

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bortezomib MSN 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää bortetsomibin mannitoliboronihappoesteriä määrän, joka vastaa 3,5 mg bortetsomibia.

Käyttökuntoon saatettuna 1 ml ihon alle annettavaa injektioneustettä sisältää 2,5 mg bortetsomibia.

Käyttökuntoon saatettuna 1 ml laskimoon annettavaa injektioneustettä sisältää 1 mg bortetsomibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai melkein valkoinen kakku tai jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Bortezomib MSN monoterapiana tai yhdistettynä doksorubisiiniin pegyloidussa liposomaalisessa muodossa tai deksametasoniin on tarkoitettu etenevää multippelia myeloomaa sairastaville aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään yhtä hoitoa ja joille on jo tehty hematopieettinen kantasolusiirto tai joille se ei sovellu.

Bortezomib MSN yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa on tarkoitettu aikuispotilaille, jotka sairastavat aiemmin hoitamattomaa multippelia myeloomaa ja joille suuriannoksinen solunsalpaajahoito tuettuna hematopieettisella kantasolusiirrolla ei sovellu.

Bortezomib MSN yhdessä deksametasonin tai deksametasonin ja talidomidin kanssa on tarkoitettu induktiohoitoon aikuispotilaille, jotka sairastavat aiemmin hoitamattomaa multippelia myeloomaa ja joille suuriannoksinen solunsalpaajahoito tuettuna hematopieettisella kantasolusiirrolla soveltuu.

Bortezomib MSN yhdessä rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin kanssa on tarkoitettu aikuispotilaille, jotka sairastavat aiemmin hoitamattomaa manttelisolulymfoomaa ja joille hematopieettinen kantasolusiirto ei sovellu.

4.2 Annostus ja antotapa

Bortetsomibihoito on aloitettava syöpäpotilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa, mutta bortetsomibivalmisteen voi antaa terveydenhuollon ammattilainen, jolla on kokemusta solunsalpaajien käytöstä. Terveydenhuollon ammattilaisen on saatettava Bortezomib MSN käyttökuntoon (ks. kohta 6.6).

Annostus etenevän multipplelin myelooman hoidossa (potilaat, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa)

Monoterapia

Bortezomib MSN 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, annetaan injektiona laskimoon tai ihon alle suositeltuna annoksena 1,3 mg/m² kehon pinta-alaa kohden kahdesti viikossa kahden viikon ajan 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 4, 8 ja 11. Tämä yhteensä 3 viikon jakso on yksi hoitosykli. Potilaille suositellaan antamaan kaksi bortetsomibihoitosykliä täydellisen hoitovasteen varmistumisen jälkeen. Hoitoon vastaaville potilaille, jotka eivät saavuta täydellistä remissiota, suositellaan yhteensä 8 bortetsomibihoitosykliä. Peräkkäisten bortetsomibiannosten välillä tulee pitää vähintään 72 tunnin tauko.

Annoksen muuttaminen hoidon aikana ja monoterapiaa toistettaessa

Bortetsomibihoito tulee keskeyttää, jos ilmenee mikä tahansa 3. asteen ei-hematologinen tai 4. asteen hematologinen haittavaikutus lukuun ottamatta alla mainittua neuropatiaa, (ks. myös kohta 4.4). Haittavaikutusoireiden hävittyä voidaan bortetsomibihoito aloittaa uudelleen 25 % pienemmällä annoksella (1,3 mg/m² pienennetty tasolle 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² pienennetty tasolle 0,7 mg/m²). Jos haittavaikutus ei häviä tai toistuu pienintä annosta käytettäessä, tulee bortetsomibihoiton keskeyttämistä harkita, ellei hoidosta saatava hyöty ole selkeästi vaaroja suurempi.

Neuropaattinen kipu ja/tai perifeerinen neuropatia

Potilaita, joilla esiintyy bortetsomibihoitoon liittyvää neuropatiakipua ja/tai perifeeristä neuropatiaa, tulee hoitaa taulukossa 1 kuvatulla tavalla (ks. myös kohta 4.4). Potilaita, joilla on ennestään vaikea neuropatia, voidaan hoitaa bortetsomibilla vain huolellisen haitta/hyötyarvioinnin jälkeen.

Taulukko 1: Annostuksen muuttamista koskevat suositukset bortetsomibihoitoon liittyvässä neuropatiassa.*

Neuropatian vaikeusaste	Annostuksen muuttaminen
Aste 1 (oireeton, syvien jännerefleksien häviäminen tai parestesiat), ei kipua tai toimintakyvyn menetystä	Ei muutosta.
Aste 1 ja kipua, tai aste 2 (keskivaikeita oireita, rajoittavat IADL-toimintoja**)	Bortetsomibiannos pienennetään tasolle 1,0 mg/m ² tai Siirry bortetsomibihoito-ohjelmaan 1,3 mg/m ² kerran viikossa
Aste 2 ja kipua, tai aste 3 (vaikeita oireita, rajoittavat itsestä huolehtimiseen liittyviä ADL-toimintoja***)	Bortetsomibihoito keskeytetään, kunnes haittavaikutus on hävinnyt. Haittavaikutusten hävitessä bortetsomibihoito aloitetaan uudelleen ja annos pienennetään tasolle 0,7 mg/m ² kerran viikossa.
Aste 4 (henkeä uhkaavat seuraukset: kiireelliset toimenpiteet aiheellisia) ja/tai vaikea autonominen neuropatia	Bortetsomibihoito lopetetaan

* Perustuu annostuksen muutoksiin vaiheen II ja III multipplelin myelooman tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeiseen käyttökokemukseen. Asteikko perustuu NCI:n yleisiin toksisuuskriteereihin (NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0)

** IADL-toiminnot: viittaavat päivittäisiä toimintoja mutkikkaampiin toimintoihin, kuten ruoanlaittoon, ruoka- tai vaateostoksiin, puhelimen käyttöön, rahan käsittelyyn jne. (instrumental activities of daily life)

*** Itsestä huolehtimiseen liittyvät ADL-toiminnot: viittaavat päivittäin toistuviin toimintoihin, kuten peseytymiseen, pukeutumiseen ja riisuutumiseen, syömiseen, WC:ssä käyntiin, lääkkeiden ottamiseen ja liikuntakykyyn (activities of daily life).

Yhdistelmähoito yhdistettynä doksorubisiiniin pegyloidussa liposomaalisessa muodossa

Bortezomib MSN 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, annetaan injektiona laskimoon tai ihon alle suositeltuna annoksena 1,3 mg/m² kehon pinta-alaa kohden kahdesti viikossa kahden viikon ajan 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 4, 8 ja 11. Tämä yhteensä 3 viikon jakso on yksi hoitosykli. Peräkkäisten bortetsomibiannosten välin on oltava vähintään 72 tuntia.

Dokсорubisiinia pegyloidussa liposomaalisessa muodossa annetaan bortetsomibihoitosyklin päivänä 4 annetun Bortezomib MSN -injektion jälkeen annoksena 30 mg/m² 1 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon. Tätä yhdistelmähoitoa voidaan antaa enintään 8 hoitosykliä, jos potilaan tauti ei etene ja hän sietää hoidon. Jos potilas saa täydellisen vasteen, hoitoa voidaan jatkaa vielä enintään 2 hoitosykliä sen jälkeen, kun ensimmäinen osoitus täydellisestä vasteesta on saatu, vaikka tämä edellyttäisi useamman kuin 8 hoitosyklin antamista. Jos potilaan paraproteiinipitoisuudet pienenevät edelleen 8 hoitosyklin jälkeen, hoitoa voidaan myös tällöin jatkaa niin pitkään kuin potilas sietää hoidon ja vaste säilyy.

Ks. lisätietoja dokсорubisiinia pegyloidussa liposomaalisessa muodossa koskevasta valmisteyhteenvedosta.

Yhdistelmähoito deksametasonin kanssa

Bortezomib MSN 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, annetaan injektiona laskimoon tai ihon alle suositeltuna annoksena 1,3 mg/m² kehon pinta-alaa kohden kahdesti viikossa kahden viikon ajan 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 4, 8 ja 11. Tämä yhteensä 3 viikon jakso on yksi hoitosykli.

Peräkkäisten bortetsomibiannosten välin on oltava vähintään 72 tuntia.

Deksametasonia annetaan 20 mg suun kautta bortetsomibihoitosyklin päivinä 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ja 12.

Jos potilas saa vasteen tai tauti on vakaa tällä yhdistelmähoidolla annettujen 4 hoitosyklin jälkeen, hoitoa voidaan jatkaa samalla yhdistelmällä vielä enintään 4 hoitosyklin ajan.

Ks. lisätietoja deksametasonin valmisteyhteenvedosta.

Annosmuutokset etenevää multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden yhdistelmähoidossa

Yhdistelmähoidossa tehtävissä bortetsomibin annosmuutoksissa noudatetaan edellä annettuja ohjeita monoterapian annosmuutoksista.

Annostus aiemmin hoitamattomalla multippelia myeloomaa sairastaville potilaille, joille hematopoeettinen kantasolusiirto ei sovellu

Hoito melfalaanin ja prednisonin yhdistelmällä

Bortezomib MSN 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, annetaan injektiona laskimoon tai ihon alle yhdessä suun kautta otettavan melfalaanin ja prednisonin kanssa taulukon 2 mukaisesti. Hoitosykli on 6 viikon pituinen jakso. Hoitosyklien 1–4 aikana bortetsomibia annetaan kahdesti viikossa päivinä 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 ja 32. Hoitosyklien 5–9 aikana bortetsomibia annetaan kerran viikossa päivinä 1, 8, 22 ja 29. Peräkkäisten bortetsomibiannosten välin on oltava vähintään 72 tuntia. Melfalaani ja prednisoni annetaan suun kautta kunkin bortetsomibihoitosyklin ensimmäisellä viikolla päivinä 1, 2, 3 ja 4. Tätä yhdistelmähoitoa annetaan yhdeksän hoitosykliä.

Taulukko 2: Bortetsomibin annostussuosituksset yhdistelmähoidossa melfalaanin ja prednisonin kanssa

Bortetsomibi kahdesti viikossa (hoitosyklit 1–4)												
Viikko	1				2		3	4		5		6
B (1,3 mg/m ²)	Päivä	--	--	Päivä	Päivä	Päivä	Tauko	Päivä	Päivä	Päivä	Päivä	Tauko
	1			4	8	11		22	25	29	32	
M (9 mg/m ²)	Päivä	Päivä	Päivä	Päivä	--	--	Tauko	--	--	--	--	Tauko
P (60 mg/m ²)	1	2	3	4								
Bortetsomibi kerran viikossa (hoitosyklit 5–9)												

Viikko	1	2	3	4	5	6
B (1,3 mg/m ²)	Päivä -- -- -- 1	Päivä 8	Tauko	Päivä 22	Päivä 29	Tauko
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Päivä Päivä Päivä Päivä 1 2 3 4	--	Tauko	--	--	Tauko

B = bortetsomibi, M = melfalaani, P = prednisoni

Melfalaanilla ja prednisonilla toteutettavan yhdistelmähoidon annoksen muuttaminen hoidon aikana ja hoidon toistaminen

Ennen uuden hoitosyklin aloitusta:

- Trombosyttimäärän tulee olla $\geq 70 \times 10^9/l$ ja neutrofiilien absoluuttisen määrän (ANC) tulee olla $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Ei-hematologisten hättäväsäilytöiden tulee lieventyä vaikeusasteelle 1 tai lähtötilanteen tasolle.

Taulukko 3: Annostuksen muuttaminen seuraavien bortetsomibihoitosykliden aikana yhdistelmähoidossa melfalaanin ja prednisonin kanssa

Hättäväsäilytys	Annostuksen muuttaminen tai siirtäminen
<i>Hematologiset hättäväsäilytys hoitosyklin aikana</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Jos potilaalla havaitaan edellisen hoitosyklin aikana pitkittynyt 4. asteen neutropenia tai trombosytopenia, tai trombosytopenia, johon liittyy verenvuotoa 	Harkitaan melfalaaniannoksen pienentämistä 25 % :lla seuraavan hoitosyklin aikana.
<ul style="list-style-type: none"> • Jos trombosyttimäärä on $\leq 30 \times 10^9/l$ tai neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) on $\leq 0,75 \times 10^9/l$ Bortezomib MSN -valmisteen antopäivänä (muu kuin päivä 1) 	Bortetsomibihoito tulee keskeyttää.
<ul style="list-style-type: none"> • Jos useita bortetsomibiannoksia jätetään väliin yhden hoitosyklin aikana (≥ 3 annosta kahdesti viikossa annostelun aikana tai ≥ 2 annosta kerran viikossa annostelun aikana) 	Bortetsomibin annosta tulee pienentää yhdellä annostasolla (1,3 mg/m ² pienennetään tasolle 1,0 mg/m ² ; 1,0 mg/m ² pienennetään tasolle 0,7 mg/m ²)
<i>Ei-hematologisten hättäväsäilytöiden vaikeusaste ≥ 3</i>	Bortetsomibihoito tulee keskeyttää, kunnes hättäväsäilytöiden oireet ovat lieventyneet asteelle 1 tai lähtötilanteen tasolle. Tämän jälkeen bortetsomibihoito voidaan aloittaa uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella (1,3 mg/m ² pienennetty tasolle 1,0 mg/m ² ; 1,0 mg/m ² pienennetty tasolle 0,7 mg/m ²). Potilailla, joilla on bortetsomibihoitoon liittyvää neuroopaattista kipua ja/tai perifeeristä neuropatiaa, bortetsomibihoito keskeytetään tai annosta muutetaan taulukon 1 mukaisesti.

Lisätietoa melfalaanista ja prednisonista löytyy niiden valmisteyhteenvedoista.

Annostus aiemmin hoitamattomalla multipplialla myeloomaa sairastaville potilaille, joille hematopoieettinen kantasolusiirto soveltuu (induktiohoito)

Yhdistelmähoito deksametasonin kanssa

Bortezomib MSN 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, annetaan injektiona laskimoon tai ihon alle suositusannoksena 1,3 mg/m² kehon pinta-alan perusteella kahdesti viikossa kahden viikon ajan

21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 4, 8 ja 11. Tämä kolmen viikon pituinen jakso on yksi hoitosykli. Peräkkäisten bortetsomibiannosten välillä on pidettävä vähintään 72 tunnin tauko. Deksametasonia annetaan 40 mg suun kautta Bortezomib MSN -hoitosyklin päivinä 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 ja 11. Tätä yhdistelmähoitoa annetaan neljä hoitosykliä.

Yhdistelmähoito deksametasonin ja talidomidin kanssa

Bortezomib MSN 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, annetaan injektiona laskimoon tai ihon alle suositusannoksena 1,3 mg/m² kehon pinta-alan perusteella kahdesti viikossa kahden viikon ajan 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 4, 8 ja 11. Tämä neljän viikon pituinen jakso on yksi hoitosykli. Peräkkäisten bortetsomibiannosten välillä on pidettävä vähintään 72 tunnin tauko. Deksametasonia annetaan 40 mg suun kautta bortetsomibihoitosyklin päivinä 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 ja 11. Talidomidia annetaan 50 mg vuorokaudessa suun kautta päivinä 1–14, ja jos potilas tänä aikana sietää hoidon, annos suurennetaan 100 mg:aan päivinä 15–28, ja annos voidaan tämän jälkeen suurentaa edelleen hoitosyklistä 2 lähtien 200 mg:aan vuorokaudessa (ks. taulukko 4). Tätä yhdistelmähoitoa annetaan neljä hoitosykliä. Jos potilas saa vähintään osittaisen vasteen, hoitoa suositellaan antamaan vielä 2 hoitosykliä.

Taulukko 4: Annostus bortetsomibiyhdistelmähoidossa potilaille, joilla on aiemmin hoitamaton multipple myelooma ja joille hematopoieettinen kantasolusiirto soveltuu

B+Dx	Hoitosykli 1–4				
	Viikko	1	2	3	
	B (1,3 mg/m ²)	Päivät 1, 4	Päivät 8, 11	Hoitotauko	
Dx 40 mg	Päivät 1, 2, 3, 4	Päivät 8, 9, 10, 11	--		
B+Dx+T	Hoitosykli 1				
	Viikko	1	2	3	4
	B (1,3 mg/m ²)	Päivät 1, 4	Päivät 8, 11	Hoitotauko	Hoitotauko
	T 50 mg	Joka päivä	Joka päivä	--	--
	T 100 mg ^a	--	--	Joka päivä	Joka päivä
	Dx 40 mg	Päivät 1, 2, 3, 4	Päivät 8, 9, 10, 11	--	--
	Hoitosykli 2–4^b				
	B (1,3 mg/m ²)	Päivät 1, 4	Päivät 8, 11	Hoitotauko	Hoitotauko
	T 200 mg ^a	Joka päivä	Joka päivä	Joka päivä	Joka päivä
	Dx 40 mg	Päivät 1, 2, 3, 4	Päivät 8, 9, 10, 11	--	--

B = bortetsomibi; Dx = deksametasoni; T = talidomidi

^a Talidomidiannos suurennetaan 100 mg:aan hoitosyklin 1 viikosta 3 lähtien vain, jos potilas sietää annoksen 50 mg, ja 200 mg:aan hoitosyklistä 2 lähtien, jos potilas sietää annoksen 100 mg.

^b Jos potilas saa 4 hoitosyklin jälkeen vähintään osittaisen vasteen, enimmillään voidaan antaa 6 hoitosykliä.

Annostuksen muuttaminen potilaille, joille kantasolusiirto soveltuu

Bortetsomibiannostuksen muuttamisessa pitää noudattaa monoterapiaa koskevia ohjeita annosmuutoksista.

Lisäksi, jos bortetsomibia annetaan yhdistelmänä muiden solunsalpaajavalmisteiden kanssa ja potilaalle ilmaantuu toksisuutta, näiden muiden valmisteiden annoksen pienentämistä asianmukaisesti valmisteyhteenvedossa annettujen suositusten mukaisesti on harkittava.

