

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Käyttökuntaan saatettuna 1 ml ihon alle annettavaa injektionestettä sisältää 2,5 mg bortetsomibia.
Käyttökuntaan saatettuna 1 ml laskimoon annettavaa injektionestettä sisältää 1 mg:n bortetsomibia.

Täydellinen apuaineluetelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai melkein valkoinen kakku tai jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Bortezomib medac monoterapiana tai yhdistettyä 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 hematopoieettinen kantasolusiirto tai joille se ei sovelli.

Bortezomib medac yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa on tarkoitettu aikuispotilaille, jotka sairastavat aiemmin hoitamatonta multippelia myeloomaa ja joille suuriannoksinen solunsalpaajahoito tuettuna hematopoieettisella kantasolusiirrolla ei sovelli.

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

Bortezomib medac yhdessä rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin kanssa on tarkoitettu aikuispotilaille, jotka sairastavat aiemmin hoitamatonta manttelisolulymfooma ja joille hematopoieettinen kantasolusiirto ei sovelli.

4.2 Annostus ja antotapa

Bortetsomibihoido on aloitettava syöpäpotilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa, mutta bortetsomibin voi antaa terveydenhuollon ammattilainen, jolla on kokemusta solunsalpaajien käytöstä. Terveydenhuollon ammattilaisen on saatettava bortetsomibi käyttökuntaan (ks. kohta 6.6).

Annostus eteneväni multippelin myelooman hoidossa (potilaat jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa)

Monoterapia

Bortezomib medac 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 bortetsomibihoitosyklia täydellisen hoitovasteen varmistumisen jälkeen. Hoitoon vastaaville potilaille, jotka eivät saavuta täydellistä remissiota, suositellaan yhteensä 8 bortetsomibihoitosyklia. Peräkkäisten bortetsomibianosten välillä tulee pitää vähintään 72 tunnin tauko.

Annoksen muuttaminen hoidon aikana ja monoterapiaa toistettaessa

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

Neuropaattinen kipu ja/tai perifeerinen neuropatia

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

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

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

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

** *IADL-toiminnot:* viittaavat päivittäisiä toimintoja mutkikkaimpiin toimintoihin, kuten ruoanlaittoon, ruoka- tai vaateostoksiin, puhelimenkäyttöön, rahjan käsitteilyyn jne. (instrumental activities of daily life)

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

Yhdistelmähoito yhdistettynä doksorubisiiniin pegyloidussa liposomaalisessa muodossa

Bortezomib medac 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, annetaan injektiona laskimoon tai ihon alle suositeltuna annoksena 1,3 mg/m² kehon pinta-alaa kohden kahdesti viikossa kahden viikon ajan

21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 4, 8 ja 11. Tämä yhteensä 3 viikon jakso on yksi hoitosykli. Peräkkäisten bortetsomibiannosten välin on oltava vähintään 72 tuntia.

Doksorubisiinia pegyloidussa liposomaalisessa muodossa annetaan bortetsomibihoidosyklin päivänä 4 annetun bortetsomibi-injektion jälkeen annoksena 30 mg/m^2 1 tunnin kestoisena infusiona 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 medac 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, annetaan injektiona laskimoon tai ihon alle suositeltuna annoksena $1,3 \text{ mg/m}^2$ kehon pinta-alaa kohden kahdesti viikossa 2 viikon ajan 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 4, 8 ja 11. Tämä yhteensä 3 viikon jakso on yksi hoitosykli. Peräkkäisten bortetsomibiannosten välin on oltava vähintään 72 tuntia.

Deksametasonia annetaan 20 mg suun kautta bortetsomibihoidosyklin päivinä 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ja 12. Jos potilas saa vasteen tai tauti on vakaa tällä yhdistelmähoidolla annettujen 4 hoitosyklin jälkeen, hoitoa voidaan jatkaa samalla yhdistelmällä vielä enintään 4 hoitosyklin ajan.

Ks. lisätietoja deksametasonin valmisteyhteenvedosta.

Annosmuutokset etenevää multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden yhdistelmähoidossa

Yhdistelmähoidossa tehtävissä bortetsomibin annosmuutoksissa noudatetaan edellä annettuja ohjeita monoterapien annosmuutoksista.

