

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bortezomib Krka 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää bortetsomibin mannitoliboronihappoesteriä vastaten 3,5 mg bortetsomibia.

Käyttökuntoon saatettuna 1 ml laskimoon annettavaa injektionestettä sisältää 1 mg:n bortetsomibia.

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten (Injektiokuiva-aine).

Valkoinen tai melkein valkoinen kakku tai jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Bortezomib Krka 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 hematopoeettinen kantasolusiirto tai joille se ei sovellu.

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

Monoterapia

Bortezomib Krka 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 Bortezomib Krka -hoitosykliä täydellisen hoitovasteen varmistumisen jälkeen. Hoitoon vastaaville potilaille, jotka eivät saavuta täydellistä remissiota, suositellaan yhteensä 8 Bortezomib Krka -hoitosykliä. Peräkkäisten Bortezomib Krka -annosten välillä tulee pitää vähintään 72 tunnin tauko.

Annoksen muuttaminen hoidon aikana ja monoterapiaa toistettaessa

Bortezomib Krka -hoito 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 Bortezomib Krka -hoito 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 Bortezomib Krka -hoidon keskeyttämistä harkita, ellei hoidosta saatava hyöty ole selkeästi vaaroja suurempi.

Neuropaattinen kipu ja/tai perifeerinen neuropatia

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

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

| Neuropatian vaikeusaste | Annostuksen muuttaminen |
|---|--|
| Aste 1 (oireeton, syvien jännereflexien häviäminen tai parestesiat), ei kipua tai toimintakyvyn menetystä | Ei muutosta. |
| Aste 1 ja kipua, tai Aste 2 (keskivaikeita oireita, rajoittavat IADL-toimintoja**) | Bortezomib Krka -annos pienennetään tasolle 1,0 mg/m ² tai Siirry Bortezomib Krka -hoito-ohjelmaan 1,3 mg/m ² kerran viikossa |
| Aste 2 ja kipua, tai Aste 3 (vaikeita oireita, rajoittavat itsestä huolehtimiseen liittyviä ADLtoimintoja***) | Bortezomib Krka -hoito keskeytetään, kunnes haittavaikutus on hävinnyt. Haittavaikutusten hävitessä Bortezomib Krka -hoito 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 | Bortezomib Krka -hoito lopetetaan |

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

** IADL-toiminnot: viittaavat päivittäisiin toimintoihin 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 Krka 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 Bortezomib Krka -annosten välin on oltava vähintään 72 tuntia. Doksorubisiinia pegyloidussa liposomaalisessa muodossa annetaan Bortezomib Krka -hoitosyklin päivänä 4 annetun Bortezomib Krka -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 doksorubisiinia pegyloidussa liposomaalisessa muodossa koskevasta valmisteyhteenvedosta.

Yhdistelmähoito deksametasonin kanssa

Bortezomib Krka 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 Bortezomib Krka -annosten välin on oltava vähintään 72 tuntia. Deksametasonia annetaan 20 mg suun kautta Bortezomib Krka -hoitosyklin 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 multippleliä myeloomaa sairastavien potilaiden yhdistelmähoidossa

Yhdistelmähoidossa tehtävissä Bortezomib Krka -valmisteen annosmuutoksissa noudatetaan edellä annettuja ohjeita monoterapian annosmuutoksista.

Annostus aiemmin hoitamattomaa multippleliä myeloomaa sairastaville potilaille, joille hematopoeettinen kantasolusiirto ei sovellu

Hoito melfalaanin ja prednisonin yhdistelmällä

Bortezomib Krka 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 Bortezomib Krka annetaan kahdesti viikossa päivinä 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 ja 32. Hoitosyklien 5–9 aikana Bortezomib Krka annetaan kerran viikossa päivinä 1, 8, 22 ja 29. Peräkkäisten Bortezomib Krka -annosten välin on oltava vähintään 72 tuntia.

Melfalaani ja prednisoni annetaan suun kautta kunkin Bortezomib Krka -hoitosyklin ensimmäisellä viikolla päivinä 1, 2, 3 ja 4.

Tätä yhdistelmähoitoa annetaan yhdeksän hoitosykliä.

Taulukko 2 Bortezomib Krka -valmisteen annostussuositukset yhdistelmähoidossa melfalaanin ja prednisonin kanssa

| Bortezomib Krka kahdesti viikossa (hoitosyklit 1–4) | | | | | | | | | | | | | |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|-------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------|----------|
| Viikko | 1 | | | | 2 | | | 3 | 4 | | 5 | | 6 |
| Bz (1.3 mg/m ²) | Päivä 1 | -- | -- | Päivä 4 | Päivä 8 | Päivä 11 | Tauko | Päivä 22 | Päivä 25 | Päivä 29 | Päivä 32 | Tauko | |
| M (9 mg/m ²) P | Päivä 1 | Päivä 2 | Päivä 3 | Päivä 4 | -- | -- | Tauko | -- | -- | -- | -- | Tauko | |

| (60 mg/m ²) | | | | | | | | | | |
|---|------------|------------|------------|------------|---------|-------|----------|----------|-------|--|
| Bortezomib Krka kerran viikossa (hoitosykli 5–9) | | | | | | | | | | |
| Viikko | 1 | | | | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | |
| Bz (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 1 | Päivä 2 | Päivä 3 | Päivä 4 | -- | Tauko | -- | -- | Tauko | |

Bz=bortezomibi; M=melfalaani, P=prednisoni

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

Ennen uuden hoitosyklin aloitusta:

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

Taulukko 3 Annostuksen muuttaminen seuraavien Bortezomib Krka -hoitosykliden aikana yhdistelmähoidossa melfalaanin ja prednisonin kanssa

| Hättäväsäilytys | Annostuksen muuttaminen tai siirtäminen |
|--|---|
| <i>Hematologiset hättäväsäilytysmerkkien hoitosyklin aikana</i> - 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. |
| - Jos trombosyyttimäärä on $\leq 30 \times 10^9 /l$ tai neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) on $\leq 0,75 \times 10^9 /l$ Bortezomib Krka -valmisteen antopäivänä (muu kuin päivä 1) | Bortezomib Krka -hoito tulee keskeyttää |
| - Jos useita Bortezomib Krka -annoksia jätetään väliin yhden hoitosyklin aikana (≥ 3 annosta kahdesti viikossa annostelun aikana tai ≥ 2 annosta kerran viikossa annostelun aikana) | Bortezomib Krka -valmisteen annosta tulee pienentää yhdellä annostasolla (1,3 mg/m ² pienennetään tasolle 1,0 mg/m ² tai 1,0 mg/m ² pienennetään tasolle 0,7 mg/m ²) |

| | |
|--|--|
| <p><i>Ei-hematologisten hättävaiikutusoireiden vaikeusaste \geq 3</i></p> | <p>Bortezomib Krka -hoito tulee keskeyttää, kunnes hättävaiikutusoireet ovat lieventyneet asteelle 1 tai lähtötilanteen tasolle. Tämän jälkeen Bortezomib Krka -hoito voidaan aloittaa uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella (1,3 mg/m² pienennetty tasolle 1,0 mg/m² tai 1,0 mg/m² pienennetty tasolle 0,7 mg/m²). Potilailla, joilla on Bortezomib Krka -hoitoon liittyvää neuropaattista kipua ja/tai perifeeristä neuropatiaa, Bortezomib Krka -hoito keskeytetään tai annosta muutetaan taulukon 1 mukaisesti.</p> |
|--|--|

Lisätietoa melfalaanista ja prednisonista löytyy niiden valmisteyhteenvedosta.