Annostus potilaille, joilla on aiemmin hoitamaton manttelisolulyymfooma (MCL)

Yhdistelmähoito rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin kanssa (BR-CAP)

Bortezomib MSN 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, annetaan injektiona laskimoon tai ihon alle suositusannoksena 1,3 mg/m² kehon pinta-alan perusteella kahdesti viikossa kahden viikon ajan päivinä 1, 4, 8 ja 11. Tämän jälkeen pidetään 10 päivän hoitotauko päivinä 12–21. Tämä kolmen viikon pituinen jakso on yksi hoitosykli. Bortetsomibihoitoa suositellaan antamaan kuusi hoitosykliä, mutta jos potilaalla todetaan vaste vasta hoitosyklistä 6, voidaan antaa vielä kaksi bortetsomibihoitosykliä. Peräkkäisten bortetsomibiannosten välillä on pidettävä vähintään 72 tunnin tauko.

Jokaisen kolmen viikon bortetsomibihoitosyklin päivänä 1 annetaan seuraavia lääkevalmisteita infuusioina laskimoon: rituksimabia annoksena 375 mg/m², syklofosfamidia annoksena 750 mg/m² ja doksorubisiinia annoksena 50 mg/m².

Prednisonia annetaan suun kautta annoksina 100 mg/m² kunkin bortetsomibihoitosyklin päivinä 1, 2, 3, 4 ja 5.

Aiemmin hoitamaton manttelisolulymfoomaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen hoidon aikana

Ennen uuden hoitosyklin aloitusta:

- trombosyyttimäärän tulee olla $\geq 100 \times 10^9/l$ ja neutrofiilien absoluuttisen määrän (ANC) tulee olla $\geq 1,5 \times 10^9/l$.
- trombosyyttimäärän tulee olla $\geq 75 \times 10^9/l$, jos potilaalla on luuydininfilttraatio tai haiman sekvestraatio
- hemoglobiinipitoisuus $\geq 80 \text{ g/l}$
- ei-hematologisten hättäväsairauksien tulee lieventyä vaikeusasteelle 1 tai lähtötilanteen tasolle.

Bortetsomibihoito on keskeytettävä, jos potilaalle ilmaantuu jokin bortetsomibihoitoon liittyvä ≥ 3 . asteen ei-hematologinen hättäväsairaus (neuropatiaa lukuun ottamatta) tai ≥ 3 . asteen hematologinen hättäväsairaus (ks. myös kohta 4.4). Annosmuutokset, ks. taulukko 5.

Hematologisiin hättäväsairauksiin voidaan antaa granulosityyryhmiä stimuloivia kasvutekijöitä paikallisen hoitokäytännön mukaisesti. Estohoitoa granulosityyryhmiä stimuloivilla kasvutekijöillä pitää harkita, jos hoitosyklin antamista siirretään toistuvasti myöhempään ajankohtaan.

Trombosyyttisiirtoa pitää harkita trombosytopenian hoitoon, jos se on kliinisesti tarkoituksenmukaista.

Taulukko 5: Aiemmin hoitamaton manttelisolulymfoomaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen hoidon aikana

Hättäväsairaus	Annostuksen muuttaminen tai siirtäminen
<i>Hematologiset hättäväsairaukset</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3. asteen neutropenia, johon liittyy kuumetta, yli 7 päivää kestävä 4. asteen neutropenia, trombosyyttimäärä $< 10 \times 10^9/l$ 	<p>Bortetsomibihoito pitää keskeyttää enintään 2 viikoksi, kunnes potilaan ANC on $\geq 0,75 \times 10^9/l$ ja trombosyyttimäärä on $\geq 25 \times 10^9/l$.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jos hättäväsairaus ei häviä bortetsomibihoiton keskeyttämisen jälkeen edellä kuvatusti, bortetsomibihoito on lopetettava. • Jos hättäväsairaus häviää eli potilaan ANC on $\geq 0,75 \times 10^9/l$ ja trombosyyttimäärä on $\geq 25 \times 10^9/l$, bortetsomibihoito voidaan aloittaa uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella (1,3 mg/m² pienennetty tasolle 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² pienennetty tasolle 0,7 mg/m²).
<ul style="list-style-type: none"> • Jos trombosyyttimäärä on $< 25 \times 10^9/l$ tai ANC $< 0,75 \times 10^9/l$ bortetsomibin antopäivänä (muu kuin hoitosyklin päivä 1) 	Bortetsomibihoito pitää keskeyttää.
<i>Bortetsomibihoitoon liittyviksi katsottujen ei-hematologisten hättäväsairauksien vaikeusaste ≥ 3</i>	Bortetsomibihoito pitää keskeyttää, kunnes hättäväsairaukset ovat lieventyneet asteelle 2 tai lievemmäksi. Tämän jälkeen bortetsomibihoito voidaan aloittaa uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella (1,3 mg/m ² pienennetty tasolle 1,0 mg/m ² ; 1,0 mg/m ² pienennetty tasolle 0,7 mg/m ²). Potilailla, joilla on bortetsomibihoitoon

	liittyvää neuropaattista kipua ja/tai perifeeristä neuropatiaa, bortetsomibihoito keskeytetään ja/tai annosta muutetaan taulukon 1 mukaisesti.
--	--

Lisäksi jos potilaalle ilmaantuu haittavaikutuksia käytettäessä Bortezomib MSN -valmistetta yhdistelmänä muiden kemoterapeuttisten lääkevalmisteiden kanssa, näiden lääkevalmisteiden annoksen pienentämistä tarkoituksenmukaisesti pitää harkita kyseisen valmisteen valmisteyhteenvedossa annettujen suositusten mukaisesti.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen säätötarpeesta yli 65-vuotiaille multipeliiä myeloomaa tai manttelisolulymfoomaa sairastaville potilaille ei ole näyttöä.

Bortetsomibihoitoa iäkkäille, aiemmin hoitamaton multipeliiä myeloomaa sairastaville potilaille, joille suuriannoksinen solunsalpaajahoito tuettuna hematopoeettisella kantasolusiirrolla soveltuu, ei ole tutkittu. Tälle potilasryhmälle ei siksi voida antaa annossuosituksia.

Aiemmin hoitamaton manttelisolulymfoomaa sairastavilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa bortetsomibihoitoa saaneista potilaista 42,9 % oli 65–74-vuotiaita ja 10,4 % oli ≥ 75 -vuotiaita. Iältään ≥ 75 -vuotiaat potilaat sietivät sekä BR-CAP- että R-CHOP-hoidon huonommin (ks. kohta 4.8).

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa, vaan heidän hoitoonsa käytetään suositteluja annoksia. Keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden bortetsomibihoito on aloitettava pienemmällä annoksella $0,7 \text{ mg/m}^2$ injektiota kohti ensimmäisen hoitosyklin aikana, minkä jälkeen annoksen suurentamista tasolle $1,0 \text{ mg/m}^2$ tai pienentämistä tasolle $0,5 \text{ mg/m}^2$ voidaan harkita potilaan sietokyvyn mukaan (ks. taulukko 6 ja kohdat 4.4 ja 5.2).

Taulukko 6: Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden bortetsomibihoiton aloitusannoksen muutossuositukset

Maksan vajaatoiminnan vaikeusaste*	Bilirubiinipitoisuus	SGOT (ASAT) -tasot	Aloitusannoksen muutos
Lievä	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	Ei muutosta
	$> 1,0 \times - 1,5 \times \text{ULN}$	Kaikki	Ei muutosta
Keskivaikea	$> 1,5 \times - 3 \times \text{ULN}$	Kaikki	Pienennä bortetsomibiannos tasolle $0,7 \text{ mg/m}^2$ ensimmäisessä hoitosyklissä. Harkitse annoksen suurentamista tasolle $1,0 \text{ mg/m}^2$ tai annoksen pienentämistä edelleen tasolle $0,5 \text{ mg/m}^2$ seuraavien hoitosykliden aikana potilaan sietokyvyn mukaan.
Vaikea	$> 3 \times \text{ULN}$	Kaikki	

Lyhenteet: SGOT = seerumin transaminaasi, ASAT = aspartaattiaminotransferaasi, ULN = viitevälin yläraja (upper limit of the normal range)

* Perustuu maksan vajaatoiminnan vaikeusasteen NCI Organ Dysfunction Working Group -luokitukseen (lievä, keskivaikea, vaikea).

Munuaisten vajaatoiminta

Lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma [CrCL] > 20 ml/min/1,73 m²) ei vaikuta bortetsomibin farmakokinetiikkaan. Tämän vuoksi annosta ei tarvitse muuttaa näillä potilailla. Ei tiedetä vaikuttaako vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCL < 20 ml/min/1,73 m²) bortetsomibin farmakokinetiikkaan potilailla, jotka eivät saa dialyysihoitoa. Koska dialyysi saattaa alentaa bortetsomibin pitoisuuksia, Bortezomib MSN -valmiste annetaan dialyysihoidon jälkeen (ks. kohta 5.2).

Pediatriiset potilaat

Bortetsomibin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot kuvataan kohdassa 5.1, mutta annostusta koskevia suosituksia ei voida antaa.

Antotapa

Bortezomib MSN 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, on saatavana annettavaksi laskimoon tai ihon alle.

Bortezomib MSN -valmistetta ei saa antaa minkään muun antoreitin kautta. Intratekaalinen anto on johtanut potilaan kuolemaan.

Injektiona laskimoon

Käyttövalmiiksi saatettu Bortezomib MSN 3,5 mg liuos annetaan 3–5 sekunnin bolusinjektiona perifeeriseen laskimoon tai keskuslaskimokatetrin kautta, minkä jälkeen huuhtelu 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä. Peräkkäisten Bortezomib MSN -annosten välin on oltava vähintään 72 tuntia.

Injektiona ihon alle

Käyttövalmiiksi saatettu Bortezomib MSN 3,5 mg liuos annetaan (oikean tai vasemman) reiden tai vatsan (oikean tai vasemman puolen) ihon alle. Liuos injisoidaan ihon alle 45–90 asteen kulmassa. Peräkkäisten pistosten pistoskohtaa on vaihdeltava.

Jos ihon alle annetun Bortezomib MSN -injektion jälkeen ilmaantuu paikallinen pistoskohdan reaktio, ihon alle suositellaan antamaan laimeampaa Bortezomib MSN -liuosta (Bortezomib MSN 3,5 mg laimennetaan pitoisuuden 2,5 mg/ml sijasta pitoisuuteen 1 mg/ml) tai voidaan siirtyä injektiona laskimoon tapahtuvaan antoon.

Kun Bortezomib MSN annetaan yhdistelmänä muiden lääkevalmisteiden kanssa, ks. näiden muiden valmisteiden antoon liittyvät ohjeet kyseisen valmisteen valmisteyhteenvedosta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, boorille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Akuutti diffuusi keuhkoinfiltraatio tai perikardiaalinen sairaus.

Kun bortetsomibi annetaan yhdistelmänä muiden lääkevalmisteiden kanssa, ks. muut vasta-aiheet kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvedoista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos bortetsomibi annetaan yhdistelmänä muiden lääkevalmisteiden kanssa, näiden muiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoihin on tutustuttava ennen bortetsomibihoidon aloittamista. Talidomidin käytössä on kiinnitettävä erityistä huomiota raskaustestejä ja raskauden ehkäisyä koskeviin vaatimuksiin (ks. kohta 4.6).

Intratekaalinen anto

Bortetsomibivalmisteen tahaton anto intratekaalisesti on johtanut kuolemaan. Bortezomib MSN 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, on tarkoitettu annettavaksi laskimoon tai ihon alle. Bortetsomibia ei saa antaa intratekaalisesti.

Ruoansulatuskanavaan kohdistuvat haittavaikutukset

Ruoansulatuskanavaan kohdistuvat haittavaikutukset, kuten pahoinvointi, ripuli, oksentelu ja ummetus, ovat hyvin yleisiä bortetsomibihoidon aikana. Melko harvinaisina haittavaikutuksina on ilmoitettu ileustapauksia (ks. kohta 4.8), minkä vuoksi ummetuksesta kärsiviä potilaita tulee tarkkailla huolellisesti.

Hematologiset haittavaikutukset

Bortetsomibihoitoon liittyy hyvin yleisesti hematologisia haittavaikutuksia (trombosytopenia, neutropenia ja anemia). Yksi yleisimmistä hematologisista haittavaikutuksista tutkimuksissa, joissa oli mukana relapsoitunutta multippleliä myeloomaa sairastavia bortetsomibihoitoa saaneita potilaita sekä aiemmin hoitamattomia manttelisolulymfoomaa sairastavia bortetsomibihoitoa yhdistelmänä rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin kanssa (BR-CAP) saaneita potilaita, oli ohimenevä trombosytopenia. Trombosyyttimäärät olivat pienimmillään kunkin bortetsomibihoitosyklin päivänä 11 ja ne korjautuivat lähtötilanteeseen tyypillisesti seuraavaan hoitosykliin mennessä. Kumulatiivisesta trombosytopeniasta ei ollut näyttöä. Trombosyyttimäärän pienin arvo multipplelin myelooman hoitoon annettua monoterapiaa koskeneissa tutkimuksissa oli keskimäärin noin 40 % lähtötilanteen arvosta ja manttelisolulymfoomaa koskeneissa tutkimuksissa noin 50 % lähtötilanteen arvosta. Pitkälle edennyttä myeloomaa sairastavilla potilailla trombosytopenian vaikeusaste oli yhteydessä hoitoa edeltäneeseen trombosyyttimäärään: trombosyyttimäärän ollessa $< 75 \times 10^9/l$ lähtötilanteessa 21 potilaasta 90 prosentilla trombosyyttimäärä oli tutkimuksen aikana $\leq 25 \times 10^9/l$ ja 14 prosentilla se oli $< 10 \times 10^9/l$, sitä vastoin trombosyyttimäärän ollessa $> 75 \times 10^9/l$ lähtötilanteessa 309 potilaasta vain 14 prosentilla trombosyyttimäärä oli tutkimuksen aikana $\leq 25 \times 10^9/l$.

Trombosytopenian (≥ 3 . aste) ilmaantuvuus oli manttelisolulymfoomaa sairastavilla potilailla (tutkimus LYM-3002) bortetsomibihoitoryhmässä (BR-CAP) suurempi (56,7 % versus 5,8 %) verrattuna muuta kuin bortetsomibihoitoa saaneeseen ryhmään (rituksimabi, syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini ja prednisoni [R-CHOP]). Verenvuototapahtumien kaikkien vaikeusasteiden kokonaisilmaantuvuus oli kummassakin hoitoryhmässä samankaltainen (BR-CAP-ryhmässä 6,3 % ja R-CHOP-ryhmässä 5,0 %) samoin kuin 3. asteen ja vaikeampiasteisten verenvuototapahtumien ilmaantuvuus (BR-CAP: 4 potilasta [1,7 %]; R-CHOP: 3 potilasta [1,2 %]).

Trombosyyttisiirron sai BR-CAP-ryhmässä 22,5 % potilaista verrattuna 2,9 %:iin R-CHOP-ryhmän potilaista.

Bortetsomibihoidon yhteydessä on raportoitu maha-suolikanavan ja aivojensisäisiä verenvuotoja. Trombosyyttimäärää on siksi seurattava aina ennen jokaista bortetsomibiannosta. Bortetsomibihoito on keskeytettävä, jos trombosyyttimäärä on $< 25 \times 10^9/l$, samoin kuin annettaessa bortetsomibihoitoa yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa, jos trombosyyttimäärä on $\leq 30 \times 10^9/l$ (ks. kohta 4.2). Hoidosta mahdollisesti saatavaa hyötyä on punnittava huolellisesti riskien suhteen, erityisesti keskivaikean tai vaikean trombosytopenian ja verenvuodon riskitekijöiden yhteydessä.

Täydellinen verenkuva (TVK), erittelylaskenta ja trombosyyttiarvot mukaan lukien, tulee siis määrittää usein bortetsomibihoidon aikana. Trombosyyttisiirtoa pitää harkita, kun se on kliinisesti aiheellista (ks. kohta 4.2).

Manttelisolulymfoomaa sairastavilla potilailla havaittiin hoitosyklien välillä korjautuvaa ohimenevää neutropeniaa, mutta kumulatiivisesta neutropeniasta ei ollut näyttöä. Neutrofiilimäärät olivat pienimmillään kunkin bortetsomibihoitosyklin päivänä 11 ja ne korjautuivat lähtötasolle tyypillisesti seuraavaan hoitosykliin mennessä. Tutkimuksessa LYM-3002 annettiin kantasoluryhmiä stimuloivia

kasvutekijöitä 78 %:lle BR-CAP-ryhmän potilaista ja 61 %:lle R-CHOP-ryhmän potilaista. Koska potilaan neutropeniaan liittyy suurentunut infektioriski, potilasta pitää seurata infektion oireiden ja löydösten havaitsemiseksi ja ne on hoidettava viipymättä. Hematologisten haittavaikutusten hoitoon voidaan antaa granulosityyiryhmiä stimuloivia kasvutekijöitä paikallisen hoitokäytännön mukaisesti. Estohoitoa granulosityyiryhmiä stimuloivilla kasvutekijöillä pitää harkita, jos hoitosyklin antamista siirretään toistuvasti myöhempään ajankohtaan (ks. kohta 4.2).

Herpes zoster -viruksen aktivoituminen uudelleen

Bortetsomibihoitoa saaville potilaille suositellaan antiviraalisen estohoidon antamista. Vaiheen III tutkimuksessa, jossa mukana olleet potilaat sairastivat aiemmin hoitamattomaa multippelia myeloomaa, herpes zoster -viruksen uudelleenaktivoituminen oli kaikkiaan yleisempää bortetsomibin, melfalaanin ja prednisonin yhdistelmää (14 %) saaneilla potilailla verrattuna melfalaanin ja prednisonin yhdistelmää (4 %) saaneisiin potilaisiin.

Herpes zoster -infektion ilmaantuvuus oli manttelisolulymfoomaa sairastavilla potilailla (tutkimus LYM-3002) BR-CAP-ryhmässä 6,7 % ja R-CHOP-ryhmässä 1,2 % (ks. kohta 4.8).