Annotus aiemmin hoitamatonta multippelia myeloomaa sairastaville potilaille, joille hematopoieettinen kantasoluksiitto ei sovellu

Hoito melfalaanin ja prednisonin yhdistelmällä

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

Melfalaani ja prednisoni annetaan suun kautta kunkin bortetsomibihoidosyklin ensimmäisellä viikolla päivinä 1, 2, 3 ja 4. Tätä yhdistelmähoitoa annetaan yhdeksän hoitosykliä.

Taulukko 2: Bortetsomibin annostussuositukset yhdistelmähoidossa melfalaanin ja prednisonin kanssa

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

B = bortetsomibi; M = melfalaani, P = prednisoni

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

Ennen uuden hoitosyklin aloitusta:

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

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

Haittavaikutus	Annostuksen muuttaminen tai siirtäminen
<i>Hematologiset haittavaikutukset hoitosyklin aikana</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Jos potilaalla havaitaan edellisen hoitosyklin aikana pitkittynyt 4.asteen neutropenia tai trombosytopenia, tai trombosytopenia, johon liittyy verenvuotoa • Jos trombosyytimäärä on $\leq 30 \times 10^9/1$ tai neutrofiilien absoluuttinen määriä (ANC) on $\leq 0,75 \times 10^9/1$ bortetsomibin antopäivänä (muu kuin päivä 1) • Jos useita bortetsomibiannoksia jätetään väliin yhden hoitosyklin aikana (≥ 3 annosta kahdesti viikossa annon aikana tai ≥ 2 annosta kerran viikossa annon aikana) 	<p>Harkitaan melfalaaniannoksen pienentämistä 25%:lla seuraavan hoitosyklin aikana.</p> <p>Bortetsomibihoito tulee keskeyttää.</p> <p>Bortetsomibiannosta tulee pienentää yhdellä annostasolla (1,3 mg/m² pienennetään tasolle 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² pienennetään tasolle 0,7 mg/m²).</p>
<i>Ei-hematologisten haittavaikutusoireiden vaikeusaste ≥ 3</i>	Bortetsomibihoito tulee keskeyttää, kunnes haittavaikutusoireet ovat lieventyneet asteelle 1 tai lähtötilanteen tasolle. Tämän jälkeen bortetsomibihoito voidaan aloittaa uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella (1,3 mg/m ² pienennetty tasolle 1,0 mg/m ² ; 1,0 mg/m ² pienennetty tasolle 0,7 mg/m ²). Potilailla, joilla on bortetsomibihoitoon liittyvä neuropaattista kipua ja/tai perifeeristä neuropatiaa, bortetsomibihoito keskeytetään ja/tai annosta muutetaan taulukon 1 mukaisesti.

Lisätietoa melfalaanista ja prednisonista löytyy niiden valmisteyhteenvedosta.

Annostus aiemmin hoitamatonta multippelia myeloomaa sairastaville potilaille, joille hematopoieettinen kantasoluksiitto soveltuu (induktiohoito)

Yhdistelmähoito deksametasonin kanssa

Bortezomib medac 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 bortetsomibianosten välillä on pidettävä vähintään 72 tunnin tauko. Deksametasonia annetaan 40 mg suun kautta bortetsomibisyklin päivinä 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 ja 11. Tätä yhdistelmähoitoa annetaan neljä hoitosykliä.

Yhdistelmähoito deksametasonin ja talidomidin kanssa

Bortezomib medac 3,5 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 bortetsomibianosten välillä on pidettävä vähintään 72 tunnin tauko. Deksametasonia annetaan 40 mg suun kautta bortetsomibihoitosyklin päivinä 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 ja 11. Talidomidia annetaan 50 mg vuorokaudessa suun kautta päivinä 1–14, ja jos potilas tänä aikana sietää hoidon, annos suurennetaan 100 mg:aan päivinä 15–28, ja annos voidaan tämän jälkeen suurentaa edelleen hoitosyklistä 2 lähtien 200 mg:aan vuorokaudessa (ks. taulukko 4). Tätä yhdistelmähoitoa annetaan neljä hoitosykliä. Jos potilas saa vähintään osittaisen vasteen, hoitoa suositellaan antamaan vielä 2 hoitosykliä.