Annustus aiemmin hoitamattomaa multipplellä myeloomaa sairastaville potilaille, joille hematopoeettinen kantasolusiirto soveltuu (induktiohoito)

Yhdistelmähoito deksametasonin kanssa

Bortezomib Krka 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 Bortezomib Krka -annosten välillä on pidettävä vähintään 72 tunnin tauko. Deksametasonia annetaan 40 mg suun kautta Bortezomib Krka -hoitosyklin päivinä 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 ja 11.

Tätä yhdistelmähoitoa annetaan neljä hoitosykliä.

Yhdistelmähoito deksametasonin ja talidomidin kanssa

Bortezomib Krka 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 Bortezomib Krka -annosten välillä on pidettävä vähintään 72 tunnin tauko. Deksametasonia annetaan 40 mg suun kautta Bortezomib Krka -hoitosyklin 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 Annustus Bortezomib Krka -yhdistelmähoidossa potilaille, joilla on aiemmin hoitamaton multipplellä myeloma ja joille hematopoeettinen kantasolusiirto soveltuu

| Bz+ Dx | Hoitosyklit 1-4 | | | | |
|-----------------------------|------------------------|-------------------|---------------------|------------|------------|
| | Viikko | 1 | 2 | 3 | |
| Bz (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 | - | |
| Bz+Dx+T | Hoitosykli 1 | | | | |
| | Viikko | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Bz (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 | | | | |
| Bz (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 | - | - |

Bz=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

Bortezomib Krka -annostuksen muuttamisessa pitää noudattaa monoterapiaa koskevia ohjeita annosmuutoksista.

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

Annustus potilaille, joilla on aiemmin hoitamaton manttelisolulyymfooma (MCL)

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

Bortezomib Krka 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. Bortezomib Krka -hoitoa suositellaan antamaan kuusi hoitosykliä, mutta jos potilaalla todetaan vaste vasta hoitosyklistä 6, voidaan antaa vielä kaksi Bortezomib Krka -hoitosykliä. Peräkkäisten Bortezomib Krka -annosten välillä on pidettävä vähintään 72 tunnin tauko.

Jokaisen kolmen viikon Bortezomib Krka -hoitosyklin 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 Bortezomib Krka -hoitosyklin päivinä 1, 2, 3, 4 ja 5.

Aiemmin hoitamaton manttelisolulyymfooma sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen hoidon aikana

Ennen uuden hoitosyklin aloitusta:

- trombosyyttimäärän tulee olla $\geq 100,000$ solua/ μ L ja neutrofiilien absoluuttisen määrän (ANC) tulee olla $\geq 1,500$ solua/ μ L
- trombosyyttimäärän tulee olla $\geq 75,000$ solua/ μ L, jos potilaalla on luuydininfiltraatio tai haiman sekvestraatio
- hemoglobiinipitoisuus ≥ 8 g/dL
- ei-hematologisten hättävien vaikutusoireiden tulee lieventyä vaikeusasteelle 1 tai lähtötilanteen tasolle.

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

Hematologiisiin haittavaikutuksiin voidaan antaa granulosityttiryhmiä stimuloivia kasvutekijöitä paikallisen hoitokäytännön mukaisesti. Estohoitoa granulosityttiryhmiä 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

| Haittavaikutus | Annoksen muuttaminen tai siirtäminen |
|--|---|
| <i>Haematological toxicity</i> | |
| - ≥ 3 .asteen neutropenia, johon liittyy kuumetta, yli 7 päivää kestävä 4. asteen neutropenia, trombosyyttimäärä $< 10,000$ solua/ μL | Bortezomib Krka -hoito pitää keskeyttää enintään 2 viikoksi, kunnes potilaan ANC on ≥ 750 solua/ μL ja trombosyyttimäärä on $\geq 25,000$ solua/ μL . - Jos haittavaikutus ei häviä Bortezomib Krka -hoidon keskeyttämisen jälkeen edellä kuvatusti, Bortezomib Krka -hoito on lopetettava. - Jos haittavaikutus häviää eli potilaan ANC on ≥ 750 solua/ μL ja trombosyyttimäärä on $\geq 25,000$ solua/ μL , Bortezomib Krka -hoito voidaan aloittaa uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella ($1,3 \text{ mg/m}^2$ pienennetty tasolle 1 mg/m^2 tai 1 mg/m^2 pienennetty tasolle $0,7 \text{ mg/m}^2$). |
| - Jos trombosyyttimäärä on $< 25,000$ solua/ μL tai ANC < 750 solua/ μL Bortezomib Krka -valmisteen antopäivänä (muu kuin hoitosyklin päivä 1) | Bortezomib Krka -hoito pitää keskeyttää. |
| <i>Bortezomib Krka -hoitoon liittyviksi katsottujen eihematologisten haittavaikutusoireiden vaikeusaste ≥ 3</i> | Bortezomib Krka -hoito pitää keskeyttää, kunnes haittavaikutusoireet ovat lieventyneet asteelle 2 tai lievemmäksi. Tämän jälkeen Bortezomib Krka -hoito voidaan aloittaa uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella ($1,3 \text{ mg/m}^2$ pienennetty tasolle 1 mg/m^2 tai 1 mg/m^2 pienennetty tasolle $0,7 \text{ mg/m}^2$). Potilailla, joilla on Bortezomib Krka -hoitoon liittyvää neuropaattista kipua ja/tai perifeeristä neuropatiaa, Bortezomib Krka -hoito keskeytetään ja/tai annosta muutetaan taulukon 1 mukaisesti. |

Lisäksi jos potilaalle ilmaantuu haittavaikutuksia käytettäessä Bortezomib Krka -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.

Bortezomibhoitoa 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 BzR-CAP- että R-CHOP-hoidon huomattavasti huonommin (ks. kohta 4.8).

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa, vaan heidän hoitoonsa käytetään suositeltuja annoksia. Keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden Bortezomib Krka -hoito 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 Bortezomib Krka -hoidon 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 Bortezomib Krka -annos 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 $[\text{CrCL}] > 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ei vaikuta bortetsomibin farmakokinetiikkaan. Tämän vuoksi annosta ei tarvitse muuttaa näillä potilailla. Ei tiedetä vaikuttaako vaikea munuaisten vajaatoiminta ($\text{CrCL} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) bortetsomibin farmakokinetiikkaan potilailla, jotka eivät saa dialyysihoitoa. Koska dialyysi saattaa alentaa bortetsomibin pitoisuuksia, Bortezomib Krka -valmiste annetaan dialyysihoidon jälkeen (ks. kohta 5.2).

Pediatriset 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 Krka $3,5 \text{ mg}$ injektiokuiva-ainetta, liuosta varten, on saatavana annettavaksi laskimoon tai ihon alle.

Bortezomib Krka 1 mg injektiokuiva-ainetta, liuosta varten, on saatavana vain annettavaksi laskimoon.