Hepatiitti B -viruksen (HBV) uudelleenaktivoituminen ja HBV-infektio

Kun rituksimabia käytetään yhdistelmänä bortetsomibin kanssa, potilaalle on aina tehtävä ennen hoidon aloittamista HBV-seulonta, jos hänellä on HBV-infektion riski. B-hepatiitin kantajia ja potilaita, jotka ovat aiemmin sairastaneet B-hepatiittia, pitää seurata tarkoin rituksimabin ja bortetsomibivalmisteen yhdistelmähoidon aikana ja sen jälkeen aktiiviseen HBV-infektioon viittaavien kliinisten ja laboratoriolöydösten havaitsemiseksi. Antiviraalista estohoitoa pitää harkita. Ks. lisätietoja rituksimabin valmisteyhteenvedosta.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

Bortetsomibihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu hyvin harvinaisina tapauksina PML:ään ja kuolemaan johtaneita John Cunningham (JC) -virusinfektioita. Syy-yhteyttä ei tiedetä. Potilaat, joilla PML todettiin, olivat saaneet aiemmin tai saivat samaan aikaan immunosuppressiivista hoitoa. Useimmat PML-tapaukset todettiin 12 kuukauden kuluessa ensimmäisen potilaalle annetun bortetsomibiannoksen jälkeen. Potilasta on osana keskushermoston häiriöiden erotusdiagnoosia seurattava säännöllisin väliajoin, jotta voidaan havaita uudet tai pahenevat PML:ään viittaavat neurologiset oireet tai löydökset. Jos PML:ää epäillään, potilas on lähetettävä PML:ään erikoistuneen lääkärin tutkittavaksi ja asianmukaiset PML:n diagnostiset toimenpiteet on käynnistettävä. Jos PML todetaan, Bortezomib MSN -hoito on lopetettava.

Perifeerinen neuropatia

Bortetsomibihoitoon liittyy hyvin yleisesti perifeeristä neuropatiaa, joka on pääasiallisesti sensorista. Vaikeaa motorista neuropatiaa, johon on toisinaan liittynyt sensorista perifeeristä neuropatiaa, on kuitenkin ilmoitettu. Perifeerisen neuropatian esiintyvyys lisääntyy hoidon alkuvaiheessa ja sen on todettu olevan suurimmillaan 5. hoitosyklin aikana.

Suositus on, että potilaita seurataan huolella neuropatiaoireiden varalta (mm. kuumotus, hyperestesia, hypestesia, parestesia, epämiellyttävät tuntemukset, neuropaattinen kipu tai heikkous).

Vaiheen III tutkimuksessa, jossa verrattiin bortetsomibihoitoa laskimoon ja ihon alle, ≥ 2 . asteen perifeerisen neuropatian ilmaantuvuus oli 24 % ihon alle injektioita saaneessa ryhmässä ja 41 % laskimoon injektioita saaneessa ryhmässä ($p = 0,0124$). ≥ 3 . asteen perifeeristä neuropatiaa esiintyi 6 %:lla potilaista ihon alle injektioita saaneessa ryhmässä verrattuna 16 %:iin valmisteen laskimoon saaneessa ryhmässä ($p = 0,0264$). Perifeerisen neuropatian kaikkien asteiden ilmaantuvuus laskimoon annetun bortetsomibihoitoa yhteydessä oli vähäisempää aiemmissä laskimoon annettavalla bortetsomibivalmisteella tehdyissä tutkimuksissa kuin tutkimuksessa MMY-3021.

Potilaiden, joilla ilmenee perifeeristä neuropatiaa ensimmäistä kertaa tai joilla olemassa oleva perifeerinen neuropatia pahenee, tulisi käydä neurologisessa arvioissa, ja heidän bortetsomibiannostaan tai antoaikatauluun voidaan joutua muuttamaan (ks. kohta 4.2). Neuropatian hoidossa on käytetty oireenmukaista hoitoa ja muunlaisia hoitoja.

Kun bortetsomibihoitoa käytetään yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin tiedetään liittyvän neuropatiaa (esim. talidomidi), on hoidosta aiheutuvan neuropatian oireiden varhaista ja säännöllistä seuranta neurologisin tutkimuksin, asianmukaista annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista harkittava kyseisille potilaille.

Perifeerisen neuropatian lisäksi myös autonominen neuropatia voi aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten posturaalista hypotensiota ja vaikeaa ummetusta, johon liittyy ileus. Autonomisesta neuropatiasta ja sen osuudesta näiden haittavaikutusten syntyyn on vain niukasti tietoa.

Kouristuskohtaukset

Kouristuskohtauksia on ilmoitettu melko harvinaisina tapauksina potilailla, joilla ei aiemmin ole esiintynyt kouristuskohtauksia tai epilepsiaa. Erityistä huolellisuutta edellytetään hoidettaessa potilaita, joilla on kouristuskohtausten riskitekijöitä.

Hypotensio

Bortetsomibihoitoon liittyy yleisesti ortostaattista/posturaalista hypotensiota. Useimmiten nämä haittavaikutukset ovat luonteeltaan lieviä tai kohtalaisia ja ne esiintyvät läpi koko hoidon. Potilailla, joille ilmaantui bortetsomibihoiton (injektiona laskimoon) aikana ortostaattista hypotensiota, ei ollut esiintynyt ortostaattista hypotensiota ennen bortetsomibihoiton aloittamista. Useimmat potilaat tarvitsivat ortostaattisen hypotension hoitoa. Pienellä osalla ortostaattisesta hypotensiosta kärsivistä potilaista esiintyi pyörtymisiä. Ortostaattinen/posturaalinen hypotensio ei liittynyt välittömästi bortetsomibin bolusinjektioihin. Tämän tapahtuman mekanismia ei tunneta, vaikkakin osasyynä voi olla autonominen neuropatia. Autonominen neuropatia voi liittyä bortetsomibiin tai bortetsomibi voi pahentaa taustalla olevaa sairautta, kuten diabeettista tai amyloidoottista neuropatiaa. Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joille tunnetusti hypotensiiviset lääkkeet ovat aiemmin aiheuttaneet pyörtymisiä tai jotka kärsivät kuivumisesta toistuvan ripulin tai oksentelun seurauksena. Ortostaattisen/posturaalisen hypotension hoitoon voi kuulua verenpainelääkityksen muuttaminen, nesteytys tai mineralokortikoidien ja/tai sympatomimeettien antaminen. Potilaita tulee kehottaa hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heillä esiintyy huimausta, pyöräytystä tai pyörtymisiä.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

Bortetsomibihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää. Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä on harvinainen, usein korjautuva, nopeasti kehittyvä hermoston häiriö, jonka yhteydessä saattaa esiintyä kouristuskohtauksia, hypertensiota, päänsärkyä, letargiaa, sekavuutta, sokeutta ja muita näkö- ja hermostohäiriöitä. Diagnoosi varmistetaan aivokuvauksella, mieluiten magneettikuvauksella. Jos potilaalle kehittyy posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä, bortetsomibihoito on keskeytettävä.

Sydämen vajaatoiminta

Kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan kehittymistä tai pahenemista akuutisti ja/tai ensimmäistä kertaa ilmenevää sydämen vasemman kammion ejektiofraktion pienenemistä on ilmoitettu bortetsomibihoiton aikana. Nesteen kertyminen saattaa olla sydämen vajaatoiminnan oireille ja löydöksille altistava tekijä. Potilaita, joilla on sydänsairaus tai sen riskitekijöitä, tulee tarkkailla huolellisesti.

Elektrokardiografiatutkimus

Kliinisissä tutkimuksissa on esiintynyt yksittäisiä QT-ajan pitenemistapauksia, joiden syy-yhteyttä lääkitykseen ei kuitenkaan ole vahvistettu.

Keuhkosairaudet

Bortetsomibihoitoa saaneilla potilailla on harvinaisina tapauksina raportoitu tuntemattomasta syystä aiheutuneita äkillisiä diffuuseja infiltoivia keuhkosairauksia, kuten pneumoniitti, interstitiaalipneumonia, keuhkoinfiltraatio ja aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.8). Osa näistä tapahtumista on johtanut kuolemaan. Ennen hoidon aloittamista potilaalle suositellaan keuhkokuvaa. Lähtötilanteen keuhkokuvaa voidaan myös tarvita mahdollisten hoidon jälkeen ilmaantuvien muutosten vertailussa.

Jos potilaalla ilmenee uusia tai pahenevia keuhko-oireita (esim. yskä, hengenahdistus), diagnostinen arvio on tehtävä pikaisesti ja potilas on hoidettava asianmukaisesti. Hyötyjä ja haittoja tulee verrata ennen bortetsomibihoitoa jatkamista.

Kliinisessä tutkimuksessa kaksi potilasta (kahdesta tutkimuspotilaasta), jotka saivat relapsoituneen akuutin myelogeeneisen leukemian hoitoon suuria annoksia (2 g/m² vuorokaudessa) sytarabiinia jatkuvana infuusiona 24 tunnin ajan daunorubisiiniin ja bortetsomibihoitoon yhdistettynä, kuolivat akuuttiin hengitysvaikeusoireyhtymään hoito-ohjelman alkuvaiheessa, ja tutkimus keskeytettiin. Sen vuoksi tällaista hoitoa ei suositella samanaikaisesti suurina annoksina (2 g/m² vuorokaudessa) jatkuvana infuusiona 24 tunnin ajan annettavan sytarabiinin kanssa.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaiskomplikaatiot ovat multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla yleisiä. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita tulee seurata huolella (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Bortetsomibi metaboloituu maksaentsyymien välityksellä. Keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden altistus bortetsomibille on suurentunut, joten näiden potilasryhmien bortetsomibiannosta on pienennettävä ja toksisuutta on seurattava tarkoin (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Maksareaktiot

Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu maksan vajaatoiminnasta potilailla, jotka saivat bortetsomibihoitoa ja muita samanaikaisia lääkervalmisteita ja joilla oli vakavia perussairauksia. Muita ilmoitettuja maksareaktioita ovat maksaentsyymiarvojen kohoaminen, hyperbilirubinemia ja hepatiitti. Tällaiset muutokset saattavat korjautua bortetsomibihoitoa lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

Tuumorinhajoamisoireyhtymä

Koska bortetsomibi on sytotoksinen aine ja voi nopeasti tappaa pahanlaatuiset plasmasolut ja manttelisolulymfomasolut, tuumorinhajoamisoireyhtymästä aiheutuvia komplikaatioita voi esiintyä. Tuumorinhajoamisoireyhtymän riskiryhmään kuuluvat potilaat, joiden tuumorimassa on suuri ennen hoidon alkua. Näitä potilaita tulee tarkkailla huolellisesti ja asianmukaisista varotoimista tulee huolehtia.

Samanaikaisesti käytettävät valmisteet

Potilaita tulee seurata huolellisesti, kun bortetsomibia annetaan yhdessä voimakkaiden CYP3A4-estäjien kanssa. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos bortetsomibia annetaan yhdessä CYP3A4- ja CYP2C19-entsyymeihin sitoutuvien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Maksan normaali toimintakyky tulee varmistaa ja varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa oraalisia diabeteslääkkeitä käyttäviä potilaita (ks. kohta 4.5).

Mahdollisesti immunokompleksivälitteiset reaktiot

Mahdollisesti immunokompleksivälitteisiä reaktioita, kuten seerumitauteityyppejä reaktioita, moniniveltulehdusta, johon liittyy ihottumaa, sekä proliferatiivista munuaiskerästulehdusta on ilmoitettu melko harvinaisina tapauksina. Bortetsomibin käyttö tulee keskeyttää, jos ilmenee vakavia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, että bortetsomibi on heikko sytokromi P450 (CYP) - isoentsyymien 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4 estäjä. Koska CYP2D6 osallistuu bortetsomibin metaboliaan vain vähäisessä määrin (7 %), ei huonosti metaboloivan CYP2D6-fenotyypin oleteta vaikuttavan bortetsomibin kokonaispoistumiseen.

Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa arvioitiin voimakkaan CYP3A4-estäjän ketokonatsolin vaikutusta (injektiona laskimoon annettun) bortetsomibin farmakokinetiikkaan, 12 potilaan tietojen perusteella todettiin bortetsomibin AUC-arvon nousseen keskimäärin 35 % (CI90% [1,032–1,772]). Siksi potilaita tulee seurata huolellisesti, kun bortetsomibia annetaan yhdessä voimakkaiden CYP3A4-estäjien (esim. ketokonatsoli, ritonaviri) kanssa.

Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa arvioitiin voimakkaan CYP2C19-estäjän omepratsolin vaikutusta (injektiona laskimoon annettun) bortetsomibin farmakokinetiikkaan, 17 potilaan tietojen perusteella ei havaittu merkittävää vaikutusta bortetsomibin farmakokinetiikkaan.

Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa arvioitiin voimakkaan CYP3A4-induktorin rifampisiinin vaikutusta (injektiona laskimoon annettun) bortetsomibin farmakokinetiikkaan, kuuden potilaan tietojen perusteella todettiin bortetsomibin AUC-arvon pienenevän keskimäärin 45 %. Bortetsomibin ja voimakkaiden CYP3A4-induktorien (esim. rifampisiini, karbamatsapiini, fenytoiini, fenobarbitaali ja mäkikuisma) samanaikaista käyttöä ei siksi suositella, koska teho saattaa heikentyä.

Samassa lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa arvioitiin heikomman CYP3A4-induktorin deksametasonin vaikutusta (injektiona laskimoon annettun) bortetsomibin farmakokinetiikkaan, seitsemän potilaan tietojen perusteella bortetsomibin farmakokinetiikkaan ei kohdistunut merkittävää vaikutusta.

Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa arvioitiin melfalaani-prednisoni-yhdistelmän vaikutusta (injektiona laskimoon annettun) bortetsomibin farmakokinetiikkaan, 21 potilaan tietojen perusteella todettiin bortetsomibin keskimääräisen AUC-arvon nousseen 17 %. Tätä ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

Hypoglykemiaa ja hyperglykemiaa on kliinisissä tutkimuksissa raportoitu melko harvoin ja yleisesti diabetespotilailla, jotka saivat oraalisia diabeteslääkkeitä. Oraalisia diabeteslääkkeitä saavien potilaiden verensokeriarvoja tulee tarvittaessa seurata huolella bortetsomihoidon aikana ja diabeteslääkityksen annostelua voidaan joutua muuttamaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehille ja naisille

Sekä miespotilaiden että hedelmällisessä iässä olevien naispotilaiden on käytettävä tehokkaita ehkäisy menetelmiä hoidon aikana ja kolme kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Bortetsomibin käytöstä raskauden aikana ei ole kliinistä tietoa. Bortetsomibin teratogeenisiä vaikutuksia ei ole täysin selvitetty.

Ei-kliinisissä tutkimuksissa bortetsomibi ei vaikuttanut alkion- eikä sikiönkehitykseen rotalla eikä kaniinilla, kun käytettiin suurinta emon sietämää annosta. Bortetsomibin vaikutusta synnytykseen ja syntymänjälkeiseen kehitykseen selvittäviä eläintutkimuksia ei ole tehty (katso kohta 5.3).

Bortetsomibia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tila edellytä hoitoa bortetsomibilla. Jos bortetsomibia käytetään raskauden aikana tai raskaus alkaa tämän lääkevalmisteen käytön aikana, pitää potilaalle kertoa mahdollisesta sikiövaurioiden vaarasta.

Talidomidi on ihmiselle tunnetusti teratogeeninen vaikuttava aine, joka aiheuttaa vaikea-asteisia hengenvaarallisia epämuodostumia. Talidomidin käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana ja hedelmällisessä iässä olevien naisten hoitoon, elleivät kaikki talidomidia koskevat raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyty. Bortetsomibihoitoa yhdistelmänä talidomidin kanssa saavien potilaiden on noudatettava talidomidin raskaudenehkäisyohjelmaa. Ks. lisätietoja talidomidin valmisteyhteenvedosta.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö bortetsomibi ihmisen rintamaitoon. Koska rintaruokinnassa oleville imeväisille voi aiheutua vakavia haittavaikutuksia, imettäminen on lopetettava bortetsomibihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Bortetsomibilla ei ole tehty fertilitteettitutkimuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Bortetsomibi saattaa vaikuttaa kohtalaisesti ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Bortetsomibihoitoon voi liittyä hyvin yleisesti väsymystä, yleisesti huimausta, melko harvoin pyörtymistä sekä yleisesti ortostaattista/posturaalista hypotensiota ja näön hämärtymistä. Siksi potilaiden on noudatettava varovaisuutta ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita, ja potilaita pitää kehottaa olemaan ajamatta autoa tai käyttämättä koneita, jos heille ilmaantuu tällaisia oireita (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Bortetsomibihoidon aikana melko harvoin raportoituja vakavia haittavaikutuksia ovat sydämen vajaatoiminta, tuumorinhaljoamisoireyhtymä, kohonnut keuhkoverenpaine, posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä, akuutit diffuusit keuhkoinfiltraatit ja harvoin ilmaantuva autonominen neuropatia. Bortetsomibihoidon yhteydessä yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat pahoinvointi, ripuli, ummetus, oksentelu, väsymys, kuume, trombosytopenia, anemia, neutropenia, perifeerinen neuropatia (sensorinen mukaan lukien), päänsärky, parestesiat, heikentynyt ruokahalu, hengenahdistus, ihottuma, vyöruusu (*Herpes zoster*) ja lihassärky.

Haittavaikutustaulukko

Multippeli myelooma

Taulukossa 7 esitetyillä haittavaikutuksilla oli tutkijoiden arvion mukaan vähintään mahdollinen tai todennäköinen syy-yhteys bortetsomibiin. Nämä haittavaikutukset perustuvat 5 476 potilaan yhdistettyyn tietoaaineistoon. Näistä potilaista 3 996 sai bortetsomibiannoksia 1,3 mg/m². Nämä haittavaikutukset esitetään taulukossa 7. Bortetsomibia annettiin multippelin myelooman hoitoon yhteensä 3 974 potilaalle.

