

ANNES I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Bortezomib SUN 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni taħt il-gilda jkun fiha 2.5 mg ta' bortezomib.

Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni għol-vini jkun fiha 1 mg ta' bortezomib.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Trab jew kejk ta' trab lajofilizzat ta' lewn abjad sa abjad jagħti fil-griż.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

Bortezomib SUN flimkien ma' melphalan u prednisone huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li qatt ma kienu ttrattati qabel li mhumiex eliġibbli għal doża għolja ta' kimoterapija bi trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetici.

Bortezomib SUN flimkien ma' dexamethasone, jew ma' dexamethasone u thalidomide huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li qatt ma kienu ttrattati qabel u li mhumiex eliġibbli għal doża għolja ta' kimoterapija bi trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetici.

Bortezomib SUN flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma taċ-ċelluli mantle li qatt ma kienu ttrattati qabel li mhumiex addattati għal trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetici.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

Monoterapija

Bortezomib SUN jingħata permezz ta' injezzjoni ġol-vini jew taħt il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m² ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem darbtejn fil-ġimgħa għal ġimagħtejn f'jiem 1, 4, 8, u 11 f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum. Dan il-perjodu ta' 3 ġimgħat huwa meqjus bħala ċiklu ta' trattament. Huwa rakkomandat li pazjenti jirċievu 2 ċikli ta' Bortezomib SUN wara l-konferma ta' rispons komplut. Huwa rakkomandat ukoll li pazjenti li jkollhom rispons imma li ma jkollhomx fejqan shih mill-marda jirċievu 8 ċikli oħra ta' trattament b'Bortezomib SUN. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn dozi konsekuttivi ta' Bortezomib SUN.

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

It-trattament b'Bortezomib SUN irid jieqaf fil-bidu ta' kwalunkwe tossicitajiet mhux ematoloġiċi ta' Grad 3 jew kwalunkwe tossicitajiet ematoloġiċi ta' Grad 4, hlief għan-newropatija kif imfisser hawn taħt (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Meta s-sintomi tat-tossicità jkunu marru, it-trattament b'Bortezomib SUN jista' jerga' jibda jingħata b'doża mnaqqsa b'25% (1.3 mg/m² imnaqqsa għal 1.0 mg/m²; 1.0 mg/m² imnaqqsa għal 0.7 mg/m²). Jekk it-tossicità ma tmurx jew jekk terġa' tidher fl-iċken doża, irid jiġi kkunsidrat li ma jitkompleix it-trattament b'Bortezomib SUN hlief jekk il-benefiċċju tat-trattament ma jkunux jegħlbu b'mod ċar ir-riskju.

Ugħigh newropatiku u/jew newropatija periferali

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

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

Severità tan-newropatija	Bidla fil-pożoloġġja
Grad 1 (bla sintomi: telf fir-riflessi tat-tendini profondi jew paraestesija) bla ugħigh jew telf ta' funzjoni	L-ebda tibdil
Grad 1 bl-ugħigh jew Grad 2 (sintomi moderati: li jirrestringu l-Attivitajiet strumentali tal-Hajja ta' Kuljum (ADL – Activities of Daily Living**))	Naqqas Bortezomib SUN għal 1.0 mg/m ² Jew Ibdel l-iskeda ta' trattament ta' Bortezomib SUN għal 1.3 mg/m ² darba fil-ġimgħa
Grad 2 bl-ugħigh jew Grad 3 (sintomi severi: jillimitaw lill-persuna milli tieħu hsieb lilha nnifisha fl-ADL***)	Waqqaf it-trattament b'Bortezomib SUN sakemm is-sintomi tat-tossicità jgħaddu. Meta t-tossicità tgħaddi erga' ibda t-trattament b'Bortezomib SUN 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 severa	Waqqaf Bortezomib SUN

* Ibbażat fuq bidliet fil-pożoloġġja fi studji ta' Fażi II u III ta' majeloma multipla u fl-esperjenza wara t-tqegħid fis-suq. Il-gradazzjoni

hi bażata fuq l-NCI Kriterji Ta' Tossicità Komuni CTCAE v 4.0.

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

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

ma tkunx kostretta toqgħod fis-sodda.

Terapija kombinata b'peglyated liposomal doxorubicin

Bortezomib SUN jingħata permezz ta' injezzjoni ġol-vini jew taħt il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m² ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem darbtejn fil-ġimgha għal ġimagħtejn f'jiem 1, 4, 8, u 11 f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum. Dan il-perjodu ta' 3 ġimghat huwa meqjus bħala ċiklu ta' trattament. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn doži konsekuttivi ta' Bortezomib SUN.

Peglyated liposomal doxorubicin jingħata f'30 mg/m² fil-Jum 4 ta' ċiklu ta' trattament ta' Bortezomib SUN bħala infużjoni ta' siegħa ġol-vini mogħtija wara l-injezzjoni ta' Bortezomib SUN. Sa 8 ċikli ta' din it-terapija kombinata jistgħu jingħataw kemm-il darba l-kundizzjoni fil-pazjent ma kunx ipprogrressat u t-trattament jiġi ttollerat. Pazjenti li jiksbu rispons komplut jistgħu jkomplu bit-trattament għal tal-anqas 2 ċikli wara l-ewwel evidenza ta' rispons komplut, anki jekk dan jirrikjedi trattament għal aktar minn 8 ċikli. Pazjenti li l-livell tagħhom ta' paraproteina jibqa' jonqos wara 8 ċikli jistgħu jkomplu wkoll sakemm jittolleraw it-trattament u jibqgħu jirrispondu.

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

Kombinazzjoni ma' dexamethasone

Bortezomib SUN jingħata permezz ta' injezzjoni ġol-vini jew taħt il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m² erja tas-superfiċjali tal-ġisem darbtejn fil-ġimgha għal ġimagħtejn f'jiem 1, 4, 8 u 11 f'ċiklu ta' trattament ta' 21 jum. Dan il-perjodu ta' 3 ġimghat huwa meqjus bħala ċiklu ta' trattament. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn doži konsekuttivi ta' Bortezomib SUN.

Dexamethasone għandu jingħata mill-ħalq f'doża ta' 20 mg f'jiem 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, u 12 ta' ċiklu ta' trattament ta' Bortezomib SUN.

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

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

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

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

Požologija għal pazjenti b'majeloma multipla li ma ġewx ittrattati qabel u li mhumiex eliġibbli għal trapjant b'ċelluli staminali ematopojetici

Terapija kombinata b'melphalan u prednisolone

Bortezomib SUN jingħata bħala injezzjoni ġol-vini jew taħt il-ġilda flimkien ma' melphalan mill-ħalq u prednisone mill-ħalq kif muri f'Tabella 2. Dan il-perjodu ta' 6 ġimghat huwa meqjus bħala ċiklu ta' trattament. F'Ċikli 1-4, Bortezomib SUN jingħata darbtejn fil-ġimgha f'jiem 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 u 32. F'Ċikli 5-9, Bortezomib SUN jingħata darba fil-ġimgha f'jiem 1, 8, 22 u 29. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn doži konsekuttivi ta' Bortezomib SUN.

Kemm melphalan kif ukoll prednisone għandhom jingħataw mill-ħalq f'jiem 1, 2, 3 u 4 tal-ewwel ġimgha ta' kull ċiklu ta' trattament b'Bortezomib SUN.

Disa' ċikli ta' trattament ta' din it-terapija kombinata jingħataw.

Tabella 2: Požologija rakkommandata għal Bortezomib SUN flimkien ma' melphalan u prednisone

Bortezomib SUN darbtejn fil-ġimgha (ċikli 1-4)												
Ġimgha	1				2		3	4		5		6
Bzmb (1.3 mg/m ²)	Jum 1	--	--	Jum 4	Jum 8	Jum 11	Perjodu ta' serħan	Jum 22	Jum 25	Jum 29	Jum 32	Perjodu ta' serħan
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Jum 1	Jum 2	Jum 3	Jum 4	--	--	Perjodu ta' serħan	--	--	--	--	Perjodu ta' serħan
Bortezomib SUN darba fil-ġimgha (ċikli 5-9)												

Ġimgha	1	2	3	4	5	6
Bzmb (1.3 mg/m ²)	Jum -- -- -- 1	Jum 8	Perjodu ta'	Jum 22	Jum 29	Perjodu ta' serhan
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Jum Jum Jum Jum 1 2 3 4	--	Perjodu ta' serhan	--		Perjodu ta' serhan

Bzmb=bortezomib; M=melphalan, P=prednisone

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

Qabel ma jinbeda ċiklu ġdid ta' terapija:

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

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

Tossiċità	Modifikazzjoni jew dewmien fil-pożoloġija
<i>Tossiċità ematoloġika waqt ċiklu</i> - Jekk tiġi osservata newtropenija jew tromboċitopenija ta' Grad 4, jew tiġi osservata tromboċitopenija b'emorragija 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 SUN (sakemm ma jkunx l-1 jum)	It-terapija b'Bortezomib SUN m'għandhiex tingħata
- Jekk hafna mid-doża ta' Bortezomib SUN f'ċiklu ma jingħatawx (≥ 3 doži waqt l-għoti ta' darbtejn fil-ġimgha jew ≥ 2 doži waqt l-għoti ta' darba fil-ġimgha)	Id-doża ta' Bortezomib SUN għandha titnaqqas b'livell 1 ta' doża (minn 1.3 mg/m ² għal 1 mg/m ² , jew minn 1 mg/m ² għal 0.7 mg/m ²)
<i>Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi ta' Grad ≥ 3</i>	It-terapija b'Bortezomib SUN għandha titwaqqaf sakemm is-sintomi tat-tossiċità jkunu naqsu għal Grad 1 jew għal-linja bażi. Imbagħad Bortezomib SUN jista' jerga' jinbeda bi tnaqqis ta' livell 1 tad-doża (minn 1.3 mg/m ² għal 1 mg/m ² , jew minn 1 mg/m ² għal 0.7 mg/m ²). Għal uġiġh newropatiku u/jew newropatija periferali marbuta ma' bortezomib, tagħtix u/jew immodifika d-doża ta' Bortezomib SUN kif spjegat f'Tabella 1.

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

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

Terapija kombinata ma' dexamethasone

Bortezomib SUN jingħata permezz ta' injezzjoni ġol-vini jew taħt il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m² ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem darbtejn fil-ġimgha għal ġimagħtejn f'jiem 1, 4, 8, u 11

f'ciklu ta' trattament ta' 21 jum. Dan il-perjodu ta' 3 ġimghat huwa meqjus bhala ciklu ta' trattament. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn doži konsekuttivi ta' Bortezomib SUN.

Dexamethasone għandu jingħata mill-ħalq f'doża ta' 40 mg f'jiem 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, u 11 ta' ciklu ta' trattament b'Bortezomib SUN.

Erba' cikli ta' trattament ta' din it-terapija kombinata għandhom jingħataw.

Terapija kombinata ma' dexamethasone u thalidomide

Bortezomib SUN jingħata permezz ta' injezzjoni ġol-vini jew taħt il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m² ta' erja tas-superfċje tal-ġisem darbtejn fil-ġimgha għal ġimagħtejn f'jiem 1, 4, 8, u 11 f'ciklu ta' trattament ta' 28 jum. Dan il-perjodu ta' 4 ġimghat huwa meqjus bhala ciklu ta' trattament. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn doži konsekuttivi ta' Bortezomib SUN.

Dexamethasone għandu jingħata mill-ħalq f'doża ta' 40 mg f'jiem 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, u 11 ta' ciklu ta' trattament b'Bortezomib SUN.

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

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

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

Bzmb+Dx	Ċikli 1 sa 4			
	Ġimgha	1	2	3
	Bzmb (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	-
Bzmb+Dx+T	Ċiklu 1			
	Ġimgha	1	2	3
	Bzmb (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 sa 4 ^b			
	Bzmb (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	-

Bzmb =Bortezomib SUN; Dx=dexamethasone; T=thalidomide

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

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

Aġġustamenti fid-dożaġġ ta' pazjenti eliġibbli għal trapjant

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

Barra minn hekk, meta Bortezomib SUN jingħata flimkien ma' prodotti kimoterapewtiċi oħra, tnaqqis xieraq fid-doża ta' dawn il-prodotti għandu jiġi kkunsidrat f'każ ta' tossiċitajiet skont ir-rakkomandazzjonijiet fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott.

Pożoloġija għal pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli mantle (MCL - mantle cell lymphoma) li qatt ma kienu ttrattati qabel

Terapija kombinata b'rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone (BzmbR-CAP)

Bortezomib SUN jingħata permezz ta' injezzjoni ġol-vinijew taħt il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 1.3 mg/m² ta' erja tas-superfċje tal-ġisem darbtejn fil-ġimgha għal ġimghatejn f'jiem 1, 4, 8, u 11, segwit minn perjodu ta' mistrieħ ta' 10 ijiem f'jiem 12-21. Dan il-perjodu ta' 3 ġimghat huwa meqjus

bhala ciklu ta' trattament. Huma rakkomandati sitt cikli ta' Bortezomib SUN, ghalkemm għall-pazjenti b'rispons iddokumentat għall-ewwel darba f'ciklu 6, jistgħu jingħataw żewġ cikli addizzjonali ta' Bortezomib SUN. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn doži konsekuttivi ta' Bortezomib SUN.

Il-prodotti mediċinali li għejjin jingħataw f'jum 1 ta' kull waħda miċ-cikli ta' trattament ta' 3 ġimgħat ta' Bortezomib SUN bhala infużjonijiet ġol-vini: rituximab b'doża ta' 375 mg/m², cyclophosphamide b'doża ta' 750 mg/m² u doxorubicin b'doża ta' 50 mg/m². Prednisone jingħata mill-halq b'doża ta' 100 mg/m² f'jiem 1, 2, 3, 4 u 5 ta' kull wiehied miċ-cikli ta' trattament b'Bortezomib SUN.

Aġġustamenti fid-doża waqt it-trattament għall-pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli mantle li qatt ma kienu ttrattati qabel

Qabel ma jinbeda ciklu ġdid ta' terapija:

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

It-trattament b'Bortezomib SUN 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 hawn taht. Fatturi stimulant tal-kolonji ta' granulociti jistgħu jingħataw għal tossiċità ematoloġika skont il-prattika lokali standard. L-użu profilattiku ta' fatturi stimulant tal-kolonji ta' granulociti għandu jitqies f'każ ta' dewmien ripetut fl-għoti taċ-cikli. Trasfużjoni tal-plejtlits għat-trattament ta' tromboċitopenija għandha titqies meta tkun adattata b'mod kliniku.

Tabella 5: Aġġustamenti fid-doża waqt it-trattament għall-pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli mantle li qatt ma kienu ttrattati qabel

Tossiċità	Modifikazzjoni jew dewmien fil-pożoloġija
<i>Tossiċità ematoloġika</i>	
- Newtropenija bid-deni $\geq$ Grad 3, newtropenija ta' Grad 4 li ddum aktar minn 7 ijiem, u għadd taċ-ċelluli ta' $< 10,000$ ċellula/ μ L	Terapija b'Bortezomib SUN m'għandhiex tingħata sa ġimagħtejn sakemm il-pazjent ikollu ANC ta' ≥ 750 ċellula/ μ L u għadd tal-plejtlits ta' $\geq 25,000$ ċellula/ μ L. - Jekk, wara li ma jkunx ingħata Bortezomib SUN, it-tossiċità ma tgħaddix, kif definit hawn fuq, allura Bortezomib SUN għandu jitwaqqaf. - Jekk it-tossiċità tgħaddi i.e. il-pazjent ikollu ANC ta' ≥ 750 ċellula/μL u għadd tal-plejtlits ta' $\geq 25,000$ ċellula/μL, Bortezomib SUN jista' jerga' jinbeda f'doża mnaqqsa b'livell wiehied ta' doża (minn 1.3 mg/m² għal 1 mg/m², jew minn 1 mg/m² għal 0.7 mg/m²).
- Jekk l-għadd tal-plejtlits ikun $< 25,000$ ċellula/ μ L. jew l-ANC ikun < 750 ċellula/ μ L f'jum ta' għoti ta' doża ta' Bortezomib SUN (ħlief f'jum 1 ta' kull ciklu)	It-terapija b'Bortezomib SUN m'għandhiex tingħata
<i>Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi ta' Grad ≥ 3 meġjusa li huma marbuta ma' Bortezomib SUN</i>	Terapija b'Bortezomib SUN m'għandhiex tingħata sakemm is-sintomi ta' tossiċità jkunu

	fiequ sa Grad 2 jew ahjar. Imbagħad, Bortezomib SUN jista' jinbeda mill-ġdid f'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 SUN kif spjegat f'Tabella 1.
--	--

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

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

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

Ma sarux studji dwar l-użu ta' bortezomib f'pazjenti anzjani b'majeloma multipla li ma ġewx ittrattati qabel u li huma eligibbli għal doża għolja ta' kimoterapija flimkien ma' trapjant ta' ċelluli ematopojetici staminali.

