

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Bortezomib Hospira 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Bortezomib Hospira 2.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Bortezomib Hospira 3 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Bortezomib Hospira 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Bortezomib Hospira 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

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

Bortezomib Hospira 2.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

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

Bortezomib Hospira 3 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett ta' trab fih 3 mg ta' bortezomib (bħala mannitol boronic ester).

Bortezomib Hospira 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

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

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

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Ċappa jew trab minn abjad sa offwajt.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Bortezomib Hospira bħala monoterapija jew flimkien ma' pegyalated liposomal doxorubicin jew dexamethasone huwa indikat biex jingħata għal pazjenti adulti b'majeloma multipla progressiva li ngħataw mill-inqas terapija waħda qabel u li diġà kellhom jew mhux adattati għal trapjant ta' ċelluli steminali ematopojetici.

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

Bortezomib Hospira flimkien ma' dexamethasone, jew b'dexamethasone u thalidomide, huwa indikat għall-kura ta' induzzjoni ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li ma kienet trattata qabel li huma elegibbli għal doża għolja ta' kimoterapija bi trapjant ta' ċelluli steminali ematopojetici.

Bortezomib Hospira f'kombinazzjoni ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisolone hu indikat għal trattament ta' pazjenti adulti li qabel kellhom limfoma taċ-ċellula 'mantle' li ma kinetx trattata qabel li mhumieq elegibbli għal trapjant ta' ċellul steminali ematopojetici.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

Monoterapija

Bortezomib Hospira jingħata permezz ta' injezzjoni ġol-vina jew taht il-ġilda fid-doża rrakkomandata ta' 1.3 mg/m² tal-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 jiġi kkunsidrat bħala ċiklu ta' trattament.

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

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

Il-kura b'Bortezomib Hospira trid tiegħ mill-bidu jekk ikun hemm xi tossicitajiet mhux ematoloġiċi ta' Grad 3 jew kwalunkwe tossicitajiet ematoloġiċi ta' Grad 4, hliet għan-newropatija kif imfisser hawn taht (ara wkoll sezzjoni 4.4). Meta s-sintomi tat-tossicità jkunu marru, il-kura b'Bortezomib Hospira tista' terġa' tibda tingħata b'doża mnaqqsqa b'25% (1.3 mg/m² imnaqqsqa għal 1.0 mg/m², 1.0 mg/m² imnaqqsqa għal 0.7 mg/m²). Jekk it-tossicità ma tmurx jew jekk terġa' tidher bl-iċken doża, għandu jiġi kkunsidrat li ma titkomplix il-kura b'Bortezomib Hospira sakemm il-benefiċċji tal-kura ma jisbqux 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 kkurati skont Tabella 1 (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti li kellhom newropatija qawwija minn qabel jistgħu jiġu kkurati b'Bortezomib Hospira 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 (asintomatku: 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-Hajja ta' Kuljum (ADL – activities of daily living))	Naqqas Bortezomib Hospira għal 1.0 mg/m ² jew Ibdel l-iskeda ta' trattament ta' Bortezomib Hospira għal 1.3 mg/m ² darba fil-ġimgħa
Grad 2 bl-ugħigh jew Grad 3 (sintomi severi; jillimitaw lill-persuna milli tiegħu hsiieb lilha nnifisha fl-ADL***)	Waqqaf il-kura b'Bortezomib Hospira sakemm is-sintomi tat-tossicità jgħaddu. Meta t-tossicità tgħaddi erga' ibda l-kura b'Bortezomib Hospira u naqqas id-doża għal 0.7 mg/m ² darba fil-ġimgħa.
Grad 4 (konsegwenzi li jistgħu jkunu ta' thedida għall-hajja; intervent urgenti indikat) u/jew newropatija awtonomika	Waqqaf Bortezomib Hospira

-
- * Ibbazati fuq bidliet fil-pożoloġija fi studji ta' Fażi II u III ta' majeloma multipla u fl-esperjenza wara t-tqeghid fis-suq. Il-gradazzjoni hi bażata fuq l-NCI Common 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.
 - *** *ADL kura tal-persuna nnifisha*: jirreferi għal meta l-persuna stess kapaċi tinhasel, tilbes u tinza, titma lilha nnifisha, tuża t-tojlit, tiegħu prodotti mediċinali u mhix toqgħod fis-sodda

Terapija ta' kombinazzjoni ma' pegylated liposomal doxorubicin

Bortezomib Hospira jingħata bħala injezzjoni ġol-vina jew taħt il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m² ta' erja superficjali tal-ġisem darbtejn fil-ġimgħa għal ġimagħtejn fil-jiem 1, 4, 8, u 11, f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum. Dan il-perjodu ta' 3 ġimgħat jiġi kkunsidrat bħala ċiklu ta' trattament. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn doża u oħra ta' Bortezomib Hospira.

Pegylated liposomal doxorubicin għandu jingħata f'doża ta' 30 mg/m² f'jum 4 ta' ċiklu ta' trattament ta' Bortezomib Hospira bħala infużjoni ta' siegħa ġol-vina mogħtija wara l-injezzjoni ta' Bortezomib Hospira.

Tista' tingħata sa 8 ċikli ta' din it-terapija ta' kombinazzjoni kemm-il darba l-kundizzjoni fil-pazjent ma progressatx u trattament jiġi ttollerat. Pazjenti li jkollhom rispons shiħ jistgħu ikomplu bit-trattament għal tal-anqas 2 ċikli wara l-ewwel evidenza ta' rispons komplut, anke jekk ikun meħtieġ trattament għal aktar minn 8 ċikli. Pazjenti li l-livell ta' paraproteina tagħhom jibqa' jonqos wara 8 ċikli jistgħu jibqgħu sakemm it-trattament jibqa' jiġi ttollerat u jibqgħu jirrispondu.

Għal aktar tagħrif rigward pegylated liposomal doxorubicin, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott korrispondenti.

Kombinazzjoni b'dexamethasone

Bortezomib Hospira jingħata permezz ta' injezzjoni ġol-vina jew taħt il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m² erja superficjali tal-ġisem darbtejn fil-ġimgħa għal ġimagħtejn fil-jiem 1, 4, 8 u 11, f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum. Dan il-perjodu ta' ta' 3 ġimgħat hu konsidrat ċiklu ta' trattament. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn doża u oħra ta' Bortezomib Hospira.

Dexamethasone jingħata mill-ħalq f'doża ta' 20 mg fil-jiem 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 11 u 12 ta' ċiklu ta' trattament ta' Bortezomib Hospira. Pazjenti li jkollhom 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.

Għal aktar informazzjoni dwar dexamethasone, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott korrispondenti

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

Għal aġġustamenti fid-doża għal Bortezomib Hospira għat-terapija ta' kombinazzjoni segwi l-linji gwida tal-modifikazzjoni tad-doża deskritti taħt il-monoterapija hawn fuq.

Pożoloġija għal pazjenti b'majeloma multipla li ma gietx trattata qabel mhix eliġibbli għal trapijant b'ċelluli steminali ematopojetici

Terapija ta' kombinazzjoni b'melphalan u prednisolone

Bortezomib Hospira jingħata bħala injezzjoni ġol-vina jew taħt il-ġilda flimkien ma' melphalan mill-ħalq u prednisone mill-ħalq kif muri f'Tabella 2. Perjodu ta' 6 ġimgħat huwa kkunsidrat bħala ċiklu ta' trattament. Fiċ-Ċikli 1-4, Bortezomib Hospira jingħata darbtejn fil-ġimgħa fil-jiem 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 u 32. Fiċ-Ċikli 5-9, Bortezomib Hospira jingħata darba fil-ġimgħa fil-jiem 1, 8, 22 u 29. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn doża u oħra ta' Bortezomib Hospira.

Kemm melphalan kif ukoll prednisone għandhom jingħataw mill-halq fil-ġranet 1, 2, 3 u 4 tal-ewwel ġimgha ta' kull ċiklu ta' kura ta' Bortezomib Hospira.

Disa' ċikli ta' trattament għal din il-kombinazzjoni għandhom jiġu mogħtija

Tabella 2: Pożologija rrakkommandata għal Bortezomib Hospira flimkien ma' melphalan u prednisone

Bortezomib Hospira 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 Hospira 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												

Agġustamenti fid-doża waqt il-kura u kura li tinbeda mill-ġdid għal terapija mħallta b' melphalan u prednisone

Qabel ma jinbeda ċiklu ġdid ta' terapija:

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

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

Tossiċità	Modifikazzjoni fil-pożologija 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 Hospira (sakemm ma jkunx l-1 Jum)	Il-kura b' Bortezomib Hospira m'għandiex tingħata
• Jekk diversi dozi ta' Bortezomib Hospira f'ċiklu ma jingħatawx (≥ 3 dozi waqt l-għoti ta' darbtejn fil-ġimgha jew ≥ 2 dozi waqt l-għoti ta' darba fil-ġimgha)	Id-doża ta' Bortezomib Hospira 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)

Tossiċità	Modifikazzjoni fil-pożoloġija jew dewmien
<i>Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi ta' grad ≥ 3</i>	Terapija b'Bortezomib Hospira għandha titwaqqaf sakemm is-sintomi tat-tossiċità jkunu naqsu għal Grad 1 jew għal-linja bażi. Imbagħad, Bortezomib Hospira jista' jerga' jinbeda bi tnaqqis ta' livell 1 tad-doża (minn 1.3 mg/m ² għal 1 mg/m ² , jew minn 1 mg/m ² għal 0.7 mg/m ²). Għal uġiġħ newropatiku relatat ma' Bortezomib Hospira u/jew newropatija periferali, waqqaf u/jew immodifika Bortezomib Hospira 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 eligibbli għal trapijant b'ċelluli steminali ematopojetici

Terapija ta' kombinazzjoni b'dexamethasone

Bortezomib Hospira jingħata permezz ta' injezzjoni ġol-vina jew taħt il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m² erja superficjali tal-ġisem darbtejn fil-ġimgħa għal ġimgħtejn 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 Hospira.

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 Hospira.

Erba' ċikli ta' trattament ta' din it-terapija ta' kombinazzjoni jistgħu jingħataw.

Terapija ta' kombinazzjoni ma' dexamethasone u thalidomide

Bortezomib Hospira jingħata permezz ta' injezzjoni ġol-vina jew taħt il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m² erja superficjali tal-ġisem darbtejn fil-ġimgħa għal ġimgħtejn fil-jiem 1, 4, 8 u 11, f'ċiklu ta' trattament ta' 28 jum. Dan il-perjodu ta' 4 ġimgħat hu konsidrat ċiklu ta' kura. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn doża u oħra ta' Bortezomib Hospira.

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 Hospira.

Thalidomide jingħata mill-ħalq f'doża ta' 50 mg kuljum fil-jiem 1-14 u jekk ikun ittollerat 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).

Jingħataw erba' ċikli ta' trattament b'din il-kombinazzjoni. Huwa rakkomandat li pazjenti li jkollhom rispons parzjali għandhom jirċievu 2 ċikli addizzjonali.

Tabella 4: Pożologija għal terapija kombinata b'Bortezomib Hospira 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' serħan
	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' serħan
	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 to 4 ^b			
	B (1.3 mg/m ²)	Jum 1, 4	Jum 8, 11	Perjodu ta' serħan
	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 tizzied 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

Aġġustamenti fid-dożaġġ ta' pazjenti eligibbli għal trapjant

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

Barra minn hekk, meta Bortezomib Hospira 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

Požologija għal pazjenti b'limfoma taċ-ċellula 'mantle' (MCL, mantle cell lymphoma) li ma ġietx ittrattata qabel

Terapija ta' kombinazzjoni ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubiċin u prednisone (BR-CAP)

Bortezomib Hospira jingħata permezz ta' injezzjoni fil-vini jew taħt il-ġilda bid-doża rrakomandata ta' 1.3 mg/m² ta' erja superficjali tal-ġisem darbtejn fil-ġimgha għal ġimagħtejn fil-jiem 1, 4, 8, u 11 segwiti minn perjodu ta' mistrieħ ta' 10 ijiem fil-jiem 12-21. Dan il-perjodu ta' 3 ġimghat huwa meqjus bħala ċiklu ta' trattament. Huma rrakomandati sitt ċikli ta' Bortezomib Hospira, għalkemm għall-pazjenti b'rispons iddokumentat għall-ewwel darba fiċ-ċiklu 6, jistgħu jingħataw żewġ ċikli addizzjonali ta' Bortezomib Hospira. Għandhom jgħaddu mill-inqas 72 siegħa bejn żewġ dożi kosekuttivi ta' Bortezomib Hospira.

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

Aġġustamenti 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-ghadd ta' plejtlits għandu jkun $\geq 100,000$ ċellula/ μL u l-ghadd assolut ta' newtrofili (ANC, *absolute neutrophils count*) għandu jkun $\geq 1,500$ ċellula/ μL
- L-ghadd ta' plejtlits għandu jkun $\geq 75,000$ ċellula/ μL f'pazjentli għandhom infiltrazzjoni fil-mudullun 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 Hospira 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 stimulanti tal-kolonja ta' granuloċiti jistgħu jingħataw għal tossiċità ematoloġika skont il-prattika lokali standard. L-użu profilattiku ta' fatturi stimulanti tal-kolonja ta' granuloċiti għandu jitqies f'każ ta' dewmien ripetut fl-ghoti taċ-ċikli. Trasfużjoni tal-plejtlits għat-trattament ta' tromboċitopenija għandha titqies meta adattata b'mod kliniku.

Tabella 5: *Aġġustamenti fid-doża waqt it-trattament għall-pazjenti b'limfoma taċ-ċellola '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 ta' ċelluli ta' $< 10,000$ ċellula/μL	It-terapija b'Bortezomib Hospira m'għandhiex tingħata sa ġimagħtejn sakemm il-pazjent ikollu ANC ta' ≥ 750 ċellula/μL u għadd ta' plejtlits ta' $\geq 25,000$ ċellula/μL. • Jekk, wara li ma jkunx ingħata Bortezomib Hospira, it-tossiċità ma tgħaddix, kif imfisser fuq, allura Bortezomib Hospira għandu jitwaqqaf. • Jekk it-tossiċità tgħaddi i.e. il-pazjent ikollu ANC ta' ≥ 750 ċellula/μL u għadd ta' plejtlits ta' $\geq 25,000$ ċellula/μL, Bortezomib Hospira jista' jerga' jibda jingħata 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-ghadd ta' plejtlits ikun $< 25,000$ ċellula/μL jew l-ANC ikun < 750 ċellula/μL f'gurnata ta' għoti ta' doża ta' Bortezomib Hospira (hlief f'Jum 1 ta' kull ċiklu)	It-terapija bi Bortezomib Hospira m'għandhiex tingħata
<i>Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi ta' Grad ≥ 3 meqjusa li huma marbuta ma' Bortezomib Hospira</i>	It-terapija bi Bortezomib Hospira m'għandhiex tingħata sakemm is-sintomi tat-tossiċità jgħaddu għal Grad 2 jew ahjar. Imbagħad, Bortezomib Hospira jista' jingħata 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 uġiġh newropatiku u/jew newropatija periferali marbuta ma' bortezomib, tagħtix u/jew immodifika d-doża ta' Bortezomib Hospira kif spjegat f'Tabella 1

Barra dan, meta Bortezomib Hospira jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali kimpterapewtiċi 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' borteomib f'pazjenti anzjani b'majeloma multipla li ma gietx ikkurata qabel u li huma eligibbli għal doża għolja ta' kimoterapija flimkien ma' trapjant ta' ċelluli steminali ematopojetici.