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

Injektiona laskimoon

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

Injektiona ihon alle

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Intratekaalinen anto

Bortezomibin tahaton anto intratekaalisesti on johtanut kuolemaan. Bortezomib Krka 1 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon, kun taas Bortezomib Krka 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten on tarkoitettu annettavaksi laskimoon tai ihon alle. Bortezomib Krka -valmistetta ei saa antaa intratekaalisesti.

Ruoansulatuskanavaan kohdistuvat haittavaikutukset

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

Hematologiset haittavaikutukset

Bortezomibihoidon liittyy hyvin yleisesti hematologisia haittavaikutuksia (trombosytopenia, neutropenia ja anemia). Yksi yleisimmistä hematologisista haittavaikutuksista tutkimuksissa, joissa oli mukana

relapsoitunutta multippelia myeloomaa sairastavia bortetsomibihoitoa saaneita potilaita sekä aiemmin hoitamattomia manttelisolulymfoomaa sairastavia bortetsomibihoitoa yhdistelmänä rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin kanssa (BzR-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 pieni arvo multippelin 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 $< 75\ 000/\mu\text{l}$ lähtötilanteessa 21 potilaasta 90 prosentilla trombosyyttimäärä oli tutkimuksen aikana $\leq 25\ 000/\mu\text{l}$ ja 14 prosentilla se oli $< 10\ 000/\mu\text{l}$, sitä vastoin trombosyyttimäärän ollessa $> 75\ 000/\mu\text{l}$ lähtötilanteessa 309 potilaasta vain 14 prosentilla trombosyyttimäärä oli tutkimuksen aikana $\leq 25\ 000/\mu\text{l}$.

Trombosytopenian (≥ 3 . aste) ilmaantuvuus oli manttelisolulymfoomaa sairastavilla potilailla (tutkimus LYM-3002) bortetsomibi-hoitoryhmässä (BzR-CAP) suurempi (56,7 % versus 5,8 %) verrattuna muuta kuin bortetsomibihoitoa saaneeseen ryhmään (rituksimabi, syklofosfamidi, doksorubisiinin, vinkristiini ja prednisonin [R-CHOP]). Verenvuototapahtumien kaikkien vaikeusasteiden kokonaisilmaantuvuus oli kummassakin hoitoryhmässä samankaltainen (BzR-CAP-ryhmässä 6,3 % ja R-CHOP-ryhmässä 5,0 %) samoin kuin 3. asteen ja vaikeampiasteisten verenvuototapahtumien ilmaantuvuus (BzR-CAP: 4 potilasta [1,7 %]; R-CHOP: 3 potilasta [1,2 %]). Trombosyyttisiirron sai BzR-CAP-ryhmässä 22,5 % potilaista verrattuna 2,9 %:iin R-CHOP-ryhmän potilaista.

Bortetsomibihoiton yhteydessä on raportoitu maha-suolikanavan ja aivojensisäisiä verenvuotoja. Trombosyyttimäärää on siksi seurattava aina ennen jokaista bortetsomibiannosta. Bortetsomibihoito on keskeytettävä, jos trombosyyttimäärä on $< 25\ 000/\mu\text{l}$, samoin kuin annettaessa bortetsomibihoitoa yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa, jos trombosyyttimäärä on $\leq 30\ 000/\mu\text{l}$ (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 Bortezomib Krka -hoidon 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 bortetsomibi-hoitosyklin päivänä 11 ja ne korjautuivat lähtötilanteeseen tyypillisesti seuraavaan hoitosykliin mennessä. Tutkimuksessa LYM-3002 annettiin kantasoluryhmiä stimuloivia kasvutekijöitä 78 %:lle BzR-CAP-ryhmän potilaista ja 61 %:lle R-CHOP-ryhmän potilaista. Koska potilaan neutropenian liittyy suurentunut infektioriski, potilasta pitää seurata infektion oireiden ja löydösten havaitsemiseksi ja ne on hoidettava viipymättä. Hematologisten haittavaikutusten hoitoon voidaan antaa granulosityyryhmiä stimuloivia kasvutekijöitä paikallisen hoitokäytännön mukaisesti. Estohoitoa granulosityyryhmiä stimuloivilla kasvutekijöillä pitää harkita, jos hoitosyklin antamista siirretään toistuvasti myöhempään ajankohtaan (ks. kohta 4.2).

Herpes zoster -viruksen aktivoituminen uudelleen

Bortezomib Krka -hoitoa saaville potilaille suositellaan antiviraalisen estohoidon antamista. Vaiheen III tutkimuksessa, jossa mukana olleet potilaat sairastivat aiemmin hoitamattomia 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) BzR-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 Bortezomib Krka -valmisteen 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 Bortezomib Krka -valmisteen 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 Krka -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 antamista 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 aiemmissa 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 annostaan, antoaikatauluaan tai antoreittitään voidaan joutua muuttamaan ihon alle annosteltaessa (ks. kohta 4.2). Neuropatian hoidossa on käytetty oireenmukaista hoitoa ja muunlaisia hoitoja.

Kun Bortezomib Krka -hoitoa 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 mekanismeja ei tunneta, vaikkakin osasyynä voi olla autonominen neuropatia. Autonominen neuropatia voi liittyä bortetsomibiin tai bortetsomibi voi pahentaa taustalla olevaa sairautta, kuten diabeettista tai amyloidootista 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 verenpaine- ja nesteytysmuutokset, nesteytys tai mineralokortikoidien ja/tai sympatomimeettien antaminen. Potilaita tulee kehottaa hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heillä esiintyy huimausta, pyörrytystä 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, Bortezomib Krka -hoito 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 infiltroivia keuhkosairauksia, kuten pneumoniitti, interstitiaalipneumonia, keuhkoinfiltraatio ja aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.8). Osa näistä tapahtumista on johtanut kuolemaan. Ennen hoidon aloittamista potilaalle suositellaan keuhkokuu-va. Lähtötilanteen keuhkokuu-va 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 Bortezomib Krka -hoidon jatkamista.

Kliinisessä tutkimuksessa kaksi potilasta (kahdesta tutkimuspotilaasta), jotka saivat relapsoituneen akuutin myelogeenisin leukemian hoitoon suuria annoksia (2 g/m² vuorokaudessa) sytarabiinia jatkuvana infuusiona 24 tunnin ajan daunorubiiniin 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 multipelia myeloomaa sairastavilla potilailla yleisiä. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita tulee seurata huolella (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Bortetsomibi metaboloituu maksaentsyymien välityksellä. Keskipaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden altistus bortetsomibille on suurentunut, joten näiden potilasryhmien Bortezomib Krka -annosta 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 lääkevalmisteita ja joilla oli vakavia perussairauksia. Muita ilmoitettuja maksareaktioita ovat maksaentsyymiarvojen kohoaminen, hyperbilirubinemia ja hepatiitti. Tällaiset muutokset saattavat korjautua bortetsomibihoidon lopettamisen jälkeen (ks kohta 4.8).

Tuumorinhajoamisoireyhtymä

Koska bortetsomibi on sytotoksinen aine ja voi nopeasti tappaa pahanlaatuiset plasmalolut ja manttelisolulymfoomalolut, 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 seerumitautityypisiä reaktioita, moniniveltulehdusta, johon liittyy ihottumaa sekä proliferatiivista munuaisherästäulehdusta on 13 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 annetun) 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, ritonaviiri) kanssa.