Taulukko 4: Annostus bortetsomibin yhdistelmähoidossa potilaille, joilla on aiemmin hoitamaton multippeli myelooma ja joille hematopoieettinen kantasoluksiitto soveltuu

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

B = bortetsomobi; 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 kantasolusiiroto soveltuu

Bortetsomibiannoksen muuttamiseksi tulee noudattaa monoterapiaan kuvattuja annoksen muuttamista koskevia ohjeita.

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

Annostus potilaille, joilla on aiemmin hoitamaton manttelisolulymfooma (MCL)

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

Bortezomib medac 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. Bortetsomibihoidoa suositellaan antamaan kuusi hoitosykliä, mutta jos potilaalla todetaan vasta vasta hoitosykliä 6, voidaan antaa vielä kaksi bortetsomibihoidosykliä. Peräkkäisten bortetsomibiannosten välillä on pidettävä vähintään 72 tunnin tauko.

Jokaisen kolmen viikon bortetsomibihoidosyklin 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 bortetsomibihoidosyklin päivinä 1, 2, 3, 4 ja 5.

Aiemmin hoitamatonta manttelisolulymfoomaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen hoidon aikana

Ennen uuden hoitosyklin aloitusta:

- trombosyyttimääärän tulee olla $\geq 100 \times 10^9/l$ ja neutrofiilien absoluuttisen määran (ANC) tulee olla $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- trombosyyttimääärän tulee olla $\geq 75 \times 10^9/l$, jos potilaalla on luuydininfilaatio tai haiman sekvestraatio
- hemoglobiinipitoisuus $\geq 8 \text{ g/dl}$
- ei-hematologisten haittavaikutus oireiden tulee lieventyä vaikeusasteelle 1 tai lähtötilanteen tasolle.

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

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

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

Taulukko 5: Aiemmin hoitamatonta manttelisolulymfoomaan sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen hoidon aikana

Haittavaikutus	Annostuksen muuttaminen tai siirtäminen
<i>Hematologiset haittavaikutukset</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3. asteen neutropenia, johon liittyy kuumetta, yli 7 päivää kestävä 4. asteen neutropenia, trombosyytimääriä $< 10 \times 10^9/1$ 	Bortetsomibihoido pitää keskeyttää enintään 2 viikoksi, kunnes potilaan ANC on $\geq 0,75 \times 10^9/1$ ja trombosyytimääriä on $\geq 25 \times 10^9/1$. <ul style="list-style-type: none"> • Jos haittavaikutus ei häviä bortetsomibihoidon keskeyttämisen jälkeen edellä kuvatusti, bortetsomibihoido on lopetettava. • Jos haittavaikutus häviää eli potilaan ANC on $\geq 0,75 \times 10^9/1$ ja trombosyytimääriä on $\geq 25 \times 10^9/1$, bortetsomibihoido voidaan aloittaa uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella ($1,3 \text{ mg/m}^2$ pienennetty tasolle 1 mg/m^2; 1 mg/m^2 pienennetty tasolle $0,7 \text{ mg/m}^2$).
<ul style="list-style-type: none"> • Jos trombosyytimääriä on $< 25 \times 10^9/1$ tai ANC $< 0,75 \times 10^9/1$ bortetsomibin antopäivänä (muu kuin hoitosyklin päivä 1) 	Bortetsomibihoido pitää keskeyttää.
<i>Bortetsomibihoidoon liittyviksi katsottujen eihematologisten haittavaikutusoireiden vaikeusaste ≥ 3</i>	Bortetsomibihoido pitää keskeyttää, kunnes haittavaikutusoireet ovat lieventyneet asteelle 2 tai lievemmäksi. Tämän jälkeen bortetsomibihoido voidaan aloittaa uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella ($1,3 \text{ mg/m}^2$ pienennetty tasolle 1 mg/m^2 ; 1 mg/m^2 pienennetty tasolle $0,7 \text{ mg/m}^2$). Potilailla, joilla on bortetsomibihoidoon liittyvä neuropatiasta kipua ja/tai perifeeristä neuropatiaa, bortetsomibihoido keskeytetään ja/tai annosta muutetaan taulukon 1 mukaisesti.