Għalhekk l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-doża ma tista' ssir f'din il-popolazzjoni.

Fi studju f'pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli '*mantle*' li ma kinetx ittrattata qabel, 42.9 % u 10.4 % tal-pazjenti esposti għal borteomib kienu fil-firxa ta' età bejn 65-74 sena u ≥ 75 sena, rispettivament. F'pazjenti li kellhom ≥ 75 sena, iż-żewġ skedi ta' trattament 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 kkurati skont id-doża rakkomandata. Pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied għandhom jinbdeu fuq Borteomib Hospira bid-doża mnaqqa ta' 0.7 mg/m² f'kull injezzjoni waqt l-ewwel ċiklu ta' kura, u sussegwentement tista' tiġi kkunsidrata żieda sa doża ta' 1.0 mg/m² jew aktar tnaqqis sa doża ta' 0.5 mg/m² fuq bażi tat-tollerabilità tal-pazjent (ara Tabella 2 u sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Tabella 6: Tibdil rakomandat għad-doża tal-bidu ta' Borteomib Hospira 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' Borteomib Hospira għal 0.7 mg/m ² fl-ewwel ċiklu ta' kura. 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' borteomib 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' borteomib hijiex 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' borteomib, Borteomib Hospira għandu jingħata wara l-proċedura tad-dijalisi (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' borteomib fit-tfal li għadhom m'għalqux 18-il sena ma ġewx determinati s'issa (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). Attwalment it-tagħrif disponibbli hu deskritt f'sezzjoni 5.1 imma ma tista' tingħata l-ebda rakkomandazzjoni fuq il-pożoloġija.

Metodu ta' kif ghandu jinghata

Bortezomib Hospira huwa disponibbli wkoll għal għoti ġol-vini jew għal għoti taħt il-ġilda.

Bortezomib Hospira m'għandux jinghata minn rotot oħra. L-għoti ġot-teka wassal għall-mewt.

Injezzjoni ġol-vina

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

Injezzjoni taħt il-ġilda

Is-soluzzjoni rikostitwita ta' Bortezomib Hospira 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 b'Bortezomib Hospira, huwa rakkomandat li jew tinghata soluzzjoni għal taħt il-ġilda inqas konċentrata ta' Bortezomib Hospira (Bortezomib Hospira għandha tiġi rikostitwita għal 1 mg/ml minflok ta' 2.5 mg/ml) jew inkella li taqleb għall-injezzjoni ġol-vina.

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

Għal struzzjonijiet fuq rikostituzzjoni tal-prodotti mediċinali qabel l-għoti, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għal boron jew għal kwalunkwe eċċipjent elenkat fis-sezzjoni 6.1.

Mard pulmonari u perikardjali akut diffuż u infiltrattiv.

Meta Bortezomib Hospira jinghata 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 Hospira jinghata f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra, is-Sommarji tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' dawn il-prodotti mediċinali l-oħra għandhom jiġu kkonsultati qabel il-bidu tal-kura b'Bortezomib Hospira. Meta thalidomide jintuża attenzjoni partikolari għal testijiet ta' tqala u rekwiżiti ta' prevenzjoni huma meħtieġa (ara sezzjoni 4.6).

Għoti ġot-teka

Kien hemm każijiet li rriżultaw f'mewt meta Bortezomib Hospira ngħata ġot-teka mhux apposta. Bortezomib Hospira huwa għal użu ġol-vina u għal taħt il-ġilda. M'għandux jinghata Bortezomib Hospira ġot-teka.

Tossiċità gastrointestinali

Tossiċità gastro-intestinali, li tinkludi nawsja, dijarea, rimettar u stitikezza huma komuni ħafna waqt kura b'Bortezomib Hospira. Ġew irrappurtati każijiet b'mod mhux komuni ta' sadd fil-musrana (ara

sezzjoni 4.8). Għalhekk, pazjenti li jkollhom stitikezza għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa.

Tossiċità ematoloġika

It-trattament bi bortezomib ħafna drabi jiġi assoċjat ma' tossiċitajiet ematoloġiċi (tromboċitopenija, newtopenija, anemija). Fi studji f'pazjenti b'majeloma multipla li rkadiet li giet trattata bi bortezomib u f'pazjenti b'MCL li qatt ma kienet trattata qabel li giet ittrattata bi bortezomib flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone (BR-CAP), waħda mill-aktar tossiċitajiet ematoloġiċi komuni kienet tromboċitopenija temporanja. Il-plejtlits kienu l-iktar baxxi f'Jum 11 ta' kull ċiklu ta' trattament bi bortezomib u b'mod tipiku rkupraw sal-linja bażi saċ-ċiklu li kien imiss. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' tromboċitopenija kumulattiva. Il-medja tal-ġhadd l-iktar baxx tal-plejtlits kien bejn wieħed u ieħor 40 % tal-linja bażi fl-istudji ta' majeloma multipla b'sustanza waħda u 50% fl-istudji ta' MCL. F'pazjenti b'majeloma avvanzata s-severità tat-tromboċitopenija kienet marbuta mal-ġhadd tal-plejtlits qabel it-trattament: għal ġhadd mil-linja bażi tal-plejtlits $< 75,000/\mu\text{l}$, 90 % ta' 21 pazjenti kellhom ġhadd $\leq 25,000/\mu\text{l}$ waqt l-istudju, inkluż 14 % $< 10,000/\mu\text{l}$; b'kuntrast, b'ġhadd mil-linja bażi $> 75,000/\mu\text{l}$, 14 % biss minn 309 pazjenti kellhom ġhadd $\leq 25000/\mu\text{l}$ waqt l-istudju.

F'pazjenti b'MCL (studju LYM-3002), kien hemm inċidenza oġhla (56.7 % kontra 5.8 %) ta' tromboċitopenija ta' Grad ≥ 3 fil-grupp ta' trattament bi bortezomib (BR-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 jixxiebhu f'dik li hija inċidenza totali ta' każijiet ta' fsada tal-grad kollha (6.3 % fil-grupp BR-CAP u 5.0 % fil-grupp 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.

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

L-ġhadd shih tad-demem (CBC, *complete blood count*) b'divrenzjar u li jinkludi l-ġhadd ta' plejtlits għandu jiġi mmonitorjat b'mod frekwenti matul il-kura b'Bortezomib Hospira. 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 riversibbli 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-kolonna ngħata lil 78 % tal-pazjenti fil-fergħa ta' BR-CAP u lil 61 % tal-pazjenti fil-fergħa R-CHOP. Minbarra li pazjenti b'newtripenija jkunu f'riskju akbar ta' infezzjonijiet, huma għandhom jiġu mmonitorati 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 rakkomandata f'pazjenti li qed jiġu kkurati b'Bortezomib Hospira.

Fl-istudju ta' Fażi 3 f'pazjenti b'majeloma multipla li qatt ma kienet ittrattata qabel, l-inċidenza globali ta' riattivazzjoni ta' herpes zoster kien aktar komuni f'pazjenti kkurati bi bortezomib+ melphalan+prednisone meta mqabbel ma' melphalan+prednisone (14 % kontra 4 % rispettivament).

F'pazjenti b'MCL (studju LYM-3002), l-inċidenza ta' infezzjoni b'*Herpes zoster* kienet ta' 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 Hospira 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 mmonitorati mill-qrib għal sinjali klinici u tal-laboratorju ta' infezzjoni attiva b'HBV waqt u wara trattament b'rituximab flimkien ma' Bortezomib Hospira. Għandha tiġi meqjusa profilassi antivirali. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' rituximab għal aktar informazzjoni.

Lewkoencefalopatija progressiva u multifokali (PML, *Progressive multifocal leukoencephalopathy*)

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 simultanjament. Il-magħġoranza tal-każijiet ta' PML ġew dijanjostikati fi żmien 12-il xahar tal-ewwel doża tagħhom ta' bortezomib. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati f'intervalli regolari għal kwalunkwe sintomi newroloġiċi godda jew li jiggravaw jew sinjali li jistgħu jissuġġerixxu PML bħala parti mid-dijanjozi differenzjali tal-problemi tas-CNS. Jekk hemm suspett ta' dijanjozi ta' PML, il-pazjenti għandhom jiġu riferuti għand speċjalista ta' PML u miżuri dijanjostiċi għal PML xierqa għandhom jinbdew. Waqqaf Bortezomib Hospira jekk PML jiġi dijanjostikat.

Newropatija periferali

Il-kura b'Bortezomib Hospira ħafna drabi tiġi assoċjata ma' newropatija periferali, l-iktar dik sensorjali. Madankollu, ġew irrappurtati każijiet ta' newropatija motorja severa b'newropatija sensorjali periferali jew mingħajrha. L-inċidenza ta' newropatija periferali tikber fil-bidu tal-kura 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' hruq, iperestesija, ipoestesija, parestesija, skumdità u wġiġh newropatiku jew dgħufija.

Fl-istudju ta' Fażi III li qabbel bortezomib mogħti ġol-vina kontra dak li nġhata taħt il-ġilda, l-inċidenza ta' każijiet ta' newropatija periferali ta' Grad ≥ 2 kien ta' 24 % għall-grupp li nġhata l-injezzjoni taħt il-ġilda u 41 % għall-grupp li nġhata l-injezzjoni ġol-vina ($p=0.0124$). Newropatija periferali ta' Grad ≥ 3 seħh f'6 % tal-pazjenti fil-grupp li nġhata l-kura taħt il-ġilda meta mqabbel ma' 16 % fil-grupp li nġhata l-kura ġol-vina ($p=0.0264$). L-inċidenza ta' newropatija periferali ta' kull grad bi bortezomib li nġhata ġol-vina kien inqas fl-istudji storiċi bi bortezomib mogħti ġol-vina milli fl-istudju MMY-3021.

Pazjenti li jkollhom newropatija periferali għida jew li teħżien għandha ssir ilhom evalwazzjoni newroloġika u jista' jkollhom bżonn ta' bidla fid-doża, 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 ohra.

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

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

Attakki ta' puplesija

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

Ipotensjoni

Il-kura bi borteomib ħafna drabi hija assoċjata ma' ipotensjoni ortostatika/tal-qagħda. Il-biċċa l-kbira tal-effetti mhux mixtieqa huma minn ħfief sa moderati u jsejtnu matul il-kura kollha. Pazjenti li żviluppaw ipotensjoni ortostatika bi borteomib Hospira (injettat ġol-vina) ma kellhomx ipotensjoni ortostatika qabel ma kienu bdew il-kura bi borteomib. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kellhom bżonn kura farmakoloġika minhabba ipotensjoni ortostatika. Minoranza ta' pazjenti b'ipotensjoni ortostatika kellhom episodji fejn intilfu minn sensihom. L-ipotensjoni ortostatika/tal-qagħda ma kinitx relatata b'mod akut ma' infużjoni f'daqqa ta' borteomib. 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 kkurati b'kawtela meta jkunu qed jingħataw prodotti mediċinali li huma magħrufin li huma assoċjati mal-ipotensjoni; dan jgħodd ukoll għal pazjenti li huwa diżidratati minhabba dijarea jew rimettar rikorrenti. Il-ġestjoni tal-ipotensjoni ortostatika/tal-qagħda tista' tinkludi 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 reversibbli (PRES, Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)

Kien hemm rapporti ta' PRES f'pazjenti li kienu qed jirċievu borteomib. PRES hija kundizzjoni newroloġika rari, ta' spiss reversibbli li tiżviluppa malajr, li tista' tidher bħala aċċessjoni, pressjoni għolja, uġiġħ ta' ras, letarġija, konfużjoni, telf ta' dawl, u disturbi newroloġiċi u viżivi oħra. Immaġini tal-moħħ preferibbilment immaġini bir-riżonanża manjetika (MRI, Magnetic Resonance Imaging), tintuża biex tikkonferma d-dijanjosi. F'pazjenti li qed jiżviluppaw PRES, Borteomib Hospira għandu jitwaqqaf.

Insuffiċjenza tal-qalb

Ġie rrapportat l-iżvilupp akut jew it-tħarrix ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb u/jew insuffiċjenza tat-tfiġħ 'il barra ventrikulari tax-xellug waqt il-kura 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'elettrokardjogramma

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

Disturbi fil-pulmun

Kien hemm rapporti rari ta' mard pulmonari akut infiltrat b'mod diffuż b'etjoloġija mhix magħrufa bħal pulmonite, pnemonja interstitjali, infiltrazzjoni tal-pulmun, sindromu ta' gheja 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 il-kura issir radjografija tas-sider sabiex iservi bħala linja bażi għall-possibbiltà ta' tibdil pulmonari wara l-kura.

Jekk ikun hemm sintomi pulmonari godda jew li qed jihraxu (eż., tqahqih, dispnea), għandha ssir mal-ewwel evalwazzjoni dijanjostika u l-pazjenti jingħataw il-kura meħtieġa. Għandha tingħata kunsiderazzjoni tal-proporzjon tal-benefiċċju/riskju qabel ma titkompla t-terapija b'Borteomib Hospira.

Fi prova klinika, żewg pazjenti (minn 2) li ngħataw doża qawwija ta' cytarabine (2 g/m² kuljum) b'infużjoni kontinwa matul 24 siegħa b'daunorubicin u bortezomib għal episodju għdid ta' lewkimja majloġenuża akuta mietu minhabba ARDS fil-bidu tat-terapija, u l-istudju twaqqaf. Għalhekk, din il-kura partikolari li tingħata flimkien ma' doża qawwija ta' cytarabine (2 g/m² kuljum) b'infużjoni kontinwa matul 24 siegħa mhix irrakkomandata.

Indeboliment tal-kliewi

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

Indeboliment tal-fwied

Bortezomib huwa mmetabolizzat permezz ta' enzimi tal-fwied. Esponiment għal bortezomib jiżdied f'pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied; dawn il-pazjenti għandhom jiġu kkurati b'dożi mnaqqsa ta' Bortezomib Hospira 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 Bortezomib Hospira u prodotti mediċinali fl-istess ħin u b'kundizzjonijiet mediċi serji sottostanti. Reazzjonijiet epatiċi ohra li ġew irrappurtati jinkludu żidiet fl-enzimi tal-fwied, iperbilirubinemija, u epatite. Dawn il-bidliet jistgħu jkunu reversibbli meta jitwaqqaf bortezomib (ara sezzjoni 4.8).

