

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Wara li jiġi rrikostitwit, 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

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Trab lijoofilizzat jew kejk minn abjad sa offwajt.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Bortezomib 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 digà kellhom jew mhux eliġibbli għal trapjant ta' ċelluli steminali ematopojetici.

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

Bortezomib 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 mhumex eliġibbli għal doża għolja ta' kimoterapija bi trapjant ta' ċelluli steminali ematopojetici.

Bortezomib 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 mhumex addattati għal trapjant taċ-ċellula steminali ematopojetika.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

Monoterapija

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jingħata permezz ta' injezzjoni ġol-vina 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 bi 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 bi Bortezomib trid tiegħ 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 bi bortezomib jista' jerga' jibda jingħata b'doża mnaqqa b'25% (1.3 mg/m² imnaqqa għal 1.0 mg/m²; 1.0 mg/m² imnaqqa għal 0.7 mg/m²). Jekk it-tossiċità ma tmurx jew jekk terġa' tidher bl-iċken doża, għandu jiġi kkunsidrat li ma jtkompliex it-trattament bi 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 qawwija minn qabel jistgħu jiġu ttrattati bi bortezomib wara li jiġu evalwati sew ir-riskji u l-benefiċċji.

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

Severità tan-newropatija	Bidla fil-pożoloġija
Grad 1 (dgħufijaasintomatku: 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 għal 1.0 mg/m ² jew Ibdel l-iskeda ta' trattament ta' bortezomib 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 bi bortezomib sakemm is-sintomi tat-tossiċità jgħaddu. Meta t-tossiċità tgħaddi erga' ibda t-trattament b'bortezomib u naqqas id-doża għal 0.7 mg/m ² darba fil-ġimgħa.
Grad 4 (konsegwenzi li jistgħu jkunu ta' li thedida għal l-ħajja; intervent urġenti indikat) u/jew newropatija awtonomika	Waqqaf bortezomib

* 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 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

Terapijati 'kombinazzjonib' pegylated liposomal doxorubicin

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jingħata bħala injezzjoni ġol-vina fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m² 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-perijodu ta' 3 ġimgħat huwa kkunsidrat bħala ċiklu ta' trattament. Tal-anqas 72 siegħa għandhom jgħaddu bejn doži konsekuttivi ta' bortezomib.

Pegylated liposomal doxorubicin jiġi amministrat f'30 mg/m² fil-Jum 4 ta' ċiklu ta' trattament ta' bortezomib bħala infużjoni ta' siegħa ġol-vina amministrata wara l-injezzjoni ta' bortezomib. Sa 8 ċikli ta' din it-terapija ta' kombinazzjoni jistgħu jiġu amministrati kemm-il darba l-kundizzjoni fil-pazjent ma progressatx u trattament jiġi t-tollerat. 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.

Kombinazzjonima 'dexamethasone

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jiġi mogħti permezz ta' injezzjoni ġol-vina fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m² erja tas-superfiċje tal-ġisem darbtejn fil-ġimgha għal ġimagħtejn fil-jiem 1, 4, 8 u 11 f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum. Dan il-perjodu ta' 3 ġimghat huwa kkonsidrat bħala ċiklu ta' trattament. Tal-anqas 72 siegħa għandhom jgħaddu bejn dozi konsekuttivi ta' bortezomib.

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.

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 ohra.

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

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

Għal aġġustamenti fid-doża ta' bortezomib 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 trapijant b'ċelluli steminali ematopojetici

Terapija ta' kombinazzjoni b'melphalan u prednisolone

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jingħata bħala injezzjoni ġol-vina 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 jingħata darbtejn fil-ġimgha fil-jiem 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 u 32. Fiċ-ċikli 5-9, bortezomib jingħata darba fil-ġimgha fil-jiem 1, 8, 22 u 29. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn dozi konsekuttivi ta' bortezomib. 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. Disa' ċikli ta' trattament ta' bortezomib huma amministrati.

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

Bortezomib darbtejn fil-ġimgha (ċikli 1-4)												
Ġimgha	1				2		3	4		5		6
B (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 darba fil-ġimgha (ċikli 5-9)												
Ġimgha	1				2		3	4		5		6
B (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

B = Bortezomib; M = melphalan, P = prednisone

Aġġustamenti fid-doża waqt it-trattament u trattament li jinbada mill-ġdid għal terapija mħallta b'melphalan u prednisolone

Qabel ma jinbada 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 bi bortezomib flimkien ma' melphalan u prednisolone

Tossiċità	Modifikazzjoni fil-pożoloġija jew dewmien
<i>Tossiċità ematoloġika waqt ċiklu</i>	
• Jekk tiġi osservata newtopenija 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 (sakemm ma jkunx l-1 jum)	It-trattament bi bortezomib m'għandux jinghata
• Jekk hafna mid-doži ta' Bortezomib f'ċiklu ma jinghatawx (≥ 3 doži waqt l-għoti ta' darbtejn fil-gimgha jew ≥ 2 doži waqt l-għoti ta' darba fil-gimgha)	Id-doża ta' Bortezomib 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 bi bortezomib għandha titwaqqaf sakemm is-sintomi tat-tossiċità jkunu naqsu għal grad 1 jew għal-linja bażi. Imbagħad bortezomib 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 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 gietx trattata qabel u eliġibbli għal trapjant b'ċelluli steminali ematopojetici (terapija ta' induzzjoni)

Terapija ta' kombinazzjoni ma' dexamethasone

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jinghata permezz ta' injezzjoni ġol-vina fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m^2 erja tas-superfiċje tal-ġisem darbtejn fil-gimgha għal ġimagħtejn fil-jiem 1, 4, 8 u 11 f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum. Dan il-perjodu ta' 3 ġimagħat hu konsidrat ċiklu ta' trattament. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn doża u ohra ta' bortezomib.

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

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

Terapija ta' kombinazzjoni ma' dexamethasone u thalidomide

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jinghata permezz ta' injezzjoni ġol-vina fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m^2 erja tas-superfiċje tal-ġisem darbtejn fil-gimgha għal ġimagħtejn fil-jiem 1, 4, 8 u 11 f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum. Dan il-perjodu ta' 4 ġimagħat hu konsidrat ċiklu ta' trattament. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn doża u ohra ta' bortezomib.

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

Thalidomide jinghata mill-ħalq 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 ċiklu 2 (ara tabella 4).

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

Tabella 4: *Požoloġija għal terapija kombinata bi bortezomib għal pazjenti b'majeloma multipla li ma kienux ġew ittrattati qabel eligibbli għal trapjant b'ċelluli sternali ematopojetici*

B+Dx	Ċikli 1 sa 4				
	Ġimgha	1	2	3	
	B (1.3 mg/m ²)	Jum 1, 4	Jum 8, 11	Perjodu ta' Serħan	
	Dx 40 mg	Jum 1, 2, 3, 4	Jum 8, 9, 10, 11	-	
B+ Dx+T	Ċiklu 1				
	Ġimgha	1	2	3	4
	B (1.3 mg/m ²)	Jum 1, 4	Jum 8, 11	Perjodu ta' serħan	Perjodu ta' serħan
	T 50 mg	Kuljum	Kuljum	-	-
	T 100 mg ^a	-	-	Kuljum	Kuljum
	Dx 40 mg	Jum 1, 2, 3, 4	Jum 8, 9, 10, 11	-	-
	Ċikli 2 sa 4 ^b				
	B (1.3 mg/m ²)	Jum 1, 4	Jum 8, 11	Perjodu ta' serħan	Perjodu ta' serħan
	T 200 mg ^a	Kuljum	Kuljum	Kuljum	Kuljum
	Dx 40 mg	Jum 1, 2, 3, 4	Jum8, 9, 10, 11	-	-

B=Bortezomib; 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 ċiklu 2 'il-quddiem jekk id-doża ta' 100 mg hija ttolerata.

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

Aggustamenti fid-dożaġġ ta' pazjenti eligibbli għal trapjant

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

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

Požoloġija għal pazjenti b'limfoma taċ-ċellula mantle (MCL - mantlecelllymphoma) li qatt ma kienet ittrattata qabel

Terapija ta' kombinazzjoni ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone (VcR-CAP)
Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jingħata permezz ta' injezzjoni fil-vini bid-doża rakkomandata 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' mistireh ta' 10 ijiem fil-jiem 12-21. Dan il-perjodu ta' 3 ġimghat huwa meqjus bħala ċiklu ta' trattament. Huma rakkomandati sitt ċikli ta' bortezomib, għalkemm għall-pazjenti b'rispons iddokumentat għall-ewwel darba fiċ-ċiklu 6, jistgħu jingħataw żewġ ċikli addizzjonali ta' bortezomib. Għandhom jgħaddu mill-inqas 72 siegħa bejn żewġ dożi konsekuttivi ta' bortezomib.

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

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

Qabel wieħed jibda ċiklu ġdid ta' terapija:

- L-għadd tal-plejtlits għandu jkun $\geq 100,000$ ċellula/ μ L u l-għadd assolut tan-newtrofili (ANC - *absolute neutrophils count*) għandu jkun $\geq 1,500$ ċellula/ μ L
- L-għadd tal-plejtlits għandu jkun $\geq 75,000$ ċellula/ μ L 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 bi 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 aġġustamenti fid-doża, ara Tabella 5 taht.

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. Trasfużjoni tal-plejtlits għat-trattament ta' tromboċitopenija għandha titqies meta tkun adattata b'mod kliniku.

Tabella 5: *Aġġustamenti 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>	
- newtopenija bid-deni $\geq$ grad 3, newtopenija ta' grad 4 li ddum aktar minn 7 ijiem, u għadd taċ-ċelluli ta' $< 10,000$ ċellula/ μ L	Terapija bi bortezomib m'għandhiex tingħata sa ġimagħtejn sakemm il-pazjent ikollu ANC ta' ≥ 750 ċellula/ μ L u għadd tal-plejtlits ta' $\geq 25,000$ ċellula/ μ L. • Jekk, wara li ma jkunx ingħata bortezomib, it-tossiċità ma tgħaddix, kif iddefinit fuq, allura Bortezomib 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 jista' jerga' jinbeda mill-ġdid bid-doża mnaqqsqa 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/ μ L. jew l-ANC ikun < 750 ċellula/ μ L f'għurnata ta' għoti ta' doża ta' bortezomib (hlief fil-Jum 1 ta' kull ċiklu)	It-terapija bi bortezomib m'għandhiex tingħata
<i>Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi ta' grad ≥ 3 meqjusa li huma marbuta ma' bortezomib</i>	Terapija bi bortezomib m'għandhiex tingħata sakemm is-sintomi ta' tossiċità jgħaddu għal grad 2 jew aħjar. Imbagħad, bortezomib jista' jinbeda mill-ġdid bid-doża mnaqqsqa 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 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 mantle li għandhom aktar minn 65 sena.

Ma sarux studji dwar l-użu ta' bortezomib 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 steminali. Għalhekk l-ebda rakkomadazzjoni 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 bortezomib kienu fil-firxa ta' età bejn 65-74 sena u ≥ 75 sena, rispettivament. F'pazjenti li kellhom ≥ 75 sena, iż-żewġ skedi ta' trattament, BR-CAP kif ukoll R-CHOP, kienu ttollerati inqas (ara sezzjoni 4.8).

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif ma jehtigux aġġustament fid-doża u għandhom jiġu ttrattati skont id-doża rrakkomandata. Pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied għandhom jinbdew fuq bortezomib 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' bortezomib f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Grad ta' indeboliment tal-fwied*	Livell tal-bilirubin	Livelli SGOT (AST)	Tibdil tad-doża tal-bidu
Hafif	$\leq 1.0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	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' Bortezomib 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 (hafif, moderat, qawwi) tal-Grupp ta' Hidma ta' Disfunzjoni tal-Organu NCI.

Indeboliment tal-kliwi

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa disponibbli għal għoti gol-vina biss.

Bortezomib Fresenius Kabi 2.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa disponibbli wkoll għal għoti gol-vini jew għal għoti taħt il-ġidla.

Bortezomib Fresenius Kabi 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa disponibbli wkoll għal għoti gol-vini jew għal għoti taħt il-ġidla.

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

Injezzjoni gol-vina

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa għal użu gol-vina biss. Is-soluzzjoni rikostitwita tingħata bħala injezzjoni f'daqqa gol-vina fi 3-5 sekondi minn kateter periferali jew ċentrali gol-vina segwita bi flaxx ta' soluzzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) għall-

injezzjoni ta' sodium chloride. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn doži konsekuttivi ta' bortezomib.

Meta bortezomib 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 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 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 bi bortezomib. 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 fatali ta' għoti bi żvista ta' bortezomib ġot-teka. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa għal użu ġol vina biss, mentri Bortezomib Fresenius Kabi 2.5 mg u 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa għal użu ġol-vina. Bortezomib m'għandux jingħata ġot-teka.

Tossiċità gastrointestinali

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

Tossiċità ematoloġika

It-trattament bi 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 bi bortezomib u f'pazjenti b'MCL li qatt ma kienet ittrattata qabel li giet ittrattata bi bortezomib flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (BR-CAP), waħda mill-iktar tossiċitajiet ematoloġiċi komuni kienet tromboċitopenija temporanja. Il-plejtlits kienu l-aktar baxxi fil-Jum 11 ta' kull ċiklu ta' trattament bi 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 iehor 40 % tal-linja bażi fl-istudju 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 oġhla (56.7% versus 5.8%) ta' tromboċitopenija ta' grad $\geq$ 3 fil-grupp ta' trattament bi bortezomib (VcR-CAP) meta mqabbla mal-grupp li ma kienx ittrattat bi bortezomib (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, u

prednisone [R-CHOP]). Iż-żewġ gruppi ta' trattament kienu jixxiebbu f'dik li hija inċidenza totali ta' każijiet ta' fsada tal-grad kollha (6.3% fil-grupp ta' BR-CAP u 5.0% fil-grupp ta' R-CHOP) kif ukoll każijiet ta' fsada ta' Grad 3 jew aktar (BR-CAP: 4 pazjenti [1.7%]; R-CHOP: 3 pazjenti [1.2%]). Fil-grupp ta' BR-CAP, 22.5% tal-pazjenti rċiew trasfużjonijiet tal-plejtlets meta mqabbla ma' 2.9% tal-pazjenti fil-grupp ta' R-CHOP.

Emorraġġja gastrointestinali u intraċerebrali, giet irrappurtata b'rabta mat-trattament bi bortezomib. Għalhekk, l-għadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat qabel kull doża ta' bortezomib. Terapija bi bortezomib għandha titwaqqaf meta l-għadd ta' plejtlits ikun $< 25,000/\mu\text{l}$ jew, fil-każ ta' għoti flimkien ma' melphalan u prednisone, meta l-għadd tal-plejtlits ikun ta' $\leq 30,000/\mu\text{l}$ (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-għadd shih tad-demem (CBC) b'divrenzjar u li jinkludi l-għadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat b'mod frekwenti matul it-trattament bi bortezomib. Għandha titqies trasfużjoni tal-plejtlits meta tkun xierqa b'mod kliniku (ara sezzjoni 4.2).

F'pazjenti b'MCL, kienet osservata newtrogenija temporanja li kienet reversibbli bejn iċ-ċikli, mingħajr xhieda ta' newtrogenija kumulattiva. In-newtrofili kienu l-aktar baxxi fil-Jum 11 ta' kull ċiklu ta' trattament bi 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' VcR-CAP u lil 61% tal-pazjenti fil-fergħa R-CHOP. Minhabba li pazjenti b'newtrogenija jkunu f'riskju akbar ta' infezzjonijiet, huma għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni u għandhom jiġu ttrattati minnufih. Fattur stimulant tal-kolonja ta' granulociti jistgħu jingħataw għal tossiċità ematoloġika skont il-prattika lokali standard. L-użu profilattiku ta' fattur 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 bi 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 bi bortezomib +Melphalan+Prednisolone 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' BR-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 ħafna 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 bi bortezomib. Pazjenti dijanjostikati bil-PML kellhom terapija immunosoppressiva minn qabel jew simultanament. 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 jinbdeu. Waqqaf bortezomib jekk PML jiġi dijanjostikat.

Newropatija periferali

It-trattament bi bortezomib ħafna 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.

Pazjenti li jkollhom newropatija periferali ġdida jew li teħżien għandha ssirilhom evalwazzjoni newroloġika u jista' jkollhom bżonn ta' bidla fid-doża jew fl-iskeda ta' bortezomib (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 bi bortezomib kif ukoll evalwazzjoni newroloġika għandha tiġi kkonsiderata f'pazjenti li jkunu 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'imblukkar tal-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 diġà 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 bi bortezomib ħafna 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 bi bortezomib (injettat ġol-vina) ma kellhomx ipotensjoni ortostatika qabel ma kienu bdew it-trattament bi bortezomib. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kellhom bżonn trattament farmakoloġiku minħabba 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' nortezomib. 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' jharrax kundizzjonijiet oħra li jkun hemm bħal newropatija dijabetika jew amilodotika. 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 minħabba 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-ġhoti 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 Riversibbli (PRES - Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)

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

Insuffiċjenza tal-qalb

Ġie rrapportat l-iżvilupp akut jew it-tħarrix ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb u/jew insuffiċjenza tat-tfiġh 'il barra ventrikulari tax-xellug waqt it-trattament b'orteomib. 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 ġietx 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 borteomib (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 godda 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 bi borteomib.

Fi prova klinika, żewġ pazjenti (minn 2) li ngħataw doża qawwija ta' cytarabine (2 g/m² kuljum) b'infużjoni kontinwa matul 24 siegħa b'daunorubicin u borteomib għal episodju għdid 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

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

Reazzjonijiet epatiċi

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

Sindromu tal-lisi tat-tumur

Billi borteomib 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 dawġ li l-iktar ikollhom tumor qabel it-trattament. Dawn il-pazjenti jridu jkunu mmonitorjati sew u jkunu jridu jittieħdu l-prekawżjonijiet neċessarji.

Prodotti medicinali li jittieħdu miegħu

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

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

Reazzjonijiet potenzjali medjati mill-immunokomplex

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

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

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

Studju dwar interazzjoni bejn mediċini, fejn ġie investigat l-effett ta' ketoconazole, inibitur potenti ta' CYP3A4, fuq il-farmakokinetiċi ta' borteomib (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 borteomib 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' borteomib (injettat ġol-vina), ma kienx hemm effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' borteomib 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' borteomib (injettat ġol-vina), wera tnaqqis medju ta' 45% fl-AUC ta' borteomib ibbażat minn dejta minn 6 pazjenti. Għalhekk, l-użu ta' borteomib fl-istess hin ma' induttori 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 dgħajef ta' CYP3A4, fuq il-farmakokinetiċi ta' borteomib (injettat ġol-vina), ma kienx hemm effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' borteomib abbażi ta' dejta minn 7 pazjenti.