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

Fi studju f'pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli mantle li qatt ma kienu ttrattati qabel, 42.9% u 10.4% tal-pazjenti esposti għal bortezomib kienu fil-medda ta' età bejn 65-74 sena u ≥ 75 sena, rispettivament. F'pazjenti li kellhom ≥ 75 sena, iż-żewġ korsijiet ta' trattament, BzmbR-CAP kif ukoll R-CHOP, kienu ttollerati inqas (ara sezzjoni 4.8).

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied ma jkollhom aġġustament fid-doża u għandhom jiġu ttrattati skont id-doża rakkomandata. Pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied għandhom jinbdew fuq Bortezomib SUN f'doża mnaqqsa ta' 0.7 mg/m² f'kull injezzjoni waqt l-ewwel ċiklu ta' trattament, u sussegwentement tista' tiġi kkunsidrata żieda sa doża ta' 1.0 mg/m² jew aktar tnaqqis sa doża ta' 0.5 mg/m² skont it-tollerabilità tal-pazjent (ara Tabella 6 u sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Tabella 6: Tibdil rakkomandat għad-doża tal-bidu ta' Bortezomib SUN f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Grad ta' indeboliment tal-fwied*	Livell tal-bilirubina	Livelli ta' SGOT (AST)	Tibdil tad-doża tal-bidu
Hafif	≤ 1.0x ULN	> ULN	L-ebda tibdil
	> 1.0 x – 1.5 x ULN	Kwalunkwe	L-ebda tibdil
Moderat	> 1.5 x – 3 x ULN	Kwalunkwe	Naqqas id-doża ta' Bortezomib SUN għal 0.7 mg/m ² fl-ewwel ċiklu ta' trattament. Ikkunsidra żieda sa doża ta' 1.0 mg/m ² jew aktar tnaqqis sa doża ta' 0.5 mg/m ² f'ċikli sussegwenti skont it-tolleranza tal-pazjent.
Sever	> 3x ULN	Kwalunkwe	

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

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

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

Indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetika ta' borteomib mhijiex influwenzata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif sa moderat (Tnehhija tal-Kreatinina [CrCL] > 20 ml/min/1.73 m²); għalhekk, agġustamenti tad-doża mhumiex meħtieġa għal dawn il-pazjenti. Mhuwiex magħruf jekk il-farmakokinetika ta' borteomib hijiex influwenzata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi li mhumiex qegħdin fuq id-dijalisi (CrCL < 20 ml/min/1.73 m²). Minhabba li d-dijalisi tista' tnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' borteomib, Borteomib SUN għandu jingħata wara l-proċedura tad-dijalisi (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Borteomib SUN huwa disponibbli għal għoti ġol-vini jew għal għoti taħt il-ġidla.

Borteomib SUN m'għandux jingħata minn rotot oħra. L-għoti ġot-teka rriżulta f'mewt.

Injezzjoni ġol-vini

Is-soluzzjoni rikostitwita ta' borteomib 3.5 mg tingħata bħala injezzjoni f'daqqa ġol-vini ta' 3-5 sekondi minn kateter periferali jew ċentrali ġol-vini segwita bi flaxx ta' 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni ta' sodium chloride. Għandhom jgħaddu tal-anqas 72 siegħa bejn dożi konsekuttivi ta' Borteomib SUN.

Injezzjoni taħt il-ġilda

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tingħata taħt il-ġilda minn ġol-koxox (lemin jew xellug) jew iż-zaqq (lemin jew xellug). Is-soluzzjoni għandha tiġi injettata taħt il-ġilda, f'angolu ta' 45-90°. Is-siti tal-injezzjoni għandhom jinbidlu għal injezzjonijiet sussegwenti.

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Mard pulmonari u perikardijali akut diffuż u infiltrattiv.

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Meta Borteomib SUN jingħata 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 tat-trattament b'Borteomib SUN. Meta jintuża thalidomide attenzjoni partikulari għal testijiet ta' tqala u rekwiżiti ta' prevenzjoni hija meħtieġa (ara sezzjoni 4.6).

Għoti ġot-teka

Kien hemm każijiet fatali ta' għoti bi żvista ta' borteomib ġot-teka. Borteomib SUN huwa disponibbli wkoll għal għoti ġol-vini jew għal għoti taħt il-ġidla. Borteomib SUN m'għandux jingħata ġot-teka.

Tossiċità gastrointestinali

Tossiċità gastrointestinali, li tinkludi nawwsja, dijarea, rimettar u stitikezza huma komuni hafna waqt trattament b'bortezomib. Ġew irrappurtati każijiet b'mod mhux komuni ta' ostruzzjoni fil-musrana (ara sezzjoni 4.8).

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

Tossiċità ematoloġika

It-trattament b'bortezomib b'mod komuni hafna jiġi assoċjat ma' tossiċitajiet ematoloġiċi (tromboċitopenija, newtopenija u anemija).

Fi studji f'pazjenti b'majeloma multipla li rkadiet li ġiet ittrattata b'bortezomib u f'pazjenti b'MCL li qatt ma kienu ttrattati qabel li ġew ittrattati b'bortezomib flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (BzmbR-CAP), wahda mill-iktar tossiċitajiet ematoloġiċi komuni kienet tromboċitopenija temporanja. Il-plejtlits kienu l-aktar baxxi f'jum 11 ta' kull ċiklu ta' trattament b'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-għadd l-iktar baxx tal-plejtlits imkejla kienet bejn wiehded u ieħor 40% tal-linja bażi fl-istudju ta' majeloma multipla b'sustanza wahda u 50% fl-istudju ta' MCL. F'pazjenti b'majeloma avvanzata s-severità tat-tromboċitopenija kienet marbuta mal-għadd tal-plejtlits qabel it-trattament: għal għadd mil-linja bażi tal-plejtlits < 75,000/μl, 90% ta' 21 pazjent kellhom għadd ≤ 25,000/μl waqt l-istudju, inkluż 14% < 10,000/μl; b'kuntrast, b'għadd mil-linja bażi > 75,000/μl, 14% biss minn 309 pazjenti kellhom għadd ≤ 25,000/μl waqt l-istudju.

F'pazjenti b'MCL (studju LYM-3002), kien hemm inċidenza oġhla (56.7% versus 5.8%) ta' tromboċitopenija ta' Grad ≥ 3 fil-grupp ta' trattament b'bortezomib (BzmbR-CAP) meta mqabbla mal-grupp li ma kienx ittrattat b'bortezomib (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, u prednisone [R-CHOP]). Iż-żewġ gruppi ta' trattament kienu jixxiebh u f'dik li hija inċidenza totali ta' każijiet ta' emorraġija tal-grad i kolla (6.3% fil-grupp ta' BzmbR-CAP u 5.0% fil-grupp ta' R-CHOP) kif ukoll każijiet ta' emorraġija ta' Grad 3 jew aktar (BzmbR-CAP: 4 pazjenti [1.7%]; R-CHOP: 3 pazjenti [1.2%]). Fil-grupp ta' BzmbR-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, ġew irrappurtati b'rabta mat-trattament b'bortezomib. Għalhekk, l-għadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat qabel kull doża ta' bortezomib. It-terapija b'bortezomib għandha titwaqqaf meta l-għadd ta' plejtlits ikun < 25,000/μl jew, fil-każ ta' għoti flimkien ma' melphalan u prednisone, meta l-għadd tal-plejtlits ikun ta' ≤ 30,000/μl (ara sezzjoni 4.2). Il-benefiċċju potenzjali tat-trattament għandu jintiżen b'attenzjoni kontra r-riskji, speċjalment fil-każ ta' tromboċitopenija moderata jew severa u l-fatturi ta' riskju għal emorraġija.

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

F'pazjenti b'MCL, kienet osservata newtopenija temporanja li kienet reversibbli bejn iċ-ċikli, mingħajr evidenza ta' newtopenija kumulattiva. In-newtrofili kienu l-aktar baxxi f'jum 11 ta' kull ċiklu ta' trattament b'bortezomib u b'mod tipiku rkupraw għal-linja bażi saċ-ċiklu li kien imiss. Fl-istudju LYM-3002, sostenn b'fattur stimulant tal-kolonji ngħata lil 78% tal-pazjenti fil-parti tal-istudju dwar BzmbR-CAP u lil 61% tal-pazjenti fil-parti tal-istudju dwar R-CHOP. Minhabba li pazjenti b'newtopenija jkunu f'riskju akbar ta' infezzjonijiet, huma għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni u għandhom jiġu ttrattati minnufih. Fatturi stimulant tal-kolonji ta' granulociti jistgħu jingħataw għal tossiċità ematoloġika skont il-prattika lokali standard.

L-użu profilattiku ta' fatturi stimulant tal-kolonji ta' granulociti għandu jitqies f'każ ta' dewmien ripetut fl-għoti taċ-ċikli (ara sezzjoni 4.2).

Attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-Herpes zoster

Profilassi antivirali hija rakkomandata f'pazjenti li qed jiġu ttrattati b'bortezomib. Fl-istudju ta' Faži III f'pazjenti b'majeloma multipla li qatt ma kienu ttrattati qabel, l-inċidenza globali ta' attivazzjoni mill-ġdid ta' herpes zoster kien aktar komuni f'pazjenti ttrattati b'bortezomib+melphalan+prednisolone meta mqabbla ma' melphalan+prednisolone (14% kontra 4% rispettivament).

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

Attivazzjoni mill-ġdid u infezzjoni bil-virus tal-Epatite B (HBV - *Hepatitis B Virus*)

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

Għandha tiġi meqjusa profilassi antivirali. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' rituximab għal aktar informazzjoni.

Lewkoencefalopatija progressiva u multifokali (PML)

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

Newropatija periferali

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

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

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

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

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

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

Aċċessjonijiet

Aċċessjonijiet ġew irrappurtati b'mod mhux komuni f'pazjenti li ma kellhomx storja ta' aċċessjonijiet jew epilessija.

Għandha tingħata attenzjoni speċjali waqt trattament ta' pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju għal aċċessjonijiet.

Ipotensjoni

It-trattament b'bortezomib ħafna drabi huwa assoċjat ma' ipotensjoni ortostatika/tal-qagħda. Il-maġġoranza ta' reazzjonijiet avversi huma minn ħfief sa moderati u jsehhu matul it-trattament kollu. Pazjenti li żviluppaw ipotensjoni ortostatika b'bortezomib (injettat ġol-vini) ma kellhomx evidenza ta' ipotensjoni ortostatika qabel ma kienu bdew it-trattament b'bortezomib. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kellhom bżonn trattament farmakoloġiku għall-ipotensjoni ortostatika tagħhom. 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 bolus ta' bortezomib. Il-mekkaniżmu ta' dan l-episodju mhux magħruf għalkemm parti minnu tista' tkun in-newropatija awtonomika. In-newropatija awtonomika tista' tkun relatata ma' bortezomib, jew bortezomib jista' jharrax kundizzjoni sottostanti bħal newropatija diabetika jew amilojdotika. Pazjenti li fil-passat intilfu minn sensihom għandhom jiġu ttrattati b'kawtela meta jkunu qed jingħataw prodotti mediċinali li huma magħrufin li huma assoċjati mal-ipotensjoni; dan jgħodd ukoll għal pazjenti li huwa diżidratati minhabba dijarea jew rimettar rikorrenti. It-trattament tal-ipotensjoni ortostatika/tal-qagħda jista' jinkludi bdil fid-doża ta' prodotti mediċinali kontra l-ipertensjoni, idratazzjoni mill-ġdid jew il-ġotti 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.

Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome)

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

Insuffiċjenza tal-qalb

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

Stharriġ b'elettrokardjogramm

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

Disturbi fil-pulmun

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

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

Fi prova klinika, żewġ pazjenti (minn 2) li ngħataw doża qawwija ta' cytarabine (2 g/m² kuljum) b'infużjoni kontinwa matul 24 siegħa b'daunorubicin u bortezomib għal lewkimja akuta majloġenuża li rkadiet, mietu minhabba ARDS fil-bidu tat-terapija, u l-istudju twaqqaf. Għalhekk, din il-kors speċifiku li jingħata flimkien ma' doża qawwija ta' cytarabine (2 g/m² kuljum) b'infużjoni kontinwa matul 24 siegħa mhijiex rakkomandata.

Indeboliment tal-kliewi

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

Indeboliment tal-fwied

Bortezomib huwa mmetabolizzat permezz ta' enzimi tal-fwied. Esponiment għal bortezomib jizdied f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied; dawn il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati b'doži mnaqqsa ta' bortezomib 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 jirċievu bortezomib u prodotti mediċinali fl-istess hin u b'kundizzjonijiet mediċi serji sottostanti. Reazzjonijiet epatiċi oħra 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).

Sindrome tal-lisi tat-tumur

Billi bortezomib huwa sustanza ċitotossika u jista' joqtol malajr iċ-ċelluli malinni tal-plażma u ċ-ċelluli ta' MCL, jista' jkun hemm kumplikazzjonijiet tas-sindrome tal-lisi tat-tumur. Il-pazjenti li għandhom riskju tas-sindrome tal-lisi tat-tumur huma daww b'ammont qawwi ta' tumor qabel it-trattament. Dawn il-pazjenti jridu jkunu mmonitorjati mill-qrib u jkunu jridu jittiehdu l-prekawzjonijiet neċessarji.

Prodotti mediċinali li jittiehdu fl-istess hin

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

Għandu jiġi kkonfermat li l-funzjoni tal-fwied tkun normali u kawtela għandha tiġi eżerċitata f'pazjenti li jkunu qed jirċievu ipoglicemiċi orali (ara sezzjoni 4.5).

Reazzjonijiet potenzjali medjati mill-immunokomplex

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

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

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

Studju dwar interazzjoni bejn mediċina u oħra, fejn ġie investigat l-effett ta' ketoconazole, inibitur potenti ta' CYP3A4, fuq il-farmakokinetika ta' bortezomib (injettat ġol-vini), wera żieda medja ta'

35% fl-AUC (CI90% [1.032 sa 1.772]) ibbażat fuq dejta minn 12- il-pazjent. Għalhekk il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib meta jingħataw bortezomib flimkien ma' inibituri potenti ta' CYP3A4 (eż., ketoconazole, ritonavir).

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

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

Fl-istess studju dwar interazzjoni bejn mediċina u oħra li evalwa l-effett ta' dexamethasone, induttur aktar dgħajef ta' CYP3A4, fuq il-farmakokinetika ta' bortezomib (injettat ġol-vini), ma kienx hemm effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' bortezomib abbażi ta' dejta minn 7 pazjenti.

Studju dwar interazzjoni bejn mediċina u oħra li evalwa l-effett ta' melphalan-prednisone fuq il-farmakokinetika ta' bortezomib (injettat ġol-vini) wera żieda medja fl-AUC ta' 17% abbażi ta' dejta minn 21 pazjent. Dan mhuwiex ikkunsidrat klinikament rilevanti.

Waqt provi kliniċi, ġew irrappurtati ipoglicemija u iperglicemija b'mod mhux komuni u komuni f'pazjenti diabetiċi li kienu qed jirċievu ipoglicemiċi orali. Pazjenti li qed jieħdu sustanzi orali għal kontra d-dijabete u li qed jingħataw it-trattament b'bortezomib, jista' jkollhom bżonn monitoraġġ mill-qrib tal-livell tal-glukosju fid-demm, u aġġustament fid-doża tal-mediċina tagħhom għal kontra d-dijabete.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Minhabba l-potenzjal ġenotossiku ta' bortezomib (ara sezzjoni 5.3), nisa li jistgħu jgħorgu tqal għandhom jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi u jevitaw li jinqabdu tqal waqt li jkun qed jiġu ttrattati b'bortezomib u għal 8 xhur wara li t-trattament jiġi komplut. Pazjenti rġiel għandhom jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi u jingħataw parir biex ma jkollhomx tfal waqt li jkun qed jirċievu bortezomib u għal 5 xhur wara li t-trattament jiġi komplut (ara sezzjoni 5.3).

Tqala

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

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

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

Thalidomide huwa sustanza teratoġenika attiva umana magħrufa li jikkaġuna difetti severi li jistgħu jkun ta' theddida għall-ħajja. Thalidomide huwa kontra-indikat fit-tqala u f'nisa li jista' jkollhom it-tfal hlief jekk il-kundizzjonijiet kollha tal-programm ta' prevenzjoni tat-tqala ta' thalidomide ikunu ssodisfati. Pazjenti li jirċievu bortezomib flimkien ma' thalidomide għandhom jaderixxu mal-programm ta' prevenzjoni tat-tqala ta' thalidomide. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' thalidomide għal aktar informazzjoni.