Sindromu ta' diżintegrazzjoni tat-tumur

Billi bortezomib huwa sustanza ċitotossika u jista' joqtol malajr iċ-ċelluli malinni tal-plażma u ċ-ċelluli MCL, jista' jkun hemm komplikazzjonijiet tas-sindromu tad-diżintegrazzjoni tat-tumur. Il-pazjenti li għandhom riskju tas-sindrome ta' diżintegrazzjoni tat-tumur huma dawk li l-iktar ikollhom tumor qabel il-kura. Dawn il-pazjenti jridu jkunu mmonitorjati sew u jkunu jridu jittieħdu l-prekawzzjonijiet neċessarji.

Prodotti mediċinali li jittieħdu miegħu

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

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

Reazzjonijiet potenzjali medjati mill-immunokumpless

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

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

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

Studju dwar interazzjoni bejn mediċini, fejn gie investigat l-effett ta' ketoconazole, inibitur potenti ta' CYP3A4, fuq il-farmakokinetiċi ta' borteomib (injettat ġol-vina), wera żieda 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 gie 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' indutturi qawwi 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-farmakokinetika 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-farmakokinetika ta' borteomib (injettat ġol-vina) wera żieda medja fl-AUC ta' 17 % abbażi ta' dejta minn 21 pazjent. Dan mhuwiex ikkunsidrat klinikament rilevanti.

Waqgħat provi kliniċi, ġew irrappurtati ipoglicemija u iperglicemija b'mod komuni u mhux komuni f'pazjenti diabetiċi li kienu qed jirċievu ipoglicemici orali. Pazjenti li qed jiehdu sustanzi orali għal kontra d-dijabete u li qed jingħataw il-kura b'Borteomib Hospira għandhom bżonn monitoraġġ bir-reqqa tal-livell tal-glukosju fid-demm, 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-ttrattament 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-ttrattament jiġi komplut (ara sezzjoni 5.3).

Tqala

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

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

Jekk Borteomib Hospira 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 kontraindikat fit-tqala u f'nisa li jista' jkollhom it-tfal għajr meta l-kundizzjonijiet tal-programm ta' prevenzjoni ta' tqala ta' thalidomide jkunu sodisfatti. Pazjenti li jiehdu Borteomib Hospira 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-halib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi serji fit-trabi li jitreddghu, it-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'Bortezomib Hospira.

Fertilità

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

Lista f'Tabella ta' Reazzjonijiet Avversi

Majeloma multipla

L-effetti mhux mixtieqa f'Tabella 7 tqiesu mill-investigaturi li kienu possibbilment jew probabbilment ikkawżati minn Bortezomib Hospira. 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 inkluzi f'tabella 7.

B'mod globali, bortezomib ġie mgħoti lil 3974 pazjent għal kura ta' majeloma multipla.

Ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla hawn taħt skont il-kategorija tas-sistema tal-organi u l-grupp ta' frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti b'dan il-mod: Komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza. L-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel. Tabella 7 kienet iġġenerata bl-użu tal-MedDRA Verżjoni 14.1.

Reazzjonijiet avversi ta' wara t-tqegħid fis-suq li ma dehrux fi provi kliniċi ġew inkluzi wkoll.

Tabella 7: Reazzjonijiet avversi f'pazienti b'majeloma multipla trattati bi bortezomib fil-provi klinici, u r-reazzjonijiet avversi kollha ta' wara t-tqeghid fis-sug 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*, Meningoencefalite herpetika [#] , Bakteremja (anke ta' staphylococcus), Hordeolum, Influenza, Ċellulite, Infezzjoni marbut mal-apparat, Infezzjoni tal-ġilda*, Infezzjoni tal-widna*, Infezzjoni ta' Staphylococcus*, Infezzjoni fis-sniien*
	Rari	Meningite (anke batterika), Infezzjoni tal-virus Epstein-Barr, Herpes ġenitali, Infezzjoni ta' Staphylococcus, Tonsillite, Mastojdite, Sindromu ta' gheja wara l-virus
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)	Rari	Neoplażmi malinni, Lewkemija plasmacitika, Karċinoma taċ-ċellula renali, Piż, Fungojde mikosi, Neoplażmi beninni*
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Komuni hafna	Tromboċitopenija*, Newtropenija*, Anemija*
	Komuni	Lewkopenija*, Limfopenija*
	Mhux komuni	Panċitopenija*, Newtropenija bid-deni, Koagulopatija*, Lewkoċitosi*, Limfodenopatija, Anemija emolitika [#]
	Rari	Coagulazzjoni intravaskulari mifruqa, Tromboċitosi*, Sindromu ta' Iperviskosità, Disturb fil-plejtlits NOS, Mikroangjopatija trombotika (li jinkludi purpura trombocitopenika) [#] , Disturb tad-demm NOS, Dijatesi emorraġika, Infiltrazzjoni limfoċitika
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	Angjoedema [#] , Sensittività eċċessiva*
	Rari	Xokk anafilattiku, Amilojdosi, Reazzjoni ta' Tip III permezz tal-kumpless immuni
Disturbi fis-sistema endokrinarja	Mhux komuni	Sindromu ta' Cushing*, Ipertajroidiżmu*, Tnixxija mhux adattata tal-ormon antidijuretika
	Rari	Ipotajroidiżmu,
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjon	Komuni hafna	Tnaqqis fl-aptit
	Komuni	Diżidrazzjoni, Ipokalemija*, Iponatremija*, Żokkor fid-demm abnormali*, Ipokalcemija*, Abnormalità fl-enzimi*
	Mhux komuni	Sindromu ta' disintegrazzjoni tat-tumur, Falliment biex tkampa*, Ipomagnesemija*, Ipofofatemija*, Iperkalemija*, Iperkalcemija*, Ipernatremija, Aċidu uriku abnormali*, Dijabete melittus*, Żamma ta' fluwidu
	Rari	Ipermagnesemija*, Aċidosi, Żbilanċ fl-elettroliti*, Mifqugħ bil-fluwidu, Ipokloremija*, Ipovolemija, Iperkloremija*, Iperfofatemija*, 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*
	Mhux komuni	Disturb mentali*, Alluċinazzjoni*, Disturb psikotiku*, Konfużjoni*, Irrikwitezza

Sistema tal-klassifika tal-organi	Inċidenza	Reazzjoni avversa
	Rari	Ħsibijiet ta' suwiċidju*, Disturb t'aġġustament, Delirju, Tnaqqis fil-libido
Disturbi tas-sistema nervuża	Komuni ħafna	Newropatiji*, Newropatija sensorjali periferika, Disestesija*, Newralġja*
	Komuni	Newropatija motorili*, Telf ta' kuxjenza (li jinkludi sinkope), Sturdament*, Disgewsja*, Letargija, Uġigh ta' ras*
	Mhux komuni	Rogħda, Newropatija sensomotorili periferali, Diskinesja*, Disturbi fil-bilanċ u fil-koordinazzjoni ċerebellari*, Telf ta' memorja (li ma jinkludix demenzja)*, Enċefalopatija*, Sindromu enċefalopatu Riversibbli Posterjuri [#] , Newrotossicità, Disturbi ta' Puplesija*, Newralġja post herpetika, Disturb fid-diskors*, Sindromu ta' irrikwitezza fir-riglejn, Emigranja, Xjatika, Disturb fl-attenzjoni, Abnormalità fir-riflessi*, Parosmija
	Rari	Emorraġija ċerebrali*, Emorraġija intrakranjali (li jinkludi is-sottoaraknojde)*, 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, Gerha 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-Barre [#] , 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*, Infjammazzjoni fl-għajnejn*, Chalazion [#] , Blefarite [#] , Diplopja, Għajnejn xotti*, Irritazzjoni fl-għajnejn*, Uġigh fl-għajnejn, Dmugh miżjud, Tnixxija mill-għajn
	Rari	Gerha 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	Vertigini*
	Mhux komuni	Disakusi (li jinkludi tinnite)*, Is-smigh 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*, Fibrillazzjoni kardijaka (anke atriali), Falliment kardijaku (li jinkludi l-ventikola tax-xellug u l-lemm)*, Arritmija*, Takikardja*, Palpitazzjonijiet, Anġina pektoris, Perikardite (li jinkludi effużjoni perikardjali)*, Kardijomijopatija*, Disfunzjoni ventrikulari*, Bradikardja
	Rari	Petpita atrijali, Infart mijokardjali*, Imblokk atrioventrikulari*, Disturb kardjovaskulari (li jinkludi xokk kardjoġeniku), Torsade de pointes, Anġina 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	Inċident ċerebrovaskulari [#] , Trombozi fil-vini profondi*, Emorraġija*, Tromboflebite (anke superficjali), Kollass ċirkolatorju (li jinkludi xokk ipovolemiku), Flebite, Fwawar*, Ematoma (li jinkludi perirenal)*, Ċirkolazzjoni periferali batuta*, Vaskulite, Iperimja (li jinkludi dak okulari)*
	Rari	Embolizmu periferali, Limfoedema, Musfarija, Eritromelaġġja, Twessigh ta' važi tad-dem, Tibdil fil-kulur tal-vini, Insuffiċjenza fil-vini

Sistema tal-klassifika tal-organi	Inċidenza	Reazzjoni avversa
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Komuni	Dispnea*, Epistassi, Infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq/taħt*, Soghla*
	Mhux komuni	Embolizmu pulmonarju, Effużjoni plewrali, Edema pulmonari (li tista' tkun akuta), Emorraġija alveolari pulmonari [#] , Bronkospazmu, Mard pulmonarju kroniku u ostruttiv (COPD, Chronic obstructive pulmonary disease)*, Ipoksemija*, Kongestjoni fil-passaġġ respiratorju*, Ipoksemija, Kongestjoni fil-passaġġ respiratorju*, Ipoksja, Plewrisi*, Sulluzzu, Rinorea, Disfonja, Tharhir
	Rari	Falliment respiratorju, Sindromu ta' distress respiratorju akut, Apnea, Pnewmotoraci, Atelettasi, Pressjoni fil-pulmun, Emoptisi, Iperventilazzjoni, Ortopnea, Pnewmonite, Alkalosi respiratorja, Takipnea, Fibrosi pulmonari, Disturb bronkjali*, Ipokapnija*, Mard tal-pulmun interstizzjali, Infiltrazzjoni tal-pulmun, Griżmejn issikkati, Griżmejn xotti, Aktar tnixxija fil-passaġġ tal-arja, Irritazzjoni tal-griżmejn, Sindromu tas-soghla fil-passaġġ ta' fuq
Disturbi gastrointestinali	Komuni hafna	Sintomi ta' dardir u rimettar*, Dijarea*, Stitikezza,
	Komuni	Emorraġija gastrointestinali (anke tal-mukosa)*, Dispepsja, Stomatite*, Nefha addominali, Uġiġh orofaringeali*, Uġiġh addominali (li jinkludi uġiġh gastrointestinali u uġiġh tal-milsa), Disturb orali*, Gass
	Mhux komuni	Pankreatite (anke kronika)*, Ematemesi, Nefha tax-xofftejn*, Sadd gastrointestinali (li jinkludi sadd tal-musrana ż-żgħira, l-ileju)*, Skonfort fl-addoma, Postumetti*, Enterite*, Gastrite*, Emorraġija ġengivali, Mard ta' refluks gastroesofageali*, Kolite (li jinkludi <i>Clostridium difficile</i> colite)*, Kolite iskemika [#] , Infjammazzjoni gastrointestinali*, Disfaġja, Sindromu ta' imsaren irritabbli, Axxite, Esofaġite, Disturb gastrointestinali NOS, Ilsien miksi, Disturb tal-motilità gastrointestinali*, Disturb tal-glandola tas-saliva*
	Rari	Pankreatite akuta, Peritonite*, Edema tal-ilsien*, Axite, Esofaġite, Kajlite, Inkontinenza tal-ippurgar, Atonija fl-isfinkter anali, Fekaloma*, Ulcerazzjoni u perforazzjoni gastrointestinali*, Ipertrufija ġengivali, Megakolon, Tnixxija rektali, Infafet Orofaringeali*, Uġiġh fix-xofftejn, Perijodontite, Fissura anali, Bidla fid-drawwa ta' meta tipporga, Proctalġja, Ippurgar mhux normali
Disturbi fil-fwied u fil-marrata	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, Emorraġija 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, Massa tal-ġilda*, Psorijasi, Iperidrosi, Għorieq bil-lejl, Ulċera dekubite [#] , Akne*, Infafet, Disturb fil-piġmentazzjoni*
	Rari	Reazzjoni tal-ġilda, Infiltrazzjoni limfoċitika ta' Jessner, Sindrome eritrodisestesija ta' Palmar-plantar, Emorraġija taħt il-ġilda, Livedo reticularis, Ebusija tal-ġilda, Papule, Reazzjoni ta' fotosensittività, Seborrea,

Sistema tal-klassifika tal-organi	Inċidenza	Reazzjoni avversa
		Għaraq kiesah NOS, Disturbi tal-ġilda NOS, Eritrosi, Ulċera tal-ġilda, Disturb tad-dwiefer
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Ugħigh muskuloskelettriku*
	Komuni	Spazmi muskolari*, Ugħigh fl-estremittajiet, Dgħufija muskolari
	Mhux komuni	Kontrazzjoni muskolari, Nefha fil-ġogi, Artrite*, Ebusija tal-ġogi, Mijopatiji*, Sensazzjoni ta' toqol
	Rari	Rabdomijolisi, Sindromu tal-ġog temporomandibulari, Fistula, Effużjoni tal-ġog, Ugħigh fix-xedaq, Disturb tal-ghadam, 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 tal-bużżeġa tal-awrina
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni	Emorraġġja vaġinali, Ugħigh fil-parti ġenitali*, Impotenza
	Rari	Disturb testikolari*, Prostatite, Disturb fis-sider tal-mara, Tenerezza epididimali, Epididimite, Ugħigh fil-ġenb, Ulċerazzjoni vulvali
Disturbi kongenitali, familjali u ġenetiċi	Rari	Aplasja, malformazzjoni gastrointestinali, Iktijosi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Deni*, Għeja, Astenja
	Komuni	Edema (anke periferali), Sirdat, Ugħigh*, Thossok ma tflahx*
	Mhux komuni	Deterjorament ġenerali tas-saħħa fiżika*, Edema tal-wieċ*, Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni*, Disturb mukosali*, Ugħigh fis-sider, Disturb fil-pass, Thoss fl-ksieħ, Ekstravażazzjoni*, Komplikazzjoni marbuta mal-katiter*, Bidla fl-ghax*, Dwejjaq fis-sider, Thoss bidla fit-temperatura tal-ġisem, Ugħigh fis-sit tal-injezzjoni*
	Rari	Mewt (ankef'daqqa), Falliment f'ħafna organi, Emorraġġja fis-sit tal-injezzjoni*, Ftuq (li jinkludi hijatus)*, 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
	Mhux komuni	Iperbilirubinemija*, Valuri abnormali tat-testijiet ta' proteini*, Żieda fil-piż, Valuri abnormali tat-testijiet tad-demmi*, Żieda fil-proteina li tirreagixxi ma' C
	Rari	Livelli ta' gassijiet fid-demmi 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 seroloġġja tal-vajrus*, Valuri tal-analiżi tal-awrina awrina abnormali*
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Mhux komuni	Waqqha, Kontużjoni
	Rari	Reazzjoni bi trasfużjoni, Ksur*, Rogħda*, Griehi fil-wieċ, Griehi fil-ġogi, Hruq, Laċerazzjoni, Ugħigh proċedurali, Griehi minhaabba r- radjazzjoni*
Proċeduri kirurġiċi u mediċi	Rari	Attivazzjoni ta' makrofagi

NOS = (not otherwise specified) mhux speċifikat mod ieħor

* Aggruppament ta' aktar minn terminu wieħed ippreferut ta' MedDRA.

