiċjenza tal-qalb, attakk tal-qalb, uġiġh fis-sider, skumdità fis-sider, zieda jew tnaqqis fir-rata ta' taħbit tal-qalb
- Pressjoni għolja jew baxxa
- Pressjoni li tinzel f'daqqa waħda malli tqum bilwieqfa li tista' twassal għal ħass ħażin
- Qtuġh ta' nifs bl-eżerċizzju
- Sogħla
- Sulluzzu
- Żarżir fil-widnejn, skumdità fil-widnejn
- Hruq ta' demm minn imsarnek jew mill-istonku tiegħek
- Hruq ta' stonku
- Uġiġh fl-istonku, nefha fl-istonku
- Diffikultà biex tibra'
- Infezzjoni jew infjammazzjoni tal-istonku u l-imsaren
- Uġiġh fl-istonku
- Ħalq misluħ jew xoffa misluħa, uġiġh fil-gerżuma
- Bidla fil-funzjoni tal-fwied
- Ħakk fil-ġilda
- Ħmura fil-ġilda
- Raxx

- Spażmi fil-muskoli
- Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- Uġiġħ fid-dirġajn u r-riġlejn
- Nefha fil-ġisem, li tinkludi l-ġhajnejn u partijiet oħra tal-ġisem
- Tertir
- Ħmura u uġiġħ fil-post tal-injezzjoni
- Thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali
- Telf ta' piż
- Żieda fil-piż

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100)

- Epatite
- Reazzjoni allergika qawwiya (reazzjoni anafilattika) li s-sinjali tagħha jistgħu jinkludu tbatija bit-tehid tan-nifs, uġiġħ fis-sider jew tagħfis fis-sider, u/jew thossok stordut/se jtik hażin, hażin qawwi fil-ġilda jew hotob fil-ġilda, nefha tal-wiċċ, tax-xufftejn tal-ilsien u/jew tal-gerżuma, li tista' tikkawża diffikultà biex tibla', kollass
- Disturbi fiċ-ċaqleq, paralizi, ġbid involontarju tal-muskoli
- Vertigo
- Telf ta' smiġħ, truxija
- Disturbi li jaffettwaw il-pulmuni tiegħek, li ma jhallux lill-ġismek jiehu ossiġnu biżżejjed. Xi whud minn dawn jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs, qtugħ ta' nifs, qtugħ ta' nifs mingħajr eżerċizzju, nifs li jiqsar, isir diffiċli jew jieqaf, tisfir
- Tagħqid ta' demm fil-pulmuni tiegħek
- Kulur safrani fl-ġhajnejn u fil-ġilda (suffeġra)
- Boċċa fil-kappell tal-ġajn (kelezjon), kpiepel tal-ġhajnejn homor u minfuħa

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1,000)

- Tagħqid tad-demm fil-kanali żgħar tad-demm (mikroanġjopatija trombotika)
- Infjammazzjoni serja fin-nervituri, li tista' tikkawża paralizi u diffikultà biex tiehu n-nifs (sindrom ta' Guillain-Barré)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk xi effett sekondarju jaggrava, jew jekk tinnota effetti sekondarji li mhumiex elenkati f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispjazzar tiegħek minnufih. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Bortezomib Accord

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kunnett u l-kartuna wara JIS.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Żomm il-kunnett fil-kaxxa ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għoti ġol-vina

Is-soluzzjoni rrikostitwita hija stabbli għal 3 ijiem f'temperatura ta' 20°C-25°C meta maħżuna fil-kunnett originali u/jew go siringa. Minn perspettiva mikrobijoloġika, sakemm il-metodu ta' ftuħ/rikostituzzjoni/dilwizzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, is-soluzzjoni rrikostitwita għandha tintuża minnufih wara l-preparazzjoni. Jekk ma tintużax minnufih, il-hinijiet ta' ħzin waqt l-użu u l-kundizzjoni ta' qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent.

Għoti taħt il-ġilda

Is-soluzzjoni rrikostitwita hija stabbli għal 8 sigħat f' temperatura ta' 20°C-25°C meta maħżuna fil-kunnett originali u/jew go siringa. Minn prospettiva mikrobijoloġika, sakemm il-metodu ta' ftuħ/rikostituzzjoni/dilwizzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, is-soluzzjoni rrikostitwita għandha tintuża minnufih wara l-preparazzjoni. Jekk ma tintużax minnufih, il-hinijiet ta' hżin waqt l-użu u l-kundizzjoni ta' qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent.

Bortezomib Accord għandu jintuża darba biss. Kull prodott mhux użat jew skart għandu jintrema skont ir-regolamenti lokali

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Bortezomib Accord

Is-sustanza attiva hi bortezomib.

Bortezomib Accord 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunnett fih 1 mg ta' bortezomib (bħala mannitol boronic ester).

Bortezomib Accord 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunnett fih 3.5 mg ta' bortezomib (bħala mannitol boronic ester).