Haittavaikutukset on ryhmitelty alla elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden perusteella.

Esiintymistiheyden määritelmät ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Taulukko 7 on laadittu MedDRA-termistön version 14.1 mukaisesti.

Mukaan on otettu myös valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haitat, joita ei havaittu kliinisissä lääketutkimuksissa.

Taulukko 7: Bortetsomibihoitoa ainoana lääkkeenä tai yhdistelmänä saaneilla multipplia myeloomaa sairastaneilla potilailla esiintyneet haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Ilmaantuvuus	Haittavaikutus
Infektiot	Yleinen	<i>Herpes zoster</i> (hajapesäkkeinen tautimuoto sekä silmän infektio mukaan lukien), keuhkokuume*, <i>Herpes simplex</i> *, sieni-infektio*
	Melko harvinainen	Infektio*, bakteeri-infektiot*, virusinfektiot*, sepsis (septinen sokki mukaan lukien)*, bronkopneumonia, herpesvirusinfektio*, herpesksen aiheuttama meningoencefaliitti [#] , bakteremia (stafylokokkibakteremia mukaan lukien), näärännäppy, influenssa, selluliitti, antolaitteeseen liittyvä infektio, ihotulehdus*, korvatulehdus*, stafylokokki-infektio, hammastulehdus*
	Harvinainen	Meningiitti (bakteerimeningiitti mukaan lukien), Epstein–Barrvirusinfektio, genitaalierpes, tonsilliitti, mastoidiitti, virusinfektion jälkeinen väsymysoireyhtymä
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Harvinainen	Pahanlaatuinen kasvain, plasmaloluleukemia, munuaissolukarsinoma, kyhmy, <i>mycosis fungoides</i> , hyvänlaatuinen kasvain*
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Trombosytopenia*, neutropenia*, anemia*
	Yleinen	Leukopenia*, lymfopenia*
	Melko harvinainen	Pansytopenia*, kuumeinen neutropenia, koagulopatia*, leukosytoosi*, lymfadenopatia, hemolyyttinen anemia [#]
	Harvinainen	Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio, trombosytoosi*, hyperviskositeettioireyhtymä, määrittelemätön trombosyyttihäiriö, trombosytopeninen purppura*, määrittelemätön verenkuva häiriö, verenvuototaipumus, lymfosyytti-infiltraatio
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Angioedeema [#] , yliherkkyys*
	Harvinainen	Anafylaktinen sokki, amyloidoosi, tyypin III

		immuunikompleksivälitteinen reaktio
Umpieritys	Melko harvinainen	Cushingin oireyhtymä*, hypertyreoosi*, antidiureettisen hormonin (ADH) epätarkoituksenmukainen erittyminen
	Harvinainen	Hypotyreoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Ruokahalun heikentyminen
	Yleinen	Kuivuminen, hypokalemia*, hyponatremia*, poikkeava veren glukoosipitoisuus*, hypokalsemia*, entsyymien poikkeavuudet*
	Melko harvinainen	Tuumorinhaajoamisoireyhtymä, imeväisikäisen huono kasvu ja kehittyminen*, hypomagnesemia*, hypofosfatemia*, hyperkalemia*, hyperkalsemia*, hypernatremia*, poikkeava virtsahappopitoisuus*, diabetes mellitus*, nesteen kertyminen elimistöön
	Harvinainen	Hypermagnesemia*, asidoosi, elektrolyyttitasapainon häiriö*, nesteylikuormitus, hypokloremia*, hypovolemia, hyperkloremia*, hyperfosfatemia*, aineenvaihdintahäiriö, B-vitamiiniryhmän puutos, B12-vitamiinin puutos, kihti, ruokahalun lisääntyminen, alkoholin sietokyvyttömyys
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Mielialahäiriöt*, ahdistuneisuushäiriö*, unihäiriöt*
	Melko harvinainen	Mielenterveyden häiriö*, hallusinaatiot*, psykoottinen häiriö*, sekavuus*, levottomuus
	Harvinainen	Itsemurha-ajatukset*, sopeutumishäiriö, sekavuustila, heikentynyt sukupuolinen halu
Hermosto	Hyvin yleinen	Neuropatiat*, perifeerinen sensorinen neuropatia, dysestesia*, hermosärky*
	Yleinen	Motorinen neuropatia*, tajunnanmenetys (pyörtymisen mukaan lukien), heitehuimaus*, makuhäiriöt*, letargia, päänsärky*
	Melko harvinainen	Vapina, perifeerinen sensomotorinen neuropatia, pakkoliikkeet*, pikkuaivoperäiset

		<p>koordinaatio- ja tasapainohäiriöt*, muistamattomuus (ei dementia)*, enkefalopatia*, posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä, neurotoksisuus, kouristuskohtaukset*, herpesvirusinfektion jälkeinen hermosärky, puhehäiriöt*, levottomat jalat -oireyhtymä, migreeni, iskiaskipu, huomiokyvyn häiriöt, refleksien poikkeavuudet*, hajuharhat</p>
	Harvinainen	<p>Aivoverenvuoto*, kallonsisäinen verenvuoto (subaraknoidaalivuoto mukaan lukien)*, aivojen turvotus, TIA-kohtaus, kooma, autonomisen hermoston epätasapaino, autonomisen hermoston sairaus, aivohermohalvaus*, halvaus*, pareesi*, pyörtymistä enteilevät oireet, aivorungon oireyhtymä, aivoverisuonten häiriö, hermojuurivaurio, psykomotorinen yliaktiivisuus, selkäytimen puristustila, määrittelemättömät kognitiiviset häiriöt, motorinen toimintahäiriö, määrittelemättömät hermoston häiriöt, hermojuuritulehdus, kuolaaminen, hypotonia</p>
Silmät	Yleinen	<p>Silmän turvotus*, epänormaali näkökyky*, sidekalvotulehdus*</p>
	Melko harvinainen	<p>Silmän verenvuoto*, silmäluomen infektiot*, silmätulehdus*, kahtena näkeminen, kuivat silmät*, silmääräytys*, silmäkipu, lisääntynyt kyynelvuoto, silmien räähkiminen</p>
	Harvinainen	<p>Sarveiskalvon vaurio*, silmän ulospullistuminen, retiniitti, skotooma, määrittelemätön silmän (mukaan lukien silmäluomen) häiriö, hankinnainen kyynelrauhasten tulehdus, valonarkuus, valonvälähdyksen näkeminen, optikusneuropatia[#], eristeinen näön heikkeneminen (sokeuteen saakka*)</p>
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	<p>Kiertohuimaus*</p>

	Melko harvinainen	Dysakusia (tinnitus mukaan lukien)*, kuulon heikkeneminen (kuurouteen saakka), epämukava tunne korvassa*
	Harvinainen	Verenvuoto korvasta, vestibulaarineuriitti, määrittelemätön korvahäiriö
Sydän	Melko harvinainen	Sydäntamponaatio [#] , sydänkeuhkopysähdys*, sydänvärinä (eteisvärinä mukaan lukien), sydämen vajaatoiminta (vasemman ja oikean kammion vajaatoiminta mukaan lukien)*, rytmihäiriö*, takykardia*, sydämentykytys, <i>angina pectoris</i> , perikardiitti (perikardiumeffuusio mukaan lukien)*, sydänlihassairaus*, kammion toimintahäiriö*, bradykardia
	Harvinainen	Eteislepatus, sydäninfarkti*, eteis-kammiokatkos*, sydämen ja verisuoniston häiriö (kardiogeeninen sokki mukaan lukien), kääntyvien kärkien takykardia (<i>torsade de pointes</i>), epästabili <i>angina pectoris</i> , sydämen läppäsairaus*, sepelvaltimon vajaatoiminta, sinuspysähdys
Verisuonisto	Yleinen	Hypotensio*, ortostaattinen hypotensio, hypertensio*
	Melko harvinainen	Aivohalvaus [#] , syvä laskimotukos*, verenvuoto*, laskimontukkotulehdus (pinnallinen mukaan lukien), verenkiertokollapsi (hypovoleeminen sokki mukaan lukien), laskimotulehdus, kasvojen ja kaulan punastelu*, hematooma (perirenaalinen mukaan lukien)*, heikko ääreisverenkierto*, verisuonitulehdus, hyperemia (silmän hyperemia mukaan lukien)*
	Harvinainen	Veritulppa raajassa, lymfedeema, kalpeus, erytromelalgia, vasodilataatio, verisuonen värinmuutos, laskimoiden vajaatoiminta
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus*, nenäverenvuoto,

		ylempien/alempien hengitysteiden tulehdus*, yskä*
	Melko harvinainen	Keuhkoembolia, nestettä keuhkopussissa, keuhkoedeema (akuutti mukaan lukien), keuhkojen alveolaarinen verenvuoto [#] , bronkospasmi, keuhkohtaumatauti*, veren vähähappisuus*, hengitystiekongestio*, hypoksia, keuhkopussin tulehdus*, hikka, nuha, dysfonia, hengityksen vinkuminen
	Harvinainen	Hengityslama, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, apnea, ilmarinta, atelektaasi, keuhkoverenpaine, veren yskiminen, hyperventilaatio, makuuasentoon liittyvä hengenahdistus, pneumoniitti, respiratorinen alkaloosi, takypnea, keuhkofibroosi, keuhkoputkisairaus*, hypokapnia*, interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkoinfiltraatio, kurkun ahtaus, kurkun kuivuminen, ylempien hengitysteiden lisääntyneet eritteet, kurkun ärsytys, takaniehän limaisuus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi- ja oksenteluoireet*, ripuli*, ummetus
	Yleinen	Ruoansulatuskanavan (limakalvot mukaan lukien) verenvuoto*, dyspepsia, stomatiitti*, vatsan turvotus, suunielun kipu*, vatsakipu (maha-suolikanavan ja pernan kipu mukaan lukien), suun häiriöt*, ilmavaivat
	Melko harvinainen	Haimatulehdus (krooninen mukaan lukien)*, verioksennus, huulen turpoaminen*, maha-suolikanavan tukos (ohutsuolitukos, ileus mukaan lukien)*, epämiellyttävä tunne vatsassa, suun haavaumat*, suolitulehdus*, gastriitti*, verenvuoto ikenistä, ruokatorven refluksisairaus*, koliitti (<i>clostridium difficile</i> -peräinen koliitti mukaan lukien)*, iskeeminen koliitti [#] ,

		ruoansulatuselimistön tulehdus*, nielemishäiriö, ärtyvän suolen oireyhtymä, määrittelemätön ruoansulatuskanavan häiriö, katekieli, ruoansulatuskanavan motiliteetin häiriöt*, sylkirauhasen häiriö*
	Harvinainen	Akuutti haimatulehdus, peritoniitti*, kielen turvotus*, askites, esofagiitti, huulitulehdus, ulosteen pidätyskyvyttömyys, peräaukon sulkijalihaksen velttaus, ulostekovettuma*, maha-suolikanavan haavat ja perforaatio*, ikenien liikakasvu, megakoolon, eritteet peräsuolesta, suunielun rakkulat*, huulen kipu, hampaan kiinnityskudoksen tulehdus, peräaukon haavauma, vatsan toiminnan muutokset, peräsuolikipu, ulosteiden poikkeavuudet
Maksa ja sappi	Yleinen	Maksaentsyymien poikkeavuudet*
	Melko harvinainen	Maksatoksisuus (maksan häiriöt mukaan lukien), hepatiitti*, kolestaasi
	Harvinainen	Maksan vajaatoiminta, maksan suurentuma, Budd–Chiarin oireyhtymä, sytomegalovirusperäinen hepatiitti, maksan verenvuoto, kolelitiaasi
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Ihottuma*, kutina*, ihon punoitus, ihon kuivuminen
	Melko harvinainen	<i>Erythema multiforme</i> , nokkosihottuma, akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi, toksinen ihottuma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi [#] , Stevens–Johnsonin oireyhtymä [#] , dermatiitti*, hiusten häiriöt*, petekkiat, ekkymoosit, ihovaurio, purppura, kyhmy ihossa*, psoriaasi, liukahikoilu, yöhikoilu, makuuhaavat [#] , akne*, rakkulat*, pigmenttihäiriö*
	Harvinainen	Ihoreaktiot, Jessnerin lymfosyyttinen infiltraatio, käsijalkaoireyhtymä, ihonalainen verenvuoto, marmori-iho (<i>livedo reticularis</i>), ihon kovettuma,

		näppylät, valonherkkyysoireet, seborrea, kylmänhiki, määrittelemätön ihon häiriö, ihon ja limakalvojen punoitus, haavat ihossa, kynsisairaus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Muskuloskeletaalinen kipu*
	Yleinen	Lihasspasmit*, raajakipu, lihasheikkous
	Melko harvinainen	Lihasnäkökykset, nivelten turvotus, niveltulehdus*, nivelten jäykkyys, lihassairaudet*, painavuuden tunne
	Harvinainen	Rabdomyolyyysi, temporomandibulaarinen dysfunktio, fisteli, niveleffuusio, leukakipu, luuhäiriö, luustolihas- ja sidekudoksen infektiot ja inflammatoriset*, nivelkalvokysta
Munuaiset ja virtsatie	Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta*
	Melko harvinainen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, krooninen munuaisten vajaatoiminta*, virtsatieinfektio*, virtsateiden oireet ja löydökset*, hematuria*, virtsaumpi, virtsaamishäiriöt*, proteinuria, atsotemia, niukka virtsaaminen*, tiheä virtsaaminen
	Harvinainen	Virtsarakon ärsytys
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	Verenvuoto emättimestä, sukupuolielinten kipu*, erektiohäiriö
	Harvinainen	Kiveshäiriö*, eturauhastulehdus, naisten rintojen häiriöt, lisäkivesten arkuus, lisäkivestulehdus, lantion alueen kipu, ulkosynnyttimen haavat
Synnyttävät ja perinnölliset/ geneettiset häiriöt	Harvinainen	Aplasia, ruoansulatuselimistön epämuodostumat, kalansuomutauti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kuume*, väsymys, voimattomuus
	Yleinen	Turvotus (ääreisosien turvotus mukaan lukien), vilunväreet, kipu*, sairautentunne*
	Melko harvinainen	Yleisen fyysisen terveydentilan heikkeneminen*, kasvojen turvotus*, pistoskohdan reaktio*, limakalvojen häiriö*, rintakipu, kävelyn häiriö, viluisuus, ekstravasaatio*, katetriin liittyvät komplikaatiot*, janon

		muutokset*, epämiellyttävä tunne rinnassa, tunne ruumiinlämmön muutoksista*, pistoskohdan kipu*
	Harvinainen	Kuolema (äkkikuolema mukaan lukien), monen elimen vajaatoiminta, verenvuoto pistoskohdassa*, tyrä (hiatustyrä mukaan lukien)*, hidas paraneminen*, tulehdus, laskimotulehdus pistoskohdassa*, arkuus, haavauma, ärtyisyys, sydämeen liittymätön rintakipu, katetrikohdan kipu, vierasesineen tunne
Tutkimukset	Yleinen	Painon lasku
	Melko harvinainen	Hyperbilirubinemia*, poikkeavuudet proteiinianalyyseissä*, painon nousu, poikkeavuudet verikokeissa*, suurentunut CRP-arvo
	Harvinainen	Poikkeava veren kaasupitoisuus*, poikkeavuudet sydänsähkökäyrässä (QT-ajan piteneminen mukaan lukien)*, poikkeava INR-arvo*, pienentynyt mahan pH, lisääntynyt trombosyyttiaggregaatio, suurentunut troponiini I -arvo, virusten toteaminen ja serologia*, poikkeavuudet virtsan analyyseissä*
Vammat ja myrkytykset	Melko harvinainen	Kaatuminen, ruhjevamma
	Harvinainen	Verensiirtoreaktio, luunmurtumat*, kankeus*, kasvojen vamma, nivelvamma*, palovammat, laseraatio, toimenpiteeseen liittyvä kipu, säteilyvamma*
Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet	Harvinainen	Makrofagien aktivoituminen

* viittaa termiin, johon on sisällytetty useampi kuin yksi MedDRA preferred term -termi

Markkinoille tulon jälkeinen raportointi

Manttelisolulyymfooma

Bortetsomibihoidon turvallisuusprofiilia 240 manttelisolulyymfoomaa sairastavalla bortetsomibihoitoa annoksina 1,3 mg/m² yhdistelmänä rituksimabin, syklofosamidin, doksorubisiinin ja prednisonin kanssa (BR-CAP) saaneella potilaalla verrattiin 242 potilaaseen, jotka saivat rituksimabia, syklofosamidia, doksorubisiinia, vinkristiiniä ja prednisonia [R-CHOP], ja se oli suhteellisen yhdenmukainen multipplia myeloomaa sairastavien potilaiden turvallisuusprofiilin kanssa. Keskeiset erot kuvataan jäljempänä.

Muita yhdistelmähoidon (BR-CAP) käyttöön liittyviksi tunnistettuja haittavaikutuksia olivat hepatiitti B -infektio (< 1 %) ja sydänlihaskemia (1,3 %). Näiden tapahtumien samankaltainen ilmaantuvuus kummassakin hoitoryhmässä osoitti, että nämä haittavaikutukset eivät liity pelkästään bortetsomibihoitoon. Manttelisolulymfoomaa sairastavan potilasjoukon ja multipplea myeloomaa koskeneissa tutkimuksissa mukana olleiden potilaiden välillä huomioitavia eroja olivat hematologisten haittavaikutusten (neutropenia, trombositopenia, leukopenia, anemia, lymfopenia), perifeerisen sensorisen neuropatian, hypertension, kuumeen, keuhkokuumeen, stomatiitin ja hiusten häiriöiden ≥ 5 % suurempi ilmaantuvuus.

Taulukossa 8 jäljempänä luetellaan ne haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuudeksi todettiin ≥ 1 %, sekä sellaiset haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuus oli BR-CAP-ryhmässä samankaltainen tai suurempi ja joilla oli vähintään mahdollinen tai todennäköinen syy-yhteys BR-CAP-hoidon komponentteihin. Taulukossa on mainittu myös BR-CAP-ryhmässä tunnistetut haittavaikutukset, joilla tutkijat katsoivat multipplea myeloomaa koskevista tutkimuksista aiemmin saatujen tietojen perusteella olleen vähintään mahdollinen tai todennäköinen syy-yhteys bortetsomibihoitoon.