Reazzjoni avvaersa ta' wara t-tqegħid fis-suq irrispettivament mil-indikazzjoni

Limfoma taċ-ċellula 'mantle' (MCL)

Il-profil ta' sigurtà ta' borteomib f'240 pazjent b'MCL ittrattati b'orteomib bid-doża ta' 1.3 mg/m² flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisolone (BR-CAP), kontra il-242 pazjent ittrattati b'rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, u prednisone [R-CHOP] kien relattivament konsistenti ma' dak osservat b'majeloma multipla bid-differenzi prinċipali deskritti taht. Reazzjonijiet avversi addizzjonali għall-medicina li kienu identifikati u assoċjati mal-użu tat-terapija ta' kombinazzjoni (BR-CAP) kienu infezzjoni bl-epatite B (<1 %) u iskemija mijokardijaku (1.3 %). L-inċidenzi simili ta' dawn il-każijiet fiż-żewġ ferġat ta' trattament, indikaw li dawn ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina 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 % oghla fir-reazzjonijiet ematologiċi avversi (newtopenija, tromboċitopenija, lewkopenija, anemija, limfopenija), newtopenija tas-sensazzjoni periferika, pressjoni għolja, deni, pulmonite, stomatite u disturbi fix-xagħar. Ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina identifikati bħala daww b'inċidenza ta' ≥ 1 % b'inċidenza tixxieba jew b'inċidenza oghla fil-ferġa ta' BR-CAP u li tal-anqas kien hemm il-possibiltà jew probabbiltà li dawn kienu kkawżati mill-komponenti tal-ferġa ta' BR-CAP, huma elenkati f'Tabella 8 taht. Inkluzi wkoll huma reazzjonijiet avversi għall-medicina identifikati fil-ferġa ta' BR-CAP li kienu meqjusa mill-investigaturi li tal-anqas kien hemm il-possibiltà jew probabbiltà li dawn kienu kkawżati minn borteomib abbażi tad-dejta storika fl-istudji ta' majeloma multipla.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taht skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-grupp ta' frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: Komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000); rari ħafna (< 1/10,000); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom b'daww l-aktar serji mnizzla l-ewwel. Tabella 8 giet iġġenerata bl-użu ta' Verżjoni 16 ta' MedDRA.

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

Klassi tas-sistemi tal-organi	Inċidenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni ħafna	Pulmonite*
	Komuni	Sepsi (inkluz xokk settiku)*, Herpes zoster (inkluz mifruż u tal-ghajn), Infezzjoni bil-virus tal-herpes*, Infezzjonijiet bil-batterji*, Infezzjoni fil-passaġġ tan-naħa ta' fuq/taht tan-nifs*, Infezzjoni bil-fungu*, Herpes simplex*
	Mhux komuni	Epatite B*, Infezzjoni*, Bronkopnewmonja
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Tromboċitopenija*, Newtopenija bid-deni, Newtopenija*, Lewkopenija*, Anemija*, Limfopenija*
	Mhux komuni	Panċitopenija*
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni	Sensittività eċċessiva*
	Mhux komuni	Reazzjoni anafilattika
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit
	Komuni	Ipokaliemja*, Livell mhux normali ta' glukows fid-demm*, 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*

Klassi tas-sistemi tal-organi	Inċidenza	Reazzjoni avversa
	Komuni	Newropatiji*, Newropatija motorili*, Telf ta' koxjenza (inkluż sinkope), Enċefalopatija*, Newropatija sensomotorja periferika, Sturdament*, Diżgewżja*, 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 tinnite)*
	Mhux komuni	Vertiġini*, indeboliment fis-smiġħ (sa anke truxija)
Disturbi fil-qalb	Komuni	Fibrillazzjoni kardijaka (inkluż tal-atrju), Arritmija*, Insuffiċjenza kardijaka (inkluż ventrikulari tax-xellug u tal-lemin)*, Iskemija mijokardijaka, Funzjoni hażina tal-ventrikulu*
	Mhux komuni	Disturb kardjovaskulari (inkluż xokk kardjoġeniku)
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni għolja*, Pressjoni baxxa*, Pressjoni baxxa ortostatika
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni	Dispnea*, Sogħla*, Sulluzzu
		Sindrome ta' gheja respiratorja akuta, Emboliżmu fil-pulmun, Pnewmonite, Pressjoni għolja fil-pulmun, Edema fil-pulmun (inkluż akuta)
Disturbi gastrointestinali	Komuni ħafna	Sintomi ta' nawsa u rimettar*, Dijarea*, Stomatite*, Stitikezza
	Komuni	Emorragija gastrointestinali (inkluż mill-mukuża)*, Nefha fl-addome, Dispepsja, Uġiġħ orofaringeali*, Gastrite*, Ulċeri fil-halq*, Skumdità fl-addome, Disfaġja, Infjammazzjoni gastrointestinali*, Uġiġħ fl-addome (inkluż uġiġħ gastrointestinali u tal-milsa)*, Disturb orali*
	Mhux komuni	Kolite (unkluż <i>Clostridium difficile</i>)*
Disturbi tal-fwied u tal-marrara	Komuni	Tossiċità tal-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	Ħakk*, Dermatite*, Raxx*
Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni	Spažmi fil-muskoli*, Uġiġħ muskoluskelettriku*. Uġiġħ fl-idejn jew is-saqajn
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	Komuni	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina*
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Deni*, Gheja, Astenja
	Komuni	Edema (inkluż periferika), Tkexxix 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 tal-kura bi 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 lil 137 minn 240 pazjent (57%) fil-fergħa ta' BR-CAP. L-inċidenza ta' herpes zoster fost pazjenti fil-fergħa BT-CAP kienet ta' 10.7 % għall-pazjenti li ma ngħatawx profilassi antivirali meta mqabbel ma' 3.6 % għall-pazjenti li ngħataw profilassi antivirali (ara sezzjoni 4.4).

Virus tal-epatite B (HBV) riattivazzjoni u infezzjoni

Limfoma taċ-ċellula 'mantle'

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

Newropatija periferali fi programmi ta' kura ta' kombinazzjoni

Majeloma multipla

Fil-provi li fihom bortezomib ngħata bħala trattament ta' induzzjoni f'kombinazzjoni ma' dexamethasone (studju IFM-2005-01), u dexamethasone-thalidomide (studju MMY-3010), l-inċidenza ta' newropatija periferali fil-programmi ta' trattament ikkombinati 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-waġfien 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
Waġfien minhabba PN (%)	< 1	2	1	5
VDDx=vincristine, doxorubicin, dexamethasone; BDx=bortezomib, dexamethasone; TDx=thalidomide, dexamethasone; BTDx=bortezomib, thalidomide, dexamethasone; PN=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 (R-CAP), l-inċidenza ta' newropatija periferika fl-iskedi ta' għoti ta' kombinazzjoni ta' medicina hija pprezentata fit-tabella taht:

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

	BR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Incidenza 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).

Newtropenija periferika kienet tinkludi t-termini ppferruti: newropatija tas-sensazzjoni periferali, newropatija periferali, newropatija mmotorili 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' etajiet ta' bejn 65-74 sena u ≥ 75 sena, rispettivament. Ghalkemm f'pazjenti li kellhom ≥ 75 sena, kemm BR-CAP kif ukoll R-CHOP kienu ttollerati anqas, ir-rata ta' kazijiet avversi serji fil-gruppi ta' BR-CAP kienet ta' 68%, meta mqabbla ma' 42 % fil-grupp ta' R-CHOP.

Differenzi notevoli dwar il-profil ta' sigurtà ta' bortezomib meta jingħata taht il-gilda kontra ta' meta ngħata għol-vina bhala sustanza wahedha

Fl-istudju ta' Fazi III, pazjenti li ħadu Bortezomib Hospira taht il-gilda meta paragonati ma' daww li ħadu għol-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 b'Bortezomib Hospira. L-incidenza globali ta' dijarea, ugiġh gastrointestinali u ta' żaqq, kondizzjonijiet asteniċi, infezzjonijiet marbuta mal-passaġġ respiratorju u newropatiji periferali kienu 12%-15% inqas fil-grupp li ngħata taht il-gilda milli fil-grupp ta' għol-vina. Barra minn hekk, l-incidenza ta' newropatiji periferali ta' grad 3 jew ogħla kien 10 % inqas, u r-rata ta' waqfien minhabba newropatiji periferali kien ta' 8 % inqas għall-grupp ta' taht il-gilda meta mqabbel mal-grupp għol-vina.

Sitta fil-mija ta' pazjenti kienu rapportati li kellhom reazzjoni avversa lokali għall-ghoti taht il-gilda, prinċipalment ħmura. Il-kazijiet 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 ieħor ta' ħmura.

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

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

Fi studju li fih it-trattament mill-ġdid b' Bortezomib Hospira ngħata lil 130 pazjent b' majeloma multipla li rkadiet, li qabel kellhom tal-anqas rispons parzjali bi programm ta' kura li kien fih Bortezomib Hospira, l-aktar kazijiet avversi ta' kull grad li seħħew f' tal-anqas 25 % tal-pazjenti 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 rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

medicinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Fil-pazjenti, doża eċċessiva iktar minn darbtejn mid-doża rrakkomandata giet 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 għandha tingħata l-kura xierqa biex tinżamm il-pressjoni tad-demem (bħal fluwidi, pressors u/jew sustanzi inotropiċi) u t-temperatura tal-gisem (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Bortezomib huwa inibitur tal-proteasome. Huwa msawwar apposta biex jinibixxi l-attività li tixbah dik ta' chymotrypsin minn 26S proteasome f'ċelluli mammarji. 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 ssehh 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 hafna għall-proteasome. F'konċentrazzjonijiet ta' 10 μ M, bortezomib ma jinibixxi l-ebda wieħed minn varjetà wiesgħa ta' riċetturi u proteasi ttestjati u huwa iktar minn 1,500 darba iktar selettiv għall-proteasome milli għall-eżozima li jkun imiss. Il-kinetiċi tal-inibizzjoni tal-proteasome ġew evalwati *in vitro*, u bortezomib intwera li jiddissoċja mill-proteasome b' $t_{1/2}$ ta' 20 minuta, u b'hekk wera li l-inibizzjoni tal-proteasome minn bortezomib hija reversibbli.

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

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

Dejta minn mudelli in-vitro, ex-vivo u mudelli ta' annimali b'bortezomib tissuggerixxi li huwa jżid id-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 kkurati b'bortezomib.

Effikaċja klinika f' majeloma multipla li qatt ma kienet ikkurata 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 Hospira (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 kienu kkurata qabel. Il-kura kienet mogħtija għal massimu ta' 9 ċikli (bejn wiehied u ieħor 54 ġimgħa) u twaqqfet qabel fejn kien hemm progressjoni tal-marda jew tossicità mhux aċċettabbli. L-età medjana tal-pazjenti fl-istudju kien ta' 71 sena, 50% kienu rġiel, 88 % kienu Kawkasi u l-istat ta' punteġġ medjan ta' prestazzjoni ta' Karnofsky għall-pazjenti kien ta' 80. Il-pazjenti kellhom IgG/IgA/majeloma ta' katina hafifa f'instanzi ta' 63 %/25 %/ 8%, emoglobina medjana ta' 105 g/l, u għadd medjan ta' plejlits ta' 221.5 x 10⁹/L. Proporzjonijiet simili ta' pazjenti kellhom tnehhija ta' kreatinina ta' ≤ 30 ml/min (3 % f' kull grupp)

Fil-hin tal-analiżi interim speċifikata minn qabel, il-punt aħħari primarju, TTP (iż-żmien għall-progressjoni) ntlahaq u l-pazjenti fil-parti tal-istudju M+P saritilhom offerta għall-kura 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' kura B+M+P (HR=0.695; p=0.00043) minkejja terapiji sussegwenti li kienu jinkludu programmi ta' kura bbażati fuq Bortezomib Hospira. Is-sopravivenza medjana fil-grupp ta' kura B+M+P kienet 56.4 xhur ikkumparat ma' 43.1 fil-grupp ta' kura M+P. Riżultati ta' effikaċja huma ppreżentati f'Tabella 11:

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

Il-punt aħħari tal-effikaċja	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 mingħajr progressjoni		
Każijiet n (%)	135 (39)	190 (56)
Medjan ^a (95% CI)	18.3 xahar (16.6, 21.7)	14.0 xahar (11.1, 15.0)
Proporzjon ta' periklu ^b (95% CI)	0.61 (0.49, 0.76)	
Valur-p ^c	0.00001	
Sopravivenza totali*		
Każijiet (imwiet) n (%)	176 (51.2)	211 (62.4)
Medjan ^a (95% CI)	56.4 xahar (52.8, 60.9)	43.1 xahar (35.3, 48.3)
Proporzjon ta' periklu ^b (95% CI)	0.695 (0.567, 0.8452)	
Valur-p ^c	0.00043	
Rata ta' rispons		
popolazzjoni ^e n = 668	n=337	n=331
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
valur-p ^d	<10 ⁻¹⁰	
Tnaqqis tal-proteina M fis-serum		
popolazzjoni ^g n=667	n=336	n=331

Il-punt ahhari tal-effikaċja	B+M+P n=344	M+P n=338
>=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 għall-kura li jmiss		
Każijiet n (%)	224 (65.1)	260 (76.9)
Medjan ^a (95% CI)	27.0 xahar (24.7, 31.1)	19.2 xahar (17.0, 21.0)
Proporzjon ta' periklu ^b (95% CI)	0.557 (0.462, 0.671)	
valur-p ^c	0.000001	
^a Stima Kaplan-Meier. ^b L-istima tal-proporzjon tar-riskju hija bbażata fuq il-mudell Cox ta' riskju proporzjonali agġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni: β2-mikroglobulina, albumina, u reġjun. Proporzjon ta' riskju anqas minn 1 jindika vantaġġ għall-VMP ^c Valur-p nominali bbażat fuq it-test log-rank stratifikat agġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni: β2-mikroglobulina, albumina, u reġjun. ^d Valur-p għar-Rata ta' Rispons (CR + PR) mit-test chi-square Cochran-Mantel-Haenszel agġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni ^e Rispons tal-popolazzjoni jinkludi pazjenti li kellhom marda li titkejjel fil-linja bażi ^f CR = Rispons Kompleta; PR = Rispons Parzjali. Kriterji EBMT ^g Il-pazjenti magħżula b'mod każwali kollha b'mard ta' sekrezzjoni * Agġornament ta' sopravivenza bbażat fuq medjan ta' follow-up li dam sejjer 60.1 xhur 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 trpliċi 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 BDx kellhom 4 ċikli ta' 21 jum, kull wieħed minnhom jikkonsisti minn Bortezomib Hospira (1.3 mg/m² moghti 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 għal trapjant wieħed. 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 ġimgha għall-grupp VDDx u 11-il ġimgha għall-grupp BDx. L-ghadd medjan ta' ċikli li ħadu ż-żewġ gruppi kien ta' 4 ċikli.