Lisäksi jos potilaalle ilmaantuu haittavaikutuksia käytettäessä bortetsomibia yhdistelmänä muiden kemoterapeuttisten lääkevalmisteiden kanssa, näiden lääkevalmisteiden annoksen pienentämistä tarkoitukseenmukaisesti pitää harkita kyseisen valmisten valmisteyhteenvedossa annettujen suositusten mukaisesti.

Eriyispotilasryhmät

Iäkkääät potilaat

Annoksen sääötärpeesta yli 65-vuotialle multippelia myeloomaa tai manttelisolulymfoomaan sairastaville potilaille ei ole näyttöä.

Bortetsomibihoidoa iäkkäille, aiemmin hoitamatonta multippelia myeloomaa sairastaville potilaille, joille suuriannoksinen solunsalpaajahoito tuettuna hematopoieettisella kantasolusiirrolla soveltuu, ei ole tutkittu.

Tälle potilasryhmälle ei siksi voida antaa annossuosituksia.

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

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa, vaan heidän hoitoonsa käytetään suosituja annoksia. Keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden bortetsomibihoido on aloitettava pienemmällä annoksella $0,7 \text{ mg/m}^2$ injektiota

kohti ensimmäisen hoitosyklin aikana, minkä jälkeen annoksen suurentamista tasolle 1,0 mg/m² tai pienentämistä tasolle 0,5 mg/m² voidaan harkita potilaan sietokyvyn mukaan (ks. taulukko 6 ja kohdat 4.4 ja 5.2).

Taulukko 6: Maksan vajaatoiminta sairastavien potilaiden bortetsomibihoidon aloitusannoksen muuttaminen

Maksan vajaatoiminta*	Bilirubiinipitoisuus	SGOT (ASAT) -tasot	Aloitusannoksen muutos
Lievä	≤ 1,0 x ULN	> ULN	Ei muutosta
	> 1,0 x -1,5 x ULN	Kaikki	Ei muutosta
Keskivaikea	> 1,5 x -3 x ULN	Kaikki	Pienennä bortetsomibiannos tasolle 0,7 mg/m ² ensimmäisessä hoitosyklissä. Harkitse annoksen suurentamista tasolle 1,0 mg/m ² tai annoksen pienentämistä edelleen tasolle 0,5 mg/m ² seuraavien hoitosyklien aikana potilaan sietokyvyn mukaan.
Vaikea	> 3 x ULN	Kaikki	

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

Lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma [CrCL] > 20 ml/min/1,73 m²) ei vaikuta bortetsomibin farmakokinetiikkaan. Tämän vuoksi annosta ei tarvitse muuttaa näillä potilailla. Ei tiedetä vaikuttaako vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCL < 20 ml/min/1,73 m²) bortetsomibin farmakokinetiikkaan potilailla, jotka eivät saa dialyysihoitoa. Koska dialyysi saattaa alentaa bortetsomibin pitoisuksia, bortetsomibi annetaan dialyysioidon 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 medac 3,5 mg injektiokuiva-ainetta, liuosta varten, on saatavana annettavaksi laskimoon tai ihon alle.

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

Injektiona laskimoon

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

Injektiona ihan alle

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

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle, boorille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Akuutti diffuusi keuhkoinfiltraatio tai perikardiaalinen sairaus.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Intratekaalinenanto