Treddigh

Mhux magħruf jekk bortezomib jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minħabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi serji fit-tfal li jitreddghu, it-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'bortezomib.

Fertilità

Ma sarux studji dwar il-fertilità b'bortezomib (ara sezzjoni 5.3). Minħabba 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 jista' jkollu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Bortezomib jista' jkun assoċjat b'mod komuni ħafna ma' għeja, b'mod komuni ma' sturdament, b'mod mhux komuni ma' sinkope, u b'mod komuni ma' ipotensjoni ortostatika/tal-qagħda jew vista mċajpra. Għalhekk, il-pazjenti għandhom joqogħdu attenti meta jsuqu jew ihaddmu l-magni u għandu jingħatalhom parir biex ma jsuqux u ma jhaddmux magni jekk ikollhom dawn is-sintomi (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Reazzjonijiet avversi serji rrapportati b'mod mhux komuni waqt trattament b'bortezomib jinkludu insuffiċjenza tal-qalb, sindrome tal-lisi tat-tumur, pressjoni għolja fil-pulmun, sindrome ta' enċefalopatija riversibbli fuq in-naħa ta' wara, disturbi pulmonari akuti diffużi u infiltrattivi, u b'mod rari newropatija awtonomika. L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni waqt trattament b'bortezomib huma nawsja, dijarea, stitikezza, rimettar, għeja, deni, tromboċitopenija, anemija, newtropenija, newropatija periferali (inkluz tas-sensi), uġigh ta' ras, parestesija, nuqqas t'aptit, qtugħ ta' nifs, raxx, herpes zoster u mijalgja.

Sommarju f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Majeloma multipla

L-effetti mhux mixtieqa f'Tabella 7 tqiesu mill-investigaturi li kienu possibbilment jew probabbilment ikkawżati minn bortezomib. Dawn ir-reazzjonijiet avversi huma bbażati fuq sett ta' dejta integrata ta' 5,476 pazjent li minnhom 3,996 pazjent kienu ttrattati b'bortezomib b'1.3 mg/m² u inkluzi f'Tabella 7.

B'kollox, bortezomib ġie mogħti lil 3,974 pazjent għat-trattament ta' majeloma multipla.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taħt skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-grupp ta' frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala: 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 grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mniżżla l-ewwel. Tabella 7 kienet iġġenerata bl-użu tal-MedDRA Verżjoni 14.1.

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

Tabella 7: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'majeloma multipla ttrattati b'bortezomib bħala sustanza waħedha jew f'kombinazzjoni fi provi kliniċi, u r-reazzjonijiet avversi kollha ta' wara t-tqegħid fis-suq irrISPettivament mill-indikazzjoni[#]

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Incidenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni	Herpes zoster (anki mifruq u oftalmiku), Pnewmonja*, Herpes simplex*, Infezzjoni fungali*

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Inċidenza	Reazzjoni avversa
	Mhux komuni	Infezzjoni*, Infezzjonijiet batteriċi*, Infezzjonijiet virali*, Sepsis (li tinkludi wkoll xokk settiku)*, Bronkopnewmonja, Infezzjoni bil-virus tal-herpes*, Meningoenċefalite erpetika [#] , Batteremija (anki ta' staphylococcus), Hordeolum, Influenza, Ċellulite, Infezzjoni marbuta mal-apparat, Infezzjoni tal-ġilda*, Infezzjoni tal-widna*, Infezzjoni ta' Staphylococcus *, Infezzjoni tas-snien*
	Rari	Meningite (anki batterika), Infezzjoni bil-virus Epstein-Barr, Herpes ġenitali, Tonsillite, Mastojdite, Sindrome ta' għeja wara l-virus
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Rari	Neoplażmi malinni, Lewkimja plażmaċitika, Karċinoma taċ-ċelluli renali, Massa, Fungojdi mikożi, Neoplażma beninna*
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Tromboċitopenija*, Newtrogenija*, Anemija*
	Komuni	Lewkopenija*, Limfopenija*
	Mhux komuni	Panċitopenija*, Newtrogenija bid-deni, Koagulopatija*, Lewkoċitożi*, Limfodenopatija, Anemija emolitika [#]
	Rari	Koagulazzjoni intravaskulari mifruxa, Tromboċitożi*, Sindrome ta' Iperviskożità, Disturb fil-plejtlits NOS, Mikroangiopatija trombotika (inkl purpura tromboċitopenika) [#] , Disturb tad-demem NOS, Dijatesi emorraġika, Infiltazzjoni limfoċitika
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	Anġjoedema [#] , Sensittività eċċessiva*
	Rari	Xokk anafilattiku, Amilojdożi, Reazzjoni ta' Tip III permezz tal-kumpless immuni
Disturbi fis-sistema endokrinarja	Mhux komuni	Sindrome ta' Cushing*, Ipertirojdiżmu*, Tnixxija mhux adattata tal-ormon antidijuretiku
	Rari	Ipotirojdiżmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit
	Komuni	Deidratazzjoni, Ipokalemija*, Iponatremija*, Livell anormali ta' zokkor fid-demem*, Ipokalcemija*, Anormalità fl-enzimi*
	Mhux komuni	Sindrome tal-lisi tat-tumur, Ma jirnexxilekx tkampa*, Ipomagnesemija*, Ipofofatemija*, Iperkalemija*, Iperkalcemija*, Ipernatremija*, Aċidu uriku anormali*, Dijabete mellitus*, Żamma ta' fluwidu
	Rari	Ipermagnesemija*, Aċidożi, Żbilanċ fl-elettroliti*, Ammont eċċessiv ta' fluwidu, Ipokloremija*, Ipovolemija, Iperkloremija*, Iperfofatemija*, Disturb metaboliku, Nuqqas fil-kumpless tal-vitamina B, Nuqqas ta' vitamina B12, Gotta, Żieda fl-aptit, Intolleranza għall-alkoħol
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Disturbi fl-imġiba*, Disturb tal-ansjetà*, Disturbi u fl-irqad*
	Mhux komuni	Disturb mentali*, Alluċinazzjoni*, Disturb psikotiku*, Konfużjoni*, Irrikwitezza
	Rari	Ħsibijiet ta' suwiċidju*, Disturb fl-aġġustament, Delirju,

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Inċidenza	Reazzjoni avversa
		Tnaqqis fil-libido
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Newropatiji*, Newropatija sensorjali periferika, Disestesija*, Nevralġija*,
	Komuni	Newropatija motorili*, Telf ta' koxjenza (li jinkludi sinkope), Sturdament*, Tibdil fis-sens tat-togħma*, Letargija, Uġiġħ ta' ras*,
	Mhux komuni	Rogħda, Newropatija sensomotorili periferali, Diskinesija*, Disturbi fil-bilanċ u fil-koordinazzjoni ċerebellari*, Telf ta' memorja (li jeskludi dimenzja)*, Enċefalopatija*, Sindrome Enċefalopatiku Riversibbli fuq Wara [#] , Newrotossiċita, Disturbi pupletiči*, Newralġja post erpetika, Disturb fid-diskors*, Sindrome ta' irrikwitezza fir-riglejn, Emigranja, Xjatika, Disturb fl-attenzjoni, Anormalita fir-riflessi*, Parosmija
	Rari	Emorraġija ċerebrali*, Emorraġija intrakranjali (li jinkludi s-sottoaraknojdi)*, Edema tal-moħħ, Attakk iskemiku temporanju, Koma, Żbilanċ fis-sistema awtonomika nervuża, Newropatija awtonomika, Puplesija kranjali*, Paralisi*, Paresi*, Presinkope, Sindrome tal-istemma tal-moħħ, Disturb ċerebrovaskulari, Ġerħa fl-għerq tan-nerv, Iperattività psikomotorili, Kompresjoni fis-sinsla, Disturb fl-għarfien NOS, Disfunzjoni motorili, Disturb fis-sistema nervuża NOS, Radikulite, Tleġħib, Ipotonija, Sindrom ta' Guillain-Barré [#] , Polineuropatija li tikkawża telfien tal- <i>myelin</i> [#]
Disturbi fl-għajnejn	Komuni	Nefħa fl-għajnejn*, Vista mhix normali*, Konguntivite*
	Mhux komuni	Emorraġija fl-għajnejn*, Infezzjoni fil-kappell tal-għajn*, Keleżjon [#] , Blefarite [#] , Infjammazzjoni fl-għajnejn*, Diplopja, Għajnejn xotti*, Irritazzjoni fl-għajnejn*, Uġiġħ fl-għajnejn, Żieda fid-dmugh, Tnixxija mill-għajn
	Rari	Ġerħa korneali*, Eksoftalmos, Retinite, Skotoma, Disturb tal-għajn (li jinkludi l-kappell tal-għajn) NOS, Dakrijoadenite miksba, Fotofobija, Fotopsija, Newropatija ottika [#] , Gradi differenti ta' indeboliment viżwali (sa anki persuna tista' tagħma*),
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Komuni	Vertiġini*
	Mhux komuni	Disakusi (li tinkludi tinnite)*, Indeboliment fis-smiġħ (sa anki truxija), Dwejjaq fil-widnejn*
	Rari	Emorraġija fil-widnejn, Newronite vestibulari, Disturb fil-widnejn NOS
Disturbi fil-qalb	Mhux komuni	Tamponade kardijaka [#] , Waqfien kardjopulmonari*, Fibrillazzjoni kardijaka (anki atrijali), Insuffiċjenza kardijaka (li tinkludi l-ventrikulu tax-xellug u tal-lemin)*, Arritmija*, Takikardija*, Palpitazzjonijiet, Angina pectoris, Perikardite (li tinkludi effużjoni perikardijali)*, Kardjomijopatija*, Disfunzjoni ventrikulari*, Bradikardija
	Rari	Thaxwix atrijali, Infart mijokardijali*, Imblokk atriyoventrikulari*, Disturb kardjovaskulari (li jinkludi xokk kardjoġeniku), Torsade de pointes, Angina

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Inċidenza	Reazzjoni avversa
		instabbli, Disturbi tal-valv kardijaku*, Insuffiċjenza tal-arterja koronarja, Waqfien tas-sinus
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni baxxa*, Pressjoni baxxa skont il-pożizzjoni, Pressjoni għolja*
	Mhux komuni	Aċċident ċerebrovaskulari [#] , Trombozi tal-vini profondi*, Emorraġija*, Tromboflebite (anki superfiċjali), Kollass ċirkolatorju (li jinkludi xokk ipovolemiku), Flebite, Fwawar*, Ematoma (li jinkludi perirenali)*, Ċirkolazzjoni periferali batuta*, Vaskulite, Iperemija (li tinkludi okulari) *
	Rari	Embolizmu periferali, Limfoedema, Sfurija, Eritromelalgija, Twessigh tal-vini/arterji tad-demmi, Tibdil fil-kulur tal-vini, Insuffiċjenza fil-vini
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni	Dispnea*, Epistassi, Infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq/taht*, Sogħla*
	Mhux komuni	Embolizmu pulmonarju, Effużjoni plewrali, Edema pulmonari (li tista' tkun akuta), Bronkospazmu, Emorraġija alveolari pulmonari [#] , Mard pulmonari kroniku u ostruttiv (COPD)*, Ipoksemija*, Kongestjoni fil-passaġġ respiratorju*, Ipoksja, Plewrisi*, Sulluzzu, Rinorea, Disfonja, Tharhir
	Rari	Insuffiċjenza respiratorju, Sindrome ta' distress respiratorju akut, Apnea, Pnewmotoraks, Atektasi, Pressjoni għolja fl-arterji pulmonari, Emoptisi, Iperventilazzjoni, Ortopnea, Pnewmonite, Alkalosi respiratorja, Takipnea, Fibrosi pulmonari, Disturb bronkjali*, Ipokapnija*, Mard tal-pulmun interstizjali, Infiltrazzjoni tal-pulmun, Griżmejn issikkati, Griżmejn xotti, Aktar tnixxija fil-passaġġ tal-arja, Irritazzjoni tal-griżmejn, Sindrome tas-sogħla tal-passaġġ ta' fuq
Disturbi gastrointestinali	Komuni ħafna	Sintomi ta' dardir u rimettar*, Dijarea*, Stitikezza
	Komuni	Emorraġija gastrointestinali (anki tal-mukoża)*, Dispepsija, Stomatite*, Distensjoni addominali, Uġigh orofaringeali*, Uġigh ta' żaqq (li jinkludi wġigh gastrointestinali u tal-milsa)*, Disturb orali*, Gass
	Mhux komuni	Pankreatite (anki kronika)*, Ematemesi, Nefha tax-xufftejn*, Ostruzzjoni gastrointestinali (inkluż imblukkar talmusrana ż-żgħira, ileus)*, Dwejjaq addominali, Ulċerazzjoni orali*, Enterite*, Gastrite*, Emorraġija ġingivali, Mard ta' rifluss gastroesofageali*, Kolite (li tinkludi clostridium difficile)*, Kolite iskemika [#] , Infjammazzjoni gastrointestinali*, Disfaġija, Sindrome ta' imsaren irritabbli, Disturb gastrointestinali NOS, Ilsien miksi, Disturb tal-motilità gastrointestinali*, Disturb tal-glandola tal-bżieq*
	Rari	Pankreatite akuta, Peritonite*, Edema tal-ilsien*, Axxite, Esofagite, Ċejlite, Inkontinenza tal-ippurgar, Atonija fl-isphincter anali, Fekaloma*, Ulċerazzjoni u perforazzjoni gastrointestinali*, Ipertrufija ġingivali, Megakolon, Tnixxija rektali, Infafet orofaringeali*, Uġigh fix-xufftejn, Perijodontite, Qasma anali, Bidla fil-mod ta' kif

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Inċidenza	Reazzjoni avversa
		u meta tipporga, Proktalgja, Ippurgar mhux normali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Anormalità fil-enzimi tal-fwied*
	Mhux komuni	Tossiċità fil-fwied (anki disturb fil-fwied), Epatite*, Kolestasi
	Rari	Insuffiċjenza epatika, Epatomegalija, Sindrome ta' Budd-Chiari, Epatite minħabba citomegalovirus, Emorraġija epatika, Kolelitijasi
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni	Raxx*, Hakk*, Eritema, Ġilda xotta
	Mhux komuni	Eritema multiforme, Urtikarja, Dermatozi newtrofilika akuta bid-deni, Infafet tossiċi fuq il-ġilda, Nekrozi epidermali tossika [#] , Sindrome ta' Stevens-Johnson [#] , Dermatite*, Disturb fix-xagħar*, Petekije, Ekkimozi, Ġerħa fuq il-ġilda, Purpura, Massa fil-ġilda*, Psorjasi, Iperidrozi, Għaraq bil-lejl, Ulċera dekubite [#] , Akne*, Infafet, Disturb fil-pigmentazzjoni*
	Rari	Reazzjoni tal-ġilda, Infiltrazzjoni limfoċitika ta' Jessner, Sindrome ta' eritrodisestesija Palmar-Plantar, Emorraġija taht il-ġilda, Livedo reticularis, Ebusija tal-ġilda, Papule, Reazzjoni ta' fotosensittività, Seborrea, Għaraq kiesaħ, Disturb tal-ġilda NOS, Eritrozi, Ulċera tal-ġilda, Disturbi tad-dwiefer
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Uġiġħ muskuloskelettriku*
	Komuni	Spazmi muskolari*, Uġiġħ fl-estrematajiet, Dgħufija muskolari
	Mhux komuni	Kontrazzjoni muskolari, Nefħa fil-ġogi, Artrite*, Ebusija tal-ġogi, Mijopatija*, Sensazzjoni ta' toqol
	Rari	Rabdomijolisi, Sindrome tal-ġog temporomandibulari, Fistula, Effużjoni tal-ġog, Uġiġħ fix-xedaq, Disturb tal-għadam, Infezzjonijiet u infjammazzjonijiet muskuloskeletriċi u tat-tessut konnettiv*, Ċista sinovjali
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Indeboliment tal-kliewi*
	Mhux komuni	Insuffiċjenza akuta tal-kliewi, Insuffiċjenza kronika tal-kliewi*, Infezzjoni fil-passaġġ urinarju*, Sinjali u sintomi tal-passaġġ urinarju*, Ematurija*, Żamma urinarja, Disturb ta' kif tagħmel l-awrina*, Proteinurija, Azotemija, Oligurija*, Pollakijurija
	Rari	Irritazzjoni fil-bużżeġa tal-awrina,
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni	Emorraġija vaġinali, Uġiġħ fil-parti ġenitali*, Disfunzjoni fl-erezzjoni
	Rari	Disturb testikulari*, Prostatite, Disturb fis-sider tal-mara, Tenerezza epididimali, Epididimite, Uġiġħ pelviku, Ulċerazzjoni vulvali
Disturbi kongenitali, familjali u ġenetiċi	Rari	Aplasija, Malformazzjoni gastrointestinali, Iktijozi,
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Deni*, Għeja, Astenija
	Komuni	Edema (anki periferali), Sirdat, Uġiġħ*, Thossok ma tiflaħx*
	Mhux komuni	Deterjorament ġenerali tas-saħħa fiżika*, Edema tal-wiċċ*, Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni*, Disturb mukożali*, Uġiġħ fis-sider, Disturb fil-mod kif timxi,