Il-punt ahhari 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 Hospira kkombinat ma' dexamethasone. Punti ahharin 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 (OS). Ir-rizultati ta' effikaċja ewlenien huma ppreżentati f'Tabella 12.

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

Punti aħharin	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=bortezomib; BDx=bortezomib, dexamethasone; VDDx=vincristine, doxorubicin, dexamethasone; VGPR=very good partial response- rispons parzjali tajjeb hafna; PR=partial response – rispons parzjali, HR=hazard ratio – proporzjon ta' periklu; 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 rreċew it-tieni trapjant (42/240 [18%] fil-grupp ta' BDx u 53/242 [21%] fil-grupp ta' VDDx)

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

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 ċikli ta' 4 ġimgħat, li kull wieħed minnhom kien jikkonsisti minn bortezomib (1.3 mg/m² li ngħata darbtejn fil-ġimgħa fil-jiem 1, 4, 8 u 11, segwit b'perjodu ta' serħan ta' 17-il jum minn jum 12 sa jum 28), dexamethasone (40 mg li ngħata oralment fil-jiem 1 sa 4 u l-jiem 8 sa 11) u thalidomide (mogħti mill-ħalq f'doża ta' 50 mg kuljum fil-jiem 1-14, li tiżdied għal 100 mg fil-jiem 15-28 u minn hemm sa 200 mg kull jum).

Trapjanti ta' ċelluli steminali awtologi ġew mogħtija lil 105 (81 %) u 78 (61 %) pazjent fil-gruppi BTDx 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' kura 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' ċikli ta' trattament li ngħataw kien ta' 6.0, u dan kien konsistenti fil-gruppi kollha ta' trattament.

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

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

Punti ahharin	BTDx	TDx	jew; 95% CI; VALUR P ^a
MMY-3010	N=130 Popolazzjoni ITT)	N=127 (popolazzjoni ITT)	
*RR (Wara l-induzzjoni) 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
*RR (Wara t-trapjant) 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 – mahsub 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 ahhari

^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 fihabortezomib.

Effikaċja klinika f'majeloma multipla li rkadiet jew refrattorja

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' bortezomib (injettat ġol-vina) kienet 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, il-kura bi bortezomib wassal għal titwil sinifikanti tal-progressjoni (TTP), titwil sinifikanti ta' sopravvivenza, u rata oġhla ta' rispons b'mod sinifikanti, meta mqabbel mal-kura b'dexamethasone (ara Tabella 14), fil-pazjenti kollha kif ukoll f'pazjenti li kienu hađu linja minn qabel ta' terapija. Minhabba analiżi ad interim maħsuba minn qabel, il-parti tal-istudju b'Dexamethasone twaqqfet wara rakkomandazzjoni tal-kumitat li kien qed jimmonitorja t-tagħrif, u l-pazjenti kollha li kienu qed jieħdu dexamethasone b'mod fejn il-pazjenti ġew magħżula b'mod każwali ġew offruti bi bortezomib, irrispettivament mill-istat tal-marda. Minhabba din il-bidla bikrija fil-kura, it-tul medju tal-follow-up għall-pazjenti li kienu għadhom haġġin kien ta' 8.3 xhur. Kemm fil-pazjenti li fl-ahhar terapija ta' qabel tagħhom kienu refrattarji u kemm dawk li ma kinux, l-OS kienet itwal b'mod sinifikanti għal min kien qed jieħu bortezomib.

Mis-669 pazjent li daħlu għal dan l-istudju, 245 (37%) kellhom 65 sena jew iktar. Il-parametri ta' rispons kif ukoll it-TTP baqa' oġhla b'mod sinifikanti irrispettivament mill-età. Irrispettivament mill-livelli ta' mikroglobulina β2 fil-linja bażi, il-parametri kollha ta' effikaċja (TTP u OS, kif ukoll ir-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 (IRC) 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 konsultanti għal popolazzjoni simili ta' pazjenti. B'analizi 'multivariate', ir-rata ta' rispons kienet indipendenti mit-tip ta' majeloma, l-effett tal-kura, 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-riżultati tal-effetti tal-marda mill-istudji ta' fażi II u fażi III (APEX)

	Fażi III		Fażi III		Fażi III		Fażi II
	Il-pazjenti kollha		linja waħda ta' terapija fil-passat		>linja waħda ta' terapija fil-passat		≥2 linji fil-passat
Każijiet relatati maż-żmien	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 waħda, % [95% CI]	80 ^d [74,85]	66 ^d [59,72]	89 ^d [82,95]	72 ^d [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
L-aħjar 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 tikkura (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 waħda tal-prodott mediċinali fl-istudju.

^d valur-p mit-test chi-square Cochran Mantel-Haenszel aġġustat 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 sarix 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 b'Bortezomib Hospira biss setgħu jiehdu doża għolja ta' dexamethasone flimkien ma' bortezomib. Il-protokoll halla lill-pazjenti jiehdu dexamethasone jekk kellhom rispons b'Bortezomib Hospira waħdu biss li kienet inqas minn ottimali. Total ta' 74 pazjent li setgħu jkunu evalwati hađu dexamethasone flimkien ma' Bortezomib Hospira. 18% tal-pazjenti laħqu jew kellhom rispons imtejjeb ([MR (11%) jew PR (7%)] b'terapija kombinata.

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

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

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

Tabella 15: Sommarju tal-analizi ta' effikaċja li jgabbel l-ghoti taht il-ġilda u ġol-vina ta' bortezomib

	Grupp li ngħata bortezomib ġol-vina	Grupp li ngħata bortezomib taht 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 mingħajr progressjoni, xhur	8.0	10.2
(95% CI)	(6.7,9.8)	(8.1,10.8)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^c	0.824 (0.574,1.183)	
Valur p ^d	0.295	
Sopravivenza globali ta' sena (%)^e	76.7	72.6
(95% CI)	(64.1,85.4)	(63.1,80.0)

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

^b 222 individwu ġew awwolati fl-istudju; 221 individwu kienu trattati b'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' Fazi 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 rċewew tal-anqas terapija waħda qabel u li ma progrssawx 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; 29-51 %, p < 0.0001) għal pazjenti trattati b'terapija ta' kombinazzjoni ta' bortezomib u pegylated liposomal

doxorubicin. It-TTP medjan kien ta' 6.5 għall-monoterapija ta' borteomib meta mqabbel ma' 9.3 xhur għall-pazjenti fuq terapija kkombinata ta' borteomib flimkien ma' pegylated liposomal doxorubicin. Dawn ir-riżultati, għalkemm mhux maturi, kienu jikkostitwixxu l-analiżi finali mfissra bi protokoll.

L-analiżi finali għal sopravivenza globali (OS, *overall survival*) 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' borteomib u 33.0 xhur (95 % CI; 28.9-37.1 xhur) għall-pazjenti li qed jiehdu terapija kombinata ta' borteomib flimkien ma' doxorubicin liposomal pegilat.

Trattament ta' kombinazzjoni ta' borteomib ma' dexamethasone

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

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

Mija u seba' u għoxrin par ta' pazjenti kienu identifikati. L-analiżi wriet titjeb 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 borteomib f' kombinazzjoni ma' dexamethasone fuq il-monoterapija bi borteomib.

Informazzjoni ristretta disponibbli dwar it-trattament mill-ġdid bi borteomib f' majeloma multipla li rkadiet

L-istudju ta' Fażi II MMY-2036 (RETRIEVE) kien ta' grupp wiehed, bit-tikketta tingħaraf sar biex jistabbilixxi l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattament mill-ġdid b' Borteomib Hospira f' mija u tletin pazjent (≥ 18 sena) b' majeloma multipla, li qabel kellhom tal-anqas rispons parzjali fi programm ta' kura li kien fih borteomib għew trattati mill-ġdid mal-progressjoni. Tal-anqas 6 xhur wara t-terapija ta' qabel, borteomib inbeda fl-aħjar doża ttolerata ta' 1.3 mg/m² (n=93) jew 1.0 mg/m² u mogħti filjiem 1, 4, 8 u 11 kull 3 ġimgħat għal massimu ta' 1.3 ċikli jew bħala agent waħdu jew f' kombinazzjoni b' dexamethasone b' mod konformi mal-istandard tal-kura. Dexamethasone kien mogħti f' kombinazzjoni ma' borteomib lil 83 pazjent f' Ċiklu 1 bi 11-il pazjenti addizzjonali jirċievu dexamethasone waqt il-kors ta' ċiklu ta' trattament bi borteomib.

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

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

L-istudju LYM-3002 kien studju ta' Fażi III, bit-tikketta tingħaraf fejn il-pazjenti ntgħażlu b' mod każwali, li qabbel l-effikaċja u s-sigurtà tal-kombinazzjoni ta' borteomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone (BR-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 BR-CAP irċievu borteomib (1.3 mg/m² fil-jiem 1, 4, 8, 11, perjodu ta' waqfien jiem 12-21), rituximab 375 mg/m² ġol-vina fil-jum 1; cyclophosphamide 750 mg/m² ġol-vina fil-jum I; doxorubicin 50 mg/m²

għol-vina fil-jum 1; u prednisone 100 mg/m² mill-ħalq minn jum 1 sa 5 taċ-ċiklu ta' trattament ta' 21 jum b'bortezomib. Għall-pazjenti li l-ewwel rispons għe 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-IRC. Punti finali sekondarji kienu jinkludu t-TTP, 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 sħiħ (CR/Cru - complete response), OS u t-tul ta' żmien ta' rispons.

Il-karatteristiċi demografiċi u fil-linja bażi tal-marda kienu b'mod ġenerali bbilancjati tajjeb bejn iż-żewġ ferġhat ta' trattament: il-medjan tal-età tal-pazjenti kienet ta' 66 sena, 74 % kienu rġiel, 66 % kienu Kawkasiċi u 32 % Azjatiċi, 69 % tal-pazjenti kellhom materjal miġbud mill-mudullun tal-ghadam pożittiv u/jew bijopsija tal-mudullun tal-ghadam pożittiva għal MCL, 54 % tal-pazjenti kellhom punteġġ ta' Indiċi Internazzjonali ta' Pronjożi (IPI - International Prognostic Index) ta' ≥ 3 , u 76 % kellhom marda tal-Istadju IV. It-tul ta' żmien tat-trattament (medjan = 17-il ġimgha) u t-tul ta' żmien ta' inseqwiment (medjan 40 xahar) kienu kumparabbli fiż-żewġ ferġhat ta' trattament. Il-pazjenti rievew medjan ta' 6 ċikli fiż-żewġ ferġhat 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) valur ^d p < 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	
Rispons sħiħ globali (CR+CRu) ^f n(%)	122 (53.3%)	95 (41.7%)	OR ^e (95% CI)=1.688 (1.148; 2.481) valur ^g p=0.007
Rispons globali (CR+CRu+PR) ^h n(%)	211 (92.1%)	204 (89.5%)	OR ^e (95% CI)=1.428 (0.749; 2.722) valur ^g p=0.275

a. Abbażi ta' Valutazzjoni mill-Kumitat ta' Revizzjoni 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 BR-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-riskji 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-CT+CRU kollha, mill IRC, mill-mudullun tal-ghadam u LDH

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

h. Jinkludi CR+CRu+PR radjoloġiku jollu mill-IRC kienet x'kienet il-verifikazzjoni mill-mudullun tal-ghadam u LDH.

CR=Rispons Sħiħ (Complete Response); CRu=Rispons sħiħ 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 ta' 30.7 xhur fil-grupp ta' BR-CAP u 16.1 xahar fil-grupp ta' R-CHOP (Proporzjon ta' periklu [HR]=0.51). Benefiċċju statistikament

sinifikanti ($p < 0.001$) favur il-grupp ta' trattament ta' BR-CAP fuq il-grupp ta' R-CHOP għe osservat għal TTP (medjan 30.5 kontra 16.1 xahar), TNT (medjan 44.5 kontra 24.8 xhur) u TFI (medjan 40.6 kontra 20.5 xhur). Il-medjan tat-tul ta' żmien ta' rispons shiħ kien ta' 42.1 xahar fil-grupp ta' BR-CAP meta mqabbel ma' 18-il xahar fil-grupp ta' R-CHOP. It-tul ta' żmien ta' rispons totali kien ta' 21.4 xhur itwal fil-grupp BR-CAP (medjan 36.5 xhur kontra 15.1 xahar fil-grupp ta' R-CHOP). L-analiżi finali għal sovravivenza globali saret wara sussegwirsi medjan ta' 82 xahar. Sovravivenza globali medjana kienet ta' 90.7 xhur għall-grupp ta' BR-CAP meta mqabbel ma' 55.7 xhur għall-grupp ta' R-CHOP ($HR=0.66$; $p=0.001$). Id-differenza medjana finali osservata fis-sovravivenza globali bejn iż-2 gruppi ta' trattament kienet ta' 35 xahar.

Pazjenti li qabel kienu ikkurati 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 Hospira f'pazjenti li qabel kienu kkurati għal Amilojdożi (AL) tal-katina hafifa. Ma dehrux affarijiet godda li setgħu iqanqlu xi thassib dwar is-sigurtà waqt l-istudju, u b'mod partikolari Bortezomib Hospira ma aggravax il-ħsara fl-organi immirati (qalb, kliwi u fwied). F'49 pazjent li setgħu jiġu evalwati li kienu kkurati 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 mit-rispons ematologiku (proteina-M) kienet irrappurtata. Għall-istatistiċi b'dawn id-dożi, ir-rata ta' soppravivenza kkombinata f'sena kienet 88.1 %.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Prova klinika ta' fażi II, b'fergħa unika t'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'hafna sustanzi f'pazjenti pedjatriċi u pazjenti adulti żgħar b'tumuri malinni tal-limfojde (lewkimka limfoblastika akuta ta' qabel iċ-ċelluli B [ALL – acute lymphoblastic leuchemia) b'ALL taċ-ċelluli T, u limfoma limfoblastika taċ-ċelluli T [LL]). Skeda effettiva ta' kimoterapija ta' induzzjoni mill-ġdid b'hafna sustanzi ngħatat fi 3 blokk. Bortezomib ngħata biss fi blokki 1 u 2 biex jiġu evitati tossiċitajiet li possibbli jikkonċidu parzjalment ma' ta' prodotti mediċinali mogħtija flimkien miegħu fi Blokk 3.