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

Waqt provi kliniċi, gew 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 bi borteomib 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), nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi u jevitaw li jinqabdu tqal waqt li jkunu qed jiġu ttrattati b'orteomib u għal 8 xhur wara li t-trattament jiġi komplut. Pazjenti rġiel għandhom jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi u jingħataw parir biex ma jkollhomx tfal waqt li jkunu qed jirċievu borteomib u għal 5 xhur wara li t-trattament jiġi komplut (ara sezzjoni 5.3).

Tqala

Ma hemm l-ebda tagħrif kliniku disponibbli dwar bortezomib fir-rigward ta' esponimentwaqt 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-annimali 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 bi 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'nisla li jista' jkollhom it-tfal għajr meta l-kundizzjonijiet tal-programm ta' prevenzjoni ta' tqala ta' thalidomide jkunu sodisfatti. Pazjenti li jieħdu bortezomib 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.

Treddigh

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

Fertilità

Ma sarux studji dwar il-fertilità bi bortezomib (ara sezzjoni 5.3). Minhabba l-potenzjal ġenotossiku ta' bortezomib (ara sezzjoni 5.3), pazjenti rġiel għandhom ifittxu parir dwar il-konservazzjoni tal-isperma u nisla li jistgħu jkollhom tfal għandhom ifittxu konsultazzjoni dwat il-krijopreservazzjoni tal-oocyte qabel jinbeda t-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 rappurtati b'mod mhux komuni waqt trattament bi 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 rappurtati b'mod komuni waqt trattament bi bortezomib huma nawsja, dijarea, stitikezza, rimettar, għeja, deni, tromboċitopenija, anemija, newtropenija, newropatija periferali (inkluż tas-sensi), uġiġħ ta' ras, parestesija, nuqqas t'aptit, qtugħ ta' nifs, raxx, herpes zoster u mijaġġja.

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 bi bortezomib b'1.3 mg/m² u inklużi 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 igġenerata bl-użu tal-MedDRA Verżjoni 14.1. Reazzjonijiet avversi ta' wara t-qeghid fis-suq li ma dehrux fi provi kliniċi ġew inklużi wkoll.

Tabella 7: *Reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'majeloma multipla trattati bi bortezomib fi provi kliniċi, u r-reazzjonijiet avversi kollha ta' wara t- qeghid fis-suq irrispettivament mill-indikazzjoni[#]*

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Inċidenza	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 (li jinkludi purpura tromboċitopenika) [#] , Disturb tad-demem NOS, Dijatesi emorraġika, Infiltazzjoni limfoċitika
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	Angjoedema [#] , Sensittività eċċessiva*
	Rari	Xokk anafilattiku, Amiloidosi, Reazzjoni ta' Tip III permezz tal-kumplex immuni
Disturbi fis-sistema endokrinarja	Mhux komuni	Sindromu ta' Cushing*, Ipertajroidiżmu*, Tnixxija mhux adattata tal-ormon antidijuretiku
	Rari	Ipotajroidiżmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjon	Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit
	Komuni	Disidrazzjoni, Ipokalemja*, Iponatremja*, Livell ta' zokkor fid-demem abnormali*, Ipokalcemija*, Abnormalità fl-enzimi*
	Mhux komuni	Sindromu ta' lisi tat-tumur, Falliment biex tkampa*, Ipomagnesemja*, Ipofosfatemija*, Iperkalemja*, Iperkalcemija*, Ipernatremija*, Aċidu Uriku abnormali*, Dijabete mellitus*, Żamma ta' fluwidu

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Inċidenza	Reazzjoni avversa
	Rari	Ipermagneſemja*, Aċidosi, Żbilanċ fl-elettroliti*, Mifqugh bil-fluwidu, Ipokloremja*, Ipovolemja, Iperkloremja*, Iperfosfatemja*, Disturb metaboliku, Nuqqas fil-kompleks ta' vitamina B, Nuqqas ta' vitamina B ¹² , Gotta, Żieda fl-apetit, Intolleranza għal alkohol
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Disturbi u disturbanzi fl-imġieba*, Disturb tal-ansjetà*, Disturbi u disturbanzi fl-irgad*
	Mhux komuni	Disturb mentali*, Alluċinazzjoni*, Disturb psikotiku*, Konfużjoni*, Irrikwitezza
	Rari	Ħsibijiet ta' suwiċidju*, Disturb t'aġġustament, 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*, Letarġija, Uġiġh ta' ras*,
	Mhux komuni	Roġħda, Newropatija sensomotorili periferali, Diskinesja*, Disturbi fil-bilanċ u fil-koordinazzjoni ċerebellari*, Telf ta' memorja (li jeskludi dimenzja)*, Enċefalopatija*, Sindromu enċefalopatik u reversibbli fuq wara [#] , Newrotossicità, Disturbi pupletici*, Newralġija post herpetika, Disturb fid-diskors*, Sindromu ta' irrikwitezza fir-riglejn, Emigranja, Xjatika, Disturb fl-attenzjoni, Abnormalita fir-riflessi*, Parosmija
	Rari	Emorraġija ċerebrali, Emorraġija intrakranjali (li jinkludi s-sottoarachnojdji)*, 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, Ġerħa fl-għerq tan-nerv, Iperattività psikomotorili, Kompresjoni fil-korda dorsali, Disturb fl-għarfien NOS, Disfunzjoni motorili, Disturb fis-sistema nervuża NOS, Radikulite, Tleġhib, Ipotonja, Sindrom ta' Guillain Barré [#] , Polineuropatija li tikkawża telfien tal-myelin [#]
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*, Uġiġh fl-għajnejn, Dmugh miżjud, Tnixxija
	Rari	Ġerħa 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 imxeġġel (sa anke truxija), Dwejjaq fil-widnejn*
	Rari	Emorraġija fil-widnejn, Newronite vestibulari, Disturb fil-widnejn NOS

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Inċidenza	Reazzjoni avversa
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 pektoris, 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 għolja*
	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	Embolizmu periferali, Limfoedema, Musfarija, Eritromelalġja, 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	Embolizmu 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, Atelettasi, Pressjoni għolja fl-arterji pulmonari, Emoptisi, Iperventilazzjoni, Ortopnea, Pnewmonite, Alkalosi respiratorja, Takipnea, Fibrosi pulmonari, Disturb bronkjalji*, 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 ħafna	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*, Imblukkar gastrointestinali (inkluz imblukkar tal-musrana ż-żgħira, ileus)*, Dwejjaq addominali, Postumetti*, Enterite*, Gastrite*, Emorraġija ġengivali, Mard ta' refluks gastroesofageali*, Kolite (li jinkludi clostridium difficile)*, Kolite iskemika [#] , Infjammazzjoni gastrointestinali*, Disfaġja, Sindromu ta' imsaren irritabbli, Disturb gastrointestinali NOS, Ilsien miksi, Disturb tal-motilità gastrointestinali*, Disturb tal-glandola tas-saliva*

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Inċidenza	Reazzjoni avversa
	Rari	Pankreatite akuta, Peritonite*, Edema tal-ilsien*, Axxite, Kajlite, Esofagite, Kejlite, Inkontinenza tal-ippurgar, Atonija fl-isfinkter anali, Fekaloma*, Ulċerazzjoni u perforazzjoni gastrointestinali*, Ipertrofija ġenġivali, Megakolon, Tnixxija rektali, Infafet Orofaringeali*, Uġiġ fix-xofftejn, Perijodontite, 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	Tossiċità fil-fwied (anke disturb fil-fwied), Epatite*, Kolestasi
	Rari	Falliment epatiku, Epatomegalija, Sindromu ta' Budd-Chiari, Epatite minhabba ċ-Ċitomeaglovirus, Emorragija epatika, Kolelitijasi
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	Raxx*, Ħakk*, 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 dekubit [#] , Akne*, Infafet, Disturb fil-pigmentazzjoni*
	Rari	Reazzjoni tal-ġilda, Infiltrazzjoni limfoċitika ta' Jessner, Sindromu ta' eritrodisestesija ta' Palmar-Plantar, Emorragija taħt 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, Nefha 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-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*, Pollakijurja
	Rari	Irritazzjoni fil-bużżieqa tal-awrina,
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni	Emorragija vaġinali, Uġiġ fil-parti ġenitali*, Impotenza
	Rari	Disturb testikolari*, Prostatite, Disturb fis-sider tal-mara, Tenerrezza 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*, Gheja, Astenja
	Komuni	Edema (anke periferali), Sirdat, Uġiġ*, Thossok ma tiflaħx*

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Inċidenza	Reazzjoni avversa
	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*, Ftuoq*, 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	Waqqgħa, Kontużjoni
	Rari	Reazzjoni ta' transfużjoni, Ksur*, Rogħda*, Ġrieħi fil-wiċċ, Ġrieħi fil-ġogi, Hruq, 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 bi borteomib bid-doża ta' 1.3 mg/m² flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (BR-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 (BR-CAP) kienu infezzjoni bl-epatite B (< 1%) u iskemija mijokardijaka (1.3%). L-inċidenzi simili ta' dawn il-każijiet fiż-żewġ fergħat 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 (newtropenija, 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' BR-CAP u li tal-anqas kien hemm il-possibbiltà jew probabbiltà li dawn kienu kkawżati mill-komponenti tal-fergħa ta' BR-CAP, huma elenkati fit-Tabella 8 taħt. Inkluzi wkoll huma reazzjonijiet avversi għall-mediċina identifikati fil-fergħa ta' BR-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 (≥ 1/10,000 sa < 1/10,000), mhux magħruf (ma tistax tittiehed 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 giet igġenerata bl-użu tal-Verżjoni 16 ta' MedDRA.

Tabella 8: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'limfoma taċ-ċellula mantle ttrattati b'BR-CAP fi prova klinika

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Inċidenza	Reazzjonijiet avversi
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	Komuni	Sensittività eċċessiva*
fis-sistema immuni	Mhux komuni	Reazzjonijiet anafilattika
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Tnaqqis fl-apetit
	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-sensazzjonijiet periferali, Disestesija*, Nevralġija*
	Komuni	Newropatiji*, Newropatija motorja*, Telf ta' koxjenza (inkluż sinkope), Enċefalopatija*, Newropatija sensomotorja periferali, Sturdament*, Disġewġja*, 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-smiġħ (sa anke truxija)
Disturbi fil-qalb	Komuni	Fibrillazzjonijiet kardijaka (inkluż tal-atriju), Arritmija*, Insuffiċjenza kardijaka (inkluż ventrikulari tax-xellug u tal-lemin)*, Iskemija mijokardijaka, Funzjonijiet ħażina tal-ventrikulu*
	Mhux komuni	Disturb kardjovaskulari (inkluż xokk kardjoġeniku)
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjonijiet għolja*, Pressjonijiet baxxa*, Pressjonijiet baxxa ortostatika
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni	Dispnea*, Sogħla*, Sulluzzu
	Mhux komuni	Sindrome ta' gheja respiratorja akuta, Emboliżmu fil-pulmuni, Pnewmonite, Pressjonijiet 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, Uġiġħ orofaringali*, Gastrite*, Ulċeri fil-ħalq*, Skumdità fl-addome, Disfaġġja, Infjammazzjonijiet gastrointestinali*, Uġiġħ fl-addome (inkluż uġiġħ 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
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni ħafna	Disturb fix-xagħar*
	Komuni	Prurite*, Dermatite*, Raxx*

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Inċidenza	Reazzjoni avversa
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 Komuni	Deni*, Gheja, Astenja Edima (inkluz periferali), Tkexkix ta' bard, Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni*, Telqa tal-ġisem mingħajr sinjali ta' mard*
Investigazzjonijiet	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 B+M+P. L-inċidenza ta' herpes zoster fost pazjenti fil-grupp tat-trattament b'B+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' VcR-CAP. L-inċidenza ta' herpes zoster fost pazjenti fil-fergħa ta' VcR-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 bi bortezomib (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, u prednisone; R-CHOP) u f'0.4% (n=1) tal-pazjenti li rċievu bortezomib flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (VcR-CAP). L-inċidenza totali ta' infezzjonijiet bl-epatite B kienet tixxiebah f'pazjenti ttrattati b'VcR-CAP jew b'R-CHOP (0.8% vs 1.2% rispettivament).

Newropatija periferali fi programmi ta' trattament ta' kombinazzjoni

Majeloma multipla

Fil-provi li fihom bortezomib ingħata 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)	BDx (N=239)	TDx (N=126)	BTDX (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; BDx=bortezomib, dexamethasone; TDx=thalidomide, dexamethasone; BTDX=bortezomib, thalidomide, dexamethasone; PN=newropatija periferali (peripheral neuropathy)

Nota: Newropatija periferali kien jinkludi t-termini ppreferuti: newropatija periferali, newropatija motorea periferali, newropatija sensorjali periferali, u polineuropatija.

Limfoma taċ-ċellula mantle

Fl-istudju LYM-3002 fejn bortezomib ingħata flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (BR-CAP), l-inċidenza ta' newropatija periferali fl-iskedi ta' għoti ta'

kombinazzjoni ta' mediċini, hija ppreżentata fit-tabella taħt:

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

	BR-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-mediċina minhabba PN (%)	2	< 1

BR-CAP=bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone; R-CHOP= rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, u prednisone; PN=newropatija periferali (*peripheral neuropathy*) 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' BR-CAP kienu fil-firxa ta' età bejn 65-74 sena u ≥ 75 sena, rispettivament. Għalkemm f'pazjenti li kellhom ≥ 75 sena, kemm BR-CAP kif ukoll R-CHOP kienu ttollerati anqas, ir-rata ta' każijiet avversi serji fil-gruppi ta' BR-CAP kienet 68%, meta mqabbla ma' 42% fil-grupp ta' R-CHOP.

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

Fi studju li fih trattamenti konsekuttivi bi 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 każijiet avversi ta' kull grad li sehħew 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 jiġu rrapportati 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 jirrapportaw 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 ġiet 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 tinzamm 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 tinzamm l-omeostażi 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'koncentrazzjonijiet ta' 10 μ M, bortezomib ma jinibixxi l-ebda wiehed minn varjetà wiesgħa ta' riċetturi u proteasi ttestjati u huwa iktar minn

1,500 darba iktar selettiv għall-proteasome milli għall-enżima 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-ġhajxien taċ-ċellula, l-aġġoġenesi, 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-divrenzar 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 wiehed u iehor 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 ħafifa 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 tneħħija 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 B+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 B+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 B+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 ahhari tal-effikaċja	B+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 minghajr 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 aġġustat 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 aġġustat 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 aġġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni

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

^f CR = Rispons Kompletta; PR = Rispons Parzjali. Kriterji EBMT

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

* Aġġornament ta' sopravivenza bbażat fuq medjan ta' *follow-up* li dam sejjer 60.1 xhur xahar: xhur
CI = Intervall ta' Kunfidenza

Pazjenti eligibbli għal trapjanti ta' ċelluli steminali

Żewġ provi każwali multiċentrali ta' Fażi III, bit-tikketta tingħaraf (IFM2005-01, MMY-3010) saru biex juru s-sigurtà u l-effikaċja ta' borteomib f'kombinazzjonijiet doppji u tripli 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 borteomib flimkien ma' dexamethasone [BDx, n=240] gie mqabbel ma' vincristine-doxorubicin-dexamethasone [VDDx, n=242]. Pazjenti fil-grupp VcDx kellhom 4 ċikli ta'

21 jum, kull wieħed minnhom jikkonsisti minn borteomib (1.3 mg/m² mogħti ġol-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 BDx, rispettivament. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom proċedura waħda 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 ġimgħagħall- grupp VDDx u 11-il ġimgħa għall-grupp BDx. L-għadd 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' borteomib 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	BDx	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=confidence interval – intervall ta' kunfidenza; CR=complete response – rispons shih; nCR=near complete response – rispons kważi shih; ITT=intent to treat – maħsub għal trattament; RR=response rate - rata ta' rispons; B=berteomib; BDx=berteomib, dexamethasone; VDDx=vincristine, doxorubicin, dexamethasone; VGPR=very good partial response- rispons parzjali tajjeb ħafna; PR=partial response – rispons parzjali, NE=not estimable – ma jistax jiġi stmat; OR=odds ratio – proporzjon ta' odds;

* Primary endpoint – L-ewwel punt aħħari

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

^b Jirreferi għar-rata ta' rispons wara t-tieni trapjant għal individwi li rċewew it-tieni trapjant (42/240 [18%] fil-grupp ta' VcDx u 53/242 [21%] fil-grupp ta' VDDx)

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

Fl-istudju MMY-3010 it-trattament ta' induzzjoni bi borteomib flimkien ma' thalidomide u dexamethasone [BTDx, n=130] kien imqabbel ma' thalidomide-dexamethasone [TDx,

n=127]. Pazjenti fil-grupp BTDX kellhom sitt cikli ta' 4 ġimgħat, li kull wieħed minnhom kien jikkonsisti minn borteomib (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 VcTDx 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' BTDX 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' BTDX 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' cikli ta' trattament li ngħataw kien ta' 6.0, u dan kien konsistenti fil-gruppi kollha ta' trattament. Il-punti aħħarin 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 ikkombinat ma' dexamethasone u thalidomide. Punti aħħarin 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 aħħarin	BTDX	TDx	jew; 95% CI; VALUR P ^a
MMY-3010	N=130 (popolazzjoni ITT)	N=127 popolazzjoni ITT)	
<i>*RR (Wara l-induzzjoni)</i>			
CR+nCR	49.2 (40.4, 58.1)	17.3 (11.2, 25.0)	4.63 (2.61, 8.22); < 0.001 ^a
CR+nCR +PR % (95% CI)	84.6 (77.2, 90.3)	61.4 (52.4, 69.9)	3.46 (1.90, 6.27); < 0.001 ^a
<i>*RR (Wara t-trapjant)</i>			
CR+nCR	55.4 (46.4, 64.1)	34.6 (26.4, 43.6)	2.34 (1.42, 3.87); 0.001 ^a
CR+nCR +PR % (95% CI)	77.7 (69.6, 84.5)	56.7 (47.6, 65.5)	2.66 (1.55, 4.57); < 0.001 ^a

CI=confidence interval – intervall ta' kunfidenza; CR=complete response – rispons shih; nCR=near complete response – rispons kważi shih; ITT=intent to treat – maħsub għal trattament; RR=response rate - rata ta' rispons; B=bortezomib; BTDX=bortezomib, thalidomide, dexamethasone; TDx=thalidomide, dexamethasone; PR=partial response – rispons parzjali, OR=odds ratio – proporzjon ta' odds;

* Primary endpoint – L-ewwel punt aħħari

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

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

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'taqsimi wahda 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 bi bortezomib wassal għal titwil sinifikanti tal-progressjoni, titwil sinifikanti ta' sopravivenza, u rata oġġla 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. Minħabba 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 bortezomib, irrispettivament mill-istat tal-marda. Minħabba 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-aħħar terapija ta' qabel tagħhom kienu refrattarji u kemm dawk

li ma kinux, is-sopravvivenza kienet itwal b'mod sinifikanti għal min kien qed jiehu borteomib.