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Inċidenza	Reazzjoni avversa
		Thoss il-ksieħ, Ekstravażazzjoni*, Kumplikazzjoni marbuta mal-kateter*, Bidla fil-mod kif tgħosok bil-ghatx*, Dwejjaq fis-sider, Thoss bidla fit-temperatura tal-ġisem*, Uġiħ fis-sit tal-injezzjoni*
	Rari	Mewt (anki f'daqqa), Insuffiċjenza ta' diversi organi, Emorragija fis-sit tal-injezzjoni*, Ftug (inchiatus)*, Fejqan indebolit, Infjammazzjoni*, Flebite fis-sit tal-injezzjoni*, Tenerezza, Ulċera, Irritabilità, Uġiħ tas-sider mhux tal-qalb, Uġiħ fis-sit tal-kateter, Sensazzjoni ta' oġġett barrani
Investigazzjonijiet	Komuni	Tnaqqis fil-piż
	Mhux komuni	Iperbilirubinemija*, Valuri anormali tal-analiżi ta' proteini*, Żieda fil-piż, Valuri anormali tat-testijiet tad-demmi*, Żieda fil-proteina li tirreaġixxi ma' C
	Rari	Gassijiet fid-demmi anormali*, Anormalità fl-elettrokardjogramma (li tinkludi żieda fit-titwil tal-QT)*, Proporzjon internazzjonali normalizzat anormali*, Tnaqqis fil-pH tal-istonku, Żieda fl-aggregazzjoni tal-platelets, Żieda fi Troponin I, Identifikazzjoni u seroloġija tal-virus*, Valuri tal-analiżi tal-awrina anormali*
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Mhux komuni	Waqgħa, Kontużjoni
	Rari	Reazzjoni għat-transfużjoni, Ksur*, Rogħda*, Ġrieħi fil-wiċċ, Ġrieħi fil-ġogi*, Hruq, Laċerazzjoni, Uġiħ proċedurali, Ġrieħi minhabba r-radjażzjoni*
Proċeduri kirurġiċi u mediċi	Rari	Attivazzjoni tal-makrofagu

NOS = mhux speċifikat mod ieħor (not otherwise specified)

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

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

Limfoma taċ-ċelluli 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 prednisone (BzmbR-CAP), kontra 242 pazjent ittrattati b'rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, u prednisone [R-CHOP] kien relattivament konsistenti ma' dak osservat f'pazjenti b'majeloma multipla bid-differenzi prinċipali deskritti hawn taħt. Reazzjonijiet avversi addizzjonali għall-mediċina li kienu identifikati u assoċjati mal-użu tat-terapija kombinata (BzmbR-CAP) kienu infezzjoni bl-epatite B (< 1%) u iskemija mijokardijaka (1.3%). L-inċidenzi simili ta' dawn il-każijiet fiż-żewġ partijiet tal-istudju dwar it-trattament, indikaw li dawn ir-reazzjonijiet avversi għall-mediċina ma jistgħux ikunu attribwiti biss għal borteomib. Differenzi ta' rilevanza li setgħu jigu nnutati fil-popolazzjoni ta' pazjenti b'MCL meta mqabbla ma' pazjenti fl-istudji dwar majeloma multipla kienu inċidenza ta' ≥ 5% oġġla fir-reazzjonijiet ematoloġiċi avversi (newtopenija, tromboċitopenija, lewkopenija, anemija, limfopenija), newropatija periferali tas-sensi, pressjoni għolja, deni, pulmonite, stomatite u disturbi fix-xagħar.

Ir-reazzjonijiet avversi għall-mediċina identifikati bħala dawk b'inċidenza ta' ≥ 1%, b'inċidenza tixxieba jew b'inċidenza oġġla fil-parti tal-istudju dwar BzmbR-CAP u li tal-anqas kien hemm il-possibbiltà jew probabbiltà li dawn kienu kkawżati mill-komponenti tal-parti tal-istudju dwar BzmbR-CAP, huma elenkati fit-Tabella 8 hawn taħt. Inkluzi wkoll huma reazzjonijiet avversi għall-mediċina identifikati fil-parti tal-istudju dwar BzmbR-CAP li kienu meqjusa mill-investigaturi li tal-anqas kien hemm il-possibbiltà jew probabbiltà li dawn kienu kkawżati minn borteomib abbażi ta' dejta storika fl-istudji ta' majeloma multipla.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taht skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi u l-grupp ta' frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bhalha: Komuni hafna ($\geq 1/10$); 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 hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma pprezentati skont is-serjeta tagħhom b'dawk l-aktar serji mniżżla l-ewwel. Tabella 8 giet iġġenerata bl-użu tal-Verżjoni 16 ta' MedDRA.

Tabella 8: Reazzjonijiet avversi f'pazienti b'Limfoma tač-Ċelluli Mantle ittrattati b'BzmbR-CAP fi prova klinika

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Inċidenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni hafna	Pulmonite*
	Komuni	Sepsi (inkluż xokk settiku)*, Herpes zoster (inkluż mifruż u tal-ghajn), Infezzjoni bil-virus tal-herpes*, Infezzjonijiet bil-batterji*, Infezzjoni fil-passaġġ tan-naħa ta' fuq/ta' taht tan-nifs*, Infezzjoni bil-fungu*, Herpes simplex*
	Mhux komuni	Epatite B, Infezzjoni*, Bronkopnewmonja
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni hafna	Tromboċitopenija*, Newtrogenija bid-deni, Newtrogenija*, Lewkopenija*, Anemija*, Limfopenija*
	Mhux komuni	Panċitopenija*
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni	Sensittività eċċessiva*
	Mhux komuni	Reazzjoni anafilattika
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni hafna	Tnaqqis fl-aptit
	Komuni	Ipokalemija*, Livell mhux normali ta' glukożju fid-demem*, Iponatremija*, Dijabete mellitus*, Żamma ta' fluwidu
	Mhux komuni	Sindrome tal-lisi tat-tumur
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Disturbi u disturbi fl-irqad*
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna	Newropatija periferali tas-sensi, Disastesija*, Nevralġija*
	Komuni	Newropatiji*, Newropatija motorja*, Telf ta' koxjenza (inkluż sinkope), Enċefalopatija*, Newropatija sensomotorja periferali, Sturdament*, Tibdil fis-sens tat-togħma*, Newropatija awtonomika
	Mhux komuni	Żbilanċ fis-sistema awtonomika nervuża
Disturbi fl-ghajnejn	Komuni	Vista mhux normali*
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Komuni	Disakużi (inkluż tinnitus)*
	Mhux komuni	Vertigini*, Indeboliment fis-smiġħ (sa anki 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

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Inċidenza	Reazzjoni avversa
		ortostatika
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni	Dispnea*, Sogħla*, Sulluzzu
	Mhux komuni	Sindrome ta' għeja respiratorja akuta, Emboliżmu fil-pulmun, Pnewmonite, Pressjoni għolja fil-pulmun, Edema fil-pulmun (inkluż akuta)
Disturbi gastrointestinali	Komuni ħafna	Sintomi ta' nawsja u rimettar*, Dijarea*, Stomatite*, Stitikezza
	Komuni	Emorraġija gastrointestinali (inkluż mill-mukuża)*, Nefha fl-addome, Dispepsija, Uġiġħ orofaringali*, Gastrite*, Ulċeri fil-ħalq*, Skumdità fl-addome, Disfaġġa, Infjammazzjoni gastrointestinali*, Uġiġħ fl-addome (inkluż uġiġħ gastrointestinali u tal-milsa)*, Disturb orali*
	Mhux komuni	Kolite (inkluż clostridium difficile)*
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Tossicità fil-fwied (inkluż disturb fil-fwied)
	Mhux komuni	Insuffiċjenza tal-fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ħafna	Disturb fix-xagħar*
	Komuni	Prurite*, Dermatite*, Raxx*
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni	Spazmi fil-muskoli*, Uġiġħ muskoluskelettriku*, Uġiġħ fl-idejn jew is-saqajn
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka	Komuni	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina*
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Deni*, Għeja, Astenija
	Komuni	Edema (inkluż periferali), Tkexkix ta' bard, Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni*, Telqa tal-gisem mingħajr sinjali ta' mard*
Investigazzjonijiet	Komuni	Iperbilirubinemija*, Analizi tal-proteini li 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

Attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-Herpes zoster

Majeloma multipla

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

Limfoma taċ-ċelluli mantle

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

Attivazzjoni mill-ġdid u infezzjoni bil-Virus tal-Epatite B (HBV - Hepatitis B Virus)

Limfoma taċ-ċelluli mantle

Infezzjoni b'HBV b'riżultati fatali seħħet f'0.8% (n=2) tal-pazjenti fil-grupp li ma kienx ittrattat b'bortezomib (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, u prednisone; R-CHOP) u

f'0.4% (n=1) tal-pazjenti li rċivew bortezomib flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (BzmbR-CAP). L-inċidenza totali ta' infezzjonijiet bl-epatite B kienet tixxiebah f'pazjenti ttrattati b'BzmbR-CAP jew b'R-CHOP (0.8% vs 1.2% rispettivament).

Newropatija periferali f'korsijiet kombinati

Majeloma multipla

Fil-provi li fihom bortezomib inghata b'hala trattament ta' induzzjoni f'kombinazzjoni ma' dexamethasone (studju IFM-2005-01), u dexamethasone-thalidomide (studju MMY-3010), l-inċidenza ta' newropatija periferali fil-korsijiet ta' trattament ikkombinat qed jiġu pprezentati fit-tabella t'hawn isfel:

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

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

VDDx=vincristine, doxorubicin, dexamethasone; BzmbDx=bortezomib, dexamethasone; TDx=thalidomide, dexamethasone
BzmbDx=bortezomib, thalidomide, dexamethasone; PN=peripheral neuropathy

Nota: Newropatija periferali kienet tinkludi t-termini ppreferuti: newropatija periferali, newropatija motoreja periferali, newropatija sensorjali periferali, u polineuropatija.

Limfoma taċ-ċelluli mantle

Fl-istudju LYM-3002 fejn bortezomib inghata flimkien ma' rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (R-CAP), l-inċidenza ta' newropatija periferali fil-korsijiet ta' għoti kombinat ta' medicini, hija pprezentata fit-tabella hawn taht:

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

	<u>BzmbR-CAP</u> (N=240)	<u>R-CHOP</u> (N=242)
Inċidenza ta' PN (%)		
PN Gradi kollha	30	29
PN Grad ≥ 2	18	9
PN Grad ≥ 3	8	4
Waqfien minhabba PN (%)	2	< 1

BzmbR-CAP=bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone; R-CHOP= rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, u prednisone; PN= newropatija periferali

Newropatija periferali kienet tinkludi t-termini ppreferuti: newropatija sensorjali periferali, newropatija periferali, newropatija motoreja periferali, u newropatija sensorimotoreja periferali.

Pazjenti anzjani b'MCL

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

Differenzi notevoli dwar il-profil ta' sigurtà ta' bortezomib meta jinghata taht il-ġilda kontra ta' meta ngħata ġol-vini b'hala sustanza wahedha

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

Sitta fil-mija ta' pazjenti kellhom reazzjoni avversa lokali għall-ġoti taħt il-ġilda, prinċipalment ħmura. Il-każijiet f'f' medjan ta' 6 ijiem, b'modifikazzjoni tad-doża li kienet meħtieġa f'xi pazjenti. Żewġ (1%) tal-pazjenti biss kellhom reazzjonijiet severi; każ wieħed ta' ħakk u ieħor ta' ħmura.

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

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Bortezomib huwa inibitur tal-proteasome. Huwa msawwar apposta biex jinibixxi l-attività li tixbah dik ta' chymotrypsin minn 26S proteasome f'ċelluli mammiferi. 26S proteasome hija proteina komposta kbira li tiddegrada proteini ubikwitinati. Il-passaġġ ta' proteasome ubikwitinat għandu

sehem essenzjali biex jirregola l-ipproċessar ta' proteini speċifiċi, u b'dan il-mod tinżamm l-omeostasi fiċ-ċelluli. L-inibizzjoni tal-26S proteasome iżżomm milli sseħħ din il-proteolisi u taffettwa l-kaskati ta' senjalazzjonijiet multipli fiċ-ċellula, li fl-aħħar mill-aħħar twassal għall-mewt taċ-ċellula tal-kanċer.

Bortezomib huwa selettiv ħafna għall-proteasome. F'konċentrazzjonijiet ta' 10 μ M, bortezomib ma jinibixxi l-ebda wieħed minn varjetà wiesgħa ta' riċetturi u proteasi ttestjati u huwa iktar minn 1,500 darba iktar selettiv għall-proteasome milli għall-enzima preferibbli li jkun imiss. Il-kinetika tal-inibizzjoni tal-proteasome ġiet evalwata *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 taffettwa ċ-ċelluli tal-kanċer b'diversi modi, inkluż, imma mhux limitat, għall-bdil tal-proteini regolatorji, li jikkontrollaw iċ-ċiklu tal-progressjoni taċ-ċellula u l-attivazzjoni tal-fattur nukleari kappa B (NF-kB). L-inibizzjoni tal-proteasome twassal għall-waqfien taċ-ċiklu taċ-ċellula u għall-apoptosi. NF-kB huwa fattur ta' traskrizzjoni li l-attivazzjoni tiegħu hemm bżonnha għal ħafna aspetti tal-ġenesi tat-tumur, inkluż l-iżvilupp u l-ġhajxien taċ-ċellula, l-aŋġjoġenesi, 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 proapoptiċi 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-differenzjal u l-attività tal-osteoblasts u jimpedixxi l-funzjoni tal-osteoklasts. Dawn l-effetti ġew osservati f'pazjenti b'majeloma multipla li għandhom marda osteolitika avvanzata u li huma ttrattati b'bortezomib.

Effikaċja klinika f'majeloma multipla li qatt ma kienu ttrattati qabel

Studju internazzjonali kliniku prospettiv ta' Fazi III li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (1:1), open-label, (MMY-3002-VISTA) ta' 682 pazjent kien magħmul biex jiġi ddeterminat jekk bortezomib (1.3 mg/m² injettat ġol-vini) 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 ttrattati qabel. It-trattament ingħata għal massimu ta' 9 ċikli (bejn wieħed u iehor 54 ġimgha) u twaqqaf qabel fejn kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. L-età medjana tal-pazjenti fl-istudju kienet ta' 71 sena, 50% kienu rġiel, 88% kienu Kawkasi u l-medjan tal-punteġġ tal-istat ta' prestazzjoni ta' Karnofsky għall-pazjenti kien ta' 80. Il-pazjenti kellhom IgG/IgA/majeloma ta' katina ħafifa f'istanzi ta' 63%/25%/8%, emoglobina medjana ta' 105 g/l, u għadd medjan ta' plejtlits ta' $221.5 \times 10^9/l$. Proporzjonijiet simili ta' pazjenti kellhom tneħħija ta' kreatinina ta' ≤ 30 ml/min (3% f'kull parti tal-istudju).