Haittavaikutukset on ryhmitelty alla elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden perusteella. Esiintymistiheyden määritelmät ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Taulukko 8 on laadittu MedDRA-termistön version 16 mukaisesti.

Taulukko 8: BR-CAP-hoitoa saaneilla manttelisolulymfoomaa sairastavilla potilailla esiintyneet haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Ilmaantuvuus	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin yleinen	Keuhkokuume*
	Yleinen	Sepsis (septinen sokki mukaan lukien)*, <i>Herpes zoster</i> (hajapesäkkeinen tautimuoto sekä silmän infektio mukaan lukien), herpesvirusinfektio*, bakteeri-infektiot*, ylempien/alempien hengitysteiden infektio*, sieninfektio*, <i>Herpes simplex</i> *
	Melko harvinainen	Hepatiitti B -infektio*, bronkopneumonia
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Trombositopenia*, kuumeinen neutropenia, neutropenia*, leukopenia*, anemia*, lymfopenia*
	Melko harvinainen	Pansytopenia*
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Yliherkkyys*
	Melko harvinainen	Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Ruokahalun heikentyminen
	Yleinen	Hypokalemia*, poikkeava veren glukoosipitoisuus*, hyponatremia*, diabetes mellitus*, nesteen kertyminen elimistöön
	Melko harvinainen	Tuumorinhajoamisoireyhtymä

Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Unihäiriöt*
Hermosto	Hyvin yleinen	Perifeerinen sensorinen neuropatia, dysestesia*, hermosärky*
	Yleinen	Neuropatiat*, motorinen neuropatia*, tajunnanmenetyt (pyörtyminen mukaan lukien), enkefalopatia*, perifeerinen sensomotorinen neuropatia, heitehuimaus*, makuhäiriöt*, autonomisen hermoston sairaus
	Melko harvinainen	Autonomisen hermoston epätasapaino
Silmät	Yleinen	Epänormaali näkökyky*
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	Dysakusia (tinnitus mukaan lukien)*
	Melko harvinainen	Kiertohuimaus*, kuulon heikkeneminen (kuurouteen saakka)
Sydän	Yleinen	Sydänvärinä (eteisvärinä mukaan lukien), rytmihäiriö*, sydämen vajaatoiminta (vasemman ja oikean kammion vajaatoiminta mukaan lukien)*, sydänlihaskemia, kammion toimintahäiriö*
	Melko harvinainen	Sydämen ja verisuoniston häiriö (kardiogeeninen sokki mukaan lukien)
Verisuonisto	Yleinen	Hypertensio*, hypotensio*, ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus*, yskä*, hikka
	Melko harvinainen	Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, keuhkoembolia, pneumoniitti, keuhkoverenpaine, keuhkoedeema (akuutti mukaan lukien)
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi- ja oksenteluoireet*, ripuli*, stomatiitti*, ummetus
	Yleinen	Ruoansulatuskanavan (limakalvot mukaan lukien) verenvuoto*, vatsan turvotus, dyspepsia, suunielun kipu*, gastriitti*, suun haavaumat*, epämiellyttävä tunne vatsassa, nielemishäiriö, ruoansulatuselimistön tulehdus*, vatsakipu (maha-suolikanavan ja pernan kipu mukaan lukien)*, suun häiriöt*
	Melko harvinainen	Koliitti (<i>clostridium difficile</i> -

		peräinen koliitti mukaan lukien)*
Maksa ja sappi	Yleinen	Maksatoksisuus (maksan häiriöt mukaan lukien)
	Melko harvinainen	Maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin yleinen	Hiusten häiriöt*
	Yleinen	Kutina*, dermatiitti*, ihottuma*
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihasspasmit*, muskuloskeletaalinen kipu*, raajakipu
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Virtsatieinfektio*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kuume*, väsymys, voimattomuus
	Yleinen	Turvotus (ääreisosien turvotus mukaan lukien), vilunväreet, pistoskohdan reaktio*, sairaudentunne*
Tutkimukset	Yleinen	Hyperbilirubinemia*, poikkeavuudet proteiini-analyyseissä*, painon lasku, painon nousu

* viittaa termiin, johon on sisällytetty useampi kuin yksi MedDRA preferred term -termi.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Herpes zoster -viruksen uudelleenaktivoituminen

Multippeli myelooma

Antiviraalista estolääkitystä annettiin 26 % :lle potilaista, joita hoidettiin bortetsomibilla yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa. *Herpes zoster* -virus aktivoitui uudelleen 17 % :lla potilaista, joita hoidettiin bortetsomibilla yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa ja jotka eivät saaneet antiviraalista estolääkitystä. Potilailla, jotka saivat antiviraalista estolääkitystä, uudelleenaktivoitumisprosentti oli 3.

Manttelisolulymfooma

Antiviraalista estolääkitystä annettiin BR-CAP-ryhmässä 137 potilaalle 240 potilaasta (57 %). *Herpes zoster* -infektion ilmaantuvuus oli BR-CAP-ryhmässä 10,7 % niiden potilaiden osalta, jotka eivät saaneet antiviraalista estolääkitystä, verrattuna 3,6 % :iin niistä potilaista, jotka saivat antiviraalista estolääkitystä (ks. kohta 4.4).

Hepatiitti B -viruksen (HBV) uudelleenaktivoituminen ja HBV-infektio

Manttelisolulymfooma

Kuolemaan johtaneita HBV-infektioita esiintyi 0,8 % :lla (n = 2) potilaista muuta kuin bortetsomibihoitoa saaneissa ryhmässä (rituksimabi, syklofosfamidi, doksorubiini, vinkristiini ja prednisoni; R-CHOP) ja 0,4 % :lla (n = 1) bortetsomibihoitoa yhdistelmänä rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubiinin ja prednisonin kanssa saaneista potilaista (BR-CAP). Hepatiitti B -infektioiden kokonaisilmaantuvuus oli BR-CAP- tai R-CHOP-hoitoa saaneilla potilailla samankaltainen (BR-CAP- hoidossa 0,8 % vs R-CHOP-hoidossa 1,2 %).

Perifeerinen neuropatia yhdistelmähoitojen yhteydessä

Multippeli myelooma

Perifeerisen neuropatian ilmaantuvuus yhdistelmähoitojen yhteydessä tutkimuksissa, joissa bortetsomibia annettiin induktiohoitona yhdistelmänä deksametasonin (tutkimus IFM-2005-01) kanssa tai deksametasonin ja talidomidin (tutkimus MMY-3010) kanssa, esitetään seuraavassa taulukossa:

Taulukko 9: Perifeerisen neuropatian ilmaantuvuus induktiohoidon aikana tok sisuuden ja perifeerisen neuropatian vuoksi lopetetun hoidon mukaan esitettynä

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N = 239)	BDx (N = 239)	TDx (N = 126)	BTDx (N = 130)
Perifeerisen neuropatian ilmaantuvuus (%)				
Perifeerisen neuropatian kaikki vaikeusasteet	3	15	12	45
≥ vaikeusaste 2	1	10	2	31
≥ vaikeusaste 3	< 1	5	0	5
Perifeerisen neuropatian vuoksi hoidon lopettaneita (%)	< 1	2	1	5

VDDx = vinkristiini, doksorubisiini, deksametasoni; BDx = bortetsomibi, deksametasoni; TDx = talidomidi, deksametasoni; BTDx = bortetsomibi, talidomidi, deksametasoni

Huom. Perifeeriseen neuropatiaan sisältyy seuraavat preferred terms -termit: perifeerinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia ja polyneuropatia.

Manttelisolulymfooma

Bortetsomibihoitoa annettiin tutkimuksessa LYM-3002 yhdessä rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin (R-CAP) kanssa, ja perifeerisen neuropatian ilmaantuvuus yhdistelmähoitojen yhteydessä esitetään seuraavassa taulukossa:

Taulukko 10: Perifeerisen neuropatian ilmaantuvuus tutkimuksessa LYM-3002 toksisuuden ja perifeerisen neuropatian vuoksi lopetetun hoidon mukaan esitettynä

	BR-CAP (N = 240)	R-CHOP (N = 242)
Perifeerisen neuropatian ilmaantuvuus (%)		
Perifeerisen neuropatian kaikki vaikeusasteet	30	29
≥ vaikeusaste 2	18	9
≥ vaikeusaste 3	8	4
Perifeerisen neuropatian vuoksi hoidon lopettaneita (%)	2	< 1

BR-CAP = bortetsomibi, rituksimabi, syklofosfamidi, doksorubisiini ja prednisoni; R-CHOP = rituksimabi, syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini ja prednisoni

Huom. Perifeeriseen neuropatiaan sisältyy seuraavat preferred terms -termit: perifeerinen sensorinen neuropatia, perifeerinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia ja perifeerinen sensomotorinen neuropatia

Iäkkäät manttelisolulymfoomaa sairastavat potilaat

BR-CAP-ryhmän potilaista 42,9 % oli 65–74-vuotiaita ja 10,4 % oli ≥ 75-vuotiaita. Iältään ≥ 75-vuotiaat potilaat sietivät sekä BR-CAP- että R-CHOP-hoidon huonommin, mutta vakavien haittatapahtumien esiintyvyys oli BR-CAP-ryhmissä 68 % verrattuna 42 %:iin R-CHOP-ryhmässä.

Tärkeät erot turvallisuusprofiilissa annettaessa bortetsomibia ainoana lääkeaineena ihon alle versus laskimoon

Kun bortetsomibia annettiin ihon alle ja sitä verrattiin laskimoon tapahtuvaan antoon vaiheen III tutkimuksessa, potilailla esiintyi kaikkiaan 13 % vähemmän hoidosta aiheutuneita 3. asteen tai vaikeampaan toksisuuteen liittyneitä haittavaikutuksia ja bortetsomibihoitoon keskeyttämisistä tapahtui 5 % vähemmän. Ripulia, maha-suolikanavan ja vatsan kipua sekä asteniaa, ylempien hengitysteiden

infektioita ja perifeerisiä neuropatioita ilmaantui kaikkiaan 12–15 % vähemmän valmisteen ihon alle saaneessa ryhmässä verrattuna valmisteen laskimoon saaneeseen ryhmään. 3. asteen tai vaikeampia perifeerisiä neuropatioita ilmaantui lisäksi 10 % vähemmän ja hoidon keskeytti perifeerisen neuropatian vuoksi 8 % vähemmän potilaita valmisteen ihon alle saaneiden potilaiden ryhmässä verrattuna valmisteen laskimoon saaneeseen ryhmään.

Kuudella prosentilla potilaista ilmeni paikallisia haittavaikutuksia ihon alle tapahtuneen annon yhteydessä. Tavallisin haittavaikutus oli punoitus. Punoitus hävisi keskimäärin 6 päivässä, ja kahden potilaan annosta oli tarpeen muuttaa. Kahdella potilaalla (1 %) ilmeni vaikea-asteinen reaktio; toisella esiintyi kutinaa ja toisella punoitusta.

Kuolemantapausten esiintyvyys oli 5 % valmisteen ihon alle saaneiden tutkimuspotilaiden ryhmässä ja 7 % valmisteen laskimoon saaneiden potilaiden ryhmässä. Taudin etenemisestä johtuneiden kuolemantapausten esiintyvyys oli 18 % valmisteen ihon alle saaneiden ryhmässä ja 9 % valmisteen laskimoon saaneiden ryhmässä.

Potilaan uusintahoito multipplein myelooman relapsin jälkeen

Tutkimuksessa, jossa 130 potilaalle annettiin bortetsomibihoitoa uudelleen multipplein myelooman relapsin jälkeen, jos potilas oli aiemmin saanut vähintään osittaisen vasteen bortetsomibia sisältäneeseen hoitoon, yleisimmät vähintään 25 %:lla potilaista esiintyneet haittavaikutukset (kaikki vaikeusasteet) olivat trombosytopenia (55 %), neuropatia (40 %), anemia (37 %), ripuli (35 %) ja ummetus (28 %). Perifeerisen neuropatian kaikkia vaikeusasteita yhteensä havaittiin 40 %:lla potilaista ja vähintään vaikeusasteen 3 perifeeristä neuropatiaa havaittiin 8,5 %:lla potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Potilailla tapahtuneiden yliannosten yhteydessä, joissa annos oli vähintään kaksinkertainen suositeltuun annokseen nähden, on esiintynyt kuolemaan johtanutta äkillistä oireista verenpaineen laskua ja trombosytopeniaa. Kardiovaskulaarista turvallisuutta koskevat prekliiniset farmakologiset tutkimukset, ks. kohta 5.3.

Bortetsomibin yliannokseen ei tunneta spesifistä vasta-ainetta. Yliannostustapauksessa on seurattava potilaan elintoimintoja ja hänelle on annettava asianmukaista elintoimintoja tukevaa hoitoa ylläpitämään verenpainetta (kuten nesteytystä, verenpainetta nostavaa lääkitystä ja/tai inotrooppisia lääkkeitä) ja kehon lämpötilaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, Muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: L01XX32

Vaikutusmekanismi

Bortetsomibi on proteasomin estäjä. Se on kehitetty erityisesti estämään 26S-proteasomin kymotrypsiinin kaltaisia vaikutuksia nisäkässoluissa. 26S-proteasomi on suuri proteiinikompleksi, joka hajottaa ubiquitinoituja proteiineja. Ubiquitiini-proteasomireitillä on keskeinen osuus tiettyjen proteiinien hajottamisen säätelyssä ja siten solunsisäisen homeostaasin ylläpitämisessä. 26S-proteasomin esto estää tätä kohdennettua proteolyyysiä, vaikuttaa moneen solunsisäiseen viestintäreittiin ja aiheuttaa lopulta syöpäsolun kuoleman.

Bortetsomibi on hyvin selektiivinen proteasomille. Pitoisuuden ollessa 10 µM, bortetsomibi ei estä mitään suuresta joukosta tutkittuja reseptoreita eikä proteaasientsyymejä, ja se on yli 1 500 kertaa selektiivisempi proteasomia kuin seuraavaa sellaista entsyymiä kohtaan, mihin sillä on vaikutusta. Proteasomin eston kinetiikkaa selvitettiin *in vitro*, ja bortetsomibin osoitettiin irtoavan proteasomista ($t_{1/2}$ = 20 minuuttia), mikä osoittaa, että proteasomin esto bortetsomibilla on reversiibeli ilmiö.

Bortetsomibivälitteinen proteasomin esto vaikuttaa syöpäsoluissa monella tavoin, mm. muuttamalla solusykliä ja transkriptiotekijä nuclear factor kappa B:n (NF-κB) aktivoitumista sääteleviä proteiineja. Proteasomin esto johtaa solusyklin pysähtymiseen ja apoptoosiin. NF-κB on transkriptiotekijä, jonka aktivoitumista tarvitaan monessa tuumorigeneesin vaiheessa, kuten solun kasvussa ja eloonjäämisessä, angiogeneesissä, solujenvälisessä vuorovaikutuksessa ja metastasoinnissa. Myeloomassa bortetsomibi vaikuttaa myeloomasolujen vuorovaikutuskykyyn luuytimen mikroympäristön kanssa.

Tutkimuksissa on havaittu, että bortetsomibin sytotoksiset vaikutukset kohdistuvat monentyyppisiin kasvainsoluihin ja että kasvainsolut ovat tavallisia soluja herkempiä apoptoosia edistäville vaikutuksille. Bortetsomibi on hidastanut kasvaimen kasvua *in vivo* monessa prekliinisessä kasvainmallissa, mukaan lukien multipelin myelooman malli.

Tiedot bortetsomibin *in vitro*-, *ex vivo*- ja eläinmalleista viittaavat siihen, että bortetsomibi lisää osteoblastien erilaistumista ja aktiiviteettia ja estää osteoklastien toimintaa. Tällaisia vaikutuksia on havaittu multipelissä myeloomaa sairastaneilla potilailla, joilla oli pitkälle edennyt osteolyyttinen sairaus ja joita hoidettiin bortetsomibilla.

Kliininen teho aiemmin hoitamattomassa multipelissä myeloomassa:

Kansainvälisessä, satunnaistetussa (1:1), avoimessa vaiheen III seurantatutkimuksessa (MMY-3002 VISTA), johon osallistui 682 potilasta, selvitettiin, pidensikö bortetsomibi (1,3 mg/m² injektiona laskimoon) käytettynä yhdessä melfalaanin (9 mg/m²) ja prednisonin (60 mg/m²) kanssa aikaa taudin etenemiseen verrattuna melfalaaniin (9 mg/m²) ja prednisoniin (60 mg/m²) potilailla, joilla oli aiemmin hoitamaton multipeli myelooma. Hoitoa annettiin korkeintaan 9 hoitosykliä (noin 54 viikkoa) ja hoito keskeytettiin ennenaikaisesti, kun tauti eteni tai potilaalla esiintyi sietämättömiä haittavaikutuksia. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden iän mediaani oli 71 vuotta, 50 % oli miehiä, 88 % oli valkoihoisia ja potilaiden Karnofsky-toimintakykymittarin pisteiden mediaani oli 80. Potilaista 63 % sairasti IgG-myeloomaa, 25 % sairasti IgA-myeloomaa ja 8 % sairasti kevytketjumyeloomaa. Potilaiden hemoglobiiniarvon mediaani oli 105 g/l ja trombosyyttimäärän mediaani oli 221,5 x 10⁹/l. Vastaavalla osuudella potilaista kreatiniinipuhdistuma oli ≤ 30 ml/min (3 % kummassakin ryhmässä).