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' oghla b'mod sinifikanti irrispettivament mill-età. Irrispettivament mill- livelli ta' mikroglobulina $\beta 2$ fil-linja baži, il-parametri kollha ta' effikaċja (żmien ta' progressjoni, sopravvivenza ġenerali, kif ukoll rata ta' rispons) tjebu b'mod sinifikanti fil-parti ta' borteomib tal-istudju.

Fil-popolazzjoni refrattorja tal-istudju ta' Faži 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' sopravvivenza tal-pazjenti kollha kienet ta' 17-il xahar (medda <1 sa 36+ xahar). Din is-sopravvivenza kienet ikbar mill-medja ta' sopravvivenza ta' bejn 6 u 9 xhur antiċipata mill-investigaturi kliniċi konsulenti għal popolazzjoni simili ta' pazjenti. B'analizi 'multivariate', ir-rata ta' rispons kienet indipendenti mit-tip ta' majeloma, l-effett tat-trattament, stat tat-tħassir tal-kromożomi, jew numru jew it-tip ta' terapija ta' qabel. Pazjenti li kienu hađu minn 2 sa 3 terapija qabel kellhom rata ta' rispons ta' 32 % (10/32) u pazjenti li kellhom iktar minn 7 terapija minn qabel kellhom rata ta' rispons ta' 31 % (21/67).

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

	Faži III		Faži III		Faži III		Faži II
	Il-pazjenti kollha		linja wahda ta' terapija fil-passat		>linja wahda ta' terapija fil-passat		≥2 linji fil-passat
Kazijiet relatati maż-żmien	B n=333 ^a	Dex n=336 ^a	B n=132 ^a	Dex n=119 ^a	B n=200 ^a	Dex n=217 ^a	B n=202 ^a
TTP, 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]
Sopravvivenza ta' sena wahda, % [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 (%)	B n=315 ^c	Dex n=312 ^c	B n=128	Dex n=110	B n=187	Dex n=202	B n=193
CR	20 (6) ^b	2 (<1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
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 bl-Intenzjoni biex tittratta (ITT – Intent to Treat)

^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 baži u rċivew mill-inqas doża wahda tal-prodott mediċinali fl-istudju.

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

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

NA = Mhux Applikabbli (not applicable), MS = Ma saritx stima

TTP-Hin għal Progressjoni (Time to

Progression) CI = Intervall ta' Kunfidenza

(Confidence Interval) B = borteomib;

Dex = dexamethasone

CR = Rispons Kompletta (Complete Response); nCR= viċin ir-Rispons Kompletta (near Complete

Response) PR = Rispons Parzjali (Partial Response); MR=.Rispons Minimali (Minimal Response)

Fl-istudju ta' Fażi II, il-pazjenti li ma kellhomx l-aħjar rispons għat-terapija bi bortezomib biss setgħu jiehdu doża għolja ta' dexamethasone flimkien ma' bortezomib. Il-protokoll halla lill-pazjenti jiehdu dexamethasone jekk kellhom rispons bi bortezomib wahdu biss li kienet inqas minn ottimali. Total ta'

74 pazjent li setgħu jkunu evalwati hadu dexamethasone flimkien ma' bortezomib. Tmintax fil-mija tal-pazjenti laħqu jew kellhom rispons imtejjeb [MR (11%) jew PR (7%)] b'terapija kombinata.

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 bi bortezomib f'pazjenti b'majeloma multipla li kienu rċevew tal-anqas terapija wahda qabel u li ma' progressawx waqt li kienu qed jiehdu 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 għal sopravivenza globali (overall survival, OS) li saret wara sussegwirsi medjan ta' 8.6 snin ma wera l-ebda differenza sinifikanti fl-OS ta' bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. L-OS medjan kien ta' 30.8 xhur (95% CI; 25.2-36.5 xhur) għall-pazjenti b'monoterapija ta' Bortezomib u 33.0 xahar (95% CI; 28.9-37.1 xahar) għall-pazjenti li qed jiehdu terapija kombinata ta' Bortezomib flimkien ma' doxorubicin liposomal pegilat.

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'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-analizi 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-analizi 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 bi bortezomib f'majeloma multipla li rkadiet.

L-istudju ta' Fażi II MMY-2036 (RETRIEVE) kien ta' grupp wieħed, bit-tikketta tingharaf sar biex jistabbilixxi l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattament mill-ġdid bi 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 ġimġhat għal massimu ta' 1.3 ċikli jew bħala agent wahdu 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 bi 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-mantlecelllymphoma) 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 (VcR-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'VcR-CAP irċievu bortezomib (1.3 mg/m^2 ; fil-jiem 1, 4, 8, 11, perjodu ta' waqfien jiem 12-21), rituximab 375 mg/m^2 IV fil-jum 1; cyclophosphamide 750 mg/m^2 IV fil-jum 1; doxorubicin 50 mg/m^2 IV fil-jum 1; u prednisone

100 mg/m^2 mill-ħalq minn jum 1sa jum 5 taċ-ċiklu ta' trattament ta' 21 jum bi 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-linfoma (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 demografici 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% Ażjatiċi, 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 ġimġha) 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' BR-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' BR-CAP u 82% fil-grupp ta' R-CHOP.

Riżultati ta' effikaċja huma pprezentati f'tabella 15:

Tabella 15: *Riżultati ta' effikaċja mill-istudju LYM-3002*

Punt finali ta' effikaċja	BR-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 - *Independent Review Committee*) (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 VcR-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
- ^f bhala fatturi ta' stratifikazzjoni. Proporzjon ta' probabbiltà (OR - *odds ratio*) > 1 jindika vantaġġ għal BR-CAP.
- ^g Jinkludi is-CR + Cru kollha, mill-IRC, mill-mudullun tal-ghadam u LDH.
- ^h Valur p mit-test *chi-squared* ta' Cochran Mantel-Haenszel, bir-riskju IPI u l-istadju tal-marda bhala fatturi ta' stratifikazzjoni.
- ⁱ Jinkludi is-CR+CRu+PR radjoloġiku kollu mill-IRC kienet x'kienet il-verifikazzjoni mill-mudullun tal-ghadam u LDH.
CR=Rispons Shiħ (*Complete Response*); CRu=Rispons shiħ mhux ikkonfermat (*Complete Response unconfirmed*); PR=Rispons Parzjali (*Partial Response*); CI=Intervall ta' Kunfidenza (*Confidence Interval*), HR=Proporzjon ta' Periklu (*Hazard Ratio*); OR=Proporzjon ta' Probabbiltà (*Odds Ratio*); ITT= Intenzjoni li Titratta(*Intent to Treat*)

Il-medjan ta' PFS skont il-valutazzjoni mill-investigatur kienet 30.7 xhur fil-grupp ta' VcR-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' VcR-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' VcR-CAP meta mqabbel ma' 18-il xhur fil-grupp ta' R-CHOP. It-tul ta' żmien ta' rispons totali kien ta' 21.4 xhur itwal fil-grupp ta' BR-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 xhur. Il-medjan ta' OS kien 90.7 xhur għall-grupp ta' VcR-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 xhur.

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-Medicini (EMA) irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji bi borteomib 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).

Prova klinika ta' fażi II, b'fergħa waħda ta' attività, sigurtà u farmakokinetika li saret mill-Grupp ta' Onkoloġija tat-Tfal (*Children's Oncology Group*) ivvalutat l-attività taż-żieda ta' borteomib 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] b'ALL taċ-ċelluli T, u b'limfoma limfoblastika taċ-ċelluli T [LL]). Skeda effettiva ta' kimoterapija ta' induzzjoni mill-ġdid b'hafna sustanzi ngħatat fi 3 blokk. Borteomib ingħata biss fi Blokk 1 u 2 biex jiġu evitati tossicitajiet li possibbli jikkonċidu parzjalment ma' ta' medicini mogħtija flimkien miegħu fi Blokk 3.

Rispons shih (CR) ġie vvalutat fl-aħħar ta' Blokk 1. F'pazjenti b'ALL taċ-ċelluli B li rkadew fi żmien

18-il xahar mid-dijanjsi ($n = 27$) 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-dijanjsi ($n = 33$) 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 inkonkluziva (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 borteomib żdied mal-iskeda ewlenija ta' kimoterapija pedjatrika standard għal ALL ta' qabel iċ-ċelluli B. Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ($\text{grad} \geq 3$) kienu osservati b'incidenza oghla bl-iskeda ta' trattament li kien fiha borteomib meta mqabbla ma' studju storiku ta' kontroll fejn l-iskeda ewlenija ingħatat 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 oghla ġew ukoll innutati għal infezzjonijiet b'newtopenija 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 ngħataw 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'

borteomib 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.

Distribuzzjoni

Il-volum medju ta' distribuzzjoni (V^d) ta' borteomib kien mifruż minn 1,659 l sa 3,294 l wara

li ngħatat doża waħda jew doża ripetuta ġol-vina ta' 1.0 mg/m² jew 1.3 mg/m² lil pazjenti b'majeloma multipla. Dan jissuggerixxi 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-plazma 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 fformati żewġ metaboliti deboronizzati li wara jgħaddu minn proċess ta' idrossilazzjoni għal għadd ta' metaboliti. Metaboliti deboronati permezz ta' bortezomib mhumieq attivi bħala inibituri proteasome 26S.

Eliminazzjoni

Il-*half-life* medja ta' eliminazzjoni ($t^{1/2}$) ta' bortezomib wara li ngħataw hafna dożi kienet fuq medda minn 40-193 siegħa. Bortezomib huwa eliminat b'mod aktar mgħaġġel wara l-ewwel doża meta mqabbel mad-dożi sussegwenti. Tnehhijiet totali medji mill-ġisem kienu 102 u 112 l/siegħa wara l-ewwel doża għad-dożi 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-dożi 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'dożi 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 ngħataw id-doża wara d-dijalisi kienu wkoll inklużi fl-istudju (n=8). Il-pazjenti

ngħataw dożi minn 0.7 sa 1.3 mg/m² ta' bortezomib ġol-vina darbtejn fil-ġimgħa. Esponiment għal 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' dożi 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 mijelojda akuta (AML - *acute myeloid leukemia*). Abbażi ta' analiżi ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni, it-tnehhija ta'

bortezomib

ždiedet 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 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-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 klastoġenika (aberrazzjonijiet fl-istruttura tal-kromożomi) fl- analiżi *in vitro* għal aberrazzjonijiet kromosomali b'ċelluli tal-ovarju tal-ħamster Ĉiniż (CHO) anke b'konċentrazzjonijiet ta' 3.125 µg/ml, li kienet l-iċken konċentrazzjoni li kienet evalwata. Bortezomib ma kienx pożittiv meta kien ittestjat *in vitro* għal bidliet ġenetiċi (assagġ ta' Ames) u *in vivo* f'eżami mikronukleju fil-ġrieden.

Studji dwar it-tossicità 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 tossicità 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-tossicità saret evalwazzjoni tat-tessuti riproduttivi. Fl-istudju ta' 6 xhur tal-firien, kienu osservati effetti deġenerattivi 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' tossicità ġenerali ta' iktar minn ċiklu wiehed, 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-demmi 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 bortezomib jippenetra l-barriera bejn id-demmi 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 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 żgħira fl-intervall QT ikkorreġut.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

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 miftuh Sentejn

Soluzzjoni rikostitwita

L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rikostitwita għet murija f'koncentrazzjonijiet ta' 1 mg/ml għal 96 siegħa f'temperatura ta' 25°C u 8 ijiem f'temperatura ta' 2-8°C, meta miżmum fil-kunjett originali u/jew siringa.

Mil-lat mikrobijologiku, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża minnufih wara t-tnejn. Jekk ma tintużax minnufih, il-hinjiet tal-hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent. Il-hin totali ta' hażna għall-prodott mediċinali rikostitwit m'għandux jaqbeż 96 siegħa (jekk maħzun f'temperatura ta' 25°C) u 8 ijiem (jekk maħzun f'temperatura ta' 2-8°C) qabel l-ghoti.

6.4 Prekawzzjonijiet speċjali għall-hażna

Dan il-prodott mediċinali ma jehtieg l-ebda kundizzjoni ta' żamma speċjali..

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

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

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

Kunjett ċar tal-ħgieg ta' Tip I ta' 5 ml b'tapp griż tal-lastku bromobutyl u għatu tal-aluminju aħdar li jista' jiġi fflippjat fuq sigill li fih 1 mg borteomib.

Il-kunjett ikun imgeżwer shrink (mingħajr trej) jew imqiegħed fi trej b'għatu.. Kull pakkett fih kunjett għal użu wieħed.

6.6 Prekawzzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Prekawzzjonijiet ġenerali

Borteomib hija sustanza ċitotossika. Għalhekk, għandhu jkun hemm kawtela waqt l-immaniġġar u l- preparazzjoni ta' borteomib. 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' borteomib billi ma fihx preservanti.

Kien hemm każijiet fatali ta' għoti bi żvista ta' borteomib got-teka. Borteomib Fresenius Kabi 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa għal użu ġol vina biss, mentri Borteomib Fresenius Kabi 2.5 mg u 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa għal użu ġol-vina. Borteomib m'għandux jingħata got-teka.

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni

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

Kull kunjett ta' 5 ml ta' borteomib irid ikun rikostitwit b'attenzjoni bi 1 ml ta' soluzzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride għall-injezzjoni, billi tintuża siringa tad-daqs xieraq, mingħajr ma jitneħħa t-tapp tal-kunjett. It-trab lajofilizzat idub f'inqas minn 2 minuti.

Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' soluzzjoni jkun fih 1 mg ta' borteomib. 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 tingħata. Jekk ikun hemm bdil fil-kulur jew xi frak, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintrema.

Rimi

Bortezomib 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-liġijiet lokali.

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Il-Ġermanja

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1397/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 t 'Novembru 2019

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Bortezomib Fresenius Kabi 2.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Bortezomib Fresenius Kabi 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Bortezomib Fresenius Kabi 2.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Kull kunjett fih 2.5 mg ta' bortezomib (bħala mannitol boronic ester).

Bortezomib Fresenius Kabi 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 taht 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 shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Trab lijoofilizzat jew kejk minn abjad sa offwajt.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Bortezomib huwa indikat biex jinghata 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 elegibbli għal trapjant ta' ċelluli steminali ematopojetici.

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

Bortezomib 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 mhumex elegibbli għal doża għolja ta' kimoterapija bi trapjant ta' ċelluli steminali ematopojetici.

Bortezomib 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 mhumex addattati għal trapjant taċ-ċellula steminali ematopojetika.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

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

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

Monoterapija

Bortezomib Fresenius Kabi 2.5 mg u 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jingħata permezz ta' injezzjoni ġol-vina jew taht 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 bi 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 bi Bortezomib trid tiegħ 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 taht (ara wkoll sezzjoni 4.4). Meta s-sintomi tat-tossiċità jkunu marru, it-trattament bi 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 jtkompliex it-trattament bi 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 qawwija minn qabel jistgħu jiġu ttrattati bi bortezomib wara li jiġu evalwati sew ir-riskji u l-benefiċċji.

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

Severità tan-newropatija	Bidla fil-pożoloġija
Grad 1 (dgħufijaasintomatku: 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 jirringħu l-Attivitajiet strumentali tal-Ħajja ta' Kuljum (ADL – Activities of Daily Living))	Naqqas bortezomib għal 1.0 mg/m ² je w Ibdel l-iskeda ta' trattament ta' bortezomib għal
Grad 2 bl-ugħigh jew grad 3 (sintomi severi: jillimitaw lill-persuna milli tieħu ħsieb lilha nnifisha fl-ADL***)	Waqqaf it-trattament bi bortezomib sakemm is-sintomi tat-tossiċità jgħaddu. Meta t-tossiċità tgħaddi erga' ibda t-trattament b'bortezomib u naqqas id-doża għal 0.7 mg/m ² darba fil-ġimgħa.
Grad 4 (konsegwenzi li jistgħu jkunu ta' li thedida għal l-ħajja; intervent urġenti indikat) u/jew newropatija awtonomika	Waqqaf bortezomib

* 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 tinħasel, tilbes u tinza, titma lilha nnifisha, tuża t-tojlit, tieħu prodotti mediċinali u mhix toqgħod fis-sodda

Terapijata 'kombinazzjonib' pegylated liposomal doxorubicin

Bortezomib Fresenius Kabi 2.5 mg u 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jingħata bħala injezzjoni ġol-vina jew taht il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m² 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-perijodu ta' 3 ġimgħat huwa kkunsidrat bħala ċiklu ta' trattament. Tal-anqas 72 siegħa għandhom jgħaddu bejn dozi konsekuttivi ta' bortezomib.

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

Sa 8 ċikli ta' din it-terapija ta' kombinazzjoni jistgħu jiġu amministrati kemm-il darba l-kundizzjoni fil-pazjent ma progressatx u trattament jiġi t-tollerat. 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.

Kombinazzjonima 'dexamethasone

Bortezomib Fresenius Kabi 2.5 mg u 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jiġi mogħti permezz ta' injezzjoni ġol-vina jew taħt il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m² 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 huwa kkonsidrat bħala ċiklu ta' trattament. Tal-anqas 72 siegħa għandhom jgħaddu bejn dozi konsekuttivi ta' bortezomib.

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.

Pazjenti li jiksbu 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 ohra.