Fil-ħin tal-analiżi interim speċifikata minn qabel, il-punt aħħari primarju, iż-żmien għall-progressjoni, intlaħaq u l-pazjenti fil-parti tal-istudju dwar M+P saritilhom offerta għat-trattament b'Bzmb+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 għal medjan ta' 60.1 xhur. Kien osservat benefiċċju ta' sopravivenza sinifikanti b'mod statistiku favur il-grupp ta' trattament Bzmb+M+P (HR=0.695; p=0.00043) minkejja terapiji sussegwenti li kienu jinkludu korsijiet ta' trattament ibbażati fuq bortezomib. Is-sopravivenza medjana fil-grupp ta' trattament Bzmb+M+P kienet 56.4 xhur meta mqabbla ma' 43.1 fil-grupp ta' trattament M+P. Riżultati tal-effikaċja huma ppreżentati f'Tabella 11:

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

Punt ahhari tal-effikaċja	Bzmb+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, 0.852)	
valur-p ^c	0.00043	
Rata ta' rispons popolazzjoni ^e n = 668	n=337	n=331
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
valur-p ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Tnaqqis tal-proteina M fis-serum popolazzjoni ^g n=667	n=336	n=331
>=90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Żmien għall-ewwel rispons f'CR + PR		
Medjan	1.4 xahar	4.2 xahar
Medjan^a ta' tul ta' żmien tar-rispons		
CR ^f	24.0 xahar	12.8 xahar
CR+PR ^f	19.9 xahar	13.1 xahar
Żmien għat-terapija 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: β_2 -microglobulin, 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: β_2 -microglobulin, 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 Komplet; PR = Rispons Parzjali. Kriterji EBMT

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

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

xahar: xhur

CI = Intervall ta' Kunfidenza (Confidence Interval)

Pazjenti eligibbli għal trapjanti ta' ċelluli staminali

Żewġ provi li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, multiċentrali ta' Fażi III, open-label (IFM-2005-01, MMY-3010) saru biex juru s-sigurtà u l-effikaċja ta' bortezomib f'kombinazzjonijiet doppji u tripli ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra, bħala terapija ta' induzzjoni qabel it-trapjant ta' ċelluli staminali f'pazjenti b'majeloma multipla li ma gietx ittrattata qabel.

Fl-istudju IFM-2005-01 bortezomib flimkien ma' dexamethasone [BzmbDx, n=240] ġie mqabbel ma' vincristine-doxorubicin-dexamethasone [VDDx, n=242]. Pazjenti fil-grupp ta' BzmbDx irċivew 4 ċikli ta' 21 jum, kull wiehed minnhom jikkonsisti minn bortezomib (1.3 mg/m^2 mogħti ġol-vini darbtejn kuljum f'jiem 1, 4, 8 u 11) u dexamethasone orali (40 mg/jum f'jiem 1 sa 4 u f'jiem 9 sa 12, f'Ċikli 1 u 2, u f'jiem 1 sa 4 f'Ċikli 3 u 4).

Trapjanti ta' ċelluli staminali awtologi ġew riċevuti f'198 (82%) u 208 (87%) tal-pazjenti fil-gruppi ta' VDDx u BzmbDx, rispettivament; il-maġġoranza tal-pazjenti saritilhom proċedura waħda għal trapjant singolu. Id-demografika 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 ċitoġenetiċi ta' riskju għoli. It-tul medjan tat-trattament kien ta' 13-il ġimgħa għall-grupp ta' VDDx u 11-il ġimgħa għall-grupp ta' BzmbDx. L-ghadd medjan ta' ċikli li hađu ż-żewġ gruppi kien ta' 4 ċikli. Il-punt aħhari tal-effikaċja primarja tal-istudju kienet ir-rata ta' rispons (CR+nCR) ta' wara l-induzzjoni. Differenza statistikament sinifikanti fis-CR+nCR kienet osservata favur il-grupp ta' bortezomib kkombinat ma' dexamethasone. Punti aħharin tal-effikaċja sekondarji kienu jinkludu r-rati ta' rispons ta' wara t-trapjant. (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), is-Sopravivenza Mingħajr Progressjoni u s-Sopravivenza Globali. Ir-riżultati ewlenin tal-effikaċja huma ppreżentati f'Tabella 12.

Tabella 12: Riżultati tal-effikaċja minn studju IFM-2005-01

Punti aħharin	BzmbDx	VDDx	OR; 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 1.34 (0.87, 2.05); 0.179

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; Bzmb=bortezomib; BzmbDx=bortezomib, dexamethasone; VDDx=vincristine, doxorubicin, dexamethasone; VGPR=very good partial response-rispons parzjali tajjeb hafna; PR=partial response – rispons parzjali; OR=odds ratio – proporzjon ta' odds

* Primary endpoint – Punt aħhari primarju

^a OR għal rati ta' rispons ibbażati fuq stima ta' Mantel-Haenszel tal-odds ratio komuni għal tabelli stratifikati; valuri p skont

it-test ta' Cochran Mantel-Haenszel.

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

Nota: OR > 1 jindika vantaġġ għal terapija ta' induzzjoni li jkun fiha Bzmb.

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

Trapjant wiehed ta' ċelluli staminali awtologi ġie riċevut minn 105 (81%) u 78 (61%) pazjent fil-gruppi ta' BzmbTDx u TDx, rispettivament. Id-demografika tal-pazjenti u l-karatteristiċi tal-mard fil-linja bażi kienu simili bejn il-gruppi ta' trattament. Pazjenti fil-gruppi ta' trattament ta' BzmbTDx u TDx rispettivament kellhom età medjana ta' 57 sena kontra 56 sena, 99% kontra 98% tal-pazjenti kienu Kawkasi, u 58% kontra 54% kienu rġiel. Fil-grupp ta' BzmbTDx, 12% tal-pazjenti kienu ċitoġenetikament ikklassifikati bħala ta' riskju għoli meta mqabbla ma' 16% tal-pazjenti fil-grupp ta' TDx. It-tul ta' żmien medjan ta' trattament kien ta' 24.0 ġimgha 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 aħħarin tal-effikaċja primarja tal-istudju kienu r-rati ta' rispons ta' wara l-induzzjoni u wara t-trapjant (CR+nCR). Differenza statistikament sinifikanti f'CR+nCR kienet osservata favur il-grupp ta' bortezomib ikkombinat ma' dexamethasone u thalidomide. Punti aħħarin sekondarji tal-effikaċja kienu jinkludu Sopravivenza Mingħajr Progressjoni u Sopravivenza Globali. Riżultati ewlenin effikaċja huma ppreżentati f'Tabella 13.

Tabella 13: Riżultati tal-effikaċja minn studju MMY-3010

Punti aħħarin	BzmbTDx	TDx	OR; 95% CI; valur P ^a
MMY-3010	N=130 (popolazzjoni ITT)	N=127 (popolazzjoni ITT)	
<i>*RR (Wara l-induzzjoni)</i>			
CR+nCR	49.2 (40.4, 58.1)	17.3 (11.2, 25.0)	4.63 (2.61, 8.22); < 0.001 ^a
CR+nCR+PR% (95% CI)	84.6 (77.2, 90.3)	61.4 (52.4, 69.9)	3.46 (1.90, 6.27); < 0.001 ^a
<i>*RR (Wara t-trapjant)</i>			
CR+nCR	55.4 (46.4, 64.1)	34.6 (26.4, 43.6)	2.34 (1.42, 3.87); 0.001 ^a
CR+nCR+PR% (95% CI)	77.7 (69.6, 84.5)	56.7 (47.6, 65.5)	2.66 (1.55, 4.57); < 0.001 ^a

CI=confidence interval – intervall ta' kunfidenza; CR=complete response – rispons shih; nCR=near complete response – rispons kważi shih; ITT=intent to treat – mahsub għal trattament; RR=response rate - rata ta' rispons;

Bzmb=bortezomib; BzmbTDx=bortezomib, thalidomide, dexamethasone; TDx=thalidomide, dexamethasone; PR=partial response – rispons parzjali;

OR=odds ratio – proporzjon ta' odds;

* Primary endpoint – Punt aħħari primarju

^a OR għal rati ta' rispons ibbażati 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 ta' induzzjoni li jkun fiha Bzmb.

Effikaċja klinika f'majeloma multipla li rkadiet jew refrattorja

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

Fl-istudju ta' Fażi III, it-trattament b'bortezomib wassal għal żmien itwal b'mod sinifikanti għall-progressjoni, titwil sinifikanti ta' sopravivenza, u rata oġġla b'mod sinifikanti ta' rispons, meta mqabbel mat-trattament b'dexamethasone (ara Tabella 14), fil-pazjenti kollha kif ukoll f'pazjenti li kienu hađu linja waħda minn qabel ta' terapija. Minhabba analiżi interim maħsuba minn qabel, il-parti tal-istudju dwar dexamethasone twaqqfet wara r-rakkomandazzjoni tal-kumitat li kien qed jimmonitorja d-dejta, u l-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod każwali biex jieħdu dexamethasone, imbagħad ġew offruti bortezomib, irrispettivament mill-istat tal-marda. Minhabba din il-bidla bikrija fit-trattament, it-tul medju tal-follow-up għall-pazjenti li kienu għadhom haġġin kien ta' 8.3 xhur. Kemm fil-pazjenti li fl-aħħar terapija ta' qabel tagħhom kienu refrattarji u kemm dawk li ma kinux, is-sopravivenza globali kienet itwal b'mod sinifikanti fil-parti tal-istudju dwar bortezomib.

Mis-669 pazjent li daħlu għal dan l-istudju, 245 (37%) kellhom 65 sena jew iktar. Il-parametri tar-rispons kif ukoll it-TTP baqgħu aħjar b'mod sinifikanti għal bortezomib irrispettivament mill-eżatt. Irrispettivament mill-livelli ta' mikroglobulina β_2 fil-linja bażi, il-parametri kollha tal-effikaċja (żmien ta' progressjoni, sopravivenza globali, kif ukoll rata ta' rispons) tjebru b'mod sinifikanti fil-parti tal-istudju dwar bortezomib.

Fil-popolazzjoni refrattorja tal-istudju ta' Fażi II, ir-risponsi kienu determinat minn kumitat indipendenti ta' verifika u l-kriterji ta' rispons kienu dwak tal-Grupp Ewropew tat-Trapjant tal-Mudullun. Il-medjan ta' sopravivenza tal-pazjenti kollha rreġistrati kienet ta' 17-il xahar (medda < 1 sa 36+ xahar). Din is-sopravivenza kienet ikbar mill-medjan ta' sopravivenza ta' bejn 6 u 9 xhur antiċipat mill-investigaturi kliniċi konsulenti għal popolazzjoni simili ta' pazjenti. B'analizi multivariate, ir-rata ta' rispons kienet indipendenti mit-tip ta' majeloma, l-istat ta' prestazzjoni, stat tat-thassir tal-kromożomi 13, jew in-numru jew it-tip ta' terapija ta' qabel. Pazjenti li kienu hađu minn 2 sa 3 korsijiet terapewtiċi qabel kellhom rata ta' rispons ta' 32% (10/32) u pazjenti li rċievew iktar minn 7 korsijiet terapewtiċi qabel kellhom rata ta' rispons ta' 31% (21/67).

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

	Fażi III		Fażi III		Fażi III		Fażi II
	Il-pazjenti kollha		Linja waħda ta' terapija fil-passat		> 1 Linja waħda ta' terapija fil-passat		≥ 2 linji
Avvenimenti relatati maż-żmien	Bzmb n=333 ^a	Dex n=336 ^a	Bzmb n=132 ^a	Dex n=119 ^a	Bzmb n=200 ^a	Dex n=217 ^a	Bzmb n=202 ^a
TTP, 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 (%)	Bzmb n=315 ^c	Dex n=312 ^c	Bzmb n=128	Dex n=110	Bzmb n=187	Dex n=202	Bzmb n=193
CR	20 (6) ^b	2 (<1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
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	43	43	44	46	41	27	38*

	Fazi III		Fazi III		Fazi III		Fazi II
	Il-pazjenti kollha		Linja waħda ta' terapija fil-passat		> 1 Linja waħda ta' terapija fil-passat		≥ 2 linji
CR+PR (jiem)							

^a Popolazzjoni bl-Intenzjoni biex tittratta (ITT – Intent to Treat)

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

^c Il-popolazzjoni tar-rispons tinkludi pazjenti li kellhom mard li seta' jitkejjel mil-linja bażi u rċivew mill-inqas doża 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 saritx stima

TTP-Hin għal Progressjoni (Time to Progression)

CI = Intervall ta' Kunfidenza (Confidence Interval)

Bzmb=bortezomib; Dex=dexamethasone

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

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

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

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

Studju ta' Fazi III, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, mhux ta' inferjorità, open-label, qabbel l-effikaċja u s-sigurtà tal-għoti taħt il-ġilda ta' bortezomib kontra l-għoti ġol-vini. Dan l-istudju kien jinkludi 222 pazjent b'majeloma multipla li tirkadi/refrattorja, li ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 sabiex jirċievu 1.3 mg/ m² ta' bortezomib fi 8 ċikli jew bil-għoti taħt il-ġilda jew ġol-vini. Pazjenti li ma kisbux rispons ottimali (inqas mir-Rispons Komplet [CR]) għal terapija b'bortezomib waħdu wara 4 ċikli kienu permessi li jirċievu dexamethasone 20 mg kuljum fil-jum tal-għoti u fil-jum ta' wara l-għoti ta' bortezomib. Pazjenti b'newropatija periferali fil-linja bażi ta' Grad ≥ 2 jew b'għadd ta' plejtlits ta' < 50,000/μl kienu esklużi. Total ta' 218-il pazjent setgħu jiġu evalwati għal rispons.

Dan l-istudju ssodisfa l-għan ewlieni ta' nuqqas ta' inferjorità għar-rata ta' rispons (CR+PR) wara 4 ċikli ta' bortezomib waħdu kemm permezz tal-għoti taħt il-ġilda u ġol-vini, 42% fiż-żewġ gruppi. Barra minn hekk, punti aħħarin tal-effikaċja relatati ma' rispons sekondarju u maż-żmien sal-avveniment, urew riżultati konsistenti għall-għoti ta' taħt il-ġilda u ġol-vini. (Tabella 15).

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

	Parti tal-istudju dwar bortezomib ġol-vini n=73	Parti tal-istudju dwar bortezomib taħt il-ġilda n=145
Popolazzjoni ta' rispons li seta' jiġi evalwat		
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 maħsuba għat-trattament^b	n=74	n=148
TTP, xhur	9.4	10.4
(95% CI)	(7.6, 10.6)	(8.5, 11.7)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^c	0.839 (0.564, 1.249)	
valur-p ^d	0.38657	
Sopravivenza mingħajr progressjoni, xhur	8.0	10.2
(95% CI)	(6.7, 9.8)	(8.1, 10.8)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^c	0.824 (0.574, 1.183)	
valur-p ^d	0.295	
Sopravivenza globali ta' sena (%)^e	76.7	72.6
(95% CI)	(64.1, 85.4)	(63.1, 80.0)

a valur p huwa għall-ipotesi ta' noninferjorità li l-parti tal-istudju dwar l-ghoti taht il-gilda jżżomm għal tal-anqas 60% tar-rata ta' rispons fil- parti tal-istudju dwar gol-vini.

b 222 individwu ġew irreġistrati fl-istudju; 221 individwu kienu ttrattati b'bortezomib

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

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

e Żmien medjan ta' follow hu 11.8 xhur

Trattament kombinat b'bortezomib ma' pegylated liposomal doxorubicin (studju DOXIL-MMY-3001)
 Studju ta' Fazi III li fih il-partiċipanti b'mod każwali, fi gruppi paralleli, open-label, u multicentriku sar fuq 646 pazjent li qabbel is-sigurtà u l-effikaċja ta' bortezomib ma' pegylated liposomal doxorubicin kontra monoterapija b'bortezomib f'pazjenti b'majeloma multipla li kienu rċivew tal-anqas terapija waħda qabel u li ma' progressawx waqt li kienu qed jiehdu terapija bbażata fuq anthracycline. Il-punt aħħari tal-effikaċja primarja kien TTP filwaqt li l-punti aħħarin tal-effikaċja sekondarji kienu OS u ORR (CR+PR), bl-użu tal-kriterji tal-Grupp Ewropew dwar Trapjanti ta' Demm u Mudullun (EBMT-European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation). Analizi interim definita mill-protokoll (ibbażata fuq 249 każ ta' TTP) wassal għal tmiem bikri tal-istudju dwar l-effikaċja. Din l-analizi interim uriet tnaqqis fir-riskju ta' TTP ta' 45% (95% CI; 29-57%, $p < 0.0001$) għal pazjenti ttrattati b'terapija kombinata ta' bortezomib u pegylated liposomal doxorubicin. It-TTP medjan kien ta' 6.5 xhur għall-monoterapija b'bortezomib meta mqabbel ma' 9.3 xhur għall-pazjenti fuq terapija kkombinata ta' bortezomib flimkien ma' pegylated liposomal doxorubicin. Dawn ir-riżultati, għalkemm mhux maturi, kienu jikkostitwixxu l-analizi finali definita mill-protokoll.