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

Ruoansulatuskanavaan kohdistuvat haittavaikutukset

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

Vereen kohdistuvat haitat

Bortetsomibihoidtoon liittyy hyvin yleisesti vereen kohdistuvia haittavaikutuksia (trombosytopenia, neutropenia ja anemia). Yksi yleisimmistä hematologisista haittavaikutuksista tutkimuksissa, joissa oli mukana relapsoitunutta multippelia myeloomaa sairastavia bortetsomibihoidoa saaneita potilaita sekä aiemmin hoitamatonta manttelisolulymfoomaa sairastavia bortetsomibihoidoa yhdistelmänä rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin kanssa (BR-CAP) saaneita potilaita, oli ohimenevä trombosytopenia. Trombosyttimäärit olivat pienimmillään kunkin bortetsomibitoitsyklin päivänä 11 ja ne korjautuivat lähtötilanteeseen tyypillisesti seuraavaan hoitosykliin mennessä. Kumulatiivisesta trombosytopeniasta ei ollut näyttöä. Trombosyttimääräni pienin arvo multippelin myelooman hoitoon annettua monoterapiaa koskeneissa tutkimuksissa oli keskimäärin noin 40 % lähtötilanteen arvosta ja manttelisolulymfoomaa koskeneissa tutkimuksissa noin 50 % lähtötilanteen arvosta. Pitkälle edennyttyä myeloomaa sairastavilla potilailla trombosytopenian vaikeusaste oli yhteydessä hoitoa edeltäneeseen trombosyttimäärään: trombosyttimääräni ollessa $< 75\,000/\mu\text{l}$ lähtötilanteessa 21 potilaasta 90 prosentilla trombosyttimäärä oli tutkimuksen aikana $\leq 25\,000/\mu\text{l}$ ja 14 prosentilla se oli $< 10\,000/\mu\text{l}$; sitä vastoin trombosyttimääräni ollessa $> 75\,000/\mu\text{l}$ lähtötilanteessa 309 potilaasta vain 14 prosentilla trombosyttimäärä oli tutkimuksen aikana $\leq 25\,000/\mu\text{l}$.

Trombosytopenian ($\geq 3.$ aste) ilmaantuvuus oli manttelisolulymfooma sairastavilla potilailla (tutkimus LYM-3002) bortetsomibihitoryhmässä (BR-CAP) suurempi (56,7 % versus 5,8 %) verrattuna muuta kuin bortetsomibihoidoa saaneeseen ryhmään (rituksimabi, syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini ja prednisoni [R-CHOP]). Verenvuototapahtumien kaikkien vaikeusasteiden kokonaasilmaantuvuus oli kummassakin hoitoryhmässä samankaltainen (BR-CAP-ryhmässä 6,3 % ja R-CHOP-ryhmässä 5,0 %) samoin kuin 3. asteen ja vaikeampiasteisten verenvuototapahtumien ilmaantuvuus (BR-CAP: 4 potilasta [1,7 %]; R-CHOP: 3 potilasta [1,2 %]). Trombosyttisiirron sai BR-CAP-ryhmässä 22,5 % potilaista verrattuna 2,9 %:iin R-CHOP-ryhmän potilaista.

Bortetsomibihoidon yhteydessä on raportoitu maha-suolikanavan ja aivojensisääsiä verenvuotoja. Trombosyytimäärää on siksi seurattava aina ennen jokaista bortetsomibiannosta. Bortetsomibihoido on keskeytettävä, jos trombosyytimäärä on < 25 000/μl, samoin kuin annettaessa bortetsomibihoidoa yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa, jos trombosyytimäärä on ≤ 30 000/μl (ks. kohta 4.2). Hoidosta mahdollisesti saatavaa hyötyä on punnittava huolellisesti riskien suhteen, erityisesti keskivaikean tai vaikean trombosytopenian ja verenvuodon riskitekijöiden yhteydessä.

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

Manttelisolulymfoomaa sairastavilla potilailla havaittiin hoitosyklien välillä korjautuva ohimenevä neutropeniaa, mutta kumulatiivisesta neutropeniasta ei ollut näyttöä. Neutrofiilimääät olivat pienimmillään kunkin bortetsomibihitoitsyklin päivänä 11 ja ne korjautuivat lähtötasolle tyypillisesti seuraavaan hoitosyklin mennessä. Tutkimuksessa LYM-3002 annettiin kantasoluryhmiä stimuloivia kasvutekijöitä 78 %:lle BR-CAP-ryhmän potilaista ja 61 %:lle R-CHOP-ryhmän potilaista. Koska potilaan neutropeniaan liittyy suurentunut infektoriski, potilaasta pitää seurata infektion oireiden ja löydösten havaitsemiseksi ja ne on hoidettava viipymättä. Hematologisten haittavaikutusten hoitoon voidaan antaa granulosyyttiryhmiä stimuloivia kasvutekijöitä paikallisen hoitokäytännön mukaisesti. Estohoitoa granulosyyttiryhmiä stimuloivilla kasvutekijöillä pitää harkita, jos hoitosyklin antamista siirretään toistuvasti myöhempään ajankohtaan (ks. kohta 4.2).