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

Aġġustament fid-dożagħalterapijati 'kombinazzjonigħal pazjenti b'majeloma multipla progressiva

Għal aġġustamenti fid-doża ta' bortezomib 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 trapijant b'ċelluli steminali ematopojetici

Terapija ta' kombinazzjoni b'melphalan u prednisolone

Bortezomib Fresenius Kabi 2.5 mg u 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni 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 ġimgħat huwa kkonsidrat bħala ċiklu ta' trattament. Fiċ-ċikli 1-4, bortezomib jingħata darbtejn fil-ġimgħa fil-jiem 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 u 32. Fiċ-ċikli 5-9, bortezomib jingħata darba fil-ġimgħa fil-jiem 1, 8, 22 u 29. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn dozi konsekuttivi ta' bortezomib.

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

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

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

B = Bortezomib; M = melphalan, P = prednisone

Aġġustamenti fid-doża waqt it-trattament u trattament li jinbada mill-ġdid għal terapija mħallta b'melphalan u prednisolone

Qabel ma jinbada 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 bi bortezomib flimkien ma' melphalan u prednisolone

Tossiċità	Modifikazzjoni fil-pożoloġija jew dewmien
<i>Tossiċità ematoloġika waqt ċiklu</i>	
Jekk tiġi osservata newtopenija 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 (sakemm ma jkunx l-1 jum)	It-trattament bi bortezomib m'għandux jingħata
Jekk hafna mid-dożi ta' Bortezomib f'ċiklu ma jingħatawx (≥ 3 dożi waqt l-għoti ta' darbtejn fil-ġimgħa jew ≥ 2 dożi waqt l-għoti ta' darba fil-ġimgħa)	Id-doża ta' Bortezomib 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 bi bortezomib għandha titwaqqaf sakemm is-sintomi tat-tossiċità jkunu naqsu għal grad 1 jew għal-linja bażi. Imbagħad bortezomib jista' jerga' jinbada 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 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 gietx trattata qabel u eliġibbli għal trapjant b'ċelluli steminali ematopojetici (terapija ta' induzzjoni)

Terapija ta' kombinazzjoni ma' dexamethasone

Bortezomib Fresenius Kabi 2.5 mg u 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jingħata permezz ta' injezzjoni ġol-vina jew taht il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m^2 erja tas-superfiċje tal-ġisem 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 hu konsidrat ċiklu ta' trattament. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn doża u oħra ta' bortezomib.

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.

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

Terapija ta' kombinazzjoni ma' dexamethasone u thalidomide

Bortezomib Fresenius Kabi 2.5 mg u 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jingħata permezz ta' injezzjoni ġol-vina jew taht il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m^2 erja tas-superfiċje tal-ġisem darbtejn fil-ġimgħa għal ġimgħatejn fil-jiem 1, 4, 8 u 11 f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum. Dan il-perjodu ta' 4 ġimgħat hu konsidrat ċiklu ta' trattament. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn doża u oħra ta' bortezomib.

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.

Thalidomide jingħata mill-ħalq 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 ċiklu 2 (ara tabella 4).

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

Tabella 4: Pożoloġija għal terapija kombinata bi bortezomib għal pazjenti b'majeloma multipla li ma kienux ġew ittrattati qabel eligibbli għal trapjant b'ċelluli steminali ematopojetici

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

B=Bortezomib; 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 ċiklu 2 'il-quddiem jekk id-doża ta' 100 mg hija ttolerata.

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

Agġustamenti fid-dożaġġ ta' pazjenti eligibbli għal trapjant

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

Barra minn hekk, meta Bortezomib 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 - mantlecelllymphoma) li qatt ma kienet ittrattata qabel

Terapija ta' kombinazzjoni ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone (VcR-CAP)
Bortezomib Fresenius Kabi 2.5 mg u 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jingħata permezz ta' injezzjoni fil-vini bid-doża rakkomandata 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' mistireh ta' 10 ijiem fil-jiem 12-21. Dan il-perjodu ta' 3 ġimghat huwa meqjus bħala ċiklu ta' trattament. Huma rakkomandati sitt ċikli ta' bortezomib, għalkemm għall-pazjenti b'rispons iddokumentat għall-ewwel darba fiċ-ċiklu 6, jistgħu jingħataw żewġ ċikli addizzjonali ta' bortezomib. Għandhom jgħaddu mill-inqas 72 siegħa bejn żewġ dożi konsekuttivi ta' bortezomib.

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 bi bortezomib.

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

Qabel wieħed jibda ċiklu ġdid ta' terapija:

- L-għadd tal-plejtlits għandu jkun $\geq 100,000$ ċellula/ μ L u l-għadd assolut tan-newtrofili (ANC - absolute neutrophils count) għandu jkun $\geq 1,500$ ċellula/ μ L
- L-għadd tal-plejtlits għandu jkun $\geq 75,000$ ċellula/ μ L 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 bi 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 aġġustamenti fid-doża, ara Tabella 5 taht.

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. Trasfużjoni tal-plejtlits għat-trattament ta' tromboċitopenija għandha titqies meta tkun adattata b'mod kliniku.

Tabella 5: Aġġustamenti 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 bi bortezomib 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, it-tossiċità ma tgħaddix, kif iddefinit fuq, allura Bortezomib 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 jista' jerga' jinbeda mill-ġdid bid-doża mnaqqsa b'livell wiehed 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 (hlief fil-Jum 1 ta' kull ċiklu)	It-terapija bi bortezomib m'għandhiex tingħata
<i>Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi ta' grad ≥ 3 meqjusa li huma marbuta ma' bortezomib</i>	Terapija bi bortezomib m'għandhiex tingħata sakemm is-sintomi ta' tossiċità jgħaddu għal grad 2 jew aħjar. Imbagħad, bortezomib jista' jinbeda mill-ġdid bid-doża mnaqqsa b'livell wiehed 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 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-rakkomandazzjonijiet 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 mantle li għandhom aktar minn 65 sena.

Ma sarux studji dwar l-użu ta' bortezomib 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 steminali. 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 bortezomib kienu fil-firxa ta' età bejn 65-74 sena u ≥ 75 sena, rispettivament. F'pazjenti li kellhom ≥ 75 sena, iż-żewġ skedi ta' trattament, BR-CAP kif ukoll R-CHOP, kienu ttollerati inqas (ara sezzjoni 4.8).

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif ma jehtigux aġġustament fid-doża u għandhom jiġu ttrattati skont id-doża rrakkomandata. Pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied għandhom jinbdew fuq bortezomib 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' bortezomib f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Grad ta' indeboliment tal-fwied*	Livell tal-bilirubin	Livelli SGOT (AST)	Tibdil tad-doża tal-bidu
Hafif	$\leq 1.0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	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' Bortezomib 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 (hafif, moderat, qawwi) tal-Grupp ta' Hidma ta' Disfunzjoni tal-Organu NCI.

Indeboliment tal-kliwi

Il-farmakokinetika ta' bortezomib mhijiex influwenzata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif sa moderat (Tnehhija tal-Kreatinina [CrCL] $> 20 \text{ ml/min/1.73 m}^2$); għalhekk, aġġustamenti tad-doża mhumiex mehtieġa għal dawn il-pazjenti. Mhuwiex magħruf jekk il-farmakokinetika ta' bortezomib 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-koncentrazzjonijiet ta' bortezomib, bortezomib għandu jingħata wara l-proċedura tad-dijalisi (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa disponibbli għal għoti ġol-vina biss.

Bortezomib Fresenius Kabi 2.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa disponibbli wkoll għal għoti ġol-vini jew għal għoti taħt il-ġidla.

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

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

Injezzjoni ġol-vina

Is-soluzzjoni rikostitwita ta' bortezomib 3.5 mg tingħata 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 doži konsekuttivi ta'

bortezomib.

Injezzjoni taħt il-ġilda

Is-soluzzjoni rikostitwita ta' bortezomib tiġi mogħtija 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 bi 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.

Meta bortezomib 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 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 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 bi bortezomib. Meta jintuża thalidomide attenzjoni partikolari għal testijiet ta' tqala u rekwiżiti ta' prevenzjoni hija meħtieġa (ara sezzjoni 4.6).

Għoti got-teka

Kien hemm każijiet li rriżultaw f'mewt meta bortezomib ngħata got-teka mhux apposta. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa għal użu ġol-vina biss, waqt li Bortezomib Fresenius Kabi 2.5 mg u 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa għal użu ġol-vina u għal taħt il-ġilda. M'għandux jingħata bortezomib got-teka.

Tossiċità gastrointestinali

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

Tossiċità ematoloġika

It-trattament bi 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 bi bortezomib u f'pazjenti b'MCL li qatt ma kienet ittrattata qabel li giet ittrattata bi bortezomib flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (BR-CAP), waħda mill-iktar tossiċitajiet ematoloġiċi komuni kienet tromboċitopenija temporanja. Il-plejtlits kienu l-aktar baxxi fil-Jum 11 ta' kull ċiklu ta' trattament bi 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-għadd 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 avvanzata s-severità tat-tromboċitopenija kienet marbuta mal-għadd tal-plejtlits qabel it-trattament: għal għadd mil-linja bażi tal-plejtlits < 75,000/μl, 90 % ta' 21 pazjent kellhom għadd ≤ 25,000/μl waqt l-istudju, inkluż 14 % < 10,000/μl; b'kuntrast, b'għadd mil-linja bażi > 75,000/μl, 14 % biss minn 309 pazjenti kellhom għadd ≤ 25,000/μl waqt l-istudju.

F'pazjenti b'MCL (studju LYM-3002), kien hemm inċidenza oġhla (56.7% versus 5.8%) ta' tromboċitopenija ta' grad ≥ 3 fil-grupp ta' trattament bi bortezomib (VcR-CAP) meta mqabbla mal-

grupp li ma kienx ittrattat bi bortezomib (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, uprednisone [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' BR-CAP u 5.0% fil-grupp ta' R-CHOP) kif ukoll każijiet ta' fsada ta' Grad 3 jew aktar (BR-CAP: 4 pazjenti [1.7%]; R-CHOP: 3 pazjenti [1.2%]). Fil-grupp ta' BR-CAP, 22.5% tal-pazjenti rċew trasfużjonijiet tal-plejtlits meta mqabbla ma' 2.9% tal-pazjenti fil-grupp ta' R-CHOP.

Emorraġġa gastrointestinali u intracerebrali, giet irrappurtata b'rabta mat-trattament bi bortezomib. Għalhekk, l-għadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat qabel kull doża ta' bortezomib. Terapija bi bortezomib għandha titwaqqaf meta l-għadd ta' plejtlits ikun $< 25,000/\mu\text{l}$ jew, fil-każ ta' għoti flimkien ma' melphalan u prednisone, meta l-għadd tal-plejtlits ikun ta' $\leq 30,000/\mu\text{l}$ (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-għadd sħiħ tad-demem (CBC) b'divrenzjar u li jinkludi l-għadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat b'mod frekwenti matul it-trattament bi 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 bi 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' VcR-CAP u lil 61% tal-pazjenti fil-fergħa R-CHOP. Minhabba li pazjenti b'newtopenija jkunu 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 bi 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 bi bortezomib +Melphalan+Prednisolone 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' BR-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.

Lewkoenċefalopatija progressiva u multifokali (PML)

Każijiet rari ħafna 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 bi bortezomib. Pazjenti dijanjostikati bil-PML kellhom terapija immunosoppressiva minn qabel jew simultanament. 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 jissuggerixxu 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 bi borteomib ħafna 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 wġiġ newropatiku jew dgħufija.

Fl-istudju ta' Fażi III li qabbel borteomib mogħti ġol-vina kontra dak li ngħata taħt il-ġilda, l-inċidenza ta' każijiet ta' newropatija periferali ta' $\text{Grad} \geq 2$ 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' $\text{Grad} \geq 3$ seħħ 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 bi borteomib li ngħata ġol-vina kien inqas fl-istudji storiċi bi borteomib 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 jingħata 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 bi borteomib kif ukoll evalwazzjoni newroloġika għandha tiġi kkonsiderata f'pazjenti li jkunu qed jirċievu borteomib f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali magħrufa li huma marbuta ma' newropatija (eż. thalidomide) u naqqis 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'imblukkar tal-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 diġà 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 bi borteomib ħafna 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 bi borteomib (injettat ġol-vina) ma kellhomx ipotensjoni ortostatika qabel ma kienu bdew it-trattament bi borteomib. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kellhom bżonn trattament farmakoloġiku minħabba 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' nortezomib. Il-mekkaniżmu ta' dan l-episodju mhux magħruf għalkemm parti minnu tista' tkun in-newropatija awtonomika. In-newropatija awtonomika jista' jkollha x'taqsam ma' borteomib, jew borteomib jista' jharrax 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 minħabba 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-ġoti 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 Riversibbli (PRES - Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)

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

Insuffiċjenza tal-qalb

Ġie rrapportat l-iżvilupp akut jew it-tħarrix ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb u/jew insuffiċjenza tat-tfiġh 'il barra ventrikulari tax-xellug waqt it-trattament b'orteomib. 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 ġietx 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 borteomib (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 godda 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 bi borteomib.

Fi prova klinika, żewġ pazjenti (minn 2) li ngħataw doża qawwija ta' cytarabine (2 g/m² kuljum) b'infużjoni kontinwa matul 24 siegħa b'daunorubicin u borteomib għal episodju għdid 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

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

Reazzjonijiet epatiċi

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

Sindromu tal-lisi tat-tumur

Billi borteomib 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 dawli li l-iktar ikollhom tumor qabel it-trattament. Dawn il-pazjenti jridu jkunu mmonitorjati sew u jkunu jridu jittieħdu l-prekawżjonijiet neċessarji.

Prodotti medicinali li jittieħdu miegħu

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

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

Reazzjonijiet potenzjali medjati mill-immunokomplex

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

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

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

Studju dwar interazzjoni bejn mediċini, fejn ġie investigat l-effett ta' ketoconazole, inibitur potenti ta' CYP3A4, fuq il-farmakokinetiċi ta' borteomib (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 borteomib 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' borteomib (injettat ġol-vina), ma kienx hemm effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' borteomib 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' borteomib (injettat ġol-vina), wera tnaqqis medju ta' 45% fl-AUC ta' borteomib ibbażat minn dejta minn 6 pazjenti. Għalhekk, l-użu ta' borteomib fl-istess hin ma' induttori 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 dgħajef ta' CYP3A4, fuq il-farmakokinetiċi ta' borteomib (injettat ġol-vina), ma kienx hemm effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' borteomib abbażi ta' dejta minn 7 pazjenti.

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

Waqt provi kliniċi, gew 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 bi borteomib 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), nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi u jevitaw li jinqabdu tqal waqt li jkunu qed jiġu ttrattati b'orteomib u għal 8 xhur wara li t-trattament. jiġi komplut. Pazjenti rġiel għandhom jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi u jingħataw parir biex ma jkollhomx tfal waqt li jkunu qed jirċievu borteomib u għal 5 xhur wara li t-trattament jiġi komplut (ara sezzjoni 5.3).

Tqala

Ma hemm l-ebda tagħrif kliniku disponibbli dwar bortezomib fir-rigward ta' esponimentwaqt 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-oghla 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 bi 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'nisla li jista' jkollhom it-tfal għajr meta l-kundizzjonijiet tal-programm ta' prevenzjoni ta' tqala ta' thalidomide jkunu sodisfatti. Pazjenti li jieħdu bortezomib 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.

Treddigh

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

Fertilità

Ma sarux studji dwar il-fertilità bi bortezomib (ara sezzjoni 5.3). Minhabba l-potenzjal ġenotossiku ta' bortezomib (ara sezzjoni 5.3), pazjenti rġiel għandhom ifittxu parir dwar il-konservazzjoni tal-isperma u nisla li jistgħu jkollhom tfal għandhom ifittxu konsultazzjoni dwat il-krijopreservazzjoni tal-oocyte qabel jinbeda t-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 rappurtati b'mod mhux komuni waqt trattament bi bortezomib jinkludu insuffiċjenza tal-qalb, sindromu ta' lisi tat-tumur, pressjoni għolja fil-pulmun, sindromu ta' enċefalopatija riversibbli fuq in-naħa ta' wara, disturbi pulmonari akuti diffużi u infiltrattivi, u b'mod rari newropatija awtonomika.

L-aktar reazzjonijiet avversi rappurtati b'mod komuni waqt trattament bi bortezomib huma nawsja, dijarea, stitikezza, rimettar, għeja, deni, tromboċitopenija, anemija, newtropenija, newropatija periferali (inkluż tas-sensi), uġiġħ ta' ras, parestesija, nuqqas t'aptit, qtugħ ta' nifs, raxx, herpes zoster u mijalġja.

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 bi bortezomib b'1.3 mg/m² u inklużi 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 mnizzla 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 provi kliniċi ġew inklużi wkoll.