L-analizi finali għal sopravivenza globali (overall survival, OS) li saret wara follow-up medjana ta' 8.6 snin ma wriet l-ebda differenza sinifikanti fl-OS bejn iż-żewġ partijiet tal-istudju dwar it-trattament. L-OS medjan kien ta' 30.8 xhur (95% CI; 25.2-36.5 xhur) għall-pazjenti b'monoterapija ta' bortezomib u 33.0 xhur (95% CI; 28.9-37.1 xhur) għall-pazjenti li qed jiehdu terapija kombinata ta' bortezomib flimkien ma' doxorubicin liposomal pegilat.

Trattament kombinat ta' borteomib ma' dexamethasone

Fin-nuqqas ta' paragun dirett bejn borteomib u borteomib f'kombinazzjoni ma' dexamethasone f'pazjenti b'majeloma multipla progressiva, saret analiżi statistika ta' tqabbil bejn pari sabiex isir paragun bejn riżultati mill-parti tal-istudju dwar parteċipanti li ma ntgħażlux b'mod każwali li kienu qed jirċievu ta' borteomib flimkien ma' dexamethasone (l-istudju open-label ta' Fażi II MMY-2045), ma' riżultati miksuba fil-parti tal-istudju dwar parteċipanti li kienu qed jirċievu monoterapija ta' borteomib minn studji differenti li fihom il-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali, ta' Fażi III (M34101-039 [APEX] u DOXIL MMY-3001) fl-istess indikazzjoni.

L-analiżi ta' tqabbil bejn pari huwa metodu statistiku li fiha l-pazjenti fil-grupp ta' trattament (eż. borteomib f'kombinazzjoni ma' dexamethasone) u pazjenti fil-grupp tal-paragun (eż. borteomib) isiru komparabbli fir-rigward ta' fatturi li jfixxlu lil dak li jkun billi individwi jiġu studjati f'parijiet individwali. Dan jimminimizza l-effetti osservati ta' fatturi li jfixxlu lil dak li jkun osservati meta ssir l-istima ta' effetti ta' trattament bl-użu ta' dejta minn parteċipanti li ma ntgħażlux b'mod każwali. Mija u seba' u għoxrin par imqabbli ta' pazjenti kienu identifikati. L-analiżi wriet titjib fl-ORR (CR+PR) (proporzjon tal-odds 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 b'orteomib.

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

L-istudju ta' Fażi II MMY-2036 (RETRIEVE) kien ta' grupp wiehed, open-label, sar biex jistabbilixxi l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattament mill-ġdid b'orteomib. Mija u tletin pazjent (≥ 18 sena) b'majeloma multipla, li qabel kellhom tal-anqas rispons parzjali f'kors ta' trattament li kien fih borteomib ġew ttrattati mill-ġdid mal-progressjoni. Tal-anqas 6 xhur wara t-terapija ta' qabel, borteomib inbeda fl-aħħar doża ttolerata ta' 1.3 mg/m^2 ($n=93$) jew $\leq 1.0 \text{ mg/m}^2$ ($n=37$) u mogħti f'jiem 1, 4, 8 u 11 kull 3 ġimgħat għal massimu ta' 8 ċikli jew bħala medicina waħidha jew f'kombinazzjoni b'dexamethasone b'mod konformi mal-istandard tat-trattament. Dexamethasone ingħata f'kombinazzjoni ma' borteomib lil 83 pazjent f'Ċiklu 1 bi 11-il pazjent addizzjonali jirċievu dexamethasone waqt il-kors ta' ċiklu ta' trattament b'orteomib.

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

Effikaċja klinika f'limfoma taċ-ċelluli mantle (MCL-mantle cell lymphoma) li qatt ma kienu ttrattati qabel

L-istudju LYM-3002 kien studju ta' Fażi III, open-label, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, li qabbel l-effikaċja u s-sigurtà tal-kombinazzjoni ta' borteomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, u prednisone (BzmbR-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 kienu ttrattati qabel. Il-pazjenti fil-parti tal-istudju dwar trattament b'BzmbR-CAP irċievu borteomib (1.3 mg/m^2 ; f'jiem 1, 4, 8, 11, perjodu ta' waqfien jiem 12-21), rituximab 375 mg/m^2 ġol-vina f'jum 1; cyclophosphamide 750 mg/m^2 ġol-vina f'jum 1; doxorubicin 50 mg/m^2 ġol-vina f'jum 1; u prednisone 100 mg/m^2 mill-ħalq minn jum 1 sa jum 5 taċ-ċiklu ta' trattament ta' 21 jum b'orteomib. Għall-pazjenti li l-ewwel rispons tagħhom ġie ddokumentat f'ċiklu 6, ingħataw żewġ ċikli addizzjonali ta' trattament.

Il-punt aħħari tal-effikaċja primarja kien sopravivenza hielsa mill-progressjoni abbażi ta' stima tal-Kumitat ta' Reviżjoni Indipendenti (IRC - *Independent Review Committee*). Punti finali sekondarji kienu jinkludu, iż-żmien għall-progressjoni (TTP- *time to progression*), iż-żmien għat-terapija 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*), is-sopravivenza globali (OS - *overall survival*) u t-tul ta' żmien tar-rispons.

Il-karatteristiċi demografiċi u fil-linja bażi tal-marda kienu b'mod ġenerali bbilanċjati tajjeb bejn iż-żewġ partijiet tal-istudju dwar it-trattament: il-medjan tal-età tal-pazjenti kienet 66 sena, 74% kienu

rġiel, 66% kienu Kawkasi u 32% Asjatiċi, 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 puntegg ta' Indiċi Internazzjonali ta' Pronjosi (IPI - *International Prognostic Index*) ta' ≥ 3 , u 76% kellhom marda fi Stadju IV. It-tul ta' żmien tat-trattament (medjan=17-il ġimgha) u t-tul ta' żmien ta' follow-up (medjan=40 xahar) kienu komparabbli fiż-żewġ partijiet tal-istudju dwar it-trattament. Il-pazjenti rċivew medjan ta' 6 ċikli fiż-żewġ partijiet tal-istudju dwar ta' trattament b'14% tal-individwi fil-grupp ta' BzmbR-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' BzmbR-CAP u 82% fil-grupp ta' R-CHOP. Riżultati tal-effikaċja huma ppreżentati f'Tabella 16:

Tabella 16: Riżultati tal-effikaċja mill-istudju LYM-3002

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

^a Abbażi ta' Valutazzjoni mill-Kumitat ta' Revizjoni 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 BzmbR-CAP.

^c Abbażi tal-Istimi Kaplan-Meier tal-limitu tal-prodott.

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

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

^f Jinkludi is-CR + CRu kollha, mill-IRC, mill-mudullun tal-ghadam u LDH.

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

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

CR=Rispons Shih (Complete Response); CRu=Rispons shih mhux ikkonfermat (Complete Response unconfirmed); PR=Rispons Parzjali (Partial Response); CI=Intervall ta' Kunfidenza (Confidence Interval), HR=Proporzjon ta' Periklu (Hazard Ratio); OR= Proporzjon ta' Probabbiltà (Odds Ratio); ITT= Intenzjoni li Tittratta (Intent to Treat)

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

Pazjenti li qabel kienu ttrattati għal Amilojdozi (AL) b'katina hafifa

Sar studju *open label* li fih il-parteciċipanti ma ntgħażlux b'mod każwali, ta' Fazi I/II, sabiex jiġu stabbiliti s-sigurtà u l-effikaċja ta' bortezomib f'pazjenti li qabel kienu ttrattati għal Amilojdozi (AL)

b'katina hafifa. Ma dehrux affarijiet godda li setghu iqanqlu xi thassib dwar is-sigurtà waqt l-istudju, u b'mod partikulari, borteomib ma aggravax il-ħsara fl-organi fil-mira (qalb, kliwi u fwied). F'analizi tal-effikaċja esploratorja, rata ta' rispons ta' 67.3% (li tinkludi rata CR ta' 28.6%) kif imkejla minn rispons ematoloġiku (proteina M), ġiet irrappurtata f'49 pazjent li setghu jiġu evalwati li kienu ttrattati bid-dożi massimi permessi ta' b'1.6 mg/m² fil-ġimgħa u 1.3 mg/m² darbtejn fil-ġimgħa. Għal dawn il-koorti tad-dożi, ir-rata ta' sopravivenza kkombinata f'sena kienet 88.1%.

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

Kien hemm 140 pazjent b'ALL jew LL imdaħħla fl-istudju u ivvalutati għal sigurtà; il-medjan tal-età kien 10 snin (firxa 1 sa 26). Ma kien osservat l-ebda thassib ġdid dwar sigurtà meta borteomib żdied mal-iskeda ewlenija ta' kimoterapija pedjatrika standard għal ALL ta' qabel iċ-ċelluli B.

Irreazzjonijiet avversi li ġejjin (Grad ≥ 3) kienu osservati b'incidenza oghla bl-iskeda ta' trattament li kien fiha borteomib meta mqabbla ma' studju storiku ta' kontroll fejn l-iskeda ewlenija ingħatat waħedha: fi Blokk 1 newropatija tas-sensi periferali (3% versus 0%); ilju (2.1% versus 0%); ipoksja (8% versus 2%). Ma kienet disponibbli l-ebda informazzjoni dwar konsegwenzi possibbli jew rati ta' fejqan ta' newropatija periferali f'dan l-istudju. Incidenzi oghla ġew ukoll innutati għal infezzjonijiet b'newtropenija bi Grad ≥ 3 (24% versus 19% fi Blokk 1 u 22% versus 11% fi Blokk 2), żieda fl-ALT (17% versus 8% fi Blokk 2), ipokalimja (18% versus 6% fi Blokk 1 u 21% versus 12% fi Blokk 2) u iponatrimja (12% versus 5% fi Blokk 1 u 4% versus 0 fi Blokk 2).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara li ngħataw dozi f'daqqa ġol-vini ta' 1.0 mg/m² u 1.3 mg/m² lil 11-il pazjent b'majeloma multipla u b'valuri ta' tneħħija tal-kreatinina ikbar minn 50 ml/min, il-medja ta' konċentrazzjonijiet massimi ta' borteomib fil-plażma wara l-ewwel doża kienu ta' 57 u 112 ng/ml, rispettivament. Fid-dożi ta' wara, il-medja ta' konċentrazzjonijiet massimi osservati 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 injezzjoni bolus ġol-vini taħt il-ġilda b'doża ta' 1.3 mg/m² lill-pazjenti b'majeloma multipla (n=14 fil-grupp ta' ġol-vini, 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-vini. Is-C_{max} wara l-ghoti ta' taħt il-ġilda (20.4 ng/ml) kien aktar baxx minn ta' ġol-vini (223 ng/ml). Il-proporzjon

geometriku medju tal- 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 mifru minn 1,659 l sa 3,294 l wara li ngħatat doża waħda jew doża ripetuta ġol-vini 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 plazma tal-bniedem. Il-porzjon ta' borteomib marbut mal-proteini tal-plazma ma kienx jiddependi mill-konċentrazzjoni.

Bijotransformazzjoni

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

Eliminazzjoni

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

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

Meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied, indeboliment ħafif tal-fwied ma bidilx 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 sever tal-fwied. Doża tal-bidu aktar baxxa hija rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied, u daww il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib (ara sezzjoni 4.2, Tabella 6).

Indeboliment tal-kliwi

Studju farmakokinetiku sar f'pazjenti bi gradi varji ta' indeboliment tal-kliwi li kienu kklassifikati skont il-valuri tat-tneħħija tal-kreatinina ($CrCL$) tagħhom fil-gruppi li ġejjin:

Normali ($CrCL \geq 60$ ml/min/1.73 m², n=12), Ħafif ($CrCL=40-59$ ml/min/1.73 m², n=10), Moderat ($CrCL=20-39$ ml/min/1.73 m², n=9), u Sever ($CrCL < 20$ ml/min/1.73 m², n=3). Grupp ta' pazjenti fuq id-dijalisi li ngħataw id-doża wara d-dijalisi kienu wkoll inkluzi fl-istudju (n=8). Il-pazjenti ngħataw doži minn 0.7 sa 1.3 mg/m² ta' borteomib ġol-vini darbtejn fil-ġimgħa. L-esponiment ta' borteomib (AUC u C_{max} normalizzati għad-doża) kien komparabbli fost il-gruppi kollha (ara sezzjoni 4.2).

Età

Il-farmakokinetika ta' borteomib giet ikkaratterizzata wara għoti ta' injezzjoni f'daqqa ta' doži ta' 1.3 mg/m² darbtejn fil-ġimgħa fil-vina lil 104 pazjenti pedjatriċi (2-16-il sena) b'lewkimja limfoblastika akuta (ALL - *acute lymphoblastic leukemia*) jew lewkimja mijelojde akuta (AML - *acute myeloid leukemia*). Abbażi ta' analiżi ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni, it-tneħħija ta' borteomib żdiedet ma' żieda fl-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA - *body surface area*). It-tneħħija geometrika medja (%CV) kienet 7.79 (25%) l/siegħa/m², il-volum ta' distribuzzjoni fl-istat fiss kien

834 (39%) l/m², u l-half-life ta' eliminazzjoni kienet 100 (44%) siegħa. Wara li wiehed jikkoreġi għall-effett tal-BSA, demografiċi oħra bħall-età, il-piż tal-ġisem u s-sess ma kellhomx effetti sinifikanti b'mod kliniku fuq it-tneħħija ta' bortezumib. It-tneħħija ta' bortezumib bil-BSA normalizzat f'pazjenti pedjatriċi kienet tixbah lil dik osservata fl-adulti.

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

Bortezumib wera potenzjal ġenotossiku. Bortezumib kien pożittiv għall-attività klastogenika (aberrazzjonijiet fl-istruttura tal-kromożomi) fl-analiżi *in vitro* għal aberrazzjonijiet kromosomali bl-użu ta' ċelluli tal-ovarju tal-ħamster Ĉiniż (CHO) anki b'koncentrazzjonijiet baxxi ta' 3.125 µg/ml, li kienet l-iċen konċentrazzjoni li kienet evalwata. Bortezumib ma kienx pożittiv meta kien ittestjat *in vitro* għal bidliet ġenetiċi (assagġ ta' Ames) u *in vivo* f'eżami mikronukleju fil-ġrieden.

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

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

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

Studji dwar is-sigurtà farmakoloġika kardjovaskulari fix-'xadini u klieb juru li dożi għal ġol-vini li huma bejn wiehed u ieħor minn 2 sa 3 darbiet id-doża klinika trakkomandata fuq baži ta' mg/m² huma marbuta ma' židiet fit-taħbit tal-qalb, tnaqqis fil-kapaċità ta' kontrazzjoni, ipotensjoni u mewt. Fil-klieb, it-tnaqqis fil-kapaċità kardijaka tal-kontrazzjoni u ipotensjoni, irrisponda għal intervent akut b'sustanzi inotropiċi pożittivi jew pressor.

Barra minn hekk, fi studji fuq il-klieb, ġiet osservata žieda żgħira fl-intervall tal-QT ikkorreġut.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E421), nitrogen

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

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' 25°C maħżuna fil-kunjett originali u/jew go siringa. Il-ħin ta' ħażna totali għall-prodott mediċinali rikostitwit m'għandux jaqbeż 8 sigħat qabel ma jingħata.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

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

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

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

Kunjett tal-ħġieġ ta' 10 ml ta' Tip 1, tubulari u bla kulur, b'tapp tal-lastku griż tal-bromobutyl, issiġillat b'siġill flip off tal-aluminju ta' lewn aħdar ċar, li fih 3.5 mg ta' borteomib. Il-kunjett qiegħed go pakkett trasparenti li jikkonsisti fi trej b'għatu. Kull pakkett fih kunjett wieħed. Il-kunjetti jingħataw b'protezzjoni tal-plastik (kisja) jew mingħajrha.

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

Prekawzjonijiet ġenerali

Borteomib hu sustanza ċitotossika. Għalhekk, għandhu jkun hemm kawtela waqt l-immaniġġjar u l-preparazzjoni ta' Borteomib SUN. Huwa rakkomandat l-użu ta' ingwanti u hwejjeġ protettivi biex tipprevjeni kuntatt mal-ġilda.

It-teknika asettika trid tiġi osservata b'mod strett waqt l-immaniġġjar ta' Borteomib SUN billi ma fihx preservanti.

Kien hemm każijiet fatali ta' għoti bi żvista ta' borteomib got-teka. Borteomib SUN huwa disponibbli wkoll għal għoti gol-vini jew għal għoti taħt il-ġidla. Borteomib SUN m'għandux jingħata got-teka.

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni

Borteomib SUN irid jiġi rikostitwit minn professjonist fil-qasam mediku.