Ennalta sovitun välianalyysin ajankohtana ensisijainen päätemuuttuja, aika taudin etenemiseen, oli saavutettu ja melfalaani-prednisoni-hoitoryhmän potilaille tarjottiin bortetsomibia yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa. Keskimääräinen seurantajakson pituus oli 16,3 kuukautta. Lopullinen elossaoloajan

päivitys tehtiin 60,1 kuukautta (mediaani) kestäneen seurannan yhteydessä. Bortetsomibi-melfalaani-prednisoni-hoitoryhmän todettiin hyötynneen hoidosta elossaoloajan kannalta tilastollisesti merkitsevästi paremmin (riskisuhde = 0,695, p = 0,00043) huolimatta tämän jälkeen annetusta hoidosta, myös bortetsomibipohjaisesta hoidosta. Bortetsomibi-melfalaani-prednisoni-hoitoryhmän elossaoloajan mediaani oli 56,4 kuukautta verrattuna melfalaani-prednisoni-hoitoryhmän 43,1 kuukauteen. Tehokkuustulokset on esitetty taulukossa 11:

Taulukko 11: VISTA-tutkimuksen lopullisen elossaoloajan päivityksen jälkeiset tehon tulokset

Tehokkuuspääte muuttuja	B+M+P n = 344	M+P n = 338
Aika taudin etenemiseen – Potilaat n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediaani ^a (95 % luottamusväli)	20,7 kk (17,6, 24,7)	15,0 kk (14,1, 17,9)
Riskisuhde (hazard ratio) ^b (95 % luottamusväli)	0,54 (0,42, 0,70)	
p-arvo ^c	0,000002	
Aika ilman merkkejä taudin etenemisestä Potilaat n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediaani ^a (95 % luottamusväli)	18,3 kk (16,6, 21,7)	14,0 kk (11,1, 15,0)
Riskisuhde (hazard ratio) ^b (95 % luottamusväli)	0,61 (0,49, 0,76)	
p-arvo ^c	0,00001	
Kokonaiselossaoloaika* Potilaat (kuolemat) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediaani ^a (95 % luottamusväli)	56,4 kk (52,8, 60,9)	43,1 kk (35,3, 48,3)
Riskisuhde (hazard ratio) ^b (95 % luottamusväli)	0,695 (0,567, 0,852)	
p-arvo ^c	0,00043	
Vasteluku potilaspopulaatio^e n = 668	n = 337	n = 331
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
p-arvo ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Seerumin M-proteiinimäärän vähentyminen potilaspopulaatio^g n = 667	n = 336	n = 331
≥ 90 % n (%)	151 (45)	34 (10)
Aika ensimmäiseen vasteeseen CR + PR		
Mediaani	1,4 kk	4,2 kk
Vasteen keston mediaani^a		
CR ^f	24,0 kk	12,8 kk
CR+PR ^f	19,9 kk	13,1 kk
Aika seuraavaan hoitoon Potilaat n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)

Mediaani ^a (95 % luottamusväli)	27,0 kk (24,7, 31,1)	19,2 kk (17,0, 21,0)
Riskisuhde (hazard ratio) ^b (95 % luottamusväli)	0,557 (0,462, 0,671)	
p-arvo ^c	< 0,000001	

^a Kaplan–Meier-arvio.

^b Riskisuhteen arvio perustuu Coxin suhteellisen riskin malliin, jota on vakioitu stratifikaatiotekijöillä: β_2 -mikroglobuliini, albumiini ja alue. Alle 1 suuruinen riskisuhde ilmaisee BMP-hoidon paremmuutta.

^c Nimellinen p-arvo perustuu ositettuun log-rank-testiin, jota on vakioitu stratifikaatiotekijöillä: β_2 -mikroglobuliini, albumiini ja alue.

^d Vasteen (CR+PR) p-arvo perustuu stratifikaatiotekijöillä vakioituun Cochran–Mantel–Haenszelin khi-neliö-testiin.

^e Vasteen saavuttanut populaatio sisältää potilaat, joilla oli mitattavissa oleva tauti lähtötilanteessa.

^f CR = täydellinen vaste, PR = osittainen vaste. EBMT-kriteerit.

^g Kaikki satunnaistetut potilaat, joilla oli sekretorinen tauti.

* Eloisaoloajan päivitys perustuu 60,1 kuukauden (mediaani) seuranta-aikaan.

kk: kuukautta.

CI = luottamusväli

Kantasolusiirtoon soveltuvat potilaat

Bortetsomibin tehon ja turvallisuuden osoittamiseksi tehtiin kaksi satunnaistettua, avointa, vaiheen III monikeskustutkimusta (IFM-2005-01, MMY-3010), joissa bortetsomibia annettiin kahdesta tai kolmesta lääkevalmisteesta koostuvana yhdistelmänä muiden solunsalpaajalääkevalmisteiden kanssa aiemmin hoitamattomia multipplel myeloomaa sairastaville potilaille ennen kantasolusiirron tekemistä.

Tutkimuksessa IFM-2005-01 bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmää [BDx, n = 240] verrattiin vinkristiiniin, doksorubiiniin ja deksametasonin yhdistelmään [VDDx, n = 242]. BDx-ryhmän potilaat saivat neljä 21 päivän mittaista hoitosykliä, josta jokaiseen sisältyi bortetsomibi (1,3 mg/m² laskimoon kahdesti viikossa hoitosyklin päivinä 1, 4, 8 ja 11) ja suun kautta annettava deksametasoni (40 mg/vrk hoitosyklien 1 ja 2 päivinä 1–4 ja päivinä 9–12 sekä hoitosyklien 3 ja 4 päivinä 1–4). Autologisen kantasolusiirron sai 198 (82 %) VDDx-ryhmän potilaista ja 208 (87 %) BDx-ryhmän potilaista. Siirto tehtiin suurimmalle osalle potilaista vain kerran. Potilaiden demografiset ominaisuudet ja sairauden ominaisuudet tutkimuksen alkaessa olivat samankaltaiset kummassakin hoitoryhmässä. Tutkimuksessa mukana olleiden potilaiden iän mediaani oli 57 vuotta, 55 % oli miehiä ja potilaista 48 %:lla oli suuren riskin sytogenetiikka. Hoidon keston mediaani oli VDDx-ryhmässä 13 viikkoa ja BDx-ryhmässä 11 viikkoa. Potilaiden saamien hoitosyklien lukumäärän mediaani oli kummassakin hoitoryhmässä 4 sykliä.

Tutkimuksen ensisijainen tehon päätapahtuma oli induktion jälkeinen vasteluku (CR+nCR).

Tilastollisesti merkitsevä ero vasteluvussa (CR+nCR) havaittiin useammin ryhmässä, jossa bortetsomibia annettiin yhdistelmänä deksametasonin kanssa. Toissijaiset tehon päätapahtumat olivat kantasolusiirron jälkeinen vasteluku (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), aika ilman merkkejä taudin etenemisestä ja kokonaiselosaolo. Keskeiset tehotulokset esitetään taulukossa 12.

Taulukko 12: Tutkimuksen IFM-2005-01 tehotulokset

Päätetapahtumat	BDx	VDDx	OR; 95 % luottamusväli; p-arvo^a
IFM-2005-01	N = 240 (ITT- potilasjoukko)	N = 242 (ITT- potilasjoukko)	
<i>Vasteluku (induktion jälkeen)</i> *CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95 % luottamusväli)	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>Vasteluku (kantasolusiirron jälkeen)^b</i>			
CR+nCR	37,5 (31,4, 44,0)	23,1 (18,0, 29,0)	1,98 (1,33, 2,95); 0,001
CR+nCR+VGPR+PR	79,6 (73,9, 84,5)	74,4 (68,4, 79,8)	1,34 (0,87, 2,05); 0,179
% (95 % luottamusväli)			

CR = täydellinen vaste; nCR = lähes täydellinen vaste; ITT = intent to treat; B = bortetsomibi; BDx = bortetsomibi, deksametasoni; VDDx = vinkristiini, doksorubisiini, deksametasoni; VGPR = erittäin hyvä osittainen vaste; PR = osittainen vaste, OR = ristitulosuhde (odds ratio)

* ensisijainen päätetapahtuma

^a Vastelukujen OR ositetujen taulukoiden yhteisen ristitulosuhteen Mantel-Haenszelin estimaatin perusteella; p-arvot Cochran Mantel-Haenszelin testin perusteella.

^b jos potilas sai toisen kantasolusiirron, viittaa vastelukuun toisen kantasolusiirron jälkeen (42/240 [18 %] BDx-ryhmässä ja 52/242 [21 %] VDDx-ryhmässä).

Huom. OR > 1 osoittaa B-hoidon sisältävän induktiohoidon paremmaksi.

Tutkimuksessa MMY-3010 induktiohoitoa bortetsomibilla yhdistelmänä talidomidin ja deksametasonin kanssa [BTDx, n = 130] verrattiin talidomidin ja deksametasonin yhdistelmään [TDx, n = 127]. BTDx-ryhmän potilaat saivat kuusi 4 viikon hoitosykliä, joista jokainen sisälsi bortetsomibia (1,3 mg/m² kahdesti viikossa päivinä 1, 4, 8 ja 11, jota seurasi 17 päivän taukojakso päivästä 12 päivään 28), deksametasonia (40 mg suun kautta päivinä 1–4 ja päivinä 8–11) sekä talidomidia (50 mg suun kautta päivinä 1–14, minkä jälkeen annos suurennettiin 100 mg:aan päiviksi 15–28 ja sen jälkeen 200 mg:aan päivässä).

Yhden autologisen kantasolusiirron sai 105 (81 %) BTDx-ryhmän potilaista ja 78 (61 %) TDx-ryhmän potilaista. Potilaiden demografiset ominaisuudet ja sairauden ominaisuudet tutkimuksen alkaessa olivat samankaltaiset kummassakin hoitoryhmässä. Potilaiden iän mediaani oli BTDx-ryhmässä 57 vuotta ja TDx-ryhmässä 56 vuotta, valkoihoisia oli 99 % BTDx-ryhmän potilaista ja 98 % TDx-ryhmän potilaista, ja miehiä oli 58 % BTDx-ryhmän potilaista ja 54 % TDx-ryhmän potilaista.

12 % potilaista BTDx-ryhmässä ja 16 % potilaista TDx-ryhmässä oli luokiteltu sytogeneettisesti suuren riskin luokkaan. Hoidon keston mediaani oli 24,0 viikkoa ja annettujen hoitosykliden lukumäärän mediaani oli 6,0; luvut olivat vastaavat kaikissa hoitoryhmissä.

Tutkimuksen ensisijaiset päätetapahtumat olivat induktion ja kantasolusiirron jälkeiset vasteluvut (CR+nCR). Tilastollisesti merkitsevä ero vasteluvussa (CR+nCR) havaittiin useammin ryhmässä, jossa bortetsomibi annettiin yhdistelmänä deksametasonin ja talidomidin kanssa. Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat aika ilman merkkejä taudin etenemisestä ja kokonaiselossaolo. Keskeiset tehotulokset esitetään taulukossa 13.

Taulukko 13: Tutkimuksen MMY-3010 tehotulokset

Päätetapahtumat	BTDx	TDx	OR; 95 % luottamusväli; p-arvo^a
MMY-3010	N = 130 (ITT- potilasjoukko)	N = 127 (ITT- potilasjoukko)	
<i>* Vasteluku (induktion jälkeen)</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 % luottamusväli)	84,6 (77,2, 90,3)	61,4 (52,4, 69,9)	3,46 (1,90, 6,27); < 0,001 ^a
<i>* Vasteluku (kantasolusiirron jälkeen)</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 % luottamusväli)	77,7 (69,6, 84,5)	56,7 (47,6, 65,5)	2,66 (1,55, 4,57); < 0,001 ^a

CR = täydellinen vaste; nCR = lähes täydellinen vaste; ITT = intent to treat; B = bortetsomibi; BTdx = bortetsomibi, talidomidi, deksametasoni; TDx = talidomidi, deksametasoni; PR = osittainen vaste, OR = ristitulosuhde (odds ratio)

* ensisijainen päätetapahtuma

^a Vastelukujen OR ositetujen taulukoiden yhteisen ristitulosuhteen Mantel-Haenszelin estimaatin perusteella; p-arvot Cochran Mantel-Haenszelin testin perusteella.

Huom. OR > 1 osoittaa B-hoidon sisältävän induktiohoidon paremmaksi.

Kliininen teho uusiutuneessa tai hoitoon vastaamattomassa multippelissa myeloomassa

Bortetsomibin (injektiona laskimoon) tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa tutkimuksessa suositusannostuksella 1,3 mg/m²: vaiheen III satunnaistettu, deksametasoniin (Dex) nähden vertaava, vertailututkimus (APEX), johon osallistui 669 relapsoivaa tai hoitoresistenttiä multippeleä myeloomaa sairastavaa potilasta, jotka olivat aiemmin saaneet 1–3 hoitoa, sekä vaiheen II yhden haaran tutkimus, johon osallistui 202 relapsoivaa ja hoitoresistenttiä multippeleä myeloomaa sairastavaa potilasta, jotka olivat aiemmin saaneet vähintään kahta hoitoa ja joilla sairaus oli edennyt viimeisen hoidon aikana.

Vaiheen III tutkimuksessa bortetsomibihoidolla aika taudin etenemiseen oli merkitsevästi pidempi, elossaoloaika oli merkitsevästi pidempi ja vasteen saaneiden määrä oli merkitsevästi suurempi verrattuna deksametasonihoitoon (katso taulukko 14) sekä kaikilla potilailla että potilailla, jotka olivat saaneet yhtä aiempaa hoitoa. Etukäteen suunnitellun välianalyysin seurauksena tutkimus keskeytettiin deksametasonitutkimushaarassa tutkimuksen seurantaryhmän suosituksesta ja kaikille deksametasoniryhmään satunnaistetuille potilaille tarjottiin mahdollisuutta saada bortetsomibihoidoa riippumatta heidän tilastaan. Tämän varhaisessa vaiheessa tapahtuneen vaihdon vuoksi elossa olevien potilaiden seuranta-ajan mediaani on 8,3 kuukautta. Kokonaiselossaoloaika oli merkitsevästi pidempi ja vasteen saaneiden määrä oli merkitsevästi suurempi bortetsomibitutkimushaarassa sekä niillä potilailla, joiden tauti oli hoitoresistentti edelliselle hoidolle, että niillä potilailla, joiden tauti ei ollut hoitoresistentti.

Tutkimukseen mukaan otetuista 669 potilaasta 245 (37 %) oli 65-vuotiaita tai vanhempia.

Vastemuuttajat sekä aika taudin etenemiseen olivat bortetsomibin osalta merkitsevästi paremmat iästä riippumatta. Lähtötilanteen β_2 -mikroglobuliiniarvoista riippumatta kaikki tehon parametrit (aika taudin etenemiseen ja kokonaiselossaolo sekä vasteen saaneiden määrä) paranivat merkitsevästi bortetsomibitutkimushaarassa.

Vaiheen II tutkimuksessa hoitoresistenttien potilaiden vasteet arvioi riippumaton arviointiryhmä ja vastekriteereinä käytettiin European Bone Marrow Transplant Groupin kriteerejä. Kaikkien tutkimukseen otettujen potilaiden elossaoloajan mediaani oli 17 kuukautta (vaihteluväli < 1 - 36+ kuukautta). Elosaoloaika oli pidempi kuin konsultoitujen lääkäritutkijoiden arvioima 6–9 kuukautta vastaavanlaiselle potilaspopulaatiolle. Monimuuttuja-analysissä vasteen saavuttaminen ei riippunut myeloomatypistä, potilaan toimintakyvystä, kromosomin 13 deleetiosta eikä aiempien hoitojen lukumäärästä tai laadusta. Vasteen saavutti 32 % (10/32) potilaista, jotka olivat saaneet 2–3 aiempaa hoitoa, ja 31 % (21/67) potilaista, jotka olivat saaneet yli 7 hoitoa.

Taulukko 14: Yhteenvedo vaiheen III (APEX) ja vaiheen II tutkimusten hoitotuloksista

	Vaihe III		Vaihe III		Vaihe III		Vaihe II
	Kaikki potilaat		1 aiempi hoito		> 1 aiempaa hoitoa		≥ 2 aiempaa hoitoa
Aikariippuvaiset tapahtumat	B n = 333 ^a	Dex n = 336 ^a	B n = 132 ^a	Dex n = 119 ^a	B n = 200 ^a	Dex n = 217 ^a	B n = 202 ^a
Aika taudin etenemiseen, päivää [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]
Elosaolo vuoden	80 ^d	66 ^d	89 ^d	72 ^d	73	62	

kuluttua, % [95 % CI]	[74, 85]	[59, 72]	[82, 95]	[62, 83]	[64, 82]	[53, 71]	60
Paras vaste (%)	B n = 315^c	Dex n = 312^c	B n = 128	Dex n = 110	B n = 187	Dex n = 202	B n = 193
CR	20 (6) ^b	2 (< 1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR+ nCR + PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR + nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Keston mediaani päivää (kuukautta)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Aika vasteeseen CR + PR (päivää)	43	43	44	46	41	27	38*

^a Intent to Treat (ITT) -populaatio

^b ositetun log-rank-testin p-arvo; analyysi hoidoittain ei huomioi hoitohistorian ositusta; p < 0,0001

^c Vasteen saaneet potilaat käsittää myös potilaat, joilla oli lähtötilanteessa mitattavissa oleva sairaus ja jotka saivat vähintään yhden tutkimuslääkevalmisteanneksen.

^d ositustekijöillä vakioidun Cochran-Mantel-Haenszelin khi-neliö-testin p-arvo, analyysi hoidoittain ei huomioi hoitohistorian ositusta

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

NA = ei soveltu, NE = ei arvioitu

CI = luottamusväli

B = bortetsomibi, Dex = deksametasoni

CR = täydellinen vaste, nCR = lähes täydellinen vaste

PR = osittainen vaste, MR = minimaalinen vaste

Vaiheen II tutkimuksessa niiden potilaiden, jotka eivät saaneet optimaalista vastetta bortetsomibia ainoana lääkkeenä annettaessa, oli mahdollista saada deksametasonia suurina annoksina bortetsomibihoitoon yhdistettynä. Tutkimussuunnitelmassa potilaille sallittiin deksametasoni, jos bortetsomibihoito yksin ei tuottanut optimaalista vastetta. Yhteensä 74 potilasta sai deksametasonia yhdistelmänä bortetsomibihoidon kanssa. Kahdeksalletoista prosentille potilaista vaste ilmaantui tai se parani [MR (11 %) tai PR (7 %)] yhdistelmähoidon avulla.