Tabella 7: *Reazzjonijiet avversi f'pazienti b'majeloma multipla trattati bi bortezomib fi provi 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 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 ħerpetika [#] , 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' gheja 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 (li jinkludi purpura tromboċitopenika) [#] , Disturb tad-demem NOS, Dijatesi emorragika, Infiltazzjoni limfoċitika
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	Angjoedema [#] , Sensittività eċċessiva*
	Rari	Xokk anafilattiku, Amiloidosi, Reazzjoni ta' Tip III permezz tal-kumpless immuni
Disturbi fis-sistema endokrinarja	Mhux komuni	Sindromu ta' Cushing*, Ipertajroidiżmu*, Tnixxija mhux adattata tal-ormon antidijuretiku
	Rari	Ipotajroidiżmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjon	Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit
	Komuni	Disidrazzjoni, Ipokalemja*, Iponatremja*, Livell ta' zokkor fid-demem abnormali*, Ipokalcemija*, Abnormalità fl-enzimi*
	Mhux komuni	Sindromu ta' lisi tat-tumur, Falliment biex tkampa*, Ipomagnesemja*, Ipofosfatemija*, Iperkalemja*, Iperkalcemija*, Ipernatremja*, Aċidu Uriku abnormali*, Dijabete mellitus*, Żamma ta' fluwidu
	Rari	Ipermagnesemja*, Aċidosi, Żbilanċ fl-elettroliti*, Mifqugħ bil-fluwidu, Ipokloremja*, Ipovolemja, Iperkloremja*, Iperfosfatemja*, Disturb metaboliku, Nuqqas fil-kompless 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*

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Inċidenza	Reazzjoni avversa
Disturbi fis-sistema nervuża	Mhux komuni	Disturb mentali*, Alluċinazzjoni*, Disturb psikotiku*, Konfużjoni*, Irrikwitezza
	Rari	Ħsibijiet ta' suwiċidju*, Disturb t'aġġustament, Delirju, Tnaqqis fil-libido
	Komuni ħafna	Newropatiji*, Newropatija sensorjali periferika, Disestesija*, Nevralġija*,
	Komuni	Newropatija motorili*, Telf ta' kuxjenza (li jinkludi sinkope), Sturdament*, Disġewsja*, Letarġija, Uġiġħ ta' ras*,
	Mhux komuni	Roġħda, Newropatija sensomotorili periferali, Diskinesja*, Disturbi fil-bilanċ u fil-koordinazzjoni ċerebellari*, Telf ta' memorja (li jinkludi dimenzja)*, Enċefalopatija*, Sindromu enċefalopatiku reversibbli fuq wara #, Newrotossiċita, Disturbi pupletiči*, Newralġija post herpetika, Disturb fid-diskors*, Sindromu ta' irrikwitezza fir-riglejn, Emigranja, Xjatika, Disturb fl-attenzjoni, Abnormalita fir-riflessi*, Parosmija
	Rari	Emorraġija ċerebrali, Emorraġija intrakranjali (li jinkludi s-sottoarachnojd)*, Edema tal-moħħ, Attakk iskemiku ġħaddien, Koma, Żbilanċ fis-sistema awtonomika nervuża, Newropatija awtonomika, Puplesija kranjali*, Paralisi*, Paresi*, Presinkope, Sindromu tal-istemma tal-moħħ, Disturb ċerebrovaskulari, Ġerħa fl-ġherq tan-nerv, Iperattività psikomotorili, Kompresjoni fil-korda dorsali, Disturb fl-ġħarfien NOS, Disfunzjoni motorili, Disturb fis-sistema nervuża NOS, Radikulite, Tleġħib, Ipotonja, Sindrom ta' Guillain Barré#, Polinewropatija li tikkawża telfien tal-myelin#
Disturbi fl-ġħajnejn	Komuni	Nefħa fl-ġħajnejn*, Vista mhix normali*, Kongunktivite*
	Mhux komuni	Emorraġija fl-ġħajnejn*, Infezzjoni fil-kappell tal-ġħajn*, Keleżjon#, Blefarite#, Infjammazzjoni fl-ġħajnejn*, Diplopja, Ġħajnejn xotti*, Irritazzjoni fl-ġħajnejn*, Uġiġħ fl-ġħajnejn, Dmugħ miżjud, Tnixxija
	Rari	Ġerħa korneali*, Eksoftalmos, Retinite, Skotoma, Disturb tal-ġħajn (li jinkludi l-kappell tal-ġħajn) 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), Dwejjaq 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, Anġina pektoris, Perikardite (li jinkludi effużjoni perikardjali)*, Kardjomijopatija*, Disfunzjoni ventrikulari*, Bradikardja

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Inċidenza	Reazzjoni avversa
	Rari	Petpita atriġjali, Infart mijokardjali*, Imblokk atriġjoventrikulari*, 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	Accident 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	Embolizmu periferali, Limfoedema, Musfarija, Eritromelalgja, Twessigh ta' vażi 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	Embolizmu 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, Atelettasi, Pressjoni għolja fl-arterji pulmonari, Emoptisi, Iperventilazzjoni, Ortopnea, Pnewmonite, Alkalosi respiratorja, Takipnea, Fibrosi pulmonari, Disturb bronkjalji*, Ipokapnija*, Mard tal-pulmun interstizzjali, Infiltazzjoni 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 ħafna	Sintomi ta' dardir u rimettar*, Dijarea*, Stitikezza
	Komuni	Emorraġija gastrointestinali (anke tal-mukosa)*, Dispepsja, Stomatite*, Distensjoni addominali, Uġigh orofaringeali*, Uġigh ta' ẓaqq (li jinkludi uġigh gastrointestinali u tal-milsa)*, Disturb orali*, Gass
	Mhux komuni	Pankreatite (anke kronika)*, Ematemesi, Nefha tax-xofftejn*, Imblukkar gastrointestinali (inkluż imblukkar tal-musrana ẓ-ẓghira, ileus)*, Dwejjaq addominali, Postumetti*, Enterite*, Gastrite*, Emorraġija ġenġivali, Mard ta' refluks gastroesofageali*, Kolite (li jinkludi clostridium difficile)*, Kolite iskemika#, Infjammazzjoni gastrointestinali*, Disfaġja, 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 ġenġivali, Megakolon, Tnixxija rektali, Infafet Orofaringeali*, Uġigh fix-xofftejn, Perijodontite, Fissura anali, Bidla fid-drawwa ta' meta tipporga, Proktalgja, Ippurgar mhux normali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Abnormalità fil-enzimi tal-fwied*
	Mhux komuni	Tossiċità fil-fwied (anke disturb fil-fwied), Epatite*, Kolestasi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Inċidenza	Reazzjoni avversa
	Rari	Falliment epatiku, Epatomegalija, Sindromu ta' Budd-Chiari, Epatite minhabba ċ-Ċitomeaglovirus, Emorragija epatika, Kolelitijasi
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt 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, Emorragija taħt 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 hafna	Ugħigh muskuloskelettriku*
	Komuni	Spazmi muskolari*, Ugħigh fl-estrematajiet, Dgħufija muskolari
	Mhux komuni	Kontrazzjoni muskolari, Nefha fil-ġogi, Artrite*, Ebusija tal-ġogi, Mijopatija*, Sensazzjoni ta' toqol
	Rari	Rabdomijolisi, Sindromu tal-ġog temporomandibulari, Fistula, Effużjoni tal-ġog, Ugħigh 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*, Pollakijurja
	Rari	Irritazzjoni fil-bużżeġa tal-awrina,
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni	Emorragija vaġinali, Ugħigh fil-parti ġenitali*, Impotenza
	Rari	Disturb testikolari*, Prostatite, Disturb fis-sider tal-mara, Tenerezza epididimali, Epididimite, Ugħigh fil-ġenb, Ulċerazzjoni vulvali
Disturbi konġenitali, familjali u ġenetiċi	Rari	Aplasja, Malformazzjoni gastrointestinali, Iktijosi,
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni Hafna	Deni*, Għeja, Astenja
	Komuni	Edema (anke periferali), Sirdat, Ugħigh*, Thossok ma tiflahx*
	Mhux komuni	Deterjorament ġenerali tas-saħħa fiżika*, Edema tal-wiċċ*, Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni*, Disturb mukosali*, Ugħigh fis-sider, Disturb fil-pass, Thoss il-ksieħ, Ekstravażazzjoni*, Komplikazzjoni marbuta mal-katiter*, Bidla fl-għatx*, Dwejjaq fis-sider, Thoss bidla fit-temperatura tal-ġisem*, Ugħigh fis-sit tal-injezzjoni*
	Rari	Mewt (anke f'daqqa), Falliment ta' diversi organi, Emorragija fis-sit tal-injezzjoni*, Ftug*, Flebite fis-sit tal-injezzjoni*, Fejqan indebolit, Infjammazzjoni*, Flebite fis-sit ta' injezzjoni, Tenerezza, Ulċera, Irritabilità, Ugħigh tas-sider mhux tal-qalb, Ugħigh fis-sit tal-katiter, Sensazzjoni ta' korp barrani
Investigazzjonijiet	Komuni	Tnaqqis fil-piż

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Inċidenza	Reazzjoni avversa
	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 oghla, 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-wieċċ, Ġrieħi fil-gogi, Ħruq, Laċerazzjoni, Ugħigh proċedurali, Ġrieħi minħabba 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-tqeghid fis-suq irrispettivament mill-indikazzjoni

Limfoma taċ-ċellula mantle (MCL)

Il-profil ta' sigurtà ta' bortezomib f'240 pazjent b'MCL ittrattati bi bortezomib bid-doża ta' 1.3 mg/m² flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (BR-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 (BR-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 bortezomib. Differenzi li setgħu jġu nnutati fil-popolazzjoni ta' pazjenti b'MCL meta mqabbla ma' pazjenti fl-istudji ta' majeloma multipla kienu inċidenza ta' ≥ 5% oghla 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 oghla fil-fergħa ta' BR-CAP u li tal-anqas kien hemm il-possibbiltà jew probabbiltà li dawn kienu kkawżati mill-komponenti tal-fergħa ta' BR-CAP, huma elenkati fit-Tabella 8 taħt. Inkluzi wkoll huma reazzjonijiet avversi għall-mediċina identifikati fil-fergħa ta' BR-CAP li kienu meqjusa mill-investigaturi li tal-anqas kien hemm il-possibbiltà jew probabbiltà li dawn kienu kkawżati minn bortezomib 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 hafna (≥ 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 hafna (< 1/10,000), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mniżżla l-ewwel. Tabella 8 giet igġenerata bl-użu tal-Verżjoni 16 ta' MedDRA.

Tabella 8: *Reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'limfoma taċ-ċellula mantle ttrattati b'BR-CAP fi prova klinika*

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Inċidenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni hafna	Pulmonite*
	Komuni	Sepsi (inkluż xokk settiku)*, Herpes zoster (inkluż mifruq u tal-ghajn), Infezzjoni bil-virus tal-herpes*, Infezzjonijiet bil-batterji*, Infezzjoni fil-passaġġ tan-naħa ta' fuq/ta' taħt tan-nifs*, Infezzjoni bil-fungu*, Herpes simplex*

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Inċidenza	Reazzjoni avversa
	Mhux komuni	Epatite B, Infezzjoni*, Bronkopnewmonja
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Tromboċitopenija*, Newtrogenija bid-deni, Newtrogenija*, Lewkopenija*, Anemija*, Limfopenija*
Disturbi	Mhux komuni	Panċitopenija*
Disturbi	Komuni	Sensittività eċċessiva*
fis-sistema immuni	Mhux komuni	Reazzjoni anafilattika
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit
	Komuni	Ipokalmija*, 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*, Disġewġja*, 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-atriju), Arritmija*, Insuffiċjenza kardijaka (inkluż ventrikulari tax-xellug u tal-lemin)*, Iskemija mijokardijaka, Funzjoni ħażina 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' gheja 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, Disfaġġja, 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
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ħafna	Disturb fix-xagħar*
	Komuni	Prurite*, Dermatite*, Raxx*
Disturbi muskuluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni	Spazmi fil-muskoli*, Uġiġh muskuluskelettriku*, 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
	Komuni	Edima (inkluż periferali), Tkexkix ta' bard, Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni*, Telqa tal-ġisem mingħajr sinjali ta' mard*
Investigazzjonijiet	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' kazijiet avversi magħżula

Riattivazzjoni tal-virus tal-Herpes zoster

Majeloma multipla

Profilassi antivirali ngħatat lil 26 % tal-pazjenti fil-parti tal-istudju dwar B+M+P. L-inċidenza ta' herpes zoster fost pazjenti fil-grupp tat-trattament b'B+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' VcR-CAP. L-inċidenza ta' herpes zoster fost pazjenti fil-fergħa ta' VcR-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 bi bortezomib (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, u prednisone; R-CHOP) u f'0.4% (n=1) tal-pazjenti li rċievew bortezomib flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (VcR-CAP). L-inċidenza totali ta' infezzjonijiet bl-epatite B kienet tixxiebah f'pazjenti ttrattati b'VcR-CAP jew b'R-CHOP (0.8% vs 1.2% rispettivament).

Newropatija periferali fi programmi ta' trattament ta' kombinazzjoni

Majeloma multipla

Fil-provi li fihom bortezomib ingħata 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-tossiċità u l-waqfien tat-trattament minhabba newropatija periferali

	<u>IFM-2005-01</u>		<u>MMY-3010</u>	
	VDDx (N=239)	BDx (N=239)	TDx (N=126)	BDTx (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; BDx=bortezomib , dexamethasone; TDx=thalidomide, dexamethasone; BDTx=bortezomib , thalidomide, dexamethasone; PN=newropatija periferali (peripheral neuropathy)

Nota: Newropatija periferali kien jinkludi t-termini ppreferuti: newropatija periferali, newropatija motorea periferali, newropatija sensorjali periferali, u polineuropatija.

Limfoma taċ-ċellula mantle

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

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

	<u>BR-CAP</u> (N=240)	<u>R-CHOP</u> (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

BR-CAP=bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone; R-CHOP= rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, u prednisone; PN=newropatija periferali (*peripheral neuropathy*)
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' BR CAP kienu fil-firxa ta' età bejn 65-74 sena u ≥ 75 sena, rispettivament. Għalkemm f'pazjenti li kellhom ≥ 75 sena, kemm BR-CAP kif ukoll R-CHOP kienu ttollerati anqas, ir-rata ta' każijiet avversi serji fil-gruppi ta' BR-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 waħedha

Fl-istudju ta' Fazi III, pazjenti li ħadu bortezomib taħt il-ġilda meta paragonati ma' dawk li ħaduh ġol-vina kellhom incidenza globali ta' 13% inqas ta' reazzjonijiet avversi emergenti li kienu ta' grad 3 jew ogħla fit-tossicità, u incidenza inqas ta' 5% ta' waqfien bi bortezomib. L-incidenza globali ta' dijarea, uġiġħ 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-incidenza 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-ġoti 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 wieħed ta' ħakk u iehor ta' ħmura.

L-incidenza 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 bi 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 każijiet avversi ta' kull grad li seħħew f' tal-anqas 25% tal-poazjenti kienu trombocitopenija (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 jiġu 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 jirrapportaw 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 trombocitopenija 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-demem (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-omeostażi 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-eżima 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 riversibbli.

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-kB). L-inibizzjoni tal-proteasome jwassal għall-waqfien taċ-ċiklu taċ-ċellula u għall-apoptożi. NF-kB huwa fattur ta' traskrizzjoni li l-attivazzjoni tiegħu hemm bżonnha għal ħafna aspetti tal-ġenesi tat-tumur, inkluż l-iżvilupp u l-ghajxien taċ-ċellula, l-aġġoġenesi, interazzjonijiet bejn iċ-ċelluli u l-metastasi. Fil-majeloma, bortezomib jaffettwa l-hila 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-divrenzar 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-Fażi 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/m^2 injettat fil-vina) flimkien ma' melphalan (9 mg/m^2) u prednisone (60 mg/m^2) jirriżultawx f'titjib fiż-żmien ta' progressjoni (TTP) meta mqabbel ma' melphalan (9 mg/m^2) u prednisone (60 mg/m^2) f'pazjenti b'majeloma multipla li qatt ma kienet ittrattata qabel. It-trattament kien mogħti għal massimu ta' 9 ċikli (bejn wieħed 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 ħafifa f'istanzi ta' 63 %/25 %/ 8%, emoglobina medjana ta' 105 g/l, u għadd medjan ta' plejtlits ta' $221.5 \times 10^9/\text{l}$. Proporzjonijiet simili ta' pazjenti kellhom tneħħija ta' kreatinina ta' $\leq 30 \text{ ml/min}$ (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 saritlhom offerta għat-trattament B+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 B+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 B+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 ahhari tal-effikaċja	B+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 minghajr 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 aġġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni: β_2 -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 aġġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni: β_2 -mikroglobulina, albumina, u reġjun.
- ^d Valur-p għar-Rata ta' Rispons (CR+PR) mit-test chi-square Cochran Mantel-Haenszel aġġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni
- ^e Rispons tal-popolazzjoni jinkludi pazjenti li kellhom marda li titkejjel fil-linja bażi
- ^f CR = Rispons Kompletta; PR = Rispons Parzjali. Kriterji EBMT
- ^g Il-pazjenti magħżula b'mod każwali kollha b'mard ta' sekrezzjoni
- * Aġġornament ta' sopravivenza bbażat fuq medjan ta' *follow-up* li dam sejjer 60.1 xhur
- xahar: xhur
- CI = Intervall ta' Kunfidenza

Pazjenti eligibbli għal trapjanti ta' ċelluli steminali

Żewġ provi 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 [BDx, n=240] gie mqabbel ma' vincristine-doxorubicin-dexamethasone [VDDx, n=242]. Pazjenti fil-grupp VcDx kellhom 4 ċikli ta' 21 jum, kull wiehed minnhom jikkonsisti minn bortezomib (1.3 mg/m² mogħti ġol-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 BDx, rispettivament. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom proċedura waħda 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 ġimghagħall-grupp VDDx u 11-il ġimgha għall-grupp BDx. L-għadd 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	BDx	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	14.6 (10.4, 19.7)	6.2 (3.5, 10.0)	2.58 (1.37, 4.85); 0.003
CR+nCR+VGPR+PR	77.1 (71.2, 82.2)	60.7 (54.3, 66.9)	2.18 (1.46, 3.24); < 0.001
% (95% CI)			
<i>RR (Wara t-trapjant)^b</i>			
CR+nCR	37.5 (31.4, 44.0)	23.1 (18.0, 29.0)	1.98 (1.33, 2.95); 0.001 ^b
CR+nCR+VGPR+PR	79.6 (73.9, 84.5)	74.4 (68.4, 79.8)	1.34 (0.87, 2.05); 0.179 ^b
% (95% CI)			

CI=confidence interval – intervall ta' kunfidenza; CR=complete response – rispons shih; nCR=near complete response – rispons kważi shih; ITT=intent to treat – maħsub għal trattament; RR=response rate - rata ta rispons; B=bortezomib; BDx=bortezomib, dexamethasone; VDDx=vincristine, doxorubicin, dexamethasone; VGPR=very good partial response- rispons parzjali tajjeb hafna; PR=partial response – rispons parzjali, NE=not estimable – ma jistax jiġi stmat; OR=odds ratio – proporzjon ta' odds;

* Primary endpoint – L-ewwel punt aħhari

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

^b Jirreferi għar-rata ta' rispons wara t-tieni trapjant għal individwi li rċewew it-tieni trapjant (42/240 [18%] fil-grupp ta' VcDx u 53/242 [21%] fil-grupp ta' VDDx)