Injezzjoni gol-vini

Kull kunjett ta' 10 ml ta' Borteomib SUN irid ikun rikostitwit b'attenzjoni bi 3.5 ml ta' soluzzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride għall-injezzjoni, billi tintuża siringa tad-daqs xieraq, mingħajr ma jitneħħa t-tapp tal-kunjett. It-trab lajofilizzat jinħall kollu f'inqas minn 2 minuti. Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' soluzzjoni jkun fih 1 mg ta' borteomib. Is-soluzzjoni hija trasparenti u bla kulur, b'pH finali ta' bejn 4 u 7.

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

Injezzjoni taħt il-ġilda

Kull kunjett ta' 10 ml ta' Borteomib SUN irid ikun rikostitwit bi 1.4 ml ta' soluzzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' sodium chloride għall-injezzjoni, billi tintuża siringa tad-daqs xieraq, mingħajr ma jitneħħa t-tapp tal-kunjett. It-trab lajofilizzat jinħall kollu f'inqas minn 2 minuti. Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' soluzzjoni jkun fih 2.5 mg borteomib. Is-soluzzjoni hija trasparenti u bla kulur, b'pH finali ta' bejn 4 u 7. Is-soluzzjoni rikostitwita trid tiġi eżaminata viżwalment għal xi frak jew għal bidla fil-

kulur qabel ma tinghata. Jekk ikun hemm bdil fil-kulur jew xi frak, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintrema.

Rimi

Bortezomib SUN 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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
L-Olanda

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

EU/1/16/1102/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Lulju, 2016
Data tal-aħħar tiġdid: 22 ta' Ġunju, 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>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET
RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-
PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH HOOFFDORP
L-OLANDA

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U LUŻU

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 GHATTQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati 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-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

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

Bortezomib SUN 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Bortezomib

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

Kunnett wiehed fih 3.5 mg ta' bortezomib (bħala mannitol boronic ester).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjent: 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.

Għal użu ta' darba biss.

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

Jista' jkun fatali jekk jinghata minn rotot ohra.

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

ĊITOTOSSIKU. Istruzzjonijiet speċjali dwar l-immaniġġar

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Żomm il-kunjett fil-kartuna 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 kif jitolbu l-liġijiet lokali.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
L-Olanda

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

EU/1/16/1102/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

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

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

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

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

ĊITOTOSSIKU

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Bortezomib SUN 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni bortezomib

Aqra l-fuljett ta' taghrif kollu bir-reqqa qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

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

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Bortezomib SUN u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Bortezomib SUN
3. Kif għandek tuża Bortezomib SUN
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahžen Bortezomib SUN
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Bortezomib SUN u għalxiex jintuża

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

Bortezomib SUN jintuża għat-trattament ta':

- **majeloma multipla** (kanċer tal-mudullun) f'pazjenti li diġà għalqu t-18-il sena:
 - wahdu jew flimkien mal-medicini pegylated liposomal doxorubicin jew dexamethasone, għal pazjenti li l-marda tagħhom tkun qed tihrax (progressiva) wara li jkun rċievew mill-anqas trattament iehor qabel u li għalihom trapjant b'ċelluli staminali tad-demem ma kienx irnexxa fihom jew mhuwiex tajjeb għalihom.
 - flimkien mal-medicini melphalan u prednisone, għal pazjenti li l-marda tagħhom qatt ma giet ittrattata qabel u li mhumiex adattati għal doża għolja ta' kimoterapija ma' trapjant ta' ċelluli staminali tad-demem.
 - flimkien mal-medicini oħra dexamethasone jew dexamethasone flimkien ma' thalidomide għal pazjenti li l-marda tagħhom ma kinitx ittrattata qabel u qabel ma jirċievu doża għolja ta' kimoterapija ma' trapjant b'ċelluli staminali tad-demem (trattament ta' induzzjoni).
- **limfoma taċ-ċelluli mantle** (tip ta' kanċer li jaffettwa l-glandoli limfatiċi) f'pazjenti li għandhom 18-il sena u aktar b'kombinazzjoni mal-medicini rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone, għall-pazjenti li l-marda tagħhom qatt ma kienet ittrattata qabel u li trapjant taċ-ċelluli staminali tad-demem ma jkunx tajjeb għalihom.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Bortezomib SUN

Tużax Bortezomib SUN

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

- numru baxx ta' ċelluli ħomor jew bojod fid-demmm
- problemi ta' emorragija u/jew numru baxx ta' plejtlits fid-demmm tiegħek
- dijarea, stitikezza, nawwsja jew rimettar
- jekk fil-passat kellek hażin, sturdamenti jew kont tħoss mejt
- problemi fil-kliewi
- problemi minn moderati sa severi tal-fwied
- kellek tmewwit, tmemnim jew uġiġh f'idejk jew saqajk (newropatija) fil-passat
- problemi b'qalbek jew bil-pressjoni tad-demmm
- qtugħ ta' nifs jew sogħla
- aċċessjonijiet
- ħruq ta' Sant Antnin (lokalizzat li jinkludi madwar l-ġhajnejn jew mifruż madwar il-ġisem)
- sintomi tas-sindrome tal-lisi tat-tumur bħal bughawwieġ muskolari, dgħufija muskolari, konfużjoni, telf jew disturbji viżivi u qtugħ ta' nifs
- telf ta' memorja, problemi biex taħseb, diffikultà biex timxi jew telf tal-vista. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni serja fil-moħħ u t-tabib tiegħek jista' jissuġġerixxi iktar testijiet u follow-up.

Inti se jkollok tiehu testijiet regolari tad-demmm qabel u waqt it-trattament tiegħek b'Bortezomib SUN, biex tiċċekkja b'mod regolari l-ġhadd ta' ċelluli fid-demmm tiegħek.

Jekk għandek limfoma taċ-ċelluli mantle u tingħata l-mediċina rituximab ma' Bortezomib SUN inti għandek tgħid lit-tabib tiegħek:

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

Għandek taqra l-fuljetti ta' tagħrif tal-prodotti mediċinali kollha li jridu jittiehdu ma' Bortezomib SUN għal tagħrif relatat ma' dawn il-mediċini qabel tibda t-trattament Bortezomib SUN. Meta jintuża thalidomide, attenzjoni partikulari hi meħtieġa għal meta jsiru t-testijiet tat-tqala u htigijiet ta' prevenzjoni (ara Tqala u treddiġh f'din is-sezzjoni).

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Bortezomib SUN

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

B'mod partikulari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża mediċini li fihom xi wahda minn dawn is-sustanzi attivi li ġejjin:

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

Tqala u treddiġh

M'għandekx tuża Bortezomib SUN jekk inti tqila, jekk ma jkunx meħtieġ b'mod ċar.

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

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

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

Thalidomide jikkawża difetti tat-twelid u mewt tal-fetu. Meta Bortezomib SUN jingħata flimkien ma' thalidomide, trid issegwi l-programm ta' prevenzjoni għal thalidomide (ara l-fuljett ta' tagħrif tal-prodotti għal thalidomide).

Sewqan u thaddim ta' magni

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

3. Kif għandek tuża Bortezomib SUN

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

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

Majeloma multipla progressiva

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

Tista' tingħata Bortezomib SUN ukoll flimkien mal-medicini pegylated liposomal doxorubicin jew dexamethasone.

- Meta Bortezomib SUN jingħata flimkien ma' pegylated liposomal doxorubicin, inti ser tirċievi Bortezomib SUN ġol-vini jew taħt il-ġilda bħala ċiklu ta' trattament ta' 21 jum. Pegylated liposomal doxorubicin 30 mg/m² jingħata f'jum 4 ta' ċiklu ta' trattament ta' 21 jum ta' Bortezomib SUN bħala infużjoni ġol-vini wara l-injezzjoni ta' Bortezomib SUN. Inti tista' tirċievi sa 8 ċikli (24 ġimgħa).
- Meta Bortezomib SUN jingħata flimkien ma' dexamethasone, inti ser tirċievi Bortezomib SUN ġol-vini jew taħt il-ġilda bħala ċiklu ta' trattament ta' 21 jum. Dexamethasone jingħata mill-halq f'doża ta' 20 mg f'jiem 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, u 12 ta' ċiklu ta' trattament ta' Bortezomib SUN ta' 21 jum. Inti tista' tirċievi sa 8 ċikli (24 ġimgħa).

Majeloma multipla mhux ittrattata minn qabel

Jekk inti qatt ma ġejt ittrattat/a għal majeloma multipla qabel, u **m'intix adattat** biex tirċievi trapjant b'ċelluli staminali tad-demmi, ser tirċievi Bortezomib SUN flimkien ma' żewġ medicini oħra: melphalan u prednisone.

F'dan il-każ, it-tul ta' żmien ta' ċiklu ta' trattament huwa ta' 42 jum (6 ġimgħat). Se tirċievi 9 ċikli (54 ġimgħa).

- F'cikli minn 1 sa 4, Bortezomib SUN jingħata darbtejn fil-ġimgħa f'jiem 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 u 32.
 - F'cikli minn 5 sa 9, Bortezomib SUN jingħata darba fil-ġimgħa f'jiem 1, 8, 22 u 29.
- Melphalan (9 mg/m²) u prednisone (60 mg/m²) jingħataw mill-ħalq f'jiem 1, 2, 3 u 4 tal-ewwel ġimgħa ta' kull ciklu.

Jekk qatt ma ġejt ittrattat fil-passat għal majeloma multipla, u **inti adattat** biex tirċievi trapjant b'ċelluli staminali tad-demem, inti ser tirċievi Bortezomib SUN ġol-vini jew taħt il-ġilda flimkien mal-mediċini dexamethasone, jew dexamethasone u thalidomide, bħala trattament ta' induzzjoni:

- Meta Bortezomib SUN jingħata flimkien ma' dexamethasone, inti ser tirċievi Bortezomib SUN ġol-vini jew taħt il-ġilda bħala ciklu ta' trattament ta' 21 jum. Dexamethasone 40 mg jingħata mill-ħalq f'jiem 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, u 11 taċ-ciklu ta' trattament ta' Bortezomib SUN ta' 21 jum. Se tirċievi 4 cikli (12-il ġimgħa).
- Meta Bortezomib SUN jingħata flimkien ma' thalidomide u dexamethasone, it-tul taċ-ciklu ta' trattament ikun ta' 28 jum (4 ġimgħat). Dexamethasone 40 mg jingħata mill-ħalq f'jiem 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, u 11 taċ-ciklu ta' trattament ta' Bortezomib SUN ta' 28 jum. Thalidomide jingħata mill-ħalq kuljum f'doża ta' 50 mg sa jum 14 tal-ewwel ciklu, u jekk ikun ittollerat, id-doża ta' thalidomide tiżdied għal 100 mg f'jiem 15-28 u tista' tiżdied aktar għal 200 mg kuljum mit-tieni ciklu 'l quddiem. Inti tista' tirċievi sa 6 cikli (24 ġimgħa).

Limfoma taċ-ċelluli mantle li qatt ma kienet ittrattat qabel

Jekk inti qatt ma ġejt ittrattat/a qabel għal limfoma taċ-ċelluli mantle, inti se tirċievi Bortezomib SUN minn ġol-vini jew taħt il-ġilda flimkien mal-mediċini rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone.

Bortezomib SUN jingħata minn ġol-vini jew taħt il-ġilda f'jiem 1, 4, 8 u 11, segwit minn 'perjodu ta' mistrieħ' mingħajr trattament. It-tul ta' żmien ta' ciklu ta' trattament huwa ta' 21 jum (3 ġimgħat). Inti tista' tirċievi sa 8 cikli (24 ġimgħa).

Il-prodotti mediċinali li ġejjin jingħataw f'jum 1 ta' kull wiehed miċ-ciklu ta' trattament ta' 21 jum ta' Bortezomib SUN bħala infużjonijiet ġol-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 f'jiem 1, 2, 3, 4 u 5 taċ-ciklu ta' trattament b'Bortezomib SUN.

Kif jingħata Bortezomib SUN

Din il-mediċina tista' tingħata ġol-vini jew taħt il-ġilda. Bortezomib SUN ser jingħata taħt is-supervizjoni ta' professjonist fil-qasam mediku li għandu esperjenza fl-użu ta' mediċini ċitotossiċi. It-trab ta' Bortezomib SUN għandu jinhall qabel ma jingħata. Dan se jsir minn professjonist fil-qasam mediku. 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-koxox jew fiż-zaqq.

Jekk tingħata Bortezomib SUN aktar milli suppost

Peress li din il-mediċina tingħata mit-tabib jew l-infermier tiegħek, mhux probabbli li ser tingħata żżejjed.

Fil-każ mhux probabbli ta' doża eċċessiva, it-tabib tiegħek ser jissorvelja l-effetti sekondarji.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnotta kwalunkwe sintomi minn dawn li ġejjin:

- bugħawwiegħ muskolari, dgħufija muskolari

- konfużjoni, telf jew disturbi viżwali, għama, puplesiji, uġiħ ta' ras
- nifsijiet qosra, nefha fis-saqajn jew bidliet bit-taħbit ta' qalb tiegħek, pressjoni tad-demm għolja, għeja, sturdament
- soġħla u diffikultajiet biex tieħu n-nifs jew tagħfis fis-sider.

It-trattament b' Bortezomib SUN jista' b' mod komuni ħafna 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 it-trattament tiegħek b' Bortezomib SUN, biex tiċċekkja b' mod regolari l-għadd ta' ċelluli fid-demm tiegħek. Inti jista' jkollok tnaqqis fl-għadd ta'

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

Majeloma multipla

Jekk inti tingħata Bortezomib SUN għat-trattament ta' majeloma multipla, l-effetti sekondarji li jista' jkollok huma elenkati hawn taħt:

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

- sensitività, xi parti minn ġismek titmewwet, tnemnim jew sensazzjoni ta' ħruq fil-ġilda, jew uġiħ fl-idejn jew fis-saqajn, minħabba ħsara fin-nervaturi
- 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 severa)
- dijarea; jekk jiġri hekk, importanti li tixrob iktar ilma mis-soltu. It-tabib tiegħek jista' jagħtik medicina oħra biex tikkontrolla d-dijarea
- għeja (thossok maħlub), dgħufija
- uġiħ fil-muskoli, uġiħ 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
- uġiħ ta' ras
- sensazzjoni ġenerali ta' mard, uġiħ, vertigo, thoss kollox idur bik jew thossok dgħajjed jew tintilef minn sensik
- tertir
- infezzjonijiet, li jinkludi pnemonja, infezzjonijiet fl-apparat tan-nifs, bronkite, infezzjonijiet fungali, soġħla bil-bili, mard qisu bħal influwenza
- ħruq ta' Sant Antnin (lokalizzat li jinkludi madwar l-għajnejn jew mifruż madwar il-ġisem)
- uġiħ fis-sider jew qtugħ ta' nifs meta tagħmel l-eżerċizzju
- tipi differenti ta' raxx
- ħakk fil-ġilda, ħafas fuq il-ġilda jew ġilda xotta
- fwawar fuq il-wiċċ jew kapillari żgħar mkissrin
- ħmura tal-ġilda
- diżidratazzjoni
- aċidu fl-istonku, tintefah bil-gass, tifwieq, gass, uġiħ fl-istonku, emorraġija fl-imsaren jew fl-istonku
- bidla fil-funzjoni tal-fwied
- ħalq jew xufftejn misluhin, ħalq xott, ulċeri fil-ħalq jew uġiħ fil-grizmejn
- telf tal-piż, nuqqas ta' aptit

- bughawwieg, spażmi fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, uġiġh fid-dirgħajn jew ir-riglejn
- vista mċajpra
- infezzjoni fis-saff ta' barra tal-ġhajnejn u l-wieċ ta' ġewwa tal-kappell tal-ġhajnejn (konguntivite)
- tinfarag
- diffikultà jew problemi biex torqod, ġharaq, 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 jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'100)