Rikostituzzjoni biex jingħata ġol-vina:

Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta' soluzzjoni għal injezzjoni ġol-vina fih 1 mg bortezomib

Rikostituzzjoni biex jingħata taht il-ġilda:

Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta' soluzzjoni għal injezzjoni ġol-vina fih 2.5 mg bortezomib

Is-sustanza mhux attiva l-ohra hija mannitol (E421).

Kif jidher Bortezomib Accord u l-kontenut tal-pakkett

Bortezomib Accord trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa ċappa jew trab minn abjad sa offwajt.

Bortezomib Accord 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kartuna ta' Bortezomib Accord 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni fiha kunnett tal-ħġieġ ta' 6 ml b'tapp griż tal-gomma chlorobutyl u sigill tal-aluminju, b'tapp blu, li fih 1 mg ta' bortezomib.

Bortezomib Accord 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kartuna ta' Bortezomib Accord 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni fih kunnett tal-ħġieġ ta' 10 ml b'tapp griż tal-gomma chlorobutyl u sigill tal-aluminju, b'tapp aħmar.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona,

s/n, Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spanja

Il-Manifattur

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomińska 50,95-200 Pabianice

Il-Polonja

Accord Healthcare single member S.A.,
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
il-Greċja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL /
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku::

1. RIKOSTITUZZJONI GĦALL-INJEZZJONI ĠOL-VINA

Nota: Bortezomib Accord huwa sustanza ċitotossika. Għalhekk, irid jkun hemm kawtela waqt l-immanipular u l-preparazzjoni. Huwa rrakkomandat l-użu ta' ingwanti u ħwejjeġ protettivi biex tipprevjeni kuntatt mal-ġilda.

IT-TEKNIKA ASETTIKA GĦANDHA TIĠI OSSERVATA B'MOD STRETT WAQT L-IMMANIĠĠJAR TA' BORTEZOMIB ACCORD BILLI MA FIHX PRESERVANTI.

- 1.1 **Preparazzjoni tal-kunjett ta' 1 mg: b'attenzjoni žid 1.0 ml ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' soluzzjoni sterili ta' sodium chloride għall-injezzjoni fil-kunjett li fih it-trab Bortezomib Accord billi tuża siringa tad-daqs xieraq mingħajr ma tneħhi t-tapp tal-kunjett. It-trab lijoofilizzat jinħall kollu f'inqas minn 2 minuti.**

Preparazzjoni tal-kunjett ta' 3.5 mg: b'attenzjoni žid 3.5 ml ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' soluzzjoni sterili ta' sodium chloride għall-injezzjoni fil-kunjett li fih it-trab Bortezomib Accord billi tuża siringa tad-daqs xieraq mingħajr ma tneħhi t-tapp tal-kunjett. It-trab lijoofilizzat jinħall kollu f'inqas minn 2 minuti.

Il-koncentrazzjoni tas-soluzzjoni li tinkiseb tkun ta' 1 mg/ml. Is-soluzzjoni għandha tkun ċara u bla kulur, b'pH finali ta' bejn 4 u 7. M'għandekx għalfejn tiċċekkja l-pH tas-soluzzjoni.

- 1.2 Qabel l-ghoti, eżamina viżwalment is-soluzzjoni għal xi frak jew bidla fil-kulur. Jekk tosserva bidla fil-kulur jew frak li għadhom ma nħallux, is-soluzzjoni għandha tintrema. Iċċekkja l-koncentrazzjoni tal-kunjett sabiex jiġi żgurat li d-doża korretta ser tinghata għar-rotta li **tinghata ġol-vina** (1 mg/ml).
- 1.3 Is-soluzzjoni rikostitwita ma fihix preservanti u għandha tintuża eżatt wara l-preparazzjoni. Madankollu, intwera li l-prodott jibqa' kimikament u fiżikament stabbli waqt l-użu għal 3 ijiem f'temperatura ta' 20°C-25°C sakemm ikun mażżun fil-kunjett oriġinali u/jew siringa. Minn perspettiva mikrobijoloġika, sakemm il-metodu ta' ftuħ/rikostituzzjoni/dilwizzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża minnufih wara l-preparazzjoni. Jekk ma tintużax minnufih, il-ħinijiet ta' ħżin waqt l-użu u l-kundizzjoni ta' qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent.

M'hemmx għalfejn tipproteġi l-prodott mediċinali rikostitwit mid-dawl.

2. KIF JINGHATA

- Hekk kif jinħall, iġbed l-ammont ta' soluzzjoni rikostitwit li għandek bżonn skont id-doża kalkulata fuq tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem tal-pazjent.
- Ikkonferma d-doża u l-koncentrazzjoni fis-siringa qabel ma tuża (aċċerta ruhek illi s-siringa hija mmarkata bħala amministrazzjoni għal ġol-vina).
- Injetta s-soluzzjoni bħala injezzjoni bolus ta' bejn 3 u 5 sekondi minn go kateter periferali jew ċentrali fil-vina.
- Aħsel il-kateter periferali jew fil-vina b'soluzzjoni sterile, 9 mg/ml (0.9%) ta' sodium chloride.