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

Fl-istudju MMY-3010 it-trattament ta' induzzjoni bi bortezomib flimkien ma' thalidomide u dexamethasone [BTDx, n=130] kien imqabbel ma' dak ta' thalidomide-dexamethasone [TDx, n=127]. Pazjenti fil-grupp BTDx kellhom sitt cikli ta' 4 ġimghat, li kull wiehed minnhom kien jikkonsisti minn bortezomib (1.3 mg/m² li ngħata darbtejn fil-ġimgha 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-halq 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 VcTDx 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' BTDx 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' BTDx 12 % tal-pazjenti kienu ċitogenetikament 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 ġimgha 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 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 ikkombinat ma' dexamethasone u thalidomide. Punti aħharin 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 aħharin	BTDx	TDx	jew; 95% CI; VALUR P ^a
MMY-3010	N=130 (popolazzjoni ITT)	N=127 popolazzjoni ITT)	
<i>*RR (Wara l-induzzjoni)</i>			
CR+nCR	49.2 (40.4, 58.1)	17.3 (11.2, 25.0)	4.63 (2.61, 8.22); < 0.001 ^a
CR+nCR +PR % (95% CI)	84.6 (77.2, 90.3)	61.4 (52.4, 69.9)	3.46 (1.90, 6.27); < 0.001 ^a
<i>*RR (Wara t-trapjant)</i>			
CR+nCR	55.4 (46.4, 64.1)	34.6 (26.4, 43.6)	2.34 (1.42, 3.87); 0.001 ^a
CR+nCR +PR % (95% CI)	77.7 (69.6, 84.5)	56.7 (47.6, 65.5)	2.66 (1.55, 4.57); < 0.001 ^a

CI=confidence interval – intervall ta' kunfidenza; CR=complete response – rispons shih; nCR=near complete response – rispons kważi shih; ITT=intent to treat – maħsub għal trattament; RR=response rate - rata ta rispons; B=bortezomib; BTDx=bortezomib, thalidomide, dexamethasone; TDx=thalidomide, dexamethasone; PR=partial response – rispons parzjali, OR=odds ratio – proporzjon ta' odds;

* Primary endpoint – L-ewwel punt aħhari

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

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

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 hađu 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 hađu mill-inqas 2 linji ta' terapija fil-passat u li kienu għaddejjin fuq l-iktar terapija riċenti

Fl-istudju ta' Fażi III, it-trattament bi bortezomib wassal għal titwil sinifikanti tal-progressjoni, titwil sinifikanti ta' sopravivenza, u rata oġġla ta' rispons b'mod sinifikanti, meta mqabbel mat-trattament b'dexamethasone (ara tabella 14), fil-pazjenti kollha kif ukoll f'pazjenti li kienu hađu 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 magħzula 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 haġġin kien ta' 8.3 xhur. Kemm fil-pazjenti li fl-aħħar 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' oġġla b'mod sinifikanti irrispettivament mill-età. Irrispettivament mill-livelli ta' mikroglobulina $\beta 2$ fil-linja bażi, il-parametri kollha ta' effikaċja (żmien ta' progressjoni, sopravivenza ġenerali, kif ukoll rata ta' rispons) tjebru 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'analizi '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 hađu 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 wahda ta' terapija fil-passat		>linja wahda ta' terapija fil-passat		≥2 linji fil-passat
Każijiet relatati maż-żmien	B n=333 ^a	Dex n=336 ^a	B n=132 ^a	Dex n=119 ^a	B n=200 ^a	Dex n=217 ^a	B n=202 ^a
TTP, 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 wahda, % [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 (%)	B n=315 ^c	Dex n=312 ^c	B n=128	Dex n=110	B n=187	Dex n=202	B n=193
CR	20 (6) ^b	2 (<1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
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 bl-Intenzjoni biex tittratta (ITT – Intent to Treat)
- ^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 fl-istudju.
- ^d valur-p mit-test chi-square Cochran Mantel-Haenszel agġustat għal fatturi stratifikati; analiżi skont il-linja tat-terapija teskludi stratifikazzjoni għall-istorja terapewtika
- * CR+PR+MR**CR=CR, (IF-); nCR=CR (IF+)
- NA = Mhux Applikabbli (not applicable), MS = Ma saritx stima
- TTP-Hin għal Progressjoni (Time to Progression)
- CI = Intervall ta' Kunfidenza (Confidence Interval)
- B = bortezomib;
- Dex = dexamethasone
- CR = Rispons Kompletta (Complete Response); nCR= viċin ir-Rispons Kompletta (near Complete Response)
- PR = Rispons Parzjali (Partial Response); MR=.Rispons Minimali (Minimal Response)

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

Effikaċja klinika bl-għoti taħt il-ġilda ta' bortezomib f'pazjenti b'majeloma multipla li reġgħet tfaċċat/refrattorja

Studju ta' Fażi III b'mod każwali, mhux ta' inferjorità, b'tikketta tidher qabbel l-effikaċja u s-sigurtà tal-għoti taħt il-ġilda ta' bortezomib kontra l-għoti ġol-vina. Dan l-istudju kien jinkludi 222 pazjent b'majeloma multipla li reġgħet tfaċċat/refrattorja, magħżula b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 sabiex jirċievu 1.3 mg/ m² ta' bortezomib fi 8 ċikli jew bil-għoti taħt il-ġilda jew ġol-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-għoti 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-għoti taħt il-ġilda u ġol-vina, 42 % fiż-żewġ gruppi. Barra minn hekk, punti aħharin ta' effikaċja ta' rispons sekondarju relatat mal-hin għal każ urew riżultati konsistenti għall-għoti ta' taħt il-ġilda u ġol-vina. (Tabella 15).

Tabella 15: Sommarju tal-analiżi ta' effikaċja li jqabbel l-għoti taħt il-ġilda u ġol-vina ta' bortezomib

	Grupp li ngħata bortezomib ġol-vina	Grupp li ngħata bortezomib taħt il-ġilda
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 Minghajr Progressjoni, xhur		
(95% CI)	8.0 (6.7,9.8)	10.2 (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		
(95% CI)	76.7 (64.1,85.4)	72.6 (63.1,80.0)

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

^b 222 individwu ġew arwolati fl-istudju; 221 individwu kienu trattati bi bortezomib

^c L-istima tal-proporzjon ta' periklu hu bażat 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 Żmien medjan ta' follow hu 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 bi 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 għal sopravivenza globali (overall survival, OS) li saret wara sussegwirsi medjan ta' 8.6 snin ma wera l-ebda differenza sinifikanti fl-OS ta' bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. L-OS medjan kien ta' 30.8 xhur (95% CI; 25.2-36.5 xhur) għall-pazjenti b'monoterapija ta' Bortezomib u 33.0 xhur (95% CI; 28.9-37.1 xhur) għall-pazjenti li qed jieħdu terapija kkombinata ta' Bortezomib flimkien ma' doxorubicin liposomal pilat.

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'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-analizi 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-analizi 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 bi bortezomib f' majeloma multipla li rkadiet.

L-istudju ta' Faži II MMY-2036 (RETRIEVE) kien ta' grupp wieħed, bit-tikketta tingħaraf sar biex jistabbilixxi l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattament mill-ġdid bi 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 wahdu 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 bi 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-mantlecelllymphoma) li qatt ma kienet ittrattata qabel

L-istudju LYM-3002 kien studju ta' Faži III, open-label fejn il-pazjenti ntgħazlu b' mod każwali, li qabbel l-effikaċja u s-sigurtà tal-kombinazzjoni ta' bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (VcR-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' VcR-CAP irċievu bortezomib (1.3 mg/m^2 ; fil-jiem 1, 4, 8, 11, perjodu ta' waqfien jiem 12-21), rituximab 375 mg/m^2 IV fil-jum 1; cyclophosphamide 750 mg/m^2 IV fil-jum 1; doxorubicin 50 mg/m^2 IV fil-jum 1; u prednisone 100 mg/m^2 mill-ħalq minn jum 1sa jum 5 taċ-ċiklu ta' trattament ta' 21 jum bi 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' Revizjoni 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-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' BR-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' BR-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	BR-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 - *Independent Review Committee*) (dejta radjologika biss).
- ^b L-istima tal-proporzjon ta' periklu hija bbażata fuq mudell ta' Cox stratifikat skont ir-riskju IPI u l-stadju tal-marda. Proporzjon ta' periklu ta' < 1 jindika vantaġġ għal VcR-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 - *odds ratio*) > 1 jindika vantaġġ għal BR-CAP.
- ^f Jinkludi is-CR + Cru kollha, mill-IRC, mill-mudullun tal-ghadam u LDH.
- ^g Valur p mit-test *chi-squared* ta' Cochran Mantel-Haenszel, bir-riskju IPI u l-istadju tal-marda bħala fatturi ta' stratifikazzjoni.
- ^h Jinkludi is-CR+CRu+PR radjologiku kollu mill-IRC kienet x'kienet il-verifikazzjoni mill-mudullun tal-ghadam u LDH.
CR=Rispons Shih (*Complete Response*); CRu=Rispons shih mhux ikkonfermat (*Complete Response unconfirmed*); PR=Rispons Parzjali (*Partial Response*); CI=Intervall ta' Kunfidenza (*Confidence Interval*), HR=Proporzjon ta' Periklu (*Hazard Ratio*); OR= Proporzjon ta' Probabbiltà (*Odds Ratio*); ITT= Intenzjoni li Titratta (*Intent to Treat*)

Il-medjan ta' PFS skont il-valutazzjoni mill-investigatur kienet 30.7 xhur fil-grupp ta' VcR-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' VcR-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 shih kien ta' 42.1 xhur fil-grupp ta' VcR-CAP meta mqabbel ma' 18-il xhur fil-grupp ta' R-CHOP. It-tul ta' żmien ta' rispons totali kien ta' 21.4 xhur itwal fil-grupp ta' BR-CAP (medjan 36.5 xhur versus 15.1 xhur fil-grupp ta' R-CHOP). L-analizi finali għal OS saret wara segwitu medjan ta' 82 xhur. Il-medjan ta' OS kien 90.7 xhur għall-grupp ta' VcR-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 xhur.

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

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 hafifa. 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 ematologiku (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-Medicini (EMA) irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji bi 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).

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

Rispons shih (CR) gie vvalutat fl-aħħar ta' Blokk 1. F'pazjenti b'ALL taċ-ċelluli B li rkadew fi żmien 18-il xhur 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 xhur sa 36 xhur 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 effikazzja rrapportata hija meqjusa inkonkluziva (ara sezzjoni 4.2).

Kien hemm 140 pazjent b'ALL jew LL imdahhla fl-istudju u i-valutati għal sigurtà; il-medjan tal-età kien 10 snin (firxa 1 sa 26). Ma kien osservat l-ebda tħassib għdid dwar sigurtà meta bortezomib żdied mal-iskeda ewlenija ta' kimoterapija pedjatrika standard għal ALL ta' qabel iċ-ċelluli B. Ir-reazzjonijiet avversi li għejjin ($\text{grad} \geq 3$) kienu osservati b'incidenza oghla bl-iskeda ta' trattament li kien fiha bortezomib meta mqabbla ma' studju storiku ta' kontroll fejn l-iskeda ewlenija ingħatat 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 oghla għew 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), ipokalmija (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 ngħataw doži 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-doži 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 għol-vina b'doża ta' 1.3 mg/m² lill-pazjenti b'majeloma multipla (n=14 fil-grupp ta' għol-vina, n=17 fil-grupp ta' taħt il-ġilda), l-esponiment sistemika totali wara l-ghoti ta' doża ripetuta (AUC^{last}) kienet ekwivalenti għall-ghotjiet ta' taħt il-ġilda u ta' għol-vina. C^{max} wara l-ghoti ta' taħt il-ġilda (20.4 ng/ml) kien aktar baxx minn ta' għol-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 ngħatat doża waħda jew doża ripetuta għol-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-ossiġnu 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 bħala inibituri proteasome 26S.

Eliminazzjoni

Il-half-life medja ta' eliminazzjoni ($t^{1/2}$) ta' bortezomib wara li ngħataw hafna doži kienet fuq medda minn 40-193 siegħa. Bortezomib huwa eliminat b'mod aktar mgħaġġel wara l-ewwel doża meta mqabbel mad-doži sussegwenti. Tnehhijiet 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'dożi 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-tneħħija 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 nġhataw id-doża wara d-dijalisi kienu wkoll inkluzi fl-istudju (n=8). Il-pazjenti nġhataw doži minn 0.7 sa 1.3 mg/m² ta' bortezomib għol-vina darbtejn fil-ġimgħa. Esponiment għal bortezomib (AUC u C^{max} normalizzati għad-doża) kien komparabbli fost il-gruppi kollha (ara sezzjoni 4.2).

Età

Il-farmakokinetika ta' bortezomib ġiet 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 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-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 konċentrazzjoni li kienet evalwata. Bortezomib ma kienx 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-doži 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-doži 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 deġenerattivi 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-hlas.

Fi studji ta' tossiċità ġenerali ta' iktar minn ċiklu wiehed, li saru fuq il-firien u x-xadini, l-organi li ntlaw prinċipalment kienu l-passaġġ gastrointestinali, li wassal għal rimettar u/jew dijarea: tessuti ematopojetici u limfatiċi, li wassal għal ċitopeniji fid-demm periferali, atrofiya 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 hfief fil-kliewi. Dawn l-organi milquta kollha rpiljaw parzjalment jew għal kollox wara li twaqqaf it-trattament.

Fuq il-baži tal-istudju fuq l-animali, 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 doži għal ġol-vini li huma bejn wieħed u ieħor 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 FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E 421)

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ
Sentejn

Soluzzjoni rikostitwita

L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rikostitwita ġiet murija f'koncentrazzjonijiet ta' 1 mg/ml u 2.5 mg/ml għal 96 siegħa f'temperatura ta' 25°C u 8 ijiem f'temperatura ta' 2-8°C, meta miżmum fil-kunjett oriġinali u/jew siringa.

Mil-lat mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża minnufih wara t-tnejjja. Jekk ma tintużax minnufih, il-hinijiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent. Il-hin totali ta' ħażna għall-prodott mediċinali rikostitwit m'għandux jaqbeż 96 siegħa (jekk maħzun f'temperatura ta' 25°C) u 8 ijiem (jekk maħzun f'temperatura ta' 2-8°C) qabel l-ġhoti.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali ma jeħtieġ l-ebda kundizzjoni ta' żamma speċjali..

Żomm il-kunjett 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

Borteżomib Fresenius Kabi 2.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kunjett ċar tal-ħġieġ ta' Tip I ta' 10 ml b'tapp griż tal-lastku bromobutyl u għatu tal-aluminju isfar jgħajjat li jista' jiġi fflippjat fuq sigill li fih 2.5 mg borteżomib

Borteżomib Fresenius Kabi 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kunjett ċar tal-ħġieġ ta' Tip I ta' 10 ml b'tapp griż tal-lastku bromobutyl u għatu tal-aluminju blu jgħajjat li jista' jiġi fflippjat fuq sigill li fih 3.5 mg borteżomib

Il-kunjett ikun imgeżwer shrink (mingħajr trej) jew imqiegħed fi trej b'għatu.. Kull pakkett fih kunjett għal użu wieħed.

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. 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 billi ma fihx preservanti.

Kien hemm każijiet li rriżultaw f'mewt meta bortezomib nġhata ġot-teka mhux apposta. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa għal użu ġol-vina biss, waqt li Bortezomib Fresenius Kabi 2.5 mg u 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa għal użu ġol-vina u għal taħt il-ġilda. M'għandux jingħata bortezomib ġot-teka.

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni

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

Bortezomib Fresenius Kabi 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Injezzjoni fil-vina

Bortezomib Fresenius Kabi 2.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett ta' 10 ml ta' bortezomib 2.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni irid ikun rikostitwit b'attenzjoni bi 2.5 ml ta' soluzzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride għall-injezzjoni, billi tintuża siringa tad-daqs xieraq, mingħajr ma jitneħħa t-tapp tal-kunjett. 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 tingħata. Jekk ikun hemm bdil fil-kulur jew xi frak, is-soluzzjoni rrikostitwita għandha tintrema.

Bortezomib Fresenius Kabi 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett ta' 10 ml ta' bortezomib 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni 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 jitneħħa t-tapp tal-kunjett. 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 tingħata. Jekk ikun hemm bdil fil-kulur jew xi frak, is-soluzzjoni rrikostitwita għandha tintrema.

Injezzjoni taħt il-ġilda

Bortezomib Fresenius Kabi 2.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett ta' 10 ml ta' bortezomib 2.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni irid ikun rikostitwit b'attenzjoni bi 1 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 lijofilizzat 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 tingħata. Jekk ikun hemm bdil fil-kulur jew xi frak, is-soluzzjoni rrikostitwita għandha tintrema.

Bortezomib Fresenius Kabi 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett ta' 10 ml ta' bortezomib 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni 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 lijofilizzat 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 tingħata. Jekk ikun hemm bdil fil-kulur jew xi frak, is-soluzzjoni rrikostitwita għandha tintrema.

Rimi

Bortezomib 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-liġijiet lokali.

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Il-Ġermanja

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1397/003
EU/1/19/1397/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 t 'Novembru 2019

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

- A. MANIFATTUR 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. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg,
Il-Ġermanja

Jew

Fresenius Kabi Polska Sp. z.o.o.,
ul. Sienkiewicza 25, Kutno,
99-300, Il-Polonja

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 (PSUR)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati 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-attivitàjiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- 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 Fresenius Kabi 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
Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għall-użu għal taht il-ġilda jew ġol-vini wara r-rikostituzzjoni.
Għal użu ta' darba.
Jista' jkun fatali jekk jinghata minn rotot oħra.
Użu għal 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.
Immanipula b'attenzjoni

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Il-Ġermanja

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

EU/1/19/1397/002

13. NUMRU TAL-LOTT TAL-MANIFATTUR

Lott

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
TIKKETTA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
bortezomib
SC jew IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

1 mg

6. OHRAJN

Ċitotossiku

Jista' jkun fatali jekk jinghata minn rotot oħra.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA,

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Bortezomib Fresenius Kabi 2.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni bortezomib

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Mannitol (E421)

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Għall-użu għal taht il-ġilda jew ġol-vini wara r-rikostituzzjoni.

Għal użu ta' darba.

Jista' jkun fatali jekk jinghata minn rotot oħra.

Użu għal taht il-ġilda: Żid 1 ml ta' 0.9% sodium chloride sabiex tagħmel konċentrazzjoni finali ta' 2.5 mg/ml.

Użu ġol-vina: Żid 2.5 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 jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku.

Immanipula b'attenzjoni

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Il-Ġermanja

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

EU/1/19/1397/003

13. NUMRU TAL-LOTT TAL-MANIFATTUR

Lott

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
TIKKETTA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Bortezomib Fresenius Kabi 2.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
bortezomib
SC jew IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

2.5 mg

6. OHRAJN

Ċitotossiku

Jista' jkun fatali jekk jinghata minn rotot ohra.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA,

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Bortezomib Fresenius Kabi 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
Kunjett wieħed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Għall-użu għal taht il-ġilda jew ġol-vini wara r-rikostituzzjoni.

Għal użu ta' darba.