Rispons Shiħ (CR) għe vvalutat fl-aħħar ta' Blokk 1. F'pazjenti b'ALL taċ-ċelluli B li rkadew fi żmien 18-il xahar mid-dijanjożi ($n=27$) ir-rata ta' CR kienet ta' 67% (95% CI: 46, 84); ir-rata ta' sopravivenza ta' 4 xhur mingħajr każijiet kienet ta' 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-dijanjożi ($n=33$) ir-rata ta' CR kienet 79 % (95% CI: 61, 91) u r-rata ta' sopravivenza ta' 4 xhur mingħajr każijiet kienet ta' 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 każijiet kienet ta' 67 % (95% CI: 42, 83). Id-dejta dwar effikaċja rrappurtata hija meqjusa inkonklużiva (ara sezzjoni 4.2).

Kien hemm 140 pazjent b'ALL jew LL imdaħħla fl-istudju u vvalutati għal sigurtà; il-medjan tal-età kien ta' 10 snin (firxa 1 sa 26). Ma kien osservat l-ebda thassib ġdid dwar sigurtà meta bortezomib żdied mal-iskeda ewlenija ta' kimoterapija pedjatrika standard għall-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 bortezomib meta mqabbla ma' studju storiku ta' kontroll fejn l-iskeda ewlenija ngħatat waħedha: f'newropatija sensorjali periferali ta' Blokk 1 (3 % kontra 0 %); ilju (2.1 % kontra 0 %) ipoksja (8 % kontra 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'newropatija bi $\text{grad} \geq 3$ (24 % kontra 19 % fi Blokk 1 u 22 % kontra 11 % fi Blokk 2), żieda fl-ALT (17 % kontra 8 % fi Blokk 2), ipokalemija (18 % kontra 6 % fi Blokk 1 u 21 % kontra 12 % fi Blokk 2) u iponatremijaa (12 % kontra 5 % fi Blokk 1 u 4 % kontra 0 fi Blokk 2).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Bijottransformazzjoni

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

Eliminazzjoni

Il-half-life medja ta' eliminazzjoni (t_{1/2}) ta' borteomib wara li nghataw hafna doži kienet fuq medda minn 40-193 siegħa. Borteomib huwa eliminat b'mod aktar mghaġġel 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' borteomib kien stmat fi studju tal-fażi I waqt l-ewwel ċiklu ta' kura, li kien jinkludi 61 pazjent il-bieċa l-kbira b'tumuri solidi u gradi varji ta' indeboliment tal-fwied b'doži ta' borteomib 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' borteomib 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) taghhom fil-gruppi li ghejjin: Normali (CrCL ≥ 60 ml/min/1.73 m², n=12), Hafif (CrCL=40-59 ml/min/1.73 m², n=10), Moderat (CrCL=20-39 ml/min/1.73 m², n=9), u Qawwi (CrCL < 20 ml/min/1.73 m², n=3). Grupp ta' pazjenti fuq id-dijalisi li nghataw id-doza wara d-dijalisi kienu wkoll inkluzi fl-istudju (n=8). Il-pazjenti nghataw dozi minn 0.7 sa 1.3 mg/m² ta' Bortezomib Hospira gol-vina darbtejn fil-gimgha. Esponiment għall-Bortezomib Hospira (AUC u C_{max} normalizzati għad-doza) kien komparabbli fost il-gruppi kollha (ara sezzjoni 4.2).

Eta

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

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

Bortezomib wera potenzjal ġenotossiku. Bortezomib kien pożittiv għall-attività klastogenika (aberrazzjonijiet fl-istruttura tal-kromożomi) fl-analiżi *in vitro* għal aberrazzjonijiet kromosomali b'ċelluli tal-ovarju tal-hamster Ċiniż (CHO) anke b'koncentrazzjonijiet ta' 3.125 µg/ml, li kienet l-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-dozi li kienu tossiċi għall-omm kienu letali għall-embriju u l-fetu, imma ma kienx hemm tossiċità diretta għall-embriju u l-fetu meta d-dozi kienu taħt il-livell tossiku għall-omm. Ma sarux studji dwar il-fertilità imma fl-istudju ġenerali dwar it-tossiċità saret evalwazzjoni tat-tessuti riproduttivi. Fl-istudju ta' 6 xhur tal-firien, kienu osservati effetti degenerattivi kemm fit-testikoli kif ukoll fl-ovarji. Għalhekk, aktarx li bortezomib għandu effett potenzjali fuq il-fertilità tar-raġel jew tal-mara. Ma sarux studji tal-iżvilupp madwar u wara l-hlas.

Fi studji ta' tossiċità 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-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 ħfief fil-kliewi. Dawn l-organi milquta kollha rpiljaw parzjalment jew għal kollox wara li twaqqaf il-kura.

Fuq il-baži tal-istudju fuq l-annimali, jidher li bortezomib jippenetra l-barriera bejn id-demm u l-mohħ 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 dozi għal gol-vini li huma bejn wiehed u ieħor minn 2 sa 3 darbiet id-doza klinika rrakkomandata fuq baži ta' mg/m² huma marbuta ma' zidiet 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 giet osservata zieda żgħira fl-intervall QT ikkorreġut.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E 421)

6.2 Inkompatabbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuh

3 snin.

Soluzzjoni rikostitwita

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża malli tiġi ppreparata. Jekk ma tintużax minnufih, iż-żmien u l-kundizzjonijiet tal-ħażna qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min jagħmel użu minnha. Madankollu, intwera li l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rikostitwita hija ta' 8 sigħat f'temperatura ta' 5°C u 25°C maħżuna fil-kunnett oriġinali u/jew go siringa. Iż-żmien totali ta' żamma għall-prodott mediċinali rikostitwit m'għandux jaqbez it-8 sigħat qabel ma jingħata

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Żomm il-kunnett fil-kartuna ta' barra sabiex tiġi 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 go fih

5 ml kunnett silikonizzat tal-ħġieġ ta' tip I, b'tapp tal-lastku u sigill tal-aluminju li fih 1 mg bortezomib.

Kunnett ta' 10 ml tal-ħġieġ ta' tip I, b'tapp tal-lastku u sigill tal-aluminju li fih 2.5 mg, 3 mg jew 3.5 mg bortezomib

Kull pakkett fih 1 kunnett.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal ġestjoni iehor

Prekawzjonijiet ġenerali

Bortezomib hija sustanza ċitotossika. Għalhekk, għandhu jkun hemm kawtela waqt l-immaniġġjar u l-preparazzjoni ta' Bortezomib Hospira. 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-immaniġġjar ta' Bortezomib Hospira billi ma fihx preservanti.

Kien hemm każijiet fatali ta' għoti bi żvista ta' Bortezomib Hospira got-teka. Bortezomib Hospira huwa għal użu gol-vina jew taħt il-ġilda. Bortezomib Hospira m'għandux jingħata got-teka.

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni

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

Injezzjoni fil-vina

Bortezomib Hospira 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett ta' 5 mL ta' Bortezomib Hospira 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jrid 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' bortezomib. Is-soluzzjoni rikostitwita hija ċara 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.

Bortezomib Hospira 2.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett ta' 10 mL ta' Bortezomib Hospira 2.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jrid 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 rikostitwita hija ċara 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.

Bortezomib Hospira 3 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett ta' 10 mL ta' Bortezomib Hospira 3 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jrid ikun rikostitwit b'attenzjoni bi 3 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 rikostitwita hija ċara 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.

Bortezomib Hospira 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett ta' 10 mL ta' Bortezomib Hospira 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jrid 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 rikostitwita hija ċara 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.

Injezzjoni taht il-gilda

Bortezomib Hospira 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett ta' 5 mL ta' Bortezomib Hospira 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jrid ikun rikostitwit b'attenzjoni bi 0.4 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 2.5 mg ta' bortezomib. Is-soluzzjoni rikostitwita hija ċara 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.

Bortezomib Hospira 2.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett ta' 10 mL ta' Bortezomib Hospira 2.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jrid 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 2.5 mg ta' bortezomib. Is-soluzzjoni rikostitwita 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.

Bortezomib Hospira 3 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett ta' 10 mL ta' Bortezomib Hospira 3 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jrid ikun rikostitwit b'attenzjoni bi 1.2 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 2.5 mg ta' bortezomib. Is-soluzzjoni rikostitwita 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.

Bortezomib Hospira 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett ta' 10 mL ta' Bortezomib Hospira 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jrid ikun rikostitwit b'attenzjoni bi 1.4 mL ta' soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) ta' sodium chloride għall-injezzjoni, billi tintuża siringa ta' 1 mL, mingħajr ma jitneħħa t-tapp tal-kunjett. It-trab lajofilizzat 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 rikostitwita għandha tintrema.

Rimi

Bortezomib Hospira 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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni 25 ta' Lulju 2016
Data tal-aħħar tiġdid: 28 ta' April 2021

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA
TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT
MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Pfizer Service Company BV,
Hoge Wei 10,
1930 Zaventem,
Il-Belġju

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 pprezentati PSURs 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 EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzat

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TA' BORTEZOMIB Hospira 1 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Bortezomib Hospira 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
bortezomib

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

Kunnett wiehed ta' trab 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
Kunnett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda jew għal ġol-vini biss.
Għal użu ta' darba biss.
Jista' jkun fatali jekk jinghata minn rotot oħra.

Użu għal taht il-ġilda: Żid 0.4 mL 0.9% Sodium Chloride biex tagħmel konċentrazzjoni finali ta' 2.5 mg/mL.

Użu għal ġol-vini: Żid 1 mL 0.9% Sodium Chloride biex 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. Istruzzjonijiet speċjali dwar l-immanigġjar.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża minnufih wara l-preparazzjoni.

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

Armi skont il-liġijiet lokali.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

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

EU/1/16/1114/004

13. NUMRU TAL-LOTT

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 LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA BORTEZOMIB HOSPIRA 2.5 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Bortezomib Hospira 2.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
bortezomib

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

Kunnett wieħed ta' trab 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
Kunnett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda jew għal ġol-vini biss.
Għal użu ta' darba biss.
Jista' jkun fatali jekk jinghata minn rotot oħra.

Użu għal taħt il-ġilda: Żid 1 ml 0.9% Sodium Chloride biex tagħmel konċentrazzjoni finali ta' 2.5 mg/ml.

Użu għal ġol-vini: Żid 2.5 ml 0.9% Sodium Chloride biex 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. Istruzzjonijiet speċjali dwar l-immaniggar.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża minnufih wara l-preparazzjoni.

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.

Armi skont il-liġijiet lokali.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

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

EU/1/16/1114/002

13. NUMRU TAL-LOTT TAL-MANIEATTUR

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 LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TA' BORTEZOMIB HOSPIRA 3 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Bortezomib Hospira 3 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
bortezomib

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

Kunnett wiehed ta' trab fih 3 mg ta' bortezomib (bħala mannitol boronic ester).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Mannitol (E 421)

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Kunnett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda jew għal ġol-vini biss.
Għal użu ta' darba biss.
Jista' jkun fatali jekk jinghata minn rotot oħra

Użu għal taht il-ġilda: Żid 1.2 ml 0.9% Sodium Chloride biex tagħmel konċentrazzjoni finali ta' 2.5 mg/ml.

Użu għal ġol-vini: Żid 3 ml 0.9% Sodium Chloride biex tagħmel konċentrazzjoni finali ta' 1 mg/ml

6. TWISSIJA SPECJALI 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) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

ĊITOTOSSIKU. Istruzzjonijiet speċjali dwar l-immaniggar.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża minnufih wara l-preparazzjoni.

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.

Armi skont il-liġijiet lokali.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

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

EU/1/16/1114/003

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 LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TA' BORTEZOMIB HOSPIRA 3.5 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Bortezomib Hospira 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
bortezomib

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

Kunnett wiehed ta' trab 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
Kunnett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda jew ġol-vini biss
Għal użu ta' darba biss.
Jista' jkun fatali jekk jinghata minn rotot oħra

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

Użu fil-vina: Żid 3.5 ml 0.9% Sodium Chloride biex 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. Istruzzjonijiet speċjali dwar l-immaniggar

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża minnufih wara l-preparazzjoni.

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.

Armi skont il-liġijiet lokali.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

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

EU/1/16/1114/001

13. NUMRU TAL-LOTT TAL-MANIEATTUR

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

KUNJETT TA' BORTEZOMIB HOSPIRA 1 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Bortezomib Hospira 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
bortezomib
Użu għal taħt il-ġilda jew għal ġol-vini biss.

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

Għal użu ta' darba biss.

Jista' jkun fatali jekk jinghata minn rotot oħra.

Użu għal taħt il-ġilda: Żid 0.4 mL ta' 0.9% sodium chloride sabiex tagħmel konċentrazzjoni finali ta' 2.5 mg/mL.

Użu għal ġol-vini: Żid 1 mL ta' 0.9% sodium chloride sabiex tagħmel konċentrazzjoni finali ta' 1 mg/mL.

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

Qaxxar hawn

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

KUNJETT Ta' BORTEZOMIB HOSPIRA 2.5 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Bortezomib Hospira 2.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

bortezomib

Użu għal taħt il-ġilda jew għal ġol-vini biss.

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

Għal użu ta' darba biss.

Jista' jkun fatali jekk jinghata minn rotot oħra.

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

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

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

Qaxxar hawn

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

KUNJETT TA' BORTEZOMIB HOSPIRA 3 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Bortezomib Hospira 3 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
bortezomib
Użu għal taħt il-ġilda jew għal ġol-vini biss.

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 mg

6. OHRAJN

Għal użu ta' darba biss.

Jista' jkun fatali jekk jinghata minn rotot oħra

Użu għal taħt il-ġilda: Żid 1.2 ml ta' 0.9% sodium chloride sabiex tagħmel konċentrazzjoni finali ta' 2.5 mg/ml.

Użu għal ġol-vini: Żid 3 ml ta' 0.9% sodium chloride sabiex tagħmel konċentrazzjoni finali ta' 1 mg/ml.

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

Qaxxar hawn

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

KUNJETT TA' BORTEZOMIB HOSPIRA 3.5 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Bortezomib Hospira 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
bortezomib
Użu għal taħt il-ġilda jew ġol-vini biss.

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

Għal użu ta' darba biss.

Jista' jkun fatali jekk jinghata minn rotot oħra.

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

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

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

Qaxxar hawn

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Bortezomib Hospira 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Bortezomib Hospira 2.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Bortezomib Hospira 3 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Bortezomib Hospira 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
bortezomib

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Bortezomib Hospira u għal xiex jintuża

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

Bortezomib jintuża għall-kura ta' majeloma multipla (kanċer tal-mudullun) f'pazjenti li diġà għalqu it-18-il sena:

- wahdu (monoterapija) jew flimkien mal-medicini pegylated liposomal doxorubicin jew dexamethasone għal pazjenti li l-marda tagħhom qed tihrax (progressiva) wara li jkun rċievew mill-anqas kura oħra qabel u li għalihom trapjant b'ċelluli steminali tad-demem ma kienx irnexxa fihom jew mhuwiex tajjeb għalihom.
- flimkien ma' medicini li fihom melphalan u prednisone, għal pazjenti li l-marda tagħhom qatt ma gietx ikkurata qabel u li mhuwiex eligibbli għal doża għolja ta' kimoterapija bi trapjant ta' ċelluli steminali tad-demem.
- flimkien mal-medicini oħra dexamethasone wahdu jew dexamethasone u thalidomide għal pazjenti li l-marda tagħhom ma kinetx ikkurata 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 'mantle' (tip ta' kanċer li jaffettwa l-glandoli limfatiċi) f'pazjenti ta' 18-il sena jew aktar f'kombinazzjoni mal-medicini rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone, għal pazjenti li l-marda tagħhom ma kinetx ittratta qabel u li trapjant ta' ċelluli steminali tad-demem ma jkunx tajjeb għalihom.