Bortezomib Accord 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni QIEGHED BIEH JITTIEHED ĠOL-VINI BISS, filwaqt li Bortezomib Accord 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni QIEGHED BIEH JITTIEHED TAHT IL-ĠILDA JEW ĠOL-VINI BISS. M'għandux jinghata minn rotot ohra. L-ghoti got-teka rriżulta f'mewt.

3. KIF JINTREMA

Il-kunjett għandu jintuża darba biss u li s-soluzzjoni li jibqa' għandha tintrema.

Kull prodott mhux użat jew skart għandu jintrema skont il-ligijiet lokali.

Huwa il-kunjett ta' 3.5 mg biss li għandu jintuża għall-ġħoti taħt il-ġilda, kif deskritt hawn taht.

1. RIKOSTITUZZJONI GĦALL-INJEZZJONI TA' TAHT IL-ĠILDA

Nota: Bortezomib Accord huwa sustanza ċitotossika. Għalhekk, irid jkun hemm kawtela waqt l-immanipular u l-preparazzjoni. Huwa rrakkomandat l-użu ta' ingwanti u ħwejjeġ protettivi biex tipprevjeni kuntatt mal-ġilda.

IT-TEKNIKA ASETTIKA GĦANDHA TIĠI OSSERVATA B'MOD STRETT WAQT L-IMMANIĠĠJAR TA' BORTEZOMIB ACCORD BILLI MA FIHX PRESERVANTI.

- 1.1 **Preparazzjoni tal-kunjett ta' 3.5 mg: b'attenzjoni žid 1.4 ml ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' soluzzjoni sterili ta' sodium chloride għall-injezzjoni fil-kunjett li fih it-trab Bortezomib Accord billi tuża siringa tad-daqs xieraq mingħajr ma tneħhi t-tapp tal-kunjett. It-trab kollu għandu jinħall f'inqas minn 2 minuti.**

Il-konċentrazzjoni tas-soluzzjoni li tinkiseb tkun ta' 2.5 mg/ml. Is-soluzzjoni għandha tkun ċara u bla kulur, b'pH finali ta' bejn 4 u 7. M'għandekx għalfejn tiċċekkja l-pH tas-soluzzjoni.

- 1.2 Qabel l-ġħoti, eżamina viżwalment is-soluzzjoni għal xi frak jew bidla fil-kulur. Jekk tosserva bidla fil-kulur jew frak li għadhom ma nħallux, is-soluzzjoni għandha tintrema. Iċċekkja l-konċentrazzjoni tal-kunjett sabiex jiġi żgurat li d-doża korretta ser tingħata minn **taht il-ġilda** (2.5 mg/ml).

- 1.3 Il-prodott rikostitwit ma fihx preservanti u għandu tintuża eżatt wara l-preparazzjoni. Madankollu, intwera li l-prodott jibqa' kimikament u fiżikament stabbli waqt l-użu għal 8 sigħat f'temperatura ta' 20°C-25°C sakemm ikun maħżun fil-kunjett oriġinali u/jew siringa. Minn perspettiva mikrobijoloġika, sakemm il-metodu ta' ftuħ/rikostituzzjoni/dilwizzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża minnufih wara l-preparazzjoni. Jekk ma tintużax minnufih, il-ħinijiet ta' ħżin waqt l-użu u l-kundizzjoni ta' qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent.

M'hemmx għalfejn tipproteġi l-prodott mediċinali rikostitwit mid-dawl.

2. KIF JINGHATA

- Hekk kif jinħall, iġbed l-ammont ta' soluzzjoni rikostitwit li għandek bżonn skont id-doża kalkulata fuq tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem tal-pazjent.
- Ikkonferma d-doża u l-konċentrazzjoni fis-siringa qabel ma tuża (aċċerta ruhek illi s-siringa hija mmarkata bħala amministrazzjoni għal taht il-ġilda).
- Injetta s-soluzzjoni taht il-ġilda f'angolu ta' 45-90°.
- Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi mogħtija taht il-ġilda minn ġol-koxox (lemin jew xellug) jew iż-żaqq (lemin jew xellug).
- Is-sit ta' injezzjoni għandhom jiddawwru għal injezzjonijiet suċċessivi.
- Jekk reazzjonijiet fis-sit lokali tal-injezzjoni jseħhu wara injezzjoni taht il-ġilda b'Bortezomib Accord, huwa rrakkomandat li jew tingħata soluzzjoni għal taht il-ġilda inqas konċentrata ta' Bortezomib Accord (1 mg/ml minflok ta' 2.5 mg/ml) jew inkella li taqleb għall-injezzjoni ġol-vina.

Bortezomib Accord 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni QIEGHED BIEK JITTIEHED TAHT IL-ĠILDA JEW ĠOL-VINI BISS. M'għandux jingħata minn rotot ohra. L-ġħoti ġot-teka rriżulta f'mewt.

3. KIF JINTREMA

Il-kunjett għandu jintuża darba biss u s-soluzzjoni li tibqa' għandha tintrema.
Kull prodott mhux użat jew skart għandu jintrema skont il-ligijiet lokali.