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.

Immanipula b'attenzjoni

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Il-Ġermanja

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

EU/1/19/1397/001

13. NUMRU TAL-LOTT TAL-MANIFATTUR

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

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

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

3.5 mg

6. OHRAJN

Ċitotossiku

Jista' jkun fatali jekk jinghata minn rotot oħra.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

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

Bortezomib Fresenius Kabi 1 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'inhum Bortezomib Fresenius Kabi u għal xiex jintuża
2. Xgħandek tkun taf qabel ma tuża Bortezomib Fresenius Kabi
3. Kif għandek tuża Bortezomib Fresenius Kabi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Bortezomib Fresenius Kabi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Bortezomib Fresenius Kabi u għal xiex jintuża

Din il-medicina fiha s-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 jintuża 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 rċiew mill-anqas trattament ieħor qabel u li għalihom trapjant 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 eliġibbli għal doża għolja ta' kimoterapija ma' trapjant 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' trapjant b'ċelluli steminali tad-demem (trattament ta' induzzjoni).

Bortezomib 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-demem ma jkunx tajjeb għalihom.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Bortezomib Fresenius Kabi Tużax

bortezomib

- jekk int allergiku għal bortezomib, boron jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla 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, 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-demm
- 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 biġhawwieġ muskolari, dghufija muskolari, konfużjoni, telf jew disturb 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, biex tiċċekkja b'mod regolari l-ġhadd ta' ċelluli fid-demm tiegħek.

Jekk għandek limfoma taċ-ċellula mantle u tingħata l-medicina rituximab ma' bortezomib 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-prodotti mediċinali kollha li jridu jittiehdu ma' bortezomib għal tagħrif relatat ma' dawn il-medicini qabel tibda t-trattament bi bortezomib. 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

Din il-medicina m'għandhiex tintuża fit-tfal u fl-adolexxenti, peress li għadu mhux magħruf kif din il-medicina tista' taffettwhom.

Medicini ohra u bortezomib

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiegħu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi medicini ohra. 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 ohra
- medicini kontra d-diġabete li jittiehdu mill-ħalq

Tqala u treddiġh

M'għandekx tuża din il-medicina jekk inti tqila, jekk mhux meħtieġ b'mod ċar.

In-nisa li jistgħu johorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal sa 8 xhur wara li t-trattament ikun waqaf. Kellem lit-tabib jekk tixtieq tiffriża l-bajd tiegħek qabel tibda t-trattament.

L-irġiel m'għandhomx ikollhom tfal waqt li jkunu qed jużaw bortezomib u għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal sa 5 xhur wara li t-trattament ikun waqaf. Kellem lit-tabib jekk tixtieq tikkonserva l-isperma tiegħek qabel tibda t-trattament.

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Bortezomib 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 ghandek tuża Bortezomib Fresenius Kabi

It-tabib tiegħek se jikkalkula d-doża tiegħek ta' bortezomib skont kemm int twil/a u kemm tizen (erja tas-superfiċje tal-ġisem). Id-doża tal-bidu tas-soltu ta' bortezomib 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 ghandek diġà (eż. problemi tal-fwied).

Majeloma multipla progressiva

Meta bortezomib jingħata wahdu, ser tirċievi 4 doži ta' bortezomib li jingħataw ġol-vina 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 flimkien mal-mediċini pegylated liposomal doxorubicin jew dexamethasone.

Meta bortezomib jingħata flimkien ma' pegylated liposomal doxorubicin, inti ser tirċievi bortezomib ġol-vina 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 bħala infużjoni ġol-vina wara l-injezzjoni ta' bortezomib.

Tista' tirċievi sa 8 ċikli (24 ġimgħa)

Meta bortezomib jingħata flimkien ma' dexamethasone, inti ser tirċievi bortezomib ġol-vina 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. 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 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 jingħata darbtejn fil-ġimgħa fil-jiem 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 u 32.
- Fiċ-ċikli minn 5 sa 9, bortezomib 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 ġol-vina flimkien mal-mediċini dexamethasone, jew dexamethasone u thalidomide bħala trattament ta' induzzjoni.

Meta bortezomib jingħata flimkien ma' dexamethasone, inti ser tirċievi bortezomib ġol-vina 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 ta' ċiklu ta' trattament ta' 21 jum ta' bortezomib.

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

Meta bortezomib jingħata flimkien ma' thalidomide u dexamethasone it-tul ta' 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 ta' ċiklu ta' trattament ta' 28 jum ta' bortezomib 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 ta' ċellula mantle li qatt ma kienet ittrattata qabel

Jekk inti qatt ma ġejt ittrattat/a qabel għal limfoma ta' ċellula mantle inti se tirċievi bortezomib minn ġol-vina flimkien mal-mediċini rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone.

bortezomib 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 mi' ċiklu ta' trattament ta' 21 jum ta' bortezomib 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 bid-doża ta' 100 mg/m² fil-jiem 1, 2, 3, 4 u 5 ta' ċiklu ta' trattament bi bortezomib.

Kif jingħata bortezomib

Din il-mediċina qegħda biex tingħata ġol-vina biss. Bortezomib ser jingħata minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa li għandu esperjenza fl-użu ta' mediċini ċitotossici.

It-trab ta' bortezomib għandu jinħall qabel ma jingħata. Dan se jsir mill-professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa. Is-soluzzjoni li tinkiseb imbagħad tiġi injettata go' vina malajr, fuq perjodu ta' 3-5 sekondi.

Jekk tingħata bortezomib 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 wħud minn dawn l-effetti jistghu jkunu serji.

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

- bughawwiegħ 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, għejja, sturdament
- sogħla u diffikultajiet biex tieħu n-nifs jew sider issikkat.

It-trattament bi bortezomib 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 tieħu testijiet tad-demmm regolari qabel u waqt it-trattament tiegħek bi bortezomib, biex tiċċekkja b'mod regolari l-għadd ta' ċelluli fid-demmm tiegħek. Inti jista' jkollok tnaqqis fl-għadd ta'

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

Jekk inti tinghata borteżomib 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, minhabba 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-demem, il-pressjoni tad-demem taqa' f'daqqa meta tkun bil-wieqfa, li jista' jwassal biex tintilef minn sensik

- Pressjoni tad-demem 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, sogħla bil-bili, mard qisu bħal influwenza
- Hruq ta' Sant' Antnin (lokalizzat li jinkludi madwar l'għajnejn jew mifruż mal-ġisem)
- Uġiġh fis-sider jew qtugħ ta' nifs mal-eżerċizzju
- Tipi differenti ta' raxx
- Hakk fil-ġilda, hafas fuq il-ġilda jew ġilda xotta
- Fwawar fuq il-wieċ jew kapillari żgħar mkissrin
- Hmura 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
- Halq jew xufftejn misluhin, halq xott, ulċeri fil-halq jew uġiġh fil-grizmejn.
- Telf tal-piż, nuqqas ta' aptit
- Bughawwieġ, 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 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-demm, jew emorraġija madwar ir-riti mukusi, eż il-ħalq, vagina
- 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 ossigenu biżżejjed. Xi wħud minn dawn jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs, nifsijiet qosra, nifsijiet qosra mingħajr eżerċizzju, nifsijiet li ma jkunux fondi, isiru diffiċli jew bil-waqfiet, tħarhir
- Sulluzzu, disturbi marbuta mad-diskors
- Żieda jew tnaqqis fl-ammont tal-awrina (minhabba hsara 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 minfuha, tnixxija mill-għajnejn, vista mhux normali, fsada fil-għajn
- Il-glandoli tal-limfi jintefhu
- 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, moviment dgħajef tal-imsaren (li jinkludi imblukkar), skonfort addominali jew esofagali, diffikultà biex tibra', remettar ta' demm
- Infezzjonijiet tal-ġilda
- Infezzjonijiet batteriċi u virali
- Infezzjoni tas-sniien
- Imblukkar 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 jkunu severi u ta' periklu għal hajja), ulċeri tal-ġilda
- Tbenġil waqgħat u ġerhat
- Infjammazzjoni jew emorraġija tal-važi tad-demm li jistgħu jidhru bħal tikek żgħar ħomor jew vjola (generalment 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-demm għolja, uġiġh 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, anġina,
- 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, emorraġija f'widnejk
- Attività mnaqqsa tal-glandola tat-tirojdi
- Sindromu ta' Budd-Chiari (is-sintomi kliniċi kkaġunati minn imblukkar 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 diffikulta biex tieħu n-nifs, uġiġħ fis-sider jew sider issikkat, u/jew tħossok ħażin/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 tibla', kollass
- Disturbi marbuta mas-sider
- Tiċrit vaġinali
- Nefha ġenitali
- Ma tħossokx kapaci 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 ohra
- Nefha fil-fwied, emorraġija mill-fwied
- Kanċer tal-kliewi
- Kondizzjoni tal-ġilda bħal psorijasi
- Kanċer tal-ġilda
- Sfurija tal-ġilda
- Żieda fl-ġħadd ta' plejtlits jew ċelluli tal-plażma (tip ta' ċellula tad-demmm bajda) fid-demmm
- Tagħqid ta' demmm fil-kanali żgħar tad-demmm (mikroanġjopatja trombotika)
- Reazzjoni mhix normali għat-trasfużjoni tad-demmm
- 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
- Depożiti abnormali ta' proteina fl-organi vitali tiegħek
- Koma
- Ulċeri fl-imsaren
- Falliment f'diversi organi
- Mewt

Jekk inti tingħata borteżomib flimkien ma' mediċini ohra għat-trattament ta' limfoma taċ-ċellula mantle l-effetti sekondarji li jista' jkollok huma elenkati taħt:

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Pulmonite
- Telf ta' aptit
- Sensittività, titrix, tnemnim jew sensazzjoni ta' ħruq fil-ġilda, jew uġiġħ fl-idejn jew fis-saqajn, minhabba ħsara fin-nervituri

- Dardir u rimettar
- Dijarea
- Ulċeri fil-ħalq
- Stitikezza
- Uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ 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)

- Ħruq ta' Sant'Antnin (lokalizzat inkluż hdejn l-ghajnejn 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 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-tahbit tal-qalb, pressjoni għolja, għaraq,
- Vista mhux normali, vista mċajpra
- Insuffiċjenza tal-qalb, attakk tal-qalb, uġiġħ fis-sider, skumdità fis-sider, żieda jew tnaqqis fir-rata ta' tahbit tal-qalb
- Pressjoni għolja jew baxxa
- Pressjoni li tinżel f'daqqa waħda malli tqum bilwieqfa li tista' twassal għal ħass ħazin
- Qtuġħ ta' nifs bl-eżerċizzju
- Sogħla
- Sulluzzu
- Żarżir fil-widnejn, skumdità fil-widnejn
- Ħruġ ta' demm minn imsarnek jew mill-istonku tiegħek
- Ħruq ta' stonku
- Uġiġħ fl-istonku, nefha fl-istonku
- Diffikultà biex tibra'
- Infezzjoni jew infjammazzjoni tal-istonku u l-imsaren
- Uġiġħ fl-istonku
- Ħalq misluħ jew xoffa misluħa, uġiġħ 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-ghajnejn 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 (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- Epatite

- Reazzjoni allergika qawwiya (reazzjoni anafilattika) li s-sinjali tagħha jistghu jinkludu tbatija bit-tehid tan-nifs, ugiġ fis-sider jew tagħfis fis-sider, u/jew thossok stordut/se jtik hażen, hażen qawwi fil-ġilda jew hotob fil-ġilda, nefha tal-wieċ, tax-xufftejn tal-ilsien u/jew tal-gerżuma, li tista' tikkawża diffikultà biex tibla', kollass
- Disturbi fiċ-ċaqlieg, paralizi, ġbid involontarju tal-muskoli
- Vertigo
- Telf ta' smiegħ, truxija
- Disturbi li jaffettwaw il-pulmuni tiegħek, li ma jhallux lill-ġismek jiehu ossiġnu biżżejjed. Xi wħud 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-ġajnejn u fil-ġilda (suffejra)
- Boċċa fil-kappell tal-ġajnejn (kelezjon), kpiepel tal-ġajnejn ħomor u minfuha

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. 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 Fresenius Kabi

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. Din il-medicina m'għandhiex bżonn kundizzjonijiet ta' hażna f'temperatura speċjali. Żomm il-kunjett fil-kaxxa ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rikostitwita għet murija f'konċentrazzjonijiet ta' 1 mg/ml għal 96 siegħa f'temperatura ta' 25°C, u għal 8 ijiem f'temperatura ta' 2-8°C meta miżmuma fil-kunjett originali u/jew siringa.

Mil-lat mikrobijologiku, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża minnufih wara t-thejjija. Jekk ma tintużax minnufih, il-hinijiet tal-hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent. Il-hin totali ta' hażna għall-prodott medicinali rikostitwit m'għandux jaqbeż 96 (jekk maħzun f'temperatura ta' 25°C) u għal 8 ijiem (jekk maħzun f'temperatura ta' 2-8 °C) qabel l-ghoti.

Bortezomib 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 Fresenius Kabi

- Is-sustanza attiva hi bortezomib. Kull kunjett fih 1 mg ta' bortezomib (bħala mannitol boronic ester). Wara li jkun rikostitwit, 1 ml tas-soluzzjoni għall-injezzjoni jkun fih 1 mg ta' Bortezomib.

- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol (E 421) u nitrogen.

Kif jidher Bortezomib Fresenius Kabi u l-kontenut tal-pakkett

Bortezomib trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa ċappa jew trab minn abjad sa offwajt.

Kull kartuna ta' Bortezomib 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni fih kunjett tal-ħġieġ ta' 5 ml b'tapp griż tal-lastku u sigill aħdar jgħajjat tal-aluminju li jista' jinqala', li fih 1 mg bortezomib..

Il-kunjett ikun imgeżwer shrink (mingħajr trej) jew imqiegħed fi trej b'għatu. Kull pakkett fih kunjett wieħed li jintuża darba.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Il-Ġermanja

Il-Manifattur

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg,
Il-Ġermanja

Jew

Fresenius Kabi Polska Sp. z.o.o.,
ul. Sienkiewicza 25, Kutno,
99-300, Il-Polonja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'XX/SSSS

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professionisti fil-qasam mediku::

1. RIKOSTITUZZJONI GĦALL-INJEZZJONI ĠOL-VINA

Nota: Bortezomib 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 BILLI MA FIHX PRESERVANTI.

- 1.1 **Preparazzjoni tal-kunjett ta' 1 mg; b'attenzjoni žid 1 ml ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' soluzzjoni sterili ta' sodium chloride għall-injezzjoni fil-kunjett li fih it-trab bortezomib billi tuża siringa tad-daqs xieraq mingħajr ma tneħhi t-tapp tal-kunjett. It-trab lijoofilizzat jinhall kollu f'inqas minn 2 minuti.**

Il-konċentrazzjoni 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-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-kunjett sabiex jiġi żgurat li d-doża korretta ser tinghata għar-rotta li **tinghata ġol-vina** (1 mg/ml).
- 1.3 L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rikostitwita giet murija f'konċentrazzjonijiet ta' 1 mg/ml għal 96 siegħa f'temperatura ta' 25°C, meta miżmum fil-kunjett originali u/jew siringa għal 8 ijiem f'temperatura ta' 2-8°C.

Mil-lat mikrobijologiku, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża minnufih wara t-thejjija. Jekk ma tintużax minnufih, il-hinijiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent. Il-hin totali ta' ħażna għall-prodott mediċinali rikostitwit m'għandux jaqbeż 96 (jekk maħżun f'temperatura ta' 25°C) u għal 8 ijiem (jekk maħżun f'temperatura ta' 2-8 °C) qabel l-ġhoti.

M'hemmx għalfejn tipprotegi l-prodott mediċinali rikostitwit mid-dawl.

2. KIF JINGHATA

- Hekk kif jinhall, 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 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 sterili ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' sodium chloride.

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg QIEGHED BIEK JITTIEHED TAHT IL-ĠILDA JEW ĠOL-VINI BISS. M'għandux jinghata minn rotot ohra. L-ġhoti ġot-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-liġijiet lokali.

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

Bortezomib Fresenius Kabi 2.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni Bortezomib Fresenius Kabi 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 effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhum Bortezomib Fresenius Kabi u għal xiex jintuża

Din il-medicina fiha s-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 jintuża 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 trapjant b'ċelluli steminali tad-demem ma kienx imexxa fihom jew mhuwiex tajjeb għalihom.
- flimkien mal-medicini melphalan u prednisone, għal pazjenti li l-marda tagħhom qatt ma gietx ittrattata qabel u li mhuwiex eligibbli għal doża għolja ta' kimoterapija ma' trapjant 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' trapjant b'ċelluli steminali tad-demem (trattament ta' induzzjoni).

Bortezomib 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-demem ma jkunx tajjeb għalihom.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Bortezomib Fresenius Kabi Tużax

bortezomib

- jekk int allergiku għal bortezomib, boron jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla 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, 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-demm
- 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 biġhawwieġ muskolari, dghufija muskolari, konfużjoni, telf jew disturb 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, biex tiċċekkja b'mod regolari l-ġhadd ta' ċelluli fid-demm tiegħek.

Jekk għandek limfoma taċ-ċellula mantle u tingħata l-medicina rituximab ma' bortezomib 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-prodotti mediċinali kollha li jridu jittieħdu ma' bortezomib għal tagħrif relatat ma' dawn il-medicini qabel tibda t-trattament bi bortezomib. 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

Din il-medicina m'għandhiex tintuża fit-tfal u fl-adolexxenti, peress li għadu mhux magħruf kif din il-medicina tista' taffettwhom.

Medicini ohra u bortezomib

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiegħu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi medicini ohra. 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 ohra
- medicini kontra d-diabete li jittieħdu mill-ħalq

Tqala u treddiġh

M'għandekx tuża din il-medicina jekk inti tqala, jekk mhux meħtieġ b'mod ċar.

In-nisa li jistgħu johorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal sa 8xhur wara li t-trattament ikun waqaf. Kellem lit-tabib jekk tixtieq tiffriża l-bajd tiegħek qabel tibda t-trattament.

L-irġiel m'għandhomx ikollhom tfal waqt li jkunu qed jużaw bortezomib u għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal sa 5 xhur wara li t-trattament ikun waqaf. Kellem lit-tabib jekk tixtieq tikkonserva l-isperma tiegħek qabel tibda t-trattament.