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

Tużax Bortezomib Hospira

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Inti ghandek tghid lit-tabib tieghek jekk ghandek xi wahda minn dawn li ġejjin:

- numru baxx ta' ċelluli ħomor jew bojod fid-demm,
- problemi bi fsada u/jew numru baxx ta' plejtlits fid-demm tieghek
- dijarea, stitikezza, nawsja jew rimettar
- jekk fil-passat kellek ħass ħażin, 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-pressure 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 ta' disintegrazzjoni tat-tumur bħal bugħawwieġ muskolari, dgħufija muskolari, konfużjoni, telf jew disturbji viżivi u qtugħ ta' nifs
- telf ta' memorja, problemi biex taħseb, diffikultà bil-mixi jew telf tal-vista. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni fil-moħħ serja u t-tabib tieghek jista' jissuggerixxi iktar testijiet u segwitu.

Inti se jkollok tiegħu testijiet regolari tad-demm qabel u waqt il-kura tieghek b'Bortezomib Hospira, biex tiċekkja b'mod regolari l-ġhadd ta' ċelluli fid-demm tieghek

Jekk għandek linfoma taċ-ċellula '*mantle*' u tingħata l-medicina rituximab ma' Bortezomib Hospira inti għandek tghid lit-tabib tieghek:

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

Għandek taqra l-fuljetti ta' tagħrif tal-prodotti mediċinali kollha li jridu jittieħdu ma' Bortezomib Hospira għal tagħrif relatat ma' dawn il-medicini qabel tibda l-kura b'Bortezomib Hospira. Meta jintuża thalidomide, attenzjoni partikolari għandha tingħata għal meta jsiru t-testijiet ta' tqala u htigijiet ta' prevenzjoni huma meħtieġa (ara Tqala u treddigh f'din is-sezzjoni)..

Tfal u adolexxenti

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

Medicini ohra u Bortezomib Hospira

Jekk jogħġbok għid lit-tabib, jew lill-ispiżjar tieghek jekk qed tiegħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi medicini ohra, anki dawk mingħajr riċetta.

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

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

Tqala u treddigh

M'għandekx tuża bortezomib 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 tieghek qabel tibda t-trattament.

L-irġiel m'għandhomx ikollhom tfal waqt li jkunu qed jużaw VELCADE 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 bortezumib. Iddiskuti mat-tabib tiegħek, dwar meta ma jibqax ta' periklu li terġa' tibda tredda' wara li tispicċa l-kura tiegħek.

Thalidomide jikkawża difetti tat-twelid u mewt tal-fetu.

Meta bortezumib jingħata flimkien ma'thalidomide għandek issegwi l-programm ta' prevenzjoni ta' tqala għal thalidomide (ara l-fuljett ta' tagħrif ta' thalidomide).

Sewqan u thaddim ta' magni

Bortezumib jista' jikkawża gheja, sturdament, hass hażin, 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 toqghod attent.

3. Kif għandek tiehu Bortezumib Hospira

It-tabib tiegħek se jikkalkula d-doża tiegħek ta' bortezumib skont kemm int twil/a u kemm tiżen (erja tas-superfiċje tal-ġisem). Id-doża tal-bidu tas-soltu ta' bortezumib 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 għall-kura, skont kif isehhu ċerti effetti sekondarji u skont il-mard sottostanti tiegħek (eż. problemi ta' fwied).

Majeloma multipla progressiva

Meta Bortezumib Hospira jingħata waħdu, ċiklu wiehed ta' kura ta' bortezumib jikkonsisti f'total ta' 4 dożi. Id-dożi jingħataw ġol-vina jew taht il-ġilda fil-jiem 1, 4, 8 u 11, segwiti minn 10 ijiem ta' 'perjodu ta' mistrieħ' mingħajr kura. Għalhekk, iż-żmien kemm idum ċiklu ta' kura huwa ta' 21 jum (3 ġimgħat). Inti tista' tirċievi sa 8 ċikli (24 ġimgħa).

Tista' tingħata bortezumib flimkien ma' medicini pegylated liposomal doxorubicin jew dexamethasone.

Meta bortezumib jingħata flimkien ma' pegylated liposomal doxorubicin, inti ser tirċievi bortezumib ġol-vina f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum u pegylated liposomal doxorubicin 30 mg/m² jingħata f'jum 4 taċ-ċiklu ta' trattament ta' 21 jum ta' bortezumib bħala infużjoni ġol-vina wara l-injezzjoni bi bortezumib.

Tista' tirċievi sa 8 ċikli (24 ġimgħa)

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

Tista' tirċievi sa 8 ċikli (24 ġimgħa).

Majeloma multipla mhux ittrattata minn qabel

Jekk inti qatt ma ġejt ikkurat/a għal majeloma multipla qabel, u **m'intix** eliġibbli biex tirċievi trapjant ta' ċelluli steminali tad-demem ser tirċievi bortezumib minn ġol-vina jew taht il-ġilda flimkien ma' żewġ medicini oħra: melphalan u prednisone.

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

- Fiċ-ċikli minn 1 sa 4, bortezumib 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-ġimgha 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 ġimgha, ta' kull ċiklu.

Jekk inti ma ġejtx ikkurat qabel għal majeloma multipla, u **inti** elegibbli għal trapjant ta' ċelloli steminali tad-demmi inti ser tirċievi bortezomib għol-vina jew taħt il-ġilda flimkien mal-medicini dexamethasone waħedha, jew dexamethasone u thalidomide bħala trattament ta' induzzjoni.

Meta bortezomib jingħata flimkien ma' dexamethasone, inti ser tirċievi bortezomib għol-vina bħala ċiklu ta' trattament ta' 21 jum u dexamethasone 40 mg jingħata mill-ħalq fil-jiem 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 u 11 taċ-ċiklu ta' trattament ta' 21 jum ta' bortezomib.

Inti ser tirċievi 4 ċikli (12-il ġimgha)

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

Dexamethasone 40 mg jingħata fil-jiem 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 u 11 taċ-ċiklu ta' trattament ta' 28 jum ta' bortezomib u thalidomide 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 wara dan mit-tieni ċiklu 'l quddiem.

Tista' tirċievi sa 6 ċikli (24 ġimgha).

Limfoma taċ-ċellula 'mantle' li qatt ma kienet ittrattata qabel

Jekk inti qatt ma ġejt ittrattat/a qabel għal limfoma taċ-ċellula 'mantle' inti ser tirċievi bortezomib minn għol-vina flimkien mal-medicini rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone.

Bortezomib jingħata minn għol-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 ġimghat). Inti ser tirċievi sa 8 ċikli (24 ġimgha).

Il-prodotti medicinali li ġejjin jingħataw fil-jiem 1 ta' kull wieħed miċ-ċiklu ta' trattament ta' 21 jum ta' bortezomib bħala infużjonijiet għal għol-vini:

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 taċ-ċiklu ta' trattament b'bortezomib.

Kif jingħata Bortezomib Hospira

Din il-medicina tista' tingħata għol-vina jew taħt il-ġilda biss. Bortezomib ser jingħata minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa li għandu esperjenza fl-użu ta' medicini ċitotossiċi.

It-trab ta' Bortezomib Hospira għandu jinhall qabel ma jingħata. Dan se jsir mill-professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa. Is-soluzzjoni li tinkiseb imbagħad tiġi injettata go vina jew taħt il-ġilda. L-injezzjoni go vina ssir malajr, u tiegħu minn 3 sa 5 sekondi. L-injezzjoni taħt il-ġilda ssir jew fil-koxx jew fiż-żaqq.

Jekk tingħata Bortezomib Hospira aktar milli suppost

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Jekk inti qed tinghata borteżomib għal majeloma multipla jew limfoma taċ-ċellola 'mantle', għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinduna b'xi sintomu minn dawn li ġejjin:

- bughawwieg muskolari, dgħufija muskolari
- konfużjoni, telf jew disturbi viżwali, għama, puplesiji, uġiġh ta' ras
- nifsijiet qosra, nefha fis-saqajn jew bidliet bit-taħbit ta' qalb tiegħek, pressjoni tad-demm għolja, għeja sturdament
- sogħla u diffikultajiet biex tieħu n-nifs jew sider issikkat

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

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

Jekk inti tinghata borteżomib għal trattament ta' majeloma multipla l-effetti sekondarji li jista' jkollok huma elenkati hawn taħt:

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

- Sensittività, xi parti minn gismek titmewwet, tneħħim 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-demm, il-pressjoni tad-demm taqa' f'daqqa meta tkun bil-wieqfa, li jista' jwassal biex tintilef minn sensik
- Pressjoni tad-demm għolja
- Tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi
- Uġiġh ta' ras
- Sensazzjoni ġenerali ta' mard, uġiġh, vertigo, thoss kollox idur bik jew thossok dgħajjef jew tintilef minn sensik
- Tertir
- Infezzjonijiet, li jinkludi pneumonja, 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 mifruq 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
- Ħmura tal-ġilda
- Diżidratazzjoni
- Aċidu fl-istonku, tintefah bil-gass, tifwieq, gass, uġiġh fl-istonku, emorragija fl-imsaren jew fl-istonku

- Bidla fil-funzjoni tal-fwied
- Ħalq jew xufftejn misluhin, ħalq xott, ulċeri fil-ħalq jew uġigh fil-grizmejn.
- Telf tal-piż, nuqqas ta' aptit
- Bughawwieġ, spażmi fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, uġigh fid-dirgħajn jew ir-riglejn
- Vista mċajpra
- Infezzjoni fis-saff ta' barra tal-ġhajnejn u s-superfici ta' ġewwa tal-kappell tal-ġhajnejn (kongunktivite)
- L-immieher 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-ġhajnejn u partijiet oħra tal-ġisem

Effetti sekondarji mhux komuni (li jaffettwaw minn 1 sa 10 utenti f'1,000)

- Insuffiċjenza tal-qalb, attakk ta' qalb, uġigh fis-sider, skumdità fis-sider
- Insuffiċjenza tal-kliewi
- Infjammazzjoni ta' vina, emboli tad-demmi fil-vini u l-pulmun
- Problemi fit-tagħqid tad-demmi
- Ċirkolazzjoni insuffiċjenti
- Infjammazzjoni fir-riti ta' madwar qalbek jew fluwidu madwar il-qalb tiegħek
- Infezzjonijiet li jinkludu infezzjonijiet fl-apparat awrinarju, influwenza, infezzjonijiet bil-virus ta' herpes, infezzjonijiet fil-widnejn u ċellulite
- Ippurgar bid-demmi, jew emorraġija madwar ir-riti mukusi, eż il-ħalq, vaġina
- Disturbi ċerebrovaskulari
- Paralizi, aċċessjonijiet, waqgħat, disturbi marbuta mal-moviment, sensazzjoni abnormali, mibdula jew imnaqqsa (thoss, tisma, ittiegħem u xxomm), disturbi fl-attenzjoni, tertir, kontrazzjonijiet
- Artrite, li tinkludi infjammazzjoni tal-ġogi fis-swaba' tal-idejn, tas-saqajn u x-xedaq
- Disturbi li jaffettwaw il-pulmun tiegħek, li jevitaw lill-ġisem milli jiehu ossiġenu 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 (minħabba ħsara fil-kliewi), twegġa' biex tagħmel l-awrina jew fsada/proteina fl-awrina, żamma ta' fluwidu
- Livelli mibdula ta' kuxjenza, konfużjoni, indeboliment tal-memorja jew telf ta' memorja
- Sensittività eċċessiva
- Telf tas-smigh, nuqqas tas-smigh jew żanzin fil-widnejn, skumdità fil-widnejn
- Anormalitajiet ormonali li jaffettwaw l-assorbiment tal-melħ u l-ilma
- Glandola tat-trojda attiva żżejjed
- Inkapaċità li jiġi prodott biżżejjed insulin jew reżistenza għal-livelli normali ta' insulina
- Ġhajnejn irritati jew infjammati, ġhajnejn imdemmgħin wisq, uġigh fl-ġhajnejn, ġhajnejn xotti, infezzjonijiet fl-ġhajnejn, boċċa fil-kappell tal-ġhajn (chalazion), kappell tal-ġhajn aħmar u minfuh, tnjixxija mill-ġhajnejn, vista mhux normali, fsada fil-ġhajn
- Il-glandoli tal-limfi jintefhu
- Ebusija fil-ġogi jew il-muskoli, sensazzjoni ta' toqol, uġigh fiż-żona ingwinali tiegħek
- Telf ta' xagħar, u tessut tax-xagħar mhux normali
- Reazzjonijiet allergiċi
- Ħmura jew uġigh fis-sit tal-injezzjoni
- Uġigh fil-ħalq
- Infezzjonijiet jew infjammazzjoni fil-ħalq, ulċeri fil-ħalq, esofagu, stonku jew l-imsaren, xi kultant assoċjat ma' uġigh jew fsada, moviment dgħajef tal-imsaren (li jinkludi sadd), skonfort addominali jew esofagali, diffikultà biex tibra', remettar ta' demmi
- Infezzjonijiet tal-ġilda
- Infezzjonijiet batteriċi u virali
- Infezzjoni tas-sniien