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

Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa arvioitiin voimakkaan CYP3A4-induktorin rifampisiinin vaikutusta (injektiona laskimoon annetun) bortetsomibin farmakokinetiikkaan, kuuden potilaan tietojen perusteella todettiin bortetsomibin AUC-arvon pienenevän keskimäärin 45 %. Bortetsomibin ja voimakkaiden CYP3A4-induktorien (esim. rifampisiini, karbamatsepiini, 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 annetun) bortetsomibin farmakokinetiikkaan, seitsemän potilaan tietojen perusteella bortetsomibin farmakokinetiikkaan ei kohdistunut merkittävää vaikutusta. Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa arvioitiin melfalaani-prednisoni-yhdistelmän vaikutusta (injektiona laskimoon annetun) 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 Bortezomib Krka -hoidon 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). Bortezomib Krka -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tila edellytä hoitoa Bortezomib Krka -valmisteella. Jos Bortezomib Krka -valmistetta 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 raskauden ehkäisyohjelman ehdot täyty. Bortezomib Krka -hoitoa 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 Bortezomib Krka -hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Bortezomib Krka saattaa vaikuttaa kohtalaisesti ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Bortezomib Krka -hoitoon 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, tuumorinhajoamisoireyhtymä, 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 tietoaineistoon. 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 kliinisissä tutkimuksissa saaneilla multippelia myeloomaa sairastaneilla potilailla ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen käyttöaiheesta riippumatta[#] esiintyneet haittavaikutukset

| Elinjärjestelmä | Ilmaantuvuus | Haittavaikutus |
|------------------------|---------------------|-----------------------|
|------------------------|---------------------|-----------------------|

| | | |
|---|-------------------|---|
| Infektiot | Yleinen | Herpes zoster (hajapesäkkeinen tautimuoto sekä silmän infektio mukaan lukien), keuhkokuume*, Herpes simplex*, sieninfektio* |
| | 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-Barr-virusinfektio, genitaalierpes, tonsilliitti, mastoidiitti, virusinfektion jälkeinen väsymysoireyhtymä |
| Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) | Harvinainen | Pahanlaatuinen kasvain, plasmamoluleukemia, munuaissolukarsinooma, kyhmy, mycosis fungoides, 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, tromboottinen mikroangiopatia (mukaan lukien trombosytopeninen purppura) [#] , määrittelemätön verenkuvan 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 | Hypotyreosi |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Hyvin yleinen | Ruokahalun heikentyminen |
| | Yleinen | Kuivuminen, hypokalemia*, hyponatremia*, poikkeava veren glukoosipitoisuus*, hypokalsemia*, entsyymien poikkeavuudet* |
| | Melko harvinainen | Tuumorinhajoamisoireyhtymä, 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 |
| Psykkiset häiriöt | Yleinen | Mood disorders and disturbances*, Anxiety disorder*, Sleep disorders and disturbances* |

| | | |
|------------------------|-------------------|---|
| | Melko harvinainen | Mental disorder*, Hallucination*, Psychotic disorder*, Confusion*, Restlessness |
| | Harvinainen | Suicidal ideation*, Adjustment disorder, Delirium, Libido decreased |
| Hermosto | Hyvin yleinen | Neuropatiat*, perifeerinen sensorinen neuropatia, dysestesia*, hermosärky* |
| | Yleinen | Motorinen neuropatia*, tajunnanmenetys (pyörtyminen mukaan lukien), heitehuimaus*, makuhäiriöt*, letargia, päänsärky* |
| | Melko harvinainen | Vapina, perifeerinen sensomotorinen neuropatia, pakkoliikkeet*, pikkuaivoperäiset 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 |
| | Harvinainen | 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 |
| Silmät | Yleinen | Silmän turvotus*, epänormaali näkökyky*, sidekalvotulehdus* |
| | Melko harvinainen | Silmän verenvuoto*, silmäluomen infektio*, luomirakkula*, luomitulehdus#, silmätulehdus*, kahtena näkeminen, kuivat silmät*, silmä-ärsytys*, silmäkipu, lisääntynyt kyynelvuoto, |
| | Harvinainen | Sarveiskalvon vaurio*, silmän ulospullistuminen, retiniitti, skotooma, määrittelemätön silmän (mukaan lukien silmäluomen) häiriö, hankinnainen kyynelrauhanen tulehdus, valonarkuus, valonvälähdyksen näkeminen, optikusneuropatia#, eriasteinen näön heikkeneminen (sokeuteen saakka*) |
| Kuulo ja tasapainoelin | Yleinen | Kiertohuimaus* |
| | Melko harvinainen | Dysakusia (tinnitus mukaan lukien)*, kuulon heikkeneminen (kuurouteen saakka), epämukava tunne korvassa* |
| | Harvinainen | Verenvuoto korvasta, vestibulaarineuriitti, määrittelemätön korvahäiriö |
| Sydän | Melko harvinainen | Sydäntamponaatio#, sydän-keuhkopysähdys*, sydänvärinä (eteisvärinä mukaan lukien), sydämen vajaatoiminta (vasemman ja oikean kammion vajaatoiminta mukaan lukien)*, rytmihäiriö*, takykardia*, sydämentykytys, angina pectoris, perikardiitti (perikardiumeffuusio mukaan lukien)*, sydänlihassairaus*, kammion toimintahäiriö*, bradykardia |

| | | |
|--|-------------------|--|
| | Harvinainen | Eteislepatus, sydäninfarkti*, eteis-kammiokatkos*, sydämen ja verisuoniston häiriö (kardiogeeninen sokki mukaan lukien), kääntyvien kärkien takykardia (torsade de pointes), epästabili angina pectoris, sydämen läppäsairaus*, sepelvaltimon vajaatoiminta, sinus pysähdys |
| 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 välirikarsina | 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, takanielun 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)*, verioksenus, huulen turpoaminen*, maha-suolikanavan tukos (ohutsuolitukos, ileus mukaan lukien)*, epämiellyttävä tunne vatsassa, suun haavaumat*, suolitulehdus*, gastriitti*, verenvuoto ikenistä, ruokatorven refluksisairaus*, koliitti (clostridium difficile -peräinen koliitti mukaan lukien)*, iskeeminen koliitti [#] , ruoansulatuselimistön tulehdus*, nielemishäiriö, ärtyvän suolen oireyhtymä, määrittelemätön ruoansulatuskanavan häiriö, katekieli, ruoansulatuskanavan motiliteetin häiriöt*, sylkirauhasten häiriöt* |