- insuffiċjenza tal-qalb, attakk ta' qalb, uġiġh fis-sider, skumdità fis-sider, żieda jew tnaqqis fir-rata ta' taħbit tal-qalb
- insuffiċjenza tal-kliwi
- infjammazzjoni ta' vina, emboli tad-demmi fil-vini u l-pulmun
- problemi fit-tagħqid tad-demmi
- ċirkolazzjoni insuffiċjenti
- infjammazzjoni fir-riti ta' madwar qalbek jew fluwidu madwar il-qalb tiegħek
- infezzjonijiet li jinkludu infezzjonijiet fl-apparat urinarju, influwenza, infezzjonijiet bil-virus tal-herpes, infezzjonijiet fil-widnejn u ċellulite
- ippurgar bid-demmi, jew emorraġija madwar ir-riti mukużi, eż., il-ħalq, vaġina
- disturbi ċerebrovaskulari
- paralisi, aċċessjonijiet, waqgħat, disturbi marbuta mal-moviment, sensazzjoni mhux normali, 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 ma jhallux lill-ġisem milli jiehu ossiġu biżżejjed. Xi whud minn dawn jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs, nifsijiet qosra, nifsijiet qosra mingħajr ma tkun għamilt eżerċizzju, nifsijiet li ma jkunx fondi, isiru diffiċli jew bil-waqfiet, tharħir sulluzzu, disturbi marbuta mad-diskors
- żieda jew tnaqqis fl-ammont tal-awrina li tipproduċi (minħabba ħsara fil-kliwi), twegġa' biex tagħmel l-awrina jew demmi/proteina fl-awrina, żamma ta' fluwidu
- livelli mibdula ta' koxjenza, konfużjoni, indeboliment tal-memorja jew telf ta' memorja
- sensittività eċċessiva
- telf tas-smiġh, nuqqas tas-smiġh jew żanżin fil-widnejn, skumdità fil-widnejn
- anormalitajiet ormonali li jistgħu jaffettwaw l-assorbiment tal-melħ u l-ilma
- glandola tat-tirojde attiva żżejjed
- inkapaċità li tiġi prodotta biżżejjed insulina jew reżistenza għal-livelli normali ta' insulina
- ġhajnejn irritati jew infjammati, ġhajnejn imdemmgħin wisq, uġiġh fl-ġhajnejn, ġhajnejn xotti, infezzjonijiet fl-ġhajnejn, boċċa fil-kappell tal-ġajn (keleżjon), kpiepel tal-ġhajnejn ħomor u minfuħa, tnixxija mill-ġhajnejn, vista mhux normali, emorraġija fl-ġajn
- il-glandoli tal-limfi jintefħu
- ebusija fil-ġogi jew il-muskoli, sensazzjoni ta' toqol, uġiġh fiż-żona tal-groin tiegħek
- telf ta' xagħar, u x-xagħar ma jkunx normali
- reazzjonijiet allergiċi
- ħmura jew uġiġh fis-sit tal-injezzjoni
- uġiġh fil-ħalq
- infezzjonijiet jew infjammazzjoni fil-ħalq, ulċeri fil-ħalq, esofagu, stonku jew l-imsaren, xi kultant assoċjat ma' wġiġh jew emorraġija, ċaqliq batut tal-imsaren (li jinkludi ostruzzjoni), skonfort addominali jew esofagali, diffikultà biex tibra', rimettar ta' demmi
- infezzjonijiet tal-ġilda
- infezzjonijiet batterjali u virali
- infezzjoni tas-snien
- infjammazzjoni tal-frixa, ostruzzjoni tal-passaġġ biljari
- uġiġh ġenitali, problemi biex ikollok erezzjoni
- żieda fil-piz

- għatx
- epatite
- disturbi marbuta mas-sit tal-injezzjoni jew mat-tagħmir tal-injezzjoni
- reazzjonijiet u disturbi tal-ġilda (li jistgħu jkunu severi u ta' periklu għal hajja), ulċeri tal-ġilda
- tbengil waqgħat u ġerħat
- infjammazzjoni jew emorraġija tal-vini/arterji tad-demmm li jistgħu jidhru bħal tikek żgħar
- ħomor jew vjola (ġeneralment fir-riglejn) sa dbabar kbar bħal ta' tbengil taħt il-ġilda jew it-tessut
- ċisti beninni
- kundizzjoni severa riversibbli tal-moħħ li tinkludi aċċessjonijiet, pressjoni tad-demmm għolja, uġiġħ ta' ras, għeja, konfużjoni, għama jew problemi oħra tal-vista.

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

- problemi marbuta mal-qalb li jinkludu attakk tal-qalb, angina
- infjammazzjoni serja fin-nervituri, li tista' tikkawża paralizi u diffikultà biex tiehu n-nifs (sindrom ta' Guillain-Barré)
- fwawar
- tibdil fil-kulur tal-vini
- infjammazzjoni fin-nerv tas-sinsla
- problemi b'widnejk, emorraġija f'widnejk
- attività mnaqqsa tal-glandola tat-tirojde
- sindrome ta' Budd-Chiari (is-sintomi kliniċi kkaġunati minn ostruzzjoni tal-vini tal-fwied)
- bidliet fi jew funzjoni tal-imsaren mhux normali
- emorraġija tal-moħħ
- sferija tal-ghajnejn u l-ġilda (suffeja)
- reazzjoni allergika serja (xokk anafilattiku) li s-sinjali tiegħu jistgħu jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs, uġiġħ fis-sider jew tagħfis fis-sidert, u/jew iħossok ħażin/stordut, ħakk sever tal-ġilda jew infafet fuq il-ġilda, nefħa tal-wiċċ, ix-xufftejn, l-ilsien u /jew il-ġriżmejn, li jistgħu jikkawżaw diffikultà biex tibla', kollass
- disturbi marbuta mas-sider
- tiċrit vaginali
- nefħa ġenitali
- ma tkunx kapaċi tittollera konsum tal-alkoħol
- il-ġisem jintreħa jew telf tal-massa tal-ġisem
- zieda fl-aptit
- fistula
- effużjoni tal-gog
- ċisti fir-rita tal-gogi (ċisti sinovjali)
- ksur
- il-fibri muskolari jikollassaw li jwassal għal kumplikazzjonijiet oħra
- nefħa fil-fwied, emorraġija mill-fwied
- kanċer tal-kliwi
- kundizzjoni tal-ġilda qisha psorjasi
- kanċer tal-ġilda
- sferija tal-ġilda
- zieda fl-ghadd ta' plejtlits jew ċelluli tal-plażma (tip ta' ċellula tad-demmm bajda) fid-demmm
- tagħqid ta' demmm fil-kanali żgħar tad-demmm (mikroanġjopatja trombotika)
- reazzjoni mhix normali għat-trasfużjonijiet tad-demmm
- nuqqas parzjali jew totali tal-vista
- tnaqqis fil-ħajra sesswali
- tbeżlieq/tliegħeb
- għajnejn imbuzziati
- sensitività għad-dawl
- nifs mghaġġel
- uġiġħ fir-rektum

- ġebel fil-marrara
- ftuq
- korrimenti
- dwiefer fragli jew dgħajfa
- depożiti anormali ta' proteina fl-organi vitali tiegħek
- koma
- ulċeri fl-imsaren
- insuffiċjenza f'diversi organi
- mewt.

Limfoma taċ-ċelluli mantle

Jekk inti tingħata Bortezomib SUN flimkien ma' mediċini oħra għat-trattament ta' limfoma taċ-ċelluli mantle l-effetti sekondarji li jista' jkollok huma elenkati hawn taht:

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

- pulmonite
- telf ta' aptit
- sensitività, xi parti minn ġismek titmewwet, tnemnim jew sensazzjoni ta' hruq fil-ġilda, jew uġiġh fl-idejn jew fis-saqajn, minhabba ħsara fin-nervaturi
- dardir u rimettar
- dijarea
- ulċeri fil-ħalq
- stitikezza
- uġiġh fil-muskoli, uġiġh fl-għadam
- telf ta' xagħar, u xagħar mhux normali
- gheja, thossok dgħajef
- deni.

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

- hruq ta' Sant'Antnin (lokalizzat inkluż madwar l-għajnejn jew mifruq madwar il-ġisem)
- infezzjonijiet bil-virus tal-herpes
- infezzjonijiet batteriċi u virali
- infezzjonijiet respiratorji, bronkite, sogħla bil-bili, mard jixbah l-influwenza
- infezzjonijiet fungali
- sensitività eċċessiva (reazzjoni allergika)
- inkapaċità li tiġi prodotta biżżejjed insulina jew reżistenza għal-livelli normali ta' insulina
- żamma tal-fluwidu
- diffikultà jew problemi bl-irqad
- telf mis-sensi
- livell mibdul ta' koxjenza, konfużjoni
- thossok stordut
- zieda fit-tahbit tal-qalb, pressjoni għolja, għaraq,
- vista mhux normali, vista mċajpra
- insuffiċjenza tal-qalb, attakk ta' qalb, uġiġh fis-sider, skumdità fis-sider
- pressjoni għolja jew baxxa
- pressjoni li tinzel f'daqqa wahda malli tqum bilwieqfa li tista' twassal għal ħass ħazin
- qtugħ ta' nifs meta tagħmel l-eżerċizzju
- sogħla
- sulluzzu
- żarżir fil-widnejn, skumdità fil-widnejn
- hruġ ta' demm minn imsarnek jew mill-istonku tiegħek
- hruq ta' stonku
- uġiġh fl-istonku, nefha fl-istonku
- diffikultà biex tibra'
- infezzjoni jew infjammazzjoni tal-istonku u l-imsaren

- ugiġh fl-istonku
- haq jew xufftejn misluhin, ugiġh fil-gerżuma
- bidla fil-funzjoni tal-fwied
- haqk fil-ġilda
- hmura fil-ġilda
- raxx
- spażmi fil-muskoli
- infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- ugiġh fid-dirġajn u r-riġlejn
- nefha fil-ġisem, li tinkludi l-ghajnejn u partijiet oħra tal-ġisem
- tertir
- hmura u wgiġh fis-sit tal-injezzjoni
- thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali
- telf ta' piż
- zieda fil-piż.

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

- epatite
- reazzjoni allergika severa (reazzjoni anafilattika) li s-sinjali tagħha jistgħu jinkludu tbatija bit-tehid tan-nifs, ugiġh fis-sider jew tagħfis fis-sider, u/jew thossok stordut/se jtik hass hażin, haqk sever fil-ġilda jew hotob fil-ġilda, nefha tal-wiċċ, tax-xufftejn tal-ilsien u/jew tal-gerżuma, li tista' tikkawża diffikultà biex tibla', kollass
- disturbi fiċ-ċaqliq, paralisi, movimenti involontarji tal-muskoli
- vertigo
- telf ta' smiġh, truxija
- disturbi li jaffettwaw il-pulmun tiegħek, li jevitaw lill-ġisem milli jiehu ossiġnu biżżejjed. Xi whud minn dawn jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs, nifsijiet qosra, nifsijiet qosra mingħajr ma tkun għamilt eżerċizzju, nifsijiet li ma jkunux fondi, isiru diffiċli jew bil-waqfiet, tharħir tagħqid ta' demm fil-pulmun tiegħek
- kulur safrani fl-ghajnejn u fil-ġilda (suffejra)
- boċċa fil-kappell tal-ghajn (keleżjon), kpiepel tal-ghajnejn homor u minfuħa.

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Bortezomib SUN

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

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

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

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

Bortezomib SUN għandu jintuża darba biss. Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Bortezomib SUN

- Is-sustanza attiva hi bortezomib. Kull kunjett fih 3.5 mg ta' bortezomib (bħala mannitol boronic ester).
- Is-sustanza l-ohra hija mannitol (E421).

Rikostituzzjoni biex jingħata ġol-vini:

Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ġol-vini jkun fiha 1 mg ta' bortezomib.

Rikostituzzjoni biex jingħata taħt il-ġilda:

Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni taħt il-ġilda jkun fiha 2.5 mg ta' bortezomib.

Kif jidher Bortezomib SUN u l-kontenut tal-pakkett

Bortezomib SUN 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni huwa kejk jew trab minn abjad sa abjad jagħti fil-ġriż.

Kull kartuna ta' Bortezomib SUN fiha kunjett tal-ħġieġ ċar ta' 10 ml, magħluq b'għatu tal-aluminju aħdar ċar, f'pakkett b'folji trasparenti. Il-kunjetti jingħataw b'protezzjoni tal-plastik (kisja) jew mingħajrha.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

L-Olanda

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

België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/

Danmark/Eesti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/Κύπρος/

Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/

Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/

Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/

Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/Ολλανδία/

Nīderlandē/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/

L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Paises Baixos/

Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna

Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./

+31 (0)23 568 5501

Deutschland

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

España

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

France

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

Italia

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

Polska

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

România

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

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

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

1. RIKOSTITUZZJONI GHALL-INJEZZJONI ĠOL-VINI

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

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

- 1.1 **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 SUN billi tuża siringa tad-daqs xieraq mingħajr ma tneħhi t-tapp tal-kunjett. It-trab lajofilizzat jinhall kollu f'inqas minn 2 minuti.

Il-konċentrazzjoni tas-soluzzjoni li tinkiseb se tkun ta' 1 mg/ml. Is-soluzzjoni se 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 xi bidla fil-kulur jew frak, is-soluzzjoni għandha tintrema. Kun ċert li d-doża korretta tkun qed tinghata għar-rotta **tal-ġhoti ġol-vini** (1 mg/ml).

- 1.3 Is-soluzzjoni rikostitwita ma fihiex preservanti u għandha tintuża eżatt wara l-preparazzjoni. Madankollu, intwera li l-prodott jibqa' kimikament u fizikament stabbli waqt l-użu għal 8 sigħat f'temperatura ta' 25°C sakemm ikun maħżun fil-kunjett oriġinali u/jew siringa. Il-ħin ta' hażna totali għall-prodott mediċinali rikostitwit m'għandux jaqbeż 8 sigħat qabel ma jinghata. 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 tipprotegi l-prodott mediċinali rikostitwit mid-dawl.

2. KIF JINGHATA

- Hekk kif jinhall, iġbed l-ammont ta' soluzzjoni rikostitwita li għandek bżonn skont id-doża kkalkulata fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tal-pazjent.
- Ikkonferma d-doża u l-konċentrazzjoni fis-siringa qabel ma tuża (iċċekkja li s-siringa hija mmarkata bħala ġhoti għal ġol-vini).
- Injetta s-soluzzjoni bħala injezzjoni bolus ta' bejn 3 u 5 sekondi minn go kateter periferali jew ċentrali ġol-vini.
- Aħsel il-kateter periferali jew ġol-vini b'soluzzjoni sterili, 9 mg/ml (0.9%) ta' sodium chloride.

Bortezomib SUN 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni QIEGHED BIEK JITTIEHED TAHT IL-ĠILDA JEW ĠOL-VINI BISS. M'għandux jinghata minn rotot ohra. L-ġhoti ġot-teka rriżulta f'mewt.

3. KIF JINTREMA

Il-kunjett għandu jintuża darba biss u li s-soluzzjoni li jibqa' għandha tintrema.

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

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

Huwa il-kunjett ta' 3.5 mg biss li għandu jintuża għall-għoti taħt il-ġilda, kif deskritt hawn taħt.

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

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

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

- 1.1 **Preparazzjoni tal-kunjett ta' 3.5 mg: b'attenzjoni žid 1.4 ml ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' soluzzjoni sterili ta' sodium chloride għall-injezzjoni fil-kunjett li fih it-trab Bortezomib SUN billi tuża siringa tad-daqs xieraq mingħajr ma tneħhi t-tapp tal-kunjett. It-trab lajofilizzat jinhall kollu f'inqas minn 2 minuti.**

Il-konċentrazzjoni tas-soluzzjoni li tinkiseb se tkun ta' 2.5 mg/ml. Is-soluzzjoni se 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-għoti, eżamina viżwalment is-soluzzjoni għal xi frak jew bidla fil-kulur. Jekk tosserva xi bidla fil-kulur jew frak, 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 Il-prodott rikostitwit ma fihx preservanti u għandu jintuża 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 jinghata. 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 jinhall, iġbed l-ammont ta' soluzzjoni rikostitwit li għandek bżonn skont id-doża kkalkulata fuq ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem tal-pazjent.
- Ikkonferma d-doża u l-konċentrazzjoni fis-siringa qabel ma tuża (aċċerta ruhek li s-siringa tkun immarkata bħala għoti għal taħt il-ġilda).
- Injetta s-soluzzjoni taħt il-ġilda f'angolu ta' 45-90°.
- Is-soluzzjoni rikostitwita tinghata taħt il-ġilda minn ġol-koxox (lemin jew xellug) jew iż-żaqq (lemin jew xellug).
- Is-siti tal-injezzjoni għandhom jinbidlu għal injezzjonijiet sussegwenti.
- Jekk reazzjonijiet fis-sit lokali tal-injezzjoni jseħhu wara injezzjoni taħt il-ġilda b'Bortezomib SUN, huwa rakkomandat li jew tinghata soluzzjoni għal taħt il-ġilda inqas konċentrata ta' Bortezomib SUN (1 mg/ml minflok ta' 2.5 mg/ml) jew inkella li taqleb għall-injezzjoni ġol-vini.

Bortezomib SUN 3.5 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni QIEGHED BIEK JITTIEHED TAHT IL-ĠILDA JEW ĠOL-VINI BISS. M'għandux jinghata minn rotot ohra. L-għoti ġot-teka rriżulta f'mewt.

3. KIF JINTREMA

Il-kunjett għandu jintuża darba biss u li s-soluzzjoni li jibqa' għandha tintrema.

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.