Ihon alle annetun bortetsomibihoidon kliininen teho uusiutunutta/hoitoon vastaamatonta multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla

Avoimessa, satunnaistetussa, hoitojen samanveroisuutta (non-inferiority) selvittäneessä vaiheen III tutkimuksessa verrattiin bortetsomibivalmisteen ihon alle tapahtuneen annon tehoa ja turvallisuutta laskimoon tapahtuneeseen antoon. Tässä tutkimuksessa oli mukana 222 uusiutunutta/hoitoon vastaamatonta multippelia myeloomaa sairastanutta potilasta, jotka satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan 8 hoitosyklin ajan bortetsomibiannoksia 1,3 mg/m² joko ihon alle tai laskimoon. Jos potilas ei saanut optimaalista hoitovastetta (jos potilas ei saanut ainoana lääkkeenä annettuun bortetsomibihoitoon täydellistä vastetta (CR) 4 hoitosyklin jälkeen), hänelle voitiin antaa bortetsomibihoidon antopäivänä ja sen jälkeen päivittäin 20 mg deksametasonia. Potilasta ei otettu tutkimukseen mukaan, jos hänellä oli tutkimuksen alkaessa ≥ 2 . asteen perifeerinen neuropatia tai trombosyttimäärä oli $< 50 \times 10^9/l$. Kaikkiaan 218 potilaan vaste oli arvioitavissa.

Tässä tutkimuksessa saavutettiin sen ensisijainen tavoite, hoidon samanveroisuus (non-inferiority) hoitovasteen saaneiden (CR+PR) osalta 4 hoitosyklin jälkeen sekä ihon alle että laskimoon ainoana lääkkeenä annetun bortetsomibihoidon yhteydessä, kun hoitovasteen sai 42 % kummassakin ryhmässä. Lisäksi toissijaisen hoitovasteeseen liittyneen ja tapahtumaan kuluneeseen aikaan liittyneen tehon

päätetapahtuman tulokset olivat yhdenmukaiset ihon alle ja laskimoon tapahtuneenannon yhteydessä (taulukko 15).

Taulukko 15. Ihon alle ja laskimoon annetun bortetsomibihoidon tehon analyysien yhteenveto

	Bortetsomibi laskimoon		Bortetsomibi ihon alle
Potilaat, joiden vaste oli arvioitavissa	n = 73		n = 145
Vasteluku 4 hoitosyklin jälkeen n (%)			
Kokonaisvasteluku, ORR (CR+PR)	31 (42)		61 (42)
p-arvo ^a		0,00201	
CR n (%)	6 (8)		9 (6)
PR n (%)	25 (34)		52 (36)
nCR n (%)	4 (5)		9 (6)
Vasteluku 8 hoitosyklin jälkeen n (%)			
Kokonaisvasteluku, ORR (CR+PR)	38 (52)		76 (52)
p-arvo ^a		0,0001	
CR n (%)	9 (12)		15 (10)
PR n (%)	29 (40)		61 (42)
nCR n (%)	7 (10)		14 (10)
Intent to Treat -potilaat^b	n = 74		n = 148
Aika taudin etenemiseen, kuukautta	9,4		10,4
(95 % CI)	(7,6, 10,6)		(8,5, 11,7)
Riskisuhde (95 % CI) ^c		0,839 (0,564, 1,249)	
p-arvo ^d		0,38657	
Aika ilman merkkejä taudin etenemisestä, kuukautta	8,0		10,2
(95 % CI)	(6,7, 9,8)		(8,1, 10,8)
Riskisuhde (95 % CI) ^c		0,824 (0,574, 1,183)	
p-arvo ^d		0,295	
Elossaolo vuoden kuluttua (%)^e	76,7		72,6
(95 % CI)	(64,1, 85,4)		(63,1, 80,0)

^a p-arvo koskee samanveroisuuden (non-inferiority) oletusta, että valmisteen ihon alle saanut ryhmä säilyttää vähintään 60 % valmisteen laskimoon saaneiden ryhmän vasteluvusta.

^b Tutkimukseen otettiin mukaan 222 tutkimuspotilasta; 221 tutkimuspotilasta sai bortetsomibihoitoa

^c Riskisuhteen estimaatti perustuu stratifikaatiotekijöiden mukaisesti korjattuun Coxin malliin: ISS-levinneisyys ja aiempien hoitojen lukumäärä.

^d Stratifikaatiotekijöiden mukaisesti korjattu log rank -testi: ISS-levinneisyys ja aiempien hoitojen lukumäärä.

^e Seurannan kestoajan mediaani on 11,8 kuukautta

Bortetsomibi yhdistettynä doksorubisiiniin pegyloidussa liposomaalisessa muodossa (tutkimus DOXIL-MMY-3001)

Vaiheen III satunnaistetussa, avoimessa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin 646 potilaalla turvallisuutta ja tehoa, kun annettiin bortetsomibia yhdistettynä doksorubisiiniin pegyloidussa liposomaalisessa muodossa tai bortetsomibia monoterapiana multippelia myeloomaa sairastaville potilaille, jotka olivat aiemmin saaneet vähintään yhtä hoitoa ja joiden sairaus ei edennyt

antrasykliinia sisältävän hoidon aikana. Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli aika taudin etenemiseen (time to progression, TTP), kun taas toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat kokonaisloassaolo ja kokonaisvasteluku (täydellinen vaste + osittainen vaste) EBMT-kriteereiden (European Group for Blood and Marrow Transplantation) perusteella.

Tutkimussuunnitelmassa määritelty välianalyysi (249 TTP-tapahtuman perusteella) johti tutkimuksen päättymiseen suunniteltua aikaisemmin tehoon liittyvien syiden vuoksi. Tämä välianalyysi osoitti TTP:n riskin pienentyneen 45 % (95 %:n luottamusväli; 29–57 %, $p < 0,0001$), jos potilas sai hoitona bortetsomibia yhdistettynä doksorubisiinii pegyloidussa liposomaalisessa muodossa. TTP:n mediaani oli bortetsomibi-monoterapian yhteydessä 6,5 kuukautta verrattuna 9,3 kuukauteen bortetsomibihoitoa yhdistettynä doksorubisiinii pegyloidussa liposomaalisessa muodossa saaneilla potilailla. Nämä tulokset, vaikka ne olivatkin keskeneräisiä, muodostivat tutkimussuunnitelmassa määritellyn loppuanalyysin.

Seuranta-ajan (8,6 vuotta, mediaani) jälkeen tehty kokonaisloassaoloajan (OS) loppuanalyysi ei osoittanut kokonaisloassaoloajassa merkittäviä eroja näiden kahden hoitoryhmän välillä. Bortetsomibimonoterapiaa saaneiden potilaiden kokonaisloassaoloajan mediaani oli 30,8 kuukautta (95 % CI: 25,2–36,5 kuukautta), ja bortetsomibia ja doksorubisiinii pegyloidussa liposomaalisessa muodossa yhdistelmähoitona saaneiden potilaiden kokonaisloassaoloajan mediaani oli 33,0 kuukautta (95 % CI: 28,9–37,1 kuukautta).

Bortetsomibi yhdistelmähoitona deksametasonin kanssa

Bortetsomibia ja bortetsomibia yhdistelmänä deksametasonin kanssa ei ole vertailtu suoraan etenevää multipplea myeloomaa sairastavien potilaiden hoidossa, joten kaltaistetuista pareista tehtiin tilastollinen analyysi, jossa bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmällä hoidetusta satunnaistamattomasta ryhmästä saatuja tuloksia (vaiheen II avoin tutkimus MMY-2045) verrattiin tuloksiin, jotka saatiin muissa vaiheen III satunnaistetuissa tutkimuksissa (M34101-039 [APEX] ja DOXIL MMY-3001) bortetsomibimonoterapiaa samaan käyttöaiheeseen saaneista ryhmistä. Kaltaistettujen parien analyysi on tilastollinen menetelmä, jossa hoitoryhmän potilaat (esim. bortetsomibi yhdistelmänä deksametasonin kanssa) ja vertailuryhmän potilaat (esim. bortetsomibi) on kaltaistettu sekoittavien tekijöiden suhteen muodostamalla tutkittavista yksilölliset parit. Tämä minimoi havaittujen sekoittavien tekijöiden vaikutukset, kun hoidon vaikutuksia arvioidaan satunnaistamattoman tiedon perusteella. Satakaksikymmentäseitsemän kaltaistettua potilasparia tunnistettiin. Analyysi osoitti, että kokonaisvasteluku (täydellinen vaste + osittainen vaste) (ristitulosuhde 3,769; 95 %:n luottamusväli 2,045–6,947; $p < 0,001$), aika ilman taudin etenemistä (progression-free survival, PFS) (riskisuhde 0,511; 95 %:n luottamusväli 0,309–0,845; $p = 0,008$), aika taudin etenemiseen (TTP) (riskisuhde 0,385; 95 %:n luottamusväli 0,212–0,698; $p = 0,001$) olivat bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoitossa paremmat kuin bortetsomibimonoterapiassa.

Bortetsomibi-uusintahoidosta multipplein myelooman relapsoitumisen jälkeen on vähän tietoja saatavissa.

Vaiheen II yhden hoitoryhmän avoin tutkimus MMY-2036 (RETRIEVE) tehtiin bortetsomibiuusintahoidon turvallisuuden ja tehon tutkimiseksi. Satakolmekymmentä (≥ 18 -vuotiasta) multipplea myeloomaa sairastavaa potilasta, jotka olivat aiemmin saaneet vähintään osittaisen vasteen bortetsomibivalmistetta sisältäneeseen hoitoon, saivat hoitoa uudelleen taudin edetessä. Bortetsomibihoito aloitettiin vähintään 6 kuukautta aiemman hoidon jälkeen potilaan viimeksi sietämällä annoksella, $1,3 \text{ mg/m}^2$ ($n = 93$) tai $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$ ($n = 37$), jota annettiin kolmen viikon välein päivinä 1, 4, 8 ja 11 enintään 8 hoitosyklin ajan joko ainoana lääkevalmisteena tai yhdistelmänä deksametasonin kanssa tavanomaisen hoitotavan mukaan. Deksametasonin ja bortetsomibin yhdistelmää annettiin 83 potilaalle hoitosykliä 1, ja lisäksi 11 potilasta sai deksametasonia bortetsomibiuusintahoitosyklien aikana.

Ensisijainen päätetapahtuma oli EBMT-kriteerien perusteella paras varmistettu vaste uusintahoitoon. Paras kokonaisvasteluku (CR+PR) 130 potilaan uusintahoitoon oli 38,5 % (95 %:n luottamusväli: 30,1, 47,4).

Kliininen teho aiemmin hoitamattomassa manttelisolulymfoomassa

Tutkimus LYM-3002 oli vaiheen III, satunnaistettu, avoin tutkimus, jossa bortetsomibivalmisteeseen, rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin yhdistelmän (BR-CAP; n = 243) tehoa ja turvallisuutta verrattiin rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin, vinkristiinin ja prednisonin yhdistelmän (R-CHOP; n = 244) tehoon ja turvallisuuteen aiemmin hoitamattomassa manttelisolulymfoomassa (levinneisyysaste II, III tai IV) sairastavilla aikuispotilailla. BR-CAP -hoitoryhmän potilaat saivat bortetsomibihoitoa (1,3 mg/m² päivinä 1, 4, 8, 11, hoitotauko päivinä 12–21), rituksimabia 375 mg/m² laskimoon päivänä 1; syklofosfamidia 750 mg/m² laskimoon päivänä 1; doksorubisiinia 50 mg/m² laskimoon päivänä 1 ja prednisonia 100 mg/m² suun kautta 21 päivän pituisen bortetsomibihoitosyklin päivästä 1 päivään 5. Jos potilaalla todettiin vaste vasta hoitosyklistä 6, annettiin vielä kaksi hoitosykliä.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli aika ilman merkkejä taudin etenemisestä riippumattoman arviointikomitean (Independent Review Committee, IRC) arvion perusteella. Toissijaisia päätetapahtumia olivat mm. aika taudin etenemiseen (time to progression, TTP), aika lymfooman seuraavaan hoitoon (time to next anti-lymphoma treatment, TNT), hoitotauon kesto (treatment free interval, TFI), kokonaisvasteluku (overall response rate, ORR) ja täydellisen vasteen saaneiden lukumäärä (CR/CRu), kokonaiselossaoloaika (overall survival, OS) ja vasteen kesto.

Demografiset ja sairauden ominaisuudet lähtötilanteessa olivat yleisesti ottaen hyvin tasapainossa näiden kahden hoitoryhmän välillä: potilaiden iän mediaani oli 66 vuotta, 74 % oli miehiä, 66 % oli valkoihoisia ja 32 % oli aasialaisia, potilaista 69 %:lla oli positiivinen luuytimen aspiraationäyte ja/tai positiivinen manttelisolulymfoomaan viittaava luuydinäyte, 54 %:lla potilaista IPI-pisteet (International Prognostic Index, IPI) olivat ≥ 3 ja 76 %:lla taudin levinneisyysaste oli IV. Hoidon kesto (mediaani = 17 viikkoa) ja seurannan kesto (mediaani = 40 kuukautta) olivat verrannolliset kummassakin hoitoryhmässä. Kummankin hoitoryhmän potilaat saivat 6 hoitosykliä (mediaani), ja BR-CAP-ryhmän tutkittavista 14 % ja R-CHOP-ryhmän potilaista 17 % sai näiden lisäksi vielä 2 hoitosykliä. Suurin osa potilaista oli mukana hoidon päättymiseen saakka: BR-CAP-ryhmässä 80 % ja R-CHOP-ryhmässä 82 %. Tehon tulokset esitetään taulukossa 16:

Taulukko 16: Tutkimuksen LYM-3002 tehon tulokset

Tehon pääte tapahtuma	BR-CAP	R-CHOP	
n: ITT-potilaita	243	244	
Aika ilman merkkejä taudin etenemisestä (IRC)^a			
Tapahtumia n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	Riskisuhde ^b (95 %:n luottamusväli) = 0,63 (0,50; 0,79) p-arvo ^d < 0,001
Mediaani ^c (95 %:n luottamusväli) (kuukautta)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	
Vasteluku			
n: vasteen suhteen arvioitavissa olleita potilaita	229	228	
Täydellisen vasteen saaneita yhteensä (CR+CRu) ^f n(%)	122 (53,3 %)	95 (41,7 %)	Ristitulosuhde ^e (95 %:n luottamusväli) = 1,688 (1,148; 2,481) p-arvo ^g = 0,007
Radiologinen kokonaisvaste (CR+CRu+PR) ^h n(%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	Ristitulosuhde ^e (95 %:n luottamusväli) = 1,428 (0,749; 2,722) p-arvo ^g = 0,275

^a Perustuu riippumattoman arviointikomitean (Independent Review Committee, IRC) arviointiin (vain radiologiset tiedot).

^b Riskisuhteen estimaatti perustuu IPI-riskin ja taudin levinneisyysasteen mukaan ositettuun Coxin malliin.

Riskisuhde < 1 osoittaa edun BR-CAP-hoidon suhteen.

^c Perustuu Kaplan-Meier-menetelmän estimaatteihin.

^d Perustuu IPI-riskin ja taudin levinneisyysasteen mukaan ositettuun Log rank -testiin.

^e Ositustaulukkojen yleisten ristitulosuhteiden Mantel-Haenszel-estimaatti, kun ositustekijät ovat IPI-riski ja taudin levinneisyysaste. Ristitulosuhde (odds ratio, OR) > 1 osoittaa edun BR-CAP-hoidon suhteen.

^f Sisältää kaikki täydelliset vasteet (CR + CRu) riippumattoman arviointikomitean, luuydinnäytteen ja laktaattidehydrogenaasin perusteella.

^g Cochran-Mantel-Haenszelin khiin neliö -testin p-arvo, missä ositustekijät ovat IPI-riski ja taudin levinneisyysaste

^h Sisältää kaikki radiologiset vasteet (CR+CRu+PR) riippumattoman arviointikomitean arvion perusteella, riippumatta varmistuksesta luuydinnäytteen ja laktaattidehydrogenaasin perusteella.

CR = täydellinen vaste; CRu = varmistamaton täydellinen vaste; PR = osittainen vaste; ITT = hoitoaikkeen mukainen (Intent to Treat)

Aika ilman merkkejä taudin etenemisestä (mediaani) oli tutkijan arvion mukaan BR-CAP-ryhmässä 30,7 kuukautta ja R-CHOP-ryhmässä 16,1 kuukautta (riskisuhde [HR] = 0,51; p < 0,001). Ajassa taudin etenemiseen (mediaani 30,5 versus 16,1 kuukautta), ajassa lymfooman seuraavaan hoitoon (mediaani 44,5 versus 24,8 kuukautta) ja hoitotauon kestoajassa (mediaani 40,6 versus 20,5 kuukautta) havaittiin BR-CAP-hoitoryhmässä R-CHOP-ryhmään verrattuna tilastollisesti merkitsevä hyöty (p < 0,001). Täydellisen vasteen kestoajan mediaani oli BR-CAP-ryhmässä 42,1 kuukautta verrattuna 18 kuukauteen R-CHOP-ryhmässä. Kokonaisvasteen kesto aika oli BR-CAP-ryhmässä 21,4 kuukautta pidempi (mediaani 36,5 kuukautta versus 15,1 kuukautta R-CHOP-ryhmässä). Kokonaiselossaololuvun mediaani (56,3 kuukautta R-CHOP-ryhmässä ja ei saavutettu BR-CAP-ryhmässä) oli 40 kuukautta (mediaani) kestäneen seurannan aikana BR-CAP-ryhmässä parempi (arvioitu riskisuhde [HR] = 0,80; p = 0,173). Kokonaiselosaoloaika oli BR-CAP-ryhmässä tyypillisesti pidempi, sillä 4 vuoden arvioitu elossaololuku oli R-CHOP-ryhmässä 53,9 % ja BR-CAP-ryhmässä 64,4 %.