| | | |
|--|-------------------|--|
| | Harvinainen | Akuutti haimatulehdus, peritoniitti*, kielen turvotus*, askites, esofagiitti, huulitulehdus, ulosteen pidätyskyvyttömyys, peräaukon sulkijalihaksen velttous, 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 kudus | Yleinen | Ihottuma*, kutina*, ihon punoitus, ihon kuivuminen |
| | Melko harvinainen | Erythema multiforme, nokkosihottuma, akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatiitti, 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, marmorin iho (livedo reticularis), ihon kovettuma, näppylät, valonherkkyysoireyhtymä, 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 | Lihasnäykäykset, nivelten turvotus, niveltulehdus*, nivelten jäykkyys, lihassairaudet*, painavuuden tunne |
| | Harvinainen | Rabdomyolyysi, temporomandibulaarinen dysfunktio, fisteli, niveleffuusio, leukakipu, luuhäiriö, luustolihas- ja sidekudoksen infektiot ja inflammaatiot*, nivelkalvokysta |
| Munuaiset ja virtsatiet | Yleinen | Munuaisten vajaatoiminta* |
| | Melko harvinainen | Akuutti munuaisten vajaatoiminta, krooninen munuaisten vajaatoiminta*, virtsatieinfektio*, virtsateiden oireet ja löydökset*, hematuria*, virtsaumpi, virtsaamishäiriöt*, proteinuria, atsotemia, niukkavirtsaisuus*, tiheävirtsaisuus |
| | 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 |
| Synnynnäiset ja perinnölliset/ geneettiset häiriöt | Harvinainen | Aplasia, ruoansulatuselimistön epämuodostumat, kalansuomutauti |
| Yleisoireet ja | Hyvin yleinen | Kuume*, väsymys, voimattomuus |

| | | |
|--|-------------------|--|
| antopaikassa todettavat haitat | Yleinen | Turvotus (ääreisosien turvotus mukaan lukien), vilunväreet, kipu*, sairautentunne* |
| | Melko harvinainen | Yleisen fyysisen terveydentilan heikkeneminen*, kasvojen turvotus*, pistoskohdan reaktio*, limakalvojen häiriö*, rintakipu, kävelyn häiriö, vilisuus, 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 analyysissä* |
| 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 käyttöaiheesta riippumatta

Manttelisolulyymfooma

Bortetsomibihoiton turvallisuusprofiilia 240 manttelisolulyymfoomaa sairastavalla bortetsomibihoitoa annoksina 1,3 mg/m² yhdistelmänä rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiin ja prednisonin kanssa (BzR-CAP) saaneella potilaalla verrattiin 242 potilaaseen, jotka saivat rituksimabia, syklofosfamidia, doksorubisiinia, vinkristiiniä ja prednisonia [R-CHOP], ja se oli suhteellisen yhdenmukainen multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden turvallisuusprofiilin kanssa. Keskeiset erot kuvataan jäljempänä. Muita yhdistelmähoidon (BzR-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. Manttelisolulyymfoomaa sairastavan potilasjoukon ja multippelia myeloomaa koskeneissa tutkimuksissa mukana olleiden potilaiden välillä huomioitavia eroja olivat hematologisten haittavaikutusten (neutropenia, trombosytopenia, leukopenia, anemia, lymfopenia), perifeerisen sensorisen neuropatian, hypertension, kuumeen, keuhkokuumeen, stomatiitin ja hiusten häiriöiden $\geq 5\%$ suurempi ilmaantuvuus.

Taulukossa 8 jäljempänä luetellaan ne haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuudeksi todettiin $\geq 1\%$, sekä sellaiset haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuus oli BzR-CAP-ryhmässä samankaltainen tai suurempi ja joilla oli vähintään mahdollinen tai todennäköinen syy-yhteys BzR-CAP-hoidon komponentteihin.

Taulukossa on mainittu myös BzR-CAP-ryhmässä tunnistetut haittavaikutukset, joilla tutkijat katsoivat multipplela 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: Kliinisessä tutkimuksessa BzR-CAP-hoitoa saaneilla manttelisolulymfoomaa sairastavilla potilailla esiintyneet haittavaikutukset

| Elinjärjestelmä | Ilmaantuvuus | Haittavaikutus |
|-------------------------------|---------------------|--|
| Infektiot | Hyvin yleinen | Keuhkokuume* |
| | Yleinen | Sepsis (septinen sokki mukaan lukien)*, Herpes zoster (hajapesäkkeinen tautimuoto sekä silmän infektio mukaan lukien), herpesvirusinfektio*, bakteeri-infektiot*, ylempien/alempien hengitysteiden infektio*, sieni-infektio*, Herpes simplex* |
| | Melko harvinainen | Hepatiitti B -infektio*, bronkopneumonia |
| Veri ja imukudos | Hyvin yleinen | Trombosytopenia*, kuumeinen neutropenia, neutropenia*, leukopenia*, anemia*, lymfopenia* |
| | Melko harvinainen | Pansytopenia* |
| Immuuni-järjestelmä | 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 |
| Psykkiset häiriöt | Yleinen | Unihäiriöt* |
| Hermosto | Hyvin yleinen | Perifeerinen sensorinen neuropatia, dysestesia*, hermosärky* |
| | Yleinen | Neuropatiat*, motorinen neuropatia*, tajunnanmenetykset (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)*, sydänlihaskeskemia, kammion |
| | Melko harvinainen | Sydämen ja verisuoniston häiriö (kardiogeeninen sokki mukaan lukien) |
| Verisuonisto | Yleinen | Hypertensio*, hypotensio*, ortostaattinen hypotensio |
| Hengityselimet, | Yleinen | Hengenahdistus*, yskä*, hikka |

| | | |
|---|-------------------|---|
| rintakehä ja välikarsina | Melko harvinainen | Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, keuhkoembolia, pneumoniitti, keuhkoverenpaine, keuhkoedeema (akuutti mukaan lukien) |
| Ruoansulatus-elimistö | 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 (clostridium difficile -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 proteiinianalyyseissä*, 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 BzR-CAP-ryhmässä 137 potilaalle 240 potilaasta (57 %). Herpes zoster -infektion ilmaantuvuus oli BzR-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 saaneessa ryhmässä (rituksimabi, syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini ja prednisoni; R-CHOP) ja 0,4 %:lla (n = 1) bortetsomibihoitoa yhdistelmänä rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin kanssa saaneista potilaista (BzR-CAP). Hepatiitti B -infektioiden kokonaisilmaantuvuus oli

BzR-CAP- tai R-CHOP-hoitoa saaneilla potilailla samankaltainen (BzRCAP-hoidossa 0,8 % vs R-CHOP-hoidossa 1,2 %).

Perifeerinen neuropatia yhdistelmähoitojen yhteydessä

Multipple 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 toksisuuden ja perifeerisen neuropatian vuoksi lopetetun hoidon mukaan esitettynä

| | IFM-2005-01 | | MMY-3010 | |
|---|-----------------|-----------------|----------------|------------------|
| | VDDx (N=239) | BzDx (N=239) | TDx (N=126) | BzTDx (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; BzDx = bortetsomibi, deksametasoni; TDx = talidomidi, deksametasoni; BzTDx = bortetsomibi, talidomidi, deksametasoni

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

Manttelisolulyymfooma

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

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

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

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

Iäkkäät manttelisolulyymfoomaa sairastavat potilaat

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

Tärkeät erot turvallisuusprofiilissa annettaessa bortetsomibi ainoana lääkeaineena ihon alle versus laskimoon

Kun bortetsomibi 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 bortetsomibihoidon keskeyttämissä tapahtui 5 % vähemmän. Ripulia, maha-suolikanavan ja vatsan kipua sekä asteniaa, ylempien hengitysteiden infektoita 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 uusintahoidon multippelin myelooman relapsin jälkeen

Tutkimuksessa, jossa 130 potilaalle annettiin bortetsomibihoitoa uudelleen multippelin myelooman relapsin jälkeen, jos potilas oli aiemmin saanut vähintään osittaisen vasteen bortetsomibivalmistetta 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 tutkimuskeskuksen 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, 23 joka hajottaa ubikitinoituja proteiineja. Ubikitini-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 1500 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 elonjäämisessä, angiogeneesissä, solujenvälisessä vuorovaikutuksessa ja metastasoinnissa. Myeloomassa bortetsomibi vaikuttaa myeloomasolujen vuorovaikutuskykyyn luuytimen mikroympäristön kanssa.