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Bortezomib 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 ghandek tuża Bortezomib Fresenius Kabi

It-tabib tiegħek se jikkalkula d-doża tiegħek ta' bortezomib skont kemm int twil/a u kemm tizen (erja tas-superfiċje tal-ġisem). Id-doża tal-bidu tas-soltu ta' bortezomib 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 ghandek diġà (eż. problemi tal-fwied).

Majeloma multipla progressiva

Meta bortezomib jingħata wahdu, ser tirċievi 4 dozi ta' bortezomib 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 flimkien mal-mediċini pegylated liposomal doxorubicin jew dexamethasone.

Meta bortezomib jingħata flimkien ma' pegylated liposomal doxorubicin, inti ser tirċievi bortezomib 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 bħala infużjoni ġol-vina wara l-injezzjoni ta' bortezomib.

Tista' tirċievi sa 8 ċikli (24 ġimgħa)

Meta bortezomib jingħata flimkien ma' dexamethasone, inti ser tirċievi bortezomib 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. 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 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 jingħata darbtejn fil-ġimgħa fil-jiem 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 u 32.
- Fiċ-ċikli minn 5 sa 9, bortezomib 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 ġol-vina jew taħt il-ġilda flimkien mal-mediċini dexamethasone, jew dexamethasone u thalidomide bħala trattament ta' induzzjoni.

Meta bortezomib jingħata flimkien ma' dexamethasone, inti ser tirċievi bortezomib 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 ta' ċiklu ta' trattament ta' 21 jum ta' bortezomib.

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

Meta bortezomib jingħata flimkien ma' thalidomide u dexamethasone it-tul ta' 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 ta' ċiklu ta' trattament ta' 28 jum ta' bortezomib 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 ta' ċellula mantle li qatt ma kienet ittrattata qabel

Jekk inti qatt ma ġejt ittrattat/a qabel għal limfoma ta' ċellula mantle inti se tirċievi bortezomib minn ġol-vina flimkien mal-mediċini rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone.

bortezomib 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 mi' ċiklu ta' trattament ta' 21 jum ta' bortezomib 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 bid-doża ta' 100 mg/m² fil-jiem 1, 2, 3, 4 u 5 ta' ċiklu ta' trattament bi bortezomib.

Kif jingħata bortezomib

Din il-mediċina tista' tingħata ġol-vina jew taħt il-ġilda. Bortezomib ser jingħata taħt is-superviżjoni ta' professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa li għandu esperjenza fl-użu ta' mediċini ċitotossici.

It-trab ta' bortezomib għandu jinhall 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 tiegħu minn 3 sa 5 sekondi. L-injezzjoni taħt il-ġilda ssir jew fil-koxox jew fiż-żaqq.

Jekk tingħata bortezomib 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 wħud minn dawn l-effetti jistgħu jkunu serji.

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

- bughawwieg muskolari, dgħufija muskolari
- konfużjoni, telf jew disturbijiet vizwali, għama, puplesiji, uġiġħ ta' ras
- nifsijiet qosra, nefha fis-saqajn jew bidliet bit-taħbit ta' qalb tiegħek, pressjoni tad-demmi għolja, għejja, sturdament
- soġġla u diffikultajiet biex tiegħu n-nifs jew sider issikkat.

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

- plejtlits li jgiegħluk 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 għejja u ġilda pallida
- ċelluli bojod li jistgħu jagħmluk aktar suxxettibbli għal infezzjonijiet u sintomi bħal tal-influenza.

Jekk inti tinghata borteżomib 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, minhabba 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-demem, il-pressjoni tad-demem taqa' f'daqqa meta tkun bil-wieqfa, li jista' jwassal biex tintilef minn sensik

- Pressjoni tad-demem 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, sogħla bil-bili, mard qisu bħal influwenza
- Hruq ta' Sant' Antnin (lokalizzat li jinkludi madwar l'għajnejn jew mifruż mal-ġisem)
- Uġiġh fis-sider jew qtugħ ta' nifs mal-eżerċizzju
- Tipi differenti ta' raxx
- Hakk fil-ġilda, hafas fuq il-ġilda jew ġilda xotta
- Fwawar fuq il-wieċ jew kapillari żgħar mkissrin
- Hmura 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
- Halq jew xufftejn misluhin, halq xott, ulċeri fil-halq 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 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-demm, jew emorraġija madwar ir-riti mukusi, eż il-ħalq, vagina
- 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 ossigenu biżżejjed. Xi wħud 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 (minhabba hsara 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 minfuha, tnixxija mill-għajnejn, vista mhux normali, fsada fil-għajn
- Il-glandoli tal-limfi jintefhu
- 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, moviment dgħajef tal-imsaren (li jinkludi imblukkar), skonfort addominali jew esofagali, diffikultà biex tibra', remettar ta' demm
- Infezzjonijiet tal-ġilda
- Infezzjonijiet batteriċi u virali
- Infezzjoni tas-sniien
- Imblukkar 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 jkunu severi u ta' periklu għal hajja), ulċeri tal-ġilda
- Tbenġil waqgħat u ġerhat
- Infjammazzjoni jew emorraġija tal-važi tad-demm li jistgħu jidhru bħal tikek żgħar ħomor jew vjola (generalment 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-demm għolja, uġiġh 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, anġina,
- 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, emorraġija f'widnejk
- Attività mnaqqsa tal-glandola tat-tirojdi
- Sindromu ta' Budd-Chiari (is-sintomi kliniċi kkaġunati minn imblukkar tal-vini tal-fwied)
- Bidliet fi jew funzjoni tal-imsaren mhux normali
- Emorraġija tal-moħħ
- Sfurija tal-ġhajnejn u l-ġilda (suffeġra)
- Reazzjoni allergika serja (xokk anafilattiku) li s-sinjali jistgħu jinkludu diffikulta biex tieħu n-nifs, uġiġħ fis-sider jew sider issikkat, u/jew tħossok ħażin/stordut, ħakk sever tal-ġilda jew infafet fuq il-ġilda, nefha tal-wiċċ, ix-xofftejn, l-ilsien u /jew il-ġriżmejn, li jistgħu jikkawżaw diffikultà biex tibla', kollass
- Disturbi marbuta mas-sider
- Tiċrit vaġinali
- Nefha ġenitali
- Ma tħossokx kapaci 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 ohra
- Nefha fil-fwied, emorraġija mill-fwied
- Kanċer tal-kliewi
- Kondizzjoni tal-ġilda bħal psorijasi
- Kanċer tal-ġilda
- Sfurija tal-ġilda
- Żieda fl-ġħadd ta' plejtlits jew ċelluli tal-plażma (tip ta' ċellula tad-demmm bajda) fid-demmm
- Tagħqid ta' demmm fil-kanali żgħar tad-demmm (mikroanġjopatja trombotika)
- Reazzjoni mhix normali għat-trasfużjoni tad-demmm
- Nuqqas parzjali jew totali fil-vista
- Tnaqqis fil-ħajra sesswali
- Tbeżlieq
- Ġhajnejn imbuzziati
- Sensittività għad-dawl
- Nifs mġhaġġel
- Uġiġħ fir-rectum
- Ġebel fil-marrara
- Ftuq
- Korrimenti
- Dwiefer fragli jew dgħajfa
- Depożiti abnormali ta' proteina fl-organi vitali tiegħek
- Koma
- Ulċeri fl-imsaren
- Falliment f'diversi organi
- Mewt

Jekk inti tingħata borteżomib flimkien ma' mediċini ohra għat-trattament ta' limfoma taċ-ċellula mantle l-effetti sekondarji li jista' jkollok huma elenkati taħt:

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Pulmonite
- Telf ta' aptit
- Sensittività, titrix, tnemnim jew sensazzjoni ta' ħruq fil-ġilda, jew uġiġħ fl-idejn jew fis-saqajn, minħabba ħsara fin-nervituri

- Dardir u rimettar
- Dijarea
- Ulċeri fil-ħalq
- Stitikezza
- Uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ fil-ġogi
- Telf ta' xagħar u x-xagħar ma jinħassx normali
- Gheja, thossok dgħajjef
- Deni

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- Ħruq ta' Sant'Antnin (lokalizzat inkluż hdejn l-ghajnejn 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 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-tahbit tal-qalb, pressjoni għolja, għaraq,
- Vista mhux normali, vista mċajpra
- Insuffiċjenza tal-qalb, attakk tal-qalb, uġiġħ fis-sider, skumdità fis-sider, żieda jew tnaqqis fir-rata ta' tahbit tal-qalb
- Pressjoni għolja jew baxxa
- Pressjoni li tinżel f'daqqa wahda malli tqum bilwieqfa li tista' twassal għal ħass ħazin
- Qtuġħ ta' nifs bl-eżerċizzju
- Sogħla
- Sulluzzu
- Żarżir fil-widnejn, skumdità fil-widnejn
- Ħruġ ta' demm minn imsarnek jew mill-istonku tiegħek
- Ħruq ta' stonku
- Uġiġħ fl-istonku, nefha fl-istonku
- Diffikultà biex tibra'
- Infezzjoni jew infjammazzjoni tal-istonku u l-imsaren
- Uġiġħ fl-istonku
- Ħalq misluħ jew xoffa misluħa, uġiġħ 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-ghajnejn 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 sekundarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100)

- Epatite
- Reazzjoni allergika qawwija (reazzjoni anafilattika) li s-sinjali tagħha jistghu jinkludu tbatija bit-tehid tan-nifs, uġiħ fis-sider jew tagħfis fis-sider, u/jew thossok stordut/se jtik hażin, haħk 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-ċaqlieq, paralizi, ġbid involontarju tal-muskoli
- Vertigo
- Telf ta' smiħ, truxija
- Disturbi li jaffettwaw il-pulmuni tiegħek, li ma jhallux lill-ġismek jieħu ossiġnu biżżejjed. Xi wħud minn dawn jinkludu diffikultà biex tieħu 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-ġhajn (keleżjon), kpiepel tal-ġhajnejn ħomor u minfuħa

Effetti sekundarji 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 tieħu n-nifs (sindrom ta' Guillain-Barré)

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekundarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz [tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' **Appendiċi V**](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Bortezomib Fresenius Kabi

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. Din il-medicina m'għandhiex bżonn kundizzjonijiet ta' hażna f'temperatura speċjali. Żomm il-kunjett fil-kaxxa ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rikostitwita ġiet muriġa f'konċentrazzjonijiet ta' 1 mg/ml u 2.5 mg/ml għal 96 siegħa f'temperatura ta' 25°C, u għal 8 ijiem f'temperatura ta' 2-8°C meta miżmuma fil-kunjett oriġinali u/jew siringa.

Mil-lat mikrobijologiku, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża minnufih wara t-thejjija. Jekk ma tintużax minnufih, il-hinijiet tal-hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent. Il-hin totali ta' hażna għall-prodott mediċinali rikostitwit m'għandux jaqbeż 96 (jekk maħżun f'temperatura ta' 25°C) u għal 8 ijiem (jekk maħżun f'temperatura ta' 2-8 °C) qabel l-ġħoti.

Bortezomib 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 Fresenius Kabi

- Is-sustanza attiva hi bortezomib.
- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol (E 421) .

Bortezomib Fresenius Kabi 2.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Kull kunjett fih 2.5 mg ta' bortezomib (bħala mannitol boronic ester).

Bortezomib Fresenius Kabi 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Kull kunjett 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

Kif jidher Bortezomib Fresenius Kabi u l-kontenut tal-pakkett

Bortezomib trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa ċappa jew trab minn abjad sa offwajt.

Bortezomib Fresenius Kabi 2.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kartuna ta' Bortezomib 2.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni fih kunjett tal-ħġieg ta' 10 ml b'tapp griż tal-lastku u sigill isfar jgħajjat tal-aluminju li jista' jinqala', li fih 3.5 mg bortezomib..

Bortezomib Fresenius Kabi 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kartuna ta' Bortezomib 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni fih kunjett tal-ħġieg ta' 10 ml b'tapp griż tal-lastku u sigill blu jgħajjat tal-aluminju li jista' jinqala', li fih 3.5 mg bortezomib..

Il-kunjett ikun imgeżwer shrink (mingħajr trej) jew imqiegħed fi trej b'għatu.. Kull pakkett fih kunjett wieħed li jintuża darba.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kröner-Straße 1,

61352 Bad Homburg v.d.Höhe

Il-Ġermanja

Il-Manifattur

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Pfingstweide 53

61169 Friedberg,

Il-Ġermanja

Jew

Fresenius Kabi Polska Sp. z.o.o.,

ul. Sienkiewicza 25, Kutno,

99-300, Il-Polonja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'XX/SSSS

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professionisti fil-qasam mediku::

1. RIKOSTITUZZJONI GHALL-INJEZZJONI ĠOL-VINA

Nota: Bortezomib huwa sustanza ċitotossika. Għalhekk, irid jkun hemm kawtela waqt l-immanipular u l-preparazzjoni. Huwa rrakkomandat l-użu ta' ingwanti u hwejjeġ protettivi biex tipprevjeni kuntatt mal-ġilda.

IT-TEKNIKA ASETTIKA GĦANDHA TIĠI OSSERVATA B'MOD STRETT
WAQT L-IMMANIĠĠJAR TA' BORTEZOMIB BILLI MA FIHX
PRESERVANTI.

- 1.1 **Preparazzjoni tal-kunjett ta' 2.5 mg: b'attenzjoni žid 2.5 ml** ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' soluzzjoni sterili ta' sodium chloride għall-injezzjoni fil-kunjett li fih it-trab bortezomib billi tuża siringa tad-daqs xieraq mingħajr ma tneħhi t-tapp tal-kunjett. It-trab lijoġfilizzat 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 billi tuża siringa tad-daqs xieraq mingħajr ma tneħhi t-tapp tal-kunjett. It-trab lijoġfilizzat jinħall kollu f'inqas minn 2 minuti.

Il-konċentrazzjoni 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-ġhoti, 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 għar-rotta li tingħata ġol-vina (1 mg/ml).

- 1.3 L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rikostitwita għet murija f'konċentrazzjonijiet ta' 1 mg/ml u 2.5 mg/ml għal 96 siegħa f'temperatura ta' 25°C, meta miżmum fil-kunjett oriġinali u/jew siringa għal 8 ijiem f'temperatura ta' 2-8°C.

Mil-lat mikrobijologiku, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża minnufih wara t-thejġija. Jekk ma tintużax minnufih, il-ħinijiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent. Il-ħin totali ta' ħażna għall-prodott mediċinali rikostitwit m'għandux jaqbeż 96 (jekk maħżun f'temperatura ta' 25°C) u għal 8 ijiem (jekk maħżun f'temperatura ta' 2-8 °C) qabel l-ġhoti.

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 ġol-vina).
- Injetta s-soluzzjoni bħala injezzjoni bolus ta' bejn 3 u 5 sekondi minn ġo kateter periferali jew ċentrali fil-vina.
- Aħsel il-kateter periferali jew fil-vina b'soluzzjoni sterili ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' sodium chloride.

Bortezomib Fresenius Kabi 2.5 mg u 3.5 mg QIEGHED BIEX JITTIEHED TAHT IL-ĠILDA JEW ĠOL-VINI BISS. M'għandux jinghata minn rotot ohra. L-ġhoti ġot-teka rrizulta 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-liġijiet lokali.

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

Huwa il-kunjett ta' 2,5 mg u 3.5 mg biss li għandu jintuża għall-ġhoti taht il-ġilda, kif deskritt hawn taht.

1. RIKOSTITUZZJONI GHALL-INJEZZJONI TA' TAHT IL-ĠILDA

Nota: Bortezomib huwa sustanza ċitotossika. Għalhekk, irid jkun hemm kawtela waqt l-immanipular u l-preparazzjoni. Huwa rrakkomandat l-użu ta' ingwanti u hwejjeġ protettivi biex tipprevjeni kuntatt mal-ġilda.

IT-TEKNIKA ASETTIKA GHANDHA TIĠI OSSERVATA B'MOD STRETT WAQT L-IMMANIĠĠJAR TA' BORTEZOMIB BILLI MA FIHX PRESERVANTI.

- 1.1 Preparazzjoni tal-kunjett ta' 2.5 mg: b'attenzjoni žid 1 ml ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' soluzzjoni sterili ta' sodium chloride għall-injezzjoni fil-kunjett li fih it-trab bortezomib billi tuża siringa tad-daqs xieraq mingħajr ma tneħhi t-tapp tal-kunjett. It-trab kollu għandu jinħall f'inqas minn 2 minuti.**

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 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-ġhoti, eżamina viżwalment is-soluzzjoni għal xi frak jew bidla fil-kulur. Jekk tosserva bidla fil-kulur jew frak li għadhom ma nħallux, is-soluzzjoni trid tintrema. Iċċekkja l-konċentrazzjoni tal-kunjett sabiex jiġi żgurat li d-doża korretta ser tinghata minn taht il-ġilda (2.5 mg/ml).**

- 1.3 L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rikostitwita giet muriġja f'konċentrazzjonijiet ta' 1 mg/ml u 2.5 mg/ml għal 24 siegħa f'temperatura ta' 25°C, meta miżmum fil-kunjett originali u/jew siringa.**

Mil-lat mikrobijologiku, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża minnufih wara t-thejjija. Jekk ma tintużax minnufih, il-ħinijiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent. Il-ħin totali ta' ħażna għall-prodott mediċinali rikostitwit m'għandux jaqbeż 24 siegħa qabel l-ġhoti.

M'hemmx għalfejn tipprotegi 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 ruġiek illi s-siringa hija mmarkata bħala amministrazzjoni għal taħt il-ġilda).
- Injetta s-soluzzjoni taħt il-ġilda f'angolu ta' 45-90°.
- Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi mogħtija taħt il-ġilda minn ġol-koxox (lemin jew xellug) jew iż-żaqq (lemin jew xellug).
- Is-siti ta' injezzjoni għandhom jiddawwru għal injezzjonijiet suċċessivi.
- Jekk reazzjonijiet fis-sit lokali tal-injezzjoni jsejtnu wara injezzjoni taħt il-ġilda bi borteomib, huwa rakkomandat li jew tinghata soluzzjoni għal taħt il-ġilda inqas konċentrata ta' Borteomib (1 mg/ml minflok ta' 2.5 mg/ml) jew inkella li taqleb għall-injezzjoni ġol-vina.

Borteomib Fresenius Kabi 2.5 mg u 3.5 mg QIEGHED BIEX JITTIEHED TAHT IL-ĠILDA JEW ĠOL-VINI BISS. M'għandux jinghata minn rotot ohra. L-ġhoti 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-liġijiet lokali.