Potilaat, jotka ovat aiemmin saaneet hoitoa AL (light-chain) -amyloidoosiin

Avoimessa, satunnaistamattomassa, vaiheen I/II tutkimuksessa selvitettiin bortetsomibihoidon tehoa ja turvallisuutta AL (light-chain) -amyloidoosiin hoitoa aiemmin saaneilla potilailla. Tutkimuksessa ei havaittu uusia turvallisuuden liittyviä seikkoja eikä bortetsomibi etenkään pahentanut kohde-elinvaurioita (sydämessä, munuaisissa ja maksassa). Eksploratiivisessa tehon analyysissä vasteluvuksi raportoitiin 67,3 % (mukaan lukien täydellinen vaste 28,6 % :lla) hematologisen vasteen (M-proteiini) perusteella 49 arvioitavissa olleella potilaalla, jotka saivat hoitona suurimman sallitun annoksen 1,6 mg/m² kerran viikossa ja 1,3 mg/m² kaksi kertaa viikossa. Vuoden kuluttua yhdistetty elossaoloprosentti oli näiden annoskohorttien osalta 88,1 %.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset bortetsomibin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien osalta multippelin myelooman ja manttelisolulymfooman hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Lasten ja nuorten syöpää tutkiva järjestö Children's Oncology Group teki vaiheen II, yhdessä hoitoryhmässä hoidon aktiivisuutta, turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa selvittäneen tutkimuksen, jossa arvioitiin bortetsomibin lisäämistä imukudossyöpiä sairastaville pediatrialle ja nuorille aikuisille potilaille uudelleen induktiohoitona annettuun useasta lääkeaineesta koostuvaan solunsalpaajahoitoon. Potilaiden sairastama imukudossyöpä oli varhaisten B-solujen akuutti lymfoblastileukemia [pre-B-ALL], T-soluinen akuutti lymfoblastileukemia [T-ALL] tai T-soluinen lymfoblastilymfooma [LL]. Tehokkaana uusittuna induktiohoitona annettu useasta lääkeaineesta koostuva solunsalpaajahoito annettiin kolmena hoitoblokkina. Bortetsomibia annettiin vain ensimmäisessä ja toisessa hoitoblokkissa, jotta vältettiin mahdollinen päällekkäinen toksisuus kolmannessa hoitoblokkissa samanaikaisesti annettujen lääkkeiden kanssa.

Täydellistä vastetta arvioitiin ensimmäisen hoitoblokin lopussa. Niistä B-ALL-potilaista, joiden sairaus uusiutui 18 kuukauden kuluessa diagnoosista ($n = 27$), 67 % sai täydellisen vasteen (95 % luottamusväli: 46, 84), ja 4 kuukauden elossaololuku ilman tapahtumia oli 44 % (95 %:n luottamusväli: 26, 62). Niistä B-ALL-potilaista, joiden sairaus uusiutui 18–36 kuukauden kuluttua diagnoosista ($n = 33$), 79 % sai täydellisen vasteen (95 %:n luottamusväli: 61, 91), ja 4 kuukauden elossaololuku ilman tapahtumia oli 73 % (95 %:n luottamusväli: 54, 85). Niistä T-ALL-potilaista, joiden sairaus uusiutui ensimmäisenä ($n = 22$), 68 % sai täydellisen vasteen (95 %:n luottamusväli: 45, 86), ja 4 kuukauden elossaololuku ilman tapahtumia oli 67 % (95 %:n luottamusväli: 42, 83). Raportoitujen tehoa koskevien tietojen ei katsottu johtaneen varmoihin päätelmiin (ks. kohta 4.2).

Hoidon turvallisuutta arvioitiin 140 tutkimukseen osallistuneella ALL- tai LL-potilaalla, joiden iän mediaani oli 10 vuotta (vaihteluväli 1–26 vuotta). Kun tavanomaiseen pediatrialle pre-B-ALL-potilaille annettavaan solunsalpaajahoittoon lisättiin bortetsomibi, ei havaittu uusia turvallisuutta koskevia huolenaiheita. Seuraavia haittavaikutuksia (aste ≥ 3) havaittiin bortetsomibia sisältävässä hoidossa yleisemmin kuin aiemmassa vertailututkimuksessa, jossa annettiin pelkästään tavanomaista hoitoa: ensimmäinen hoitoblokki: perifeerinen sensorinen neuropatia (3 % versus 0 %), ileus (2,1 % versus 0 %), hypoksia (8 % versus 2 %). Tästä tutkimuksesta ei saatu tietoja siitä, miten monella potilaalla oli perifeerisen neuropatian jälkiseurauksia tai miten monen potilaan perifeerinen neuropatia korjautui. Yleisemmin havaittiin myös infektioita, joihin liittyi asteen ≥ 3 neutropeniaa (ensimmäisessä hoitoblokissa 24 % versus 19 % ja toisessa hoitoblokissa 22 % versus 11 %), suurentuneita ALAT-arvoja (toisessa hoitoblokissa 17 % versus 8 %), hypokalemiaa (ensimmäisessä hoitoblokissa 18 % versus 6 % ja toisessa hoitoblokissa 21 % versus 12 %) ja hyponatremiaa (ensimmäisessä hoitoblokissa 12 % versus 5 % ja toisessa hoitoblokissa 4 % versus 0 %).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun 11 multippelia myeloomaa sairastavalle potilaalle, joiden kreatiinipuhdistuma oli yli 50 ml/min, annettiin 1,0 mg/m² ja 1,3 mg/m² bortetsomibia boluksena laskimoon, bortetsomibin huippupitoisuus plasmassa ensimmäisen annoksen jälkeen oli keskimäärin 57 ng/ml annoksen 1,0 mg/m² yhteydessä ja 112 ng/ml annoksen 1,3 mg/m² yhteydessä. Seuraavien annosten jälkeen havaitut plasman huippupitoisuudet olivat keskimäärin 67–106 ng/ml annoksen 1,0 mg/m² jälkeen ja 89–120 ng/ml annoksen 1,3 mg/m² jälkeen.

Kun multippelia myeloomaa sairastaville potilaille annettiin annos 1,3 mg/m² boluksena laskimoon tai injektiona ihon alle ($n = 14$ valmisteen laskimoon saaneessa ryhmässä, $n = 17$ valmisteen ihon alle saaneessa ryhmässä), systeeminen kokonaisaltistus oli toistuvien annosten jälkeen (AUC_{last}) samanlainen ihon alle ja laskimoon tapahtuneen annon jälkeen. C_{max} oli ihon alle tapahtuneen annon jälkeen pienempi (20,4 ng/ml) kuin laskimoon tapahtuneen annon jälkeen (223 ng/ml). AUC_{last} -arvon geometrisen keskiarvon suhde oli 0,99 ja 90 %:n luottamusvälit olivat 80,18–122,80 %.

Jakautuminen

Bortetsomibin keskimääräinen jakautumistilavuus (V_d) oli multippelia myeloomaa sairastavilla 1 659–3 294 litraa kerta-annosten tai toistettujen laskimoon annettujen annosten 1,0 mg/m² ja 1,3 mg/m² jälkeen. Tämä viittaa siihen, että bortetsomibi jakautuu laajasti ääreiskudoksiin. Bortetsomibipitoisuuden ollessa 0,01–1,0 µg/ml, proteiiniin sitoutumisaste *in vitro* ihmisplasmassa oli keskimäärin 82,9 %. Pitoisuus ei vaikuttanut bortetsomibin proteiiniin sitoutuneen fraktion osuuteen.

Biotransformaatio

Ihmisen maksan mikrosomeilla ja ihmisen ekspressio-cDNA sytokromi P450 -isoentsyymeillä tehdyt tutkimukset *in vitro* osoittavat, että bortetsomibi metaboloituu pääasiassa hapettumalla sytokromi P450 -entsyymien 3A4, 2C19 ja 1A2 kautta. Pääasiallinen metaboliareitti on deboronaatio kahden

deboronoidun metaboliitin muodostamiseksi, jotka hydroksyloituvat sen jälkeen useiksi metaboliiteiksi. Deboronoidut bortetsomibimetaboliitit ovat 26S-proteasomin estäjinä inaktiivisia.

Eliminaatio

Bortetsomibin eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli toistuvien annosten jälkeen keskimäärin 40–193 tuntia. Bortetsomibi eliminoituu nopeammin ensimmäisen annoksen jälkeen kuin seuraavien annosten jälkeen. Bortetsomibin kokonaispuhdistuma elimistöstä oli 102 l/h ensimmäisen annoksen 1,0 mg/m² jälkeen ja 112 l/h ensimmäisen annoksen 1,3 mg/m² jälkeen. Seuraavien annosten yhteydessä kokonaispuhdistuma elimistöstä oli 15–32 l/h annosten 1,0 mg/m² jälkeen ja 18–32 l/h annosten 1,3 mg/m² jälkeen.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta bortetsomibin farmakokinetiikkaan arvioitiin vaiheen I tutkimuksessa bortetsomibiannoksilla 0,5–1,3 mg/m² toteutetun ensimmäisen hoitosyklin ajan. Tutkimuksessa oli mukana 61 potilasta, joilla oli pääasiassa kiinteitä kasvaimia ja eriasteista maksan vajaatoimintaa.

Kun verrattiin potilaita, joiden maksan toiminta oli normaali ja joilla oli lievä maksan vajaatoiminta, lievä maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut bortetsomibin annosnormalisoituun AUC-arvoon.

Annosnormalisoidut keskimääräiset AUC-arvot suurensivat kuitenkin noin 60 %, jos potilaalla oli keskivaikkea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Keskivaikkea tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta, ja näitä potilasryhmiä on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.2, taulukko 6).

Munuaisten vajaatoiminta

Eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla toteutettiin farmakokineettinen tutkimus. Potilaat jaettiin ryhmiin kreatiniinipuhdistuman (CrCL) mukaan seuraavasti: normaali munuaisten toimintakyky (CrCL \geq 60 ml/min/1,73 m², n = 12), lievä munuaisten vajaatoiminta (CrCL 40–59 ml/min/1,73 m², n = 10), kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (CrCL 20–39 ml/min/1,73 m², n = 9) ja vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCL < 20 ml/min/1,73 m², n = 3). Tutkimukseen otettiin mukaan myös ryhmä dialyysipotilaita (n = 8), joille lääke annettiin dialyysihoidon jälkeen. Potilaat saivat bortetsomibia 0,7–1,3 mg/m² kahdesti viikossa laskimoon. Bortetsomibialtistus (annosnormalisoitu AUC ja C_{max}) oli verrannollinen kaikissa ryhmissä (ks. kohta 4.2).

Ikä

Bortetsomibin farmakokinetiikkaa tutkittiin kaksi kertaa viikossa laskimoon boluksena annettujen annosten 1,3 mg/m² antamisen jälkeen. Hoitoa annettiin 104 pediatrielle (2–16-vuotiaalle) potilaalle, joilla oli akuutti lymfoblastileukemia (ALL) tai akuutti myeloinen leukemia (AML). Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella bortetsomibin puhdistuma suureni kehon pinta-alan mukaan. Puhdistuman geometrinen keskiarvo (% CV) oli 7,79 (25 %) l/h/m², vakaan tilan jakautumistilavuus oli 834 (39 %) l/m² ja eliminaation puoliintumisaika oli 100 (44 %) tuntia. Muilla demografisilla ominaisuuksilla, kuten iällä, painolla ja sukupuolella, ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta kehon pinta-alan suhteen korjattuun bortetsomibin puhdistumaan. Kehon pinta-alan suhteen normalisoitu bortetsomibin puhdistuma oli pediatriisilla potilailla samankaltainen kuin aikuisilla on havaittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Bortetsomibilla oli klastogeeninen vaikutus (rakenteelliset kromosomimuutokset) *in vitro* -kromosomipoikkeavuustestissä, jossa käytettiin kiinanhamsterin munasarjasoluja (CHO), jopa niin pieninä pitoisuuksina kuin 3,125 µg/ml (pienin tutkittu pitoisuus). Bortetsomibi ei ollut genotoksinen, kun sitä tutkittiin *in vitro* -mutageenisuustestissä (Amesin testi) ja hiireissä *in vivo* (mikrotumatesti).

Rotan ja kanin kehitykseen liittyvissä toksisuustutkimuksissa on havaittu alkio-sikiökuolleisuutta emolle toksisilla annoksilla, mutta suoraa alkio-sikiötoksisuutta ei ole havaittu annoksilla, jotka eivät olleet emolle toksisia. Hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty, mutta lisääntymiskudosten analyysyjä on tehty yleisissä toksisuustutkimuksissa. Kuusi kuukautta kestäneessä rottatutkimuksessa on havaittu rappeuttavia vaikutuksia sekä kiveksissä että munasarjoissa. Siksi bortetsomibilla todennäköisesti voi olla vaikutusta joko uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen. Peri- ja postnataalista kehitystä koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

Monta hoitosykliä käsittäneissä yleistä toksisuutta koskevissa tutkimuksissa rotilla ja apinoilla pääasiallisia kohde-elimä olivat: ruoansulatuskanava, minkä seurauksena ilmeni oksentelua ja/tai ripulia; verta muodostavat kudokset ja imukudokset, seurauksena perifeerisiä sytopenioita, lymfakudoksen surkastumista ja verta muodostavan luuytimen solujen niukkuutta; hermosto, jossa perifeeristä neuropatiaa (havaittu apinoilla, hiirillä ja koirilla) kohdistuen sensoristen hermosolujen aksoneihin; sekä munuaiset, joissa vähäisiä muutoksia. Kaikissa näissä kohde-elimissä havaittiin osittainen tai täydellinen toipuminen hoidon lopettamisen jälkeen.

Eläintutkimusten perusteella bortetsomibi näyttää läpäisevän veri-aivoesteen vain vähäisessä määrin, jos lainkaan, mutta tämän merkitystä ihmisen kannalta ei tiedetä.

Apinoilla ja koirilla tehdyt kardiovaskulaarista turvallisuutta koskevat farmakologiset tutkimukset osoittavat, että laskimoon annetut annokset, jotka mg/m^2 perusteella määriteltynä ovat noin kaksin- tai kolminkertaiset ihmisille suositeltuun annokseen nähden, aiheuttavat sydämen lyöntitaajuuden kiihtymistä, supistumiskyvyn heikkenemistä, hypotensiota ja kuoleman. Koirilla sydänlihaksen supistumiskyvyn heikkeneminen ja hypotensio oli hoidettavissa akuutilla interventiolla, jolloin annettiin inotrooppisia tai verenpainetta kohottavia lääkeaineita. Koirilla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin lisäksi korjatun QT-ajan lievää pitenemistä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

2 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu liuos

Käyttökuntoon saatetun liuoksen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 8 tuntia 25 °C:n lämpötilassa, kun se säilytetään alkuperäisessä injektio pullossa ja/tai injektio ruiskussa. Mikrobiologisel ta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi, ellei käyttökuntoon saattaminen ole tapahtunut mikrobikontaminaatiot pois sulkevissa olosuhteissa. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen valmisteen antoa ovat käyttäjän vastuulla. Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kokonaissäilytysaika ei saa ennen antoa ylittää 8 tuntia.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tyyppin 1 lasista valmistettu 10 ml:n injektiopullo, jossa on harmaa bromobutyylitulppa ja alumiinisinetti, jossa on sininen polypropyleenisuoja. Pakkaus sisältää yhden kertakäyttöisen injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Yleiset varotoimet

Bortetsomibi on sytotoksinen lääkeaine. Siksi bortetsomibin käsittelyssä ja valmistuksessa pitää noudattaa varovaisuutta. Ihokontaktin välttämiseksi suositellaan käytettävän suojakäsineitä ja muuta suojavaatetusta.

Bortetsomibin käsittelyssä pitää ehdottomasti noudattaa **aseptista tekniikkaa**, koska valmiste ei sisällä säilytysainetta.

Bortetsomibivalmisteen tahaton anto intratekaalisesti on johtanut kuolemaan. Bortezomib MSN 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, on tarkoitettu annettavaksi laskimoon tai ihon alle. Bortetsomibia ei saa antaa intratekaalisesti.

Ohjeet valmisteen käyttökuntoon saattamiseksi

Terveydenhuollon ammattilaisen on saatettava Bortezomib MSN käyttökuntoon.

Injektio laskimoon

Käyttökuntoon saattaminen tapahtuu liuottamalla yhden 10 ml:n Bortezomib MSN -injektiopullon sisältö 3,5 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä, joka lisätään varovasti sopivan kokoisen ruiskun avulla injektiopullon tulppaa poistamatta. Kylmäkuivattu jauhe liukenee alle 2 minuutissa.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra liuosta sisältää 1 mg bortetsomibia. Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkas ja väritön ja sen pH on 4–7.

Käyttökuntoon saatettu liuos pitää tarkistaa silmämääräisesti ennen antamista, ettei siinä ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Jos värimuutoksia tai hiukkasia on havaittavissa, käyttövalmiiksi saatettu liuos on hävitettävä.

Injektio ihon alle

Käyttökuntoon saattaminen tapahtuu liuottamalla yhden 10 ml:n Bortezomib MSN -injektiopullon sisältö 1,4 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä, joka lisätään varovasti sopivan kokoisen ruiskun avulla injektiopullon tulppaa poistamatta. Kylmäkuivattu jauhe liukenee alle 2 minuutissa.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra liuosta sisältää 2,5 mg bortetsomibia. Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkas ja väritön ja sen pH on 4–7.

Käyttökuntoon saatettu liuos pitää tarkistaa silmämääräisesti ennen antamista, ettei siinä ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Jos värimuutoksia tai hiukkasia on havaittavissa, käyttökuntoon saatettu liuos on hävitettävä.

Hävittäminen

Bortezomib MSN on vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Vivanta Generics s.r.o.
Třtinová 260/1
Čakovice
196 00 Praha 9
Tšekki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

35501

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.12.2018