Tutkimuksissa on havaittu, että bortetsomibin sytotoksiset vaikutukset kohdistuvat monentyypisiin kasvainsoluihin ja että kasvainsolut ovat tavallisia soluja herkempiä apoptoosia edistävälle vaikutuksille. Bortetsomibi on hidastanut kasvaimen kasvua in vivo monessa prekliinisessä kasvainmallissa, mukaan lukien multippelin 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 multippelia myeloomaa sairastaneilla potilailla, joilla oli pitkälle edennyt osteolyyttinen sairaus ja joita hoidettiin bortetsomibilla.

Kliininen teho aiemmin hoitamattomassa multippelissa myeloomassa

Kansainvälisessä, satunnaistetussa (1:1), avoimessa vaiheen III seurantatutkimuksessa (MMY-3002 VISTA), johon osallistui 682 potilasta, selvitettiin pidensikö bortetsomibi (1,3 mg/m^2 injektiona laskimoon) käytettynä yhdessä melfalaanin (9 mg/m^2) ja prednisonin (60 mg/m^2) kanssa aikaa taudin etenemiseen verrattuna melfalaaniin (9 mg/m^2) ja prednisoniin (60 mg/m^2) 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 kevytketjuyeloomaa. Potilaiden hemoglobiiniarvon mediaani oli 105 g/l ja trombosyyttimäärän mediaani oli $221,5 \times 10^9 /l$. 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

| Tehokkuuspäätemuuttuja | Bz+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 | |
| See rumin M-proteiinimäärän väheneminen 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 ^h (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: β₂-mikroglobuliini, albumiini ja alue. Alle 1 suuruinen riskisuhde ilmaisee BzMP-hoidon paremmuutta.

^c Nimellinen p-arvo perustuu ositettuun log-rank-testiin, jota on vakioitu stratifikaatiotekijöillä: β₂-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 multipplellä myeloomaa sairastaville potilaille ennen kantasolusiirron tekemistä.

Tutkimuksessa IFM-2005-01 bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmää [BzDx, n = 240] verrattiin vinkristiiniin, doksorubisiin ja deksametasonin yhdistelmään [VDDx, n = 242]. BzDx-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 %) BzDx-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 BzDx-ryhmässä 11 viikkoa. Potilaiden saamien hoitosyklien lukumäärän mediaani oli kummassakin hoitoryhmässä 4 sykliä. Tutkimuksen ensisijainen tehon päätetapahtuma oli induktion jälkeinen vasteluku (CR+nCR). Tilastollisesti merkitsevä ero vasteluvussa (CR+nCR) havaittiin useammin ryhmässä, jossa bortetsomibia annettiin yhdistelmänä deksametasonin kanssa. Toissijaiset tehon päätetapahtumat olivat kantasolusiirron jälkeinen vasteluku (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), aika ilman merkkejä taudin etenemisestä ja kokonaiselossaolo. Keskeiset tehotulokset esitetään taulukossa 12.

Taulukko 12 Tutkimuksen IFM-2005-01 tehotulokset

| Päätetapahtumat | BzDx | VDDx | OR; 95 % luottamusväli; p-arvo ^a |
|--|--|--|---|
| IFM-2005-01 | N=240 (ITT-potilasjoukko) | N=242 (ITT-potilasjoukko) | |
| Vasteluku (induktion jälkeen) *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 |
| Vasteluku (kantasolusiirron jälkeen) ^b CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% luottamusväli) | 37.5 (31.4, 44.0) 79.6 (73.9, 84.5) | 23.1 (18.0, 29.0) 74.4 (68.4, 79.8) | 1.98 (1.33, 2.95); 0.001 1.34 (0.87, 2.05); 0.179 |

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

* ensisijainen päätetapahtuma

^a Vastelukujen OR ositettujen 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 %] BzDxryhmässä ja 52/242 [21 %] VDDx-ryhmässä).

Huom. OR > 1 osoittaa bortetsomibihoidon sisältävän induktiohoidon paremmaksi.

Tutkimuksessa MMY-3010 induktiohoitoa bortetsomibilla yhdistelmänä talidomidin ja deksametasonin kanssa [BzTDx, n = 130] verrattiin talidomidin ja deksametasonin yhdistelmään [TDx, n = 127]. BzTDx-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 %) BzTDx-ryhmän potilaista ja 78 (61 %) TDx-ryhmän potilaista. Potilaiden demografiset ominaisuudet ja sairauden ominaisuudet tutkimuksen 26 alkaessa olivat samankaltaiset kummassakin hoitoryhmässä. Potilaiden iän mediaani oli BzTDxryhmässä 57 vuotta ja TDx-ryhmässä 56 vuotta, valkoihoisia oli 99 % BzTDx-ryhmän potilaista ja 98 % TDx-

ryhmän potilaista, ja miehiä oli 58 % BzTDx-ryhmän potilaista ja 54 % TDx-ryhmän potilaista. 12 % potilaista BzTDx-ryhmässä ja 16 % potilaista TDx-ryhmässä oli luokiteltu sytogeneettisesti suuren riskin luokkaan. Hoidon keston mediaani oli 24,0 viikkoa ja annettujen hoitosyklien 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 | BzTDx | TDx | OR; 95 % luottamusväli; p-arvo ^a |
|---|--|--|--|
| MMY-3010 | N=130 (ITT-potilasjoukko) | N=127 (ITT-potilasjoukko) | |
| * Vasteluku (induktion jälkeen) CR+nCR CR+nCR+PR % (95% luottamusväli) | 49.2 (40.4, 58.1) 84.6 (77.2, 90.3) | 17.3 (11.2, 25.0) 61.4 (52.4, 69.9) | 4.63 (2.61, 8.22); < 0.001 ^a 3.46 (1.90, 6.27); < 0.001 ^a |
| * Vasteluku (kantasolusiirron jälkeen) CR+nCR CR+nCR+PR % (95% luottamusväli) | 55.4 (46.4, 64.1) 77.7 (69.6, 84.5) | 34.6 (26.4, 43.6) 56.7 (47.6, 65.5) | 2.34 (1.42, 3.87); 0.001 ^a 2.66 (1.55, 4.57); < 0.001 ^a |

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

* ensisijainen päätetapahtuma

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

Huom. OR > 1 osoittaa bortetsomibihoiton 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 multippeliä myeloomaa sairastavaa potilasta, jotka olivat aiemmin saaneet 1–3 hoitoa, sekä vaiheen II yhden haaran tutkimus, johon osallistui 202 relapsoivaa ja hoitoresistenttiä multippeliä myeloomaa sairastavaa potilasta, jotka olivat aiemmin saaneet vähintään kahta hoitoa ja joilla sairaus oli edennyt viimeisen hoidon aikana.