- Infjammazzjoni tal-frixa, imblukkar tal-passaġġ biljari
- Uġiġi 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 haġja), ulċeri tal-ġilda
- Tbenġil, waqgħat u ġrieħi
- Infjammazzjoni jew emorraġija tal-vażi tad-demmi li jistgħu jidhru bħal tikek żgħar ħomor jew vjola (generalment fir-riglejn) sa dbabar kbar bħal ta' tbenġil taht il-ġilda jew it-tessut
- Ċesti beninni
- Kondizzjoni tal-moħħ reversibbli u severa li tinkludi puplesija, pressjoni tad-demmi għolja, uġiġi ta' ras, għeja, 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 kkawżati minn sadd tal-vini tal-fwied)
- Bidliet fi jew funzjoni tal-imsaren mhux normali
- Emorraġija tal-moħħ
- Sfurija tal-ġajnejn u tal-ġilda (suffeja)
- Reazzjoni allergika serja (xokk anafilattiku) li s-sinjali jistgħu jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs, uġiġi fis-sider jew sider issikkat, u/jew thossok hażin/stordut, ħakk sever tal-ġilda jew infafet fuq il-ġilda, nefha tal-wieċ, ix-xofftejn, l-ilsien u /jew il-grizmejn, li jistgħu jikkawżaw diffikultà biex tibla', kollass
- Disturbi marbuta mas-sider
- Tiċrit vaġinali
- Nefha ġenitali
- Ma thossokx kapaċi li tittolera konsum t'alkoħol
- Il-ġisem jintreha jew telf tal-massa korporali
- Fistula
- Effużjoni tal-ġog
- Ċisti fir-rita tal-ġogi (ċisti sinovjali)
- Fratturi
- Il-fibri muskolari jikollassaw li jwassal għal kumplikazzjonijiet oħra
- Nefha fil-fwied, emorraġija mill-fwied
- Kancer tal-kliewi
- Kondizzjoni tal-ġilda bħal psorijasi
- Kancer tal-ġilda
- Sfurija tal-ġilda
- Żieda fl-ghadd ta' plejtlits jew ċelluli tal-plażma (tip ta' ċellula tad-demmi bajda) fid-demmi
- Tagħqid ta' demmi f'vażi tad-demmi żgħar (mikroanġjopatija trombotika)
- Reazzjoni mhix normali għat-trasfużjoni tad-demmi
- Nuqqas parzjali jew totali fil-vista
- Tnaqqis fil-ħajra sesswali
- Tbeżlieq
- Għajnejn imbuzzati
- Sensittività għad dawl

- Nifs mghaġġel
- Uġiġh fir-rectum
- Ġebel fil-marrara
- Ftug
- Korrimenti
- Dwiefer fragli jew dghajfa
- Depożiti abnormali ta' proteina fl-organi vitali tiegħek
- Koma
- Ulċeri fl-imsaren
- Falliment f'diversi organi
- Mewt

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

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

- Pulmonite
- Telf ta' aptit
- Sensittività, titrix, tnemmin jew sensazzjoni ta' ħruq fil-ġilda, jew uġiġh fl-idejn jew fis-saqajn, minħabba ħsara fin-nervituri
- Dardir u remettar
- Dijarea
- Ulċeri fil-ħalq
- Stitikezza
- Uġiġh fil-muskoli, uġiġh fil-ġogi
- Telf ta' xagħar u x-xagħar ma jinħassx normali
- Gheja, thossok dghajef
- Deni

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

- Ħruq ta' Sant' Antnin (lokalizzata inkluż hdejn l-ghajnejn jew mifruq madwar il-ġisem)
- Infezzjonijiet bil-vajrus ta' herpes
- Infezzjonijiet bil-batterji u bil-vajrusis
- Infezzjonijiet respiratorji, bronkite, sogħla bil-bili, mard jixbaħ l-influwenza
- Infezzjonijiet bil-fungu
- Sensittività eċċessiva (reazzjoni allergika)
- Ma tkunx tista' tipproduċi biżżejjed insulina jew ikun hemm reżistenza għal-livelli normali tal-insulina
- Żamma ta' fluwidu
- Diffikultà jew problem bl-irqad
- Telf ta' sensi
- Livell mibdul ta' koxjenza, konfużjoni
- Thossok stordut
- Żieda fit-taħbit tal-qalb, pressjoni għolja, għaraq
- Vista mhux normali, vista mċajpra
- Insuffiċjenza tal-qalb, attack talqalb, uġiġh fis-sider, skumdità fis-sider, zieda jew tnaqqis fir-rata ta' taħbit tal-qalb
- Pressjoni għolja jew baxxa
- Pressjoni li tinsel f'daqqa malli tqum bilwieqfa li tista' twassal għal ħass ħażin
- Qtugħ ta' nifs bl-eżerċizzju
- Sogħla
- Sulluzzu
- Żarżir fil-widnejn, skumdità fil-widnejn
- Emorraġija minn imsarnek jew mill-istonku tiegħek

- Hruq ta' stonku
- Uġigh fl-istonku, nefha fl-istonku
- Diffikultà biex tibra'
- Infezzjoni jew infjammazzjoni tal-istonku u l-imsaren
- Uġigh fl-istonku
- Halq misluh jew xoffa misluha, uġigh fil-gerżuma
- Bidla filfunzjoni tal-fwied
- Hakk tal-gilda
- Hmura fil-gilda
- Raxx
- Spażmi fil muskoli
- Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- Uġigh fid-dirghajn u r-riglejn
- Nefha fil-ġisem, li tinkludu l-ghajnejn u partijiet ohra tal-ġisem
- Tertir
- Żmura u uġigh fil-post tal-injezzjoni
- Thossok ma tiflaħx b'mod generali
- Telf ta' piż
- Żieda fil-piż

Effetti sekondarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Epatite
- Reazzjoni allergika qawwija (reazzjoni anafilattiku) li s-sinjali tagħha jistghu jinkludu tbatija bit-tehid tan-nifs, uġigh fis-sider jew tagħfis fis-sider, u/jew thossok stordut/se jtik hass hażin, hakk qawwi fil-gilda jew hotob fil-gilda, nefha tal-wieċ, tax-xufftejn tal-ilsien/jew tal-gerżuma, li tista' tikkawża diffikultà biex tibra', kollass
- Disturbi fiċ-ċaqlieq, paralizi, hbid involontarju tal-muskoli
- Vertigo
- Telf ta' smigħ, truxija
- Disturbi li jaffettwaw il-pulmuni tiegħek, li ma jhallux lill-ġismek jiehu ossiġnu biżżejjed. Xi whud minn dawn jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs, qtugh ta' nifs, qtugh ta' nifs minghajr eżerċizzju, nifs li jiqsar, isir diffiċli jew jieqaf, tisfir Tagħqid ta' demm fil-pulmuni tiegħek
- Kulur safrani fl-ghajnejn u fil-gilda (suffejra)
- Boċċa fil-kappell tal-ghajn (chalazion), kappell tal-ghajn aħmar u minfuh

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

- Tagħqid ta' demm f'vazi tad-demm żgħar (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 mniżża f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Bortezomib Hospira

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 ma tehtiegħx bżonn ta' hażna f'kundizzjonijiet ta' temperatura speċjali

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

Is-soluzzjoni rrikostitwita għandha tintuża malli tiġi ppreparata. Jekk is-soluzzjoni ma tintużax minnufih, iż-żmien u l-kundizzjonijiet waqt il-ħażna qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min jagħmel użu minnha. Madankollu, is-soluzzjoni rrikostitwita hija stabbli għal 8 sigħat f'temperatura ta' 5°C u 25°C meta maħżuna fil-kunjett originali u/jew go siringa għal total ta' ħin ta' ħażna għall-medicina rikostitwita li ma jaqbiżx it-8 sigħat qabel ma jingħata.

Bortezomib Hospira 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 Hospira

Is-sustanza attiva hi bortezomib.

Bortezomib Hospira 1 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

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

Bortezomib Hospira 2.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

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

Bortezomib Hospira 3 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett ta' trab fih 3 mg ta' bortezomib (bħala mannitol boronic ester).

Bortezomib Hospira 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett ta' trab 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 taħt il-ġilda

Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta' soluzzjoni għal injezzjoni ġol-vina fih 2.5 mg bortezomib

Is-sustanza mhux attiva l-oħra hija mannitol (E 421).

Kif jidher Bortezomib Hospira u l-kontenuti tal-pakkett

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

Kull kartuna ta' 1 mg Bortezomib Hospira fiha kunjett silikonizzat tal-ħġieg ta' 5 mL b'tapp tal-lastku u sigill tal-aluminju.

Kull kartuna ta' 2.5 mg, 3 mg jew 3.5 mg Bortezomib Hospira fih kunjett tal-ħġieg ta' 10 ml b'tapp tal-lastku u sigill tal-aluminju.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

Il-Manifattur

Pfizer Service Company BV,
Hoge Wei 10,
1930 Zaventem,
Il-Belġju

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

AT

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

BE

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

BG

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

CY

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

CZ

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

DK

Pfizer ApS
Tlf.: + 45 44 20 11 00

DE

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

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL

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

ES

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

FR

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

LV

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

LT

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

LU

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

MT

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

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

PL

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

PT

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

RO

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

SI

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

HR

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

IE

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

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT

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

SK

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

FI

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

SE

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

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

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

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzat

L-informazzjoni li ġejja hija maħsuba għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

1. RIKOSTITUZZJONI GHALL-INJEZZJONI ĠOL-VINA

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

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

- 1.1. **Preparazzjoni tal-kunjett ta' 1 mg: b'attenzjoni žid 1.0 mL** ta' 9 mg/mL (0.9%) ta' soluzzjoni sterili ta' sodium chloride għall-injezzjoni fil-kunjett li fih it-trab Bortezomib Hospira billi tuża siringa tad-daqs xieraq mingħajr ma tneħhi t-tapp tal-kunjett. It-trab lijoofilizzat jinhall kompletament f'inqas minn 2 minuti.

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 Hospira billi tuża siringa tad-daqs xieraq mingħajr ma tneħhi t-tapp tal-kunjett. It-trab lijoofilizzat jinhall kompletament f'inqas minn 2 minuti.

Preparazzjoni tal-kunjett ta' 3 mg: b'attenzjoni žid 3.0 mL ta' 9 mg/mL (0.9%) ta' soluzzjoni sterili ta' sodium chloride għall-injezzjoni fil-kunjett li fih it-trab Bortezomib Hospira billi tuża siringa tad-daqs xieraq mingħajr ma tneħhi t-tapp tal-kunjett. It-trab lijoofilizzat jinhall kompletament 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 Hospira billi tuża siringa tad-daqs xieraq mingħajr ma tneħhi t-tapp tal-kunjett. It-trab lijoofilizzat jinhall kompletament 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. Ikkonferma l-konċentrazzjoni fil-kunjett biex taċċerta li d-doża korretta ser tingħata għar-rotta li **tingħata ġol-vina** (1 mg/mL).
- 1.3. Is-soluzzjoni rikostitwita ma fihix preservanti u għandha tintuża eżatt wara l-preparazzjoni. Madankollu, intwera li l-prodott jibqa' kimikament u fiżikament stabbli waqt l-użu għal 8 sigħat f'temperatura ta' 25°C sakemm ikun maħżun fil-kunjett originali u/jew siringa. Il-hin ta' hażna totali għall-prodott mediċinali rikostitwit m'għandux jaqbeż 8 sigħat qabel ma tingħata. Jekk is-soluzzjoni rikostitwita ma tintużax mal-ewwel, iż-żmien tal-hażna u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min jużaha.

M'hennix għalfejn tippoteġi l-prodott mediċinali rikostitwit mid-dawl.

2. KIF JINGHATA

- Hekk kif jinhall, iġbed l-ammont ta' soluzzjoni rikostitwit li għandek bżonn skont id-doża kalkolata 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 bhala injezzjoni bolus ta' bejn 3 u 5 sekondi minn go kateter periferali jew centrali fil-vina.
- Ahsej il-kateter periferali jew fil-vina b'soluzzjoni sterile, 9 mg/ml (0.9%) ta' sodium chloride.

Bortezomib Hospira QIEGHED BIEX JITTIEHED TAHT IL-ĠILDA JEW ĠOL-VINI BISS. M'ghandux jinghata minn rotot ohra. L-ghoti got-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.

Prodott medikinali li m'għadux awtorizzati

L-informazzjoni li ġeġja hija maħsuba għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Il-kunjett ta' 1 mg, 2.5 mg, 3. mg u 3.5 mg jista' jinghata minn taħt il-ġilda, kif deskritt hawn taht.

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

Nota: Bortezomib Hospira 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 HOSPIRA BILLI MA FIHX PRESERVANTI.

- 1.1. **Preparazzjoni tal-kunjett ta' 1 mg: b'attenzjoni žid 0.4 mL** ta' 9 mg/mL (0.9%) ta' soluzzjoni sterili ta' sodium chloride għall-injezzjoni fil-kunjett li fih it-trab Bortezomib Hospira billi tuża siringa tad-daqs xieraq mingħajr ma tneħhi t-tapp tal-kunjett. It-trab lijoġilizzat jinħall kompletament f'inqas minn 2 minuti.

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 Hospira billi tuża siringa tad-daqs xieraq mingħajr ma tneħhi t-tapp tal-kunjett. It-trab lijoġilizzat jinħall kompletament f'inqas minn 2 minuti.

Preparazzjoni tal-kunjett ta' 3 mg: b'attenzjoni žid 1.2 mL ta' 9 mg/mL (0.9%) ta' soluzzjoni sterili ta' sodium chloride għall-injezzjoni fil-kunjett li fih it-trab Bortezomib Hospira billi tuża siringa tad-daqs xieraq mingħajr ma tneħhi t-tapp tal-kunjett. It-trab lijoġilizzat jinħall kompletament 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 Hospira billi tuża siringa tad-daqs xieraq mingħajr ma tneħhi t-tapp tal-kunjett. It-trab lijoġilizzat jinħall kompletament 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 fraġ jew bidla fil-kulur. Jekk tosserva bidla fil-kulur jew fraġ li għadhom ma nhallux, is-soluzzjoni għandha tintrema. Iċċekkja l-konċentrazzjoni tal-kunjett sabiex jiġi żgurat li d-doża korretta ser tinghata minn **taħt il-ġilda** (2.5 mg/mL).
- 1.3. Is-soluzzjoni rikostitwita ma fihix preservanti u għandha tintuża eżatt wara l-preparazzjoni. Madankollu, intwera li l-prodott jibqa' kimikament u fiżikament stabbli waqt l-użu għal 8 sigħat f'temperatura ta' 25°C sakemm ikun maħzun fil-kunjett oriġinali u/jew siringa. Il-ħin ta' hażna totali għall-prodott mediċinali rikostitwit m'għandux jaqbeż 8 sigħat qabel ma tinghata. Jekk is-soluzzjoni rikostitwita ma tintużax mal-ewwel, iż-żmien tal-hażna u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min jużaha.

M'hemmx għalfejn tippoteġi 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 b'hala amministrazzjoni għal taħt il-ġilda.)
- Injetta s-soluzzjoni taħt il-ġilda f'angolu ta' 45-90°.
- Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tigi mogħtija taħt il-ġila 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 jseħhu wara injezzjoni taħt il-ġildab' Bortezomib Hospira huwa rakkomandat li jew tingħata soluzzjoni taħy il-ġilda inqas konċentrata ta' Bortezomib Hospira (1 mg/ml minflok 2.5 mg/ml) jew inkella li taqleb għall-injezzjoni ġol-vina.
- Aħsel il-kateter periferali jew fil-vina b' soluzzjoni sterile, 9 mg/ml (0.9%) ta' sodium chloride.

Bortezomib Hospira QIEGHED BIEX JITTIEHED TAHT IL-ĠILDA JEW ĠOL-VINI BISS. M'għandux jingħata minn rotot ohra. L-ghoti ġot-teka rrizulta f'mewt.

3. KIF JINTREMA

Il-kunjett għandu jintuża darba biss u li s-soluzzjoni li jibqa' għandha jintrema. Kull prodott mhux użat jew skart għandu jintrema skont il-liġijiet lokali.