Vaiheen III tutkimuksessa bortetsomibihoitolla 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 seurantar ryhmän suosituksesta ja kaikille deksametasoniryhmään satunnaistetuille potilaille tarjottiin mahdollisuutta saada bortetsomibihoitoa 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 bortetsomibi-tutkimushaarassa 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 27 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-analyysissä vasteen saavuttaminen ei riippunut myeloomatyypistä, 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 Yhteenveto 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 | Bz n=333 ^a | Dex n=336 ^a | Bz n=132 ^a | Dex n=119 ^a | Bz n=200 ^a | Dex n=217 ^a | Bz 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 kuluttua, % [95 % CI] | 80 ^d [74,85] | 66 ^d [59,72] | 89 ^d [82,95] | 72 ^d [62,83] | 73 [64,82] | 62 [53,71] | 60 |
| Paras vaste (%) | Bz n=315^c | Dex n=312^c | Bz n=128 | Dex n=110 | Bz n=187 | Dex n=202 | Bz 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 tutkimuslääkevalmisteannoksen.
- 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 sovellu, NE = ei arvioitu
- CI = luottamusväli Bz = 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 bortetsomibihoitoon kanssa. Kahdeksalletoista prosentille potilaista vaste ilmaantui tai se parani [MR (11 %) tai PR (7 %)] yhdistelmähoidon avulla.

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

Avoimessa, satunnaistetussa, hoitojen samanveroisuutta (non-inferiority) selvittäneessä vaiheen III tutkimuksessa verrattiin bortetsomibihoitoon 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 bortetsomibihoitoon antopäivänä ja sen jälkeen päivittäin 20 mg deksametasonia. Potilasta ei otettu tutkimukseen mukaan, jos hänellä oli tutkimuksen alkaessa ≥ 2 . asteen perifeerinen neuropatia tai trombosyyttimäärä oli $< 50\ 000/\mu\text{l}$. 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 bortetsomibihoitoon yhteydessä, kun hoitovasteen sai 42 % kummassakin ryhmässä. Lisäksi toissijaisen hoitovasteeseen liittyneen ja tapahtumaan kuluneeseen aikaan liittyneen tehon 62 päätetapahtuman tulokset olivat yhdenmukaiset ihon alle ja laskimoon tapahtuneen annon yhteydessä (taulukko 15).

Taulukko 15 Ihon alle ja laskimoon annetun bortetsomibihoitoon 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 (%) | | |
| 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 doksorubisiiniiin pegyloidussa liposomaalisessa muodossa (tutkimus DOXIL-MMY-3001)

Vaiheen III satunnaistetussa, avoimessa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin 646 potilaalla turvallisuutta ja tehoa, kun annettiin bortetsomibia yhdistettynä doksorubisiiniiin pegyloidussa liposomaalisessa muodossa tai bortetsomibia monoterapiana multipplia 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 kokonaiselossaolo 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 päättämiseen 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 doksorubisiiniiin pegyloidussa liposomaalisessa muodossa. TTP:n mediaani oli bortetsomibimonoterapian yhteydessä 6,5 kuukautta verrattuna 9,3 kuukauteen bortetsomibihoitoa yhdistettynä doksorubisiiniiin pegyloidussa liposomaalisessa muodossa saaneilla potilailla. Nämä tulokset, vaikka ne olivatkin keskeneräisiä, muodostivat tutkimussuunnitelmassa määritellyn loppuanalyysin. Seuranta-ajan (8,6 vuotta, mediaani) jälkeen tehty kokonaiselossaoloajan (OS) loppuanalyysi ei osoittanut kokonaiselossaoloajassa merkittäviä eroja näiden kahden hoitoryhmän välillä. Bortetsomibimonoterapiaa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani oli 30,8 kuukautta (95 % CI: 25,2–36,5 kuukautta), ja bortetsomibia ja doksorubisiinia pegyloidussa liposomaalisessa muodossa yhdistelmähoitona saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan 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 multippelia 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 yhdistelmähoidossa paremmat kuin bortetsomibimonoterapiassa.

Bortetsomibiusintahoidosta multippelin myelooman relapsoitumisen jälkeen on vähän tietoja saatavissa. Vaiheen II yhden hoitoryhmän avoin tutkimus MMY-2036 (RETRIEVE) tehtiin bortetsomibin uusintahoidon turvallisuuden ja tehon tutkimiseksi. Satakolmekymmentä (≥ 18 -vuotiasta) multippelia 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 mg/m² (n = 93) tai $\leq 1,0$ mg/m² (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 hoitosyklissä 1, ja lisäksi 11 potilasta sai deksametasonia bortetsomibi-usintahoitosyklien 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 bortetsomibivalmisteen, rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin yhdistelmän (BzR-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. BzR-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 bortetsomibi-hoitosyklin päivästä 1 päivään 5. Jos potilaalla todettiin vaste vasta hoitosyklissä 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 aika (treatment free interval, TFI), kokonaisvasteluku (overall response rate, ORR) ja täydellisen vasteen saaneiden lukumäärä (CR/CRu), kokonaiselossaoloaika (overall survival, OS) ja vasteen kesto aika.

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 luuydinnäyte, 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 BzR-CAP-ryhmän tutkittavista 14 % ja R-CHOP-ryhmän potilaista 17 % sai näiden lisäksi vielä 2 hoitosykliä. Suurin osa potilaista oli mukana hoidon päättymiseen saakka: BzR-CAP-ryhmässä 80 % ja R-CHOP-ryhmässä 82 %. Tehon tulokset esitetään taulukossa 16:

Taulukko 16 Tutkimuksen LYM-3002 tehon tulokset

| Tehon päätte tapahtuma | BzR-CAP | R-CHOP | |
|--|-------------------|-----------------|--|
| n: ITT-potilaita | 243 | 244 | |
| Aika ilman merkkejä taudin etenemisestä (IRC)^a | | | |
| Tapahtumia n (%) | 133 (54.7%) | 165 (67.6%) | Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) = 0,63 (0,50; 0,79) p-arvo ^d < 0,001 |
| Mediaanic (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 (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 (95 %:n luottamusväli) = 1,428 (0,749; 2,722) p-arvo ^g = 0,275 |

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

^b Riskisuhteen estimaatti perustuu IPI-riskin ja taudin levinneisyysasteen mukaan ositettuun Coxin malliin. Riskisuhde < 1 osoittaa edun BzR-CAP-hoidon suhteen.

^c Perustuu Kaplan-Meier-menetelmän estimaatteihin.

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

^e Ositustaulukojen yleisten ristitulosuhteiden Mantel-Haenszel-estimaatti, kun ositustekijät ovat IPI-riski ja taudin levinneisyysaste. Ristitulosuhde (odds ratio, OR) > 1 osoittaa edun BzR-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 = hoitoaikeen mukainen (Intent to Treat)

Aika ilman merkkejä taudin etenemisestä (mediaani) oli tutkijan arvion mukaan BzR-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 BzR-CAP-hoitoryhmässä R-CHOP-ryhmään verrattuna tilastollisesti merkitsevä hyöty (p < 0,001). Täydellisen

vasteen kestoajan mediaani oli BzR-CAP-ryhmässä 42,1 kuukautta verrattuna 18 kuukauteen R-CHOP-ryhmässä. Kokonaisvasteen kesto aika oli BzR-CAP-ryhmässä 21,4 kuukautta pidempi (mediaani 36,5 kuukautta versus 15,1 kuukauteen R-CHOP-ryhmässä). Kokonaiselossaolon loppuanalyysi tehtiin, kun seurannan keston mediaani oli 82 kuukautta. Kokonaiselossaolon mediaani oli BzR-CAP-ryhmässä 90,7 kuukautta verrattuna R-CHOP-ryhmän 55,7 kuukauteen (riskisuhde [HR] = 0,66; p = 0,001). Näiden kahden hoitoryhmän välillä havaitun kokonaiselossaolon lopullisen eron mediaani oli 35 kuukautta.

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

Avoimessa, satunnaistamattomassa, vaiheen I/II tutkimuksessa selvitettiin bortetsomibihoiton tehoa ja turvallisuutta AL (light-chain) -amyloidoosiin hoitoa aiemmin saaneilla potilailla. Tutkimuksessa ei havaittu uusia turvallisuuteen liittyviä seikkoja eikä bortetsomibi etenään pahentanut kohdeelinvaurioita (sydämessä, munuaisissa ja maksassa). Eksploratiivisessa tehon analyysissä vasteluvuksi raportoitiin 67,3 % (mukaan lukien täydellinen vaste 28,6 %:lla) hematologisen vasteen (M-proteiini) perusteella 49:llä 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

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-BALL], T-soluinen akuutti lymfoblastileukemia [T-ALL] tai T-soluinen lymfoblastilyfooma [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 31 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 solunsalpaajahoitoon 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 hoitoblokkissa 24 % versus 19 % ja toisessa hoitoblokkissa 22 % versus 11 %), suurentuneita ALAT-arvoja (toisessa hoitoblokkissa 17 % versus 8 %), hypokalemiaa (ensimmäisessä hoitoblokkissa 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 kreatiiniipuhdistuma 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 (Vd) oli multippelia myeloomaa sairastavilla 1659–3294 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.

Erytisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta bortetsomibin farmakokinetikkaan arvioitiin vaiheen I tutkimuksessa bortetsomibiannoksilla 0,5–1,3 mg/m² toteutetun ensimmäisen hoitosyklin ajan.

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 suurenivat kuitenkin noin 60 %, jos potilaalla oli keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Keskivaikeaa 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 ($\text{CrCL} \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n = 12$), lievä munuaisten vajaatoiminta ($\text{CrCL} 40\text{--}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n = 10$), kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ($\text{CrCL} 20\text{--}39 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n = 9$) ja vaikea munuaisten vajaatoiminta ($\text{CrCL} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n = 3$). Tutkimukseen otettiin mukaan myös ryhmä dialyysipotilaita ($n = 8$), joille lääke annettiin dialyysihoidon jälkeen. Potilaat saivat bortetsomibia $0,7\text{--}1,3 \text{ mg/m}^2$ kahdesti viikossa laskimoon. Bortetsomibialtistus (annosnormalisoitu AUC ja C_{max}) oli verrannollinen kaikissa ryhmissä (ks. kohta 4.2).

Ikä

Bortetsomibin farmakokineettikkaa tutkittiin kaksi kertaa viikossa laskimoon boluksena annettujen annosten $1,3 \text{ mg/m}^2$ 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 pintaalan mukaan. Puhdistuman geometrinen keskiarvo (% CV) oli $7,79 (25 \%) \text{ l/h/m}^2$, vakaan tilan jakautumistilavuus oli $834 (39 \%) \text{ l/m}^2$ ja eliminaation puoliintumisaika oli $100 (44 \%)$ tuntia. Muilla demografisilla ominaisuuksilla, kuten iällä, painolla ja sukupuoliolla, 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 $3,125 \mu\text{g/ml}$ (pienin tutkittu pitoisuus). Bortetsomibi ei ollut genotoksinen, kun sitä tutkittiin *in vitro* -mutageenisuustestissä (Amesin testi) ja hiiressä *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 analyysejä 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/m² -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)

Typpi*

*Tyypeä on valmiissa tuotteessa (injektiopullon ilmatilassa), mutta sitä ei ole potilaalle annosteltavassa tuotteessa (käyttökuntoon saatetussa liuksessa).

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektiopullo:

2 vuotta

Käyttökuntoon saatettu liuos:

Käyttökuntoon saatetun lioksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytön aikana 25 °C lämpötilassa alkuperäisessä injektiopullossa säilytettyinä on osoitettu 8 tuntiin asti.

Mikrobiologisesti kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi, ellei avaamiseen ja käyttökuntoon saattamiseen käytetä tapaa joka poissulkee mikrobiologisen kontaminaation riskin.

Jos käyttökuntoon saatettua liuosta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen valmisteen antoa ovat käyttäjän vastuulla.

Käyttökuntoon saatetun lääkkeen kokonaissäilytysaika ennen antoa ei saa ylittää 8 tuntia.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Avaamaton injektiopullo:

Säilytä alle 30 °C.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatettu liuos:

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tyyppi I lasista tehty 10 ml injektiopullo, jossa on harmaa bromobutylikumitulppa ja alumiini-muovikorkki, jossa on sininen muovinen repäisyosa, ja joka sisältää 3,5 mg bortetsomibia.

Pakkauskoot: 1, 5 ja 10 injektiopulloa

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleiset varotoimet

Bortetsomibi on sytotoksinen lääkeaine. Siksi Bortezomib Krka -valmisteen käsittelyssä ja valmistuksessa tulee noudattaa varovaisuutta. Ihokontaktin välttämiseksi suositellaan suojakäsineitä ja muuta suojavaatetusta. Raskaana olevien ei tule käsitellä Bortezomib Krka -valmistetta.

Bortezomib Krka -valmisteen käsittelyssä pitää ehdottomasti noudattaa **aseptista tekniikkaa**, koska valmiste ei sisällä säilytysainetta.

Bortetsomibivalmisteen tahaton anto intratekaalisesti on johtanut kuolemaan. Bortezomib Krka 1 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon, kun taas Bortezomib Krka 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, on tarkoitettu annettavaksi laskimoon tai ihon alle. Bortezomib Krka -valmistetta ei saa antaa intratekaalisesti.

Ohjeet valmisteen käyttökuntoon saattamiseksi

Terveydenhuollon ammattilaisen on saatettava Bortezomib Krka käyttökuntoon.

Injektio laskimoon

Käyttökuntoon saattaminen tapahtuu luottamalla yhden 10 ml:n Bortezomib Krka -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 ml liuosta sisältää 1 mg bortetsomibia. Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkas ja väritön ja sen pH on 4–7.

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

Injektio ihon alle

Käyttökuntoon saattaminen tapahtuu luottamalla yhden 10 ml:n Bortezomib Krka -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 ml liuosta sisältää 2,5 mg bortetsomibia. Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkas ja väritön ja sen pH on 4–7. Käyttökuntoon saatettu liuos tulee ennen antamista tarkistaa silmämääräisesti, ettei siinä ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Jos värimuutoksia tai hiukkasia on havaittavissa, käyttökuntoon saatettu liuos on hävitettävä.

Hävittäminen

Bortezomib Krka on vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä sytotoksisia lääkevalmisteita koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

35619

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.2.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.4.2019