Herpes zoster -viruksen aktivoituminen uudelleen

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

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

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

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

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

Bortetsomibihoidoa saaneilla potilailla on raportoitu hyvin harvinaisina tapauksina PML:ään ja kuolemaan johtaneita John Cunningham (JC) -virusinfektiota. Syy-yhteyttä ei tiedetä. Potilaat, joilla PML todettiin, olivat saaneet aiemmin tai saivat samaan aikaan immunoressessiivista hoitoa. Useimmat PML-tapaukset todettiin 12 kuukauden kuluessa ensimmäisen potilaalle annetun bortetsomibiannoksen jälkeen. Potilaasta 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, bortetsomibihoido on lopetettava.

Perifeerinen neuropatia

Bortetsomibihoidoon liittyy hyvin yleisesti perifeeristä neuropatiaa, joka on pääasiallisesti sensorista. Vaikaa 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, hyperesthesia, hypoesthesia, parestesia, epämiellyttävät tuntemukset, neuropatattinen kipu tai heikkous).

Vaiheen III tutkimuksessa, jossa verrattiin bortetsomibin antamista laskimoon ja ihon alle, \geq 2. asteen perifeerisen neuropatian ilmaantuvuus oli 24 % ihonalaisia injektioita saaneessa ryhmässä ja 41 % laskimoinjektiota saaneessa ryhmässä ($p = 0,0124$). \geq 3. asteen perifeeristä neuropatiaa esiintyi 6 %:lla potilaista ihonalaisia injektiota saaneessa ryhmässä verrattuna 16 %:iin bortetsomibia laskimoon saaneessa ryhmässä ($p = 0,0264$). Perifeerisen neuropatian kaikkien asteiden ilmaantuvuus laskimoon annetun bortetsomibihoidon yhteydessä oli vähäisempää aiemmissa laskimoon annettavalla bortetsomibilla tehdyissä tutkimuksissa kuin tutkimuksessa MMY-3021.

Potilaiden, joilla ilmenee perifeeristä neuropatiaa ensimmäistä kertaa tai joilla olemassa oleva perifeerinen neuropatia pahenee, tulee käydä neurologisessa arviossa, ja heidän bortetsomibiannostaan tai antoaikatauluaan voidaan joutua muuttamaan tai bortetsomibin antotapa muuttamaan ihonalaiseksi injektioksi (ks. kohta 4.2). Neuropatian hoidossa on käytetty oireenmukaista hoitoa ja muunlaisia hoitoja.

Kun bortetsomibihoitaa käytetään yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin tiedetään liittyvän neuropatiaa (esim. talidomidi), on hoidosta aiheutuvan neuropatian oireiden varhaista ja säännöllistä seurantaa 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 syntyn 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 bortetsomibihoidon (injektiona laskimoon) aikana ortostaattista hypotensiota, ei ollut esiintynyt ortostaattista hypotensiota ennen bortetsomibihoidon aloittamista. Useimmat potilaat tarvitsivat ortostaattisen hypotension hoitoa. Pienellä osalla ortostaattisesta hypotensiosta kärsivistä potilaista esiintyi pyörtyisiä. Ortostaattinen/posturaalinen hypotensio ei liittynyt välittömästi bortetsomibin bolusinjektiointiin. Tämän tapahtuman mekanismia ei tunneta, vaikkakin osasyynä voi olla autonominen neuropatia. Autonominen neuropatia voi liittyä bortetsomibiin tai bortetsomibi voi pahentaa taustalla olevaa sairautta, kuten diabeettista tai amyloidoottista neuropatiaa. Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joille tunnetusti hypotensiiviset lääkkeet ovat aiemmin aiheuttaneet pyörtyisiä tai jotka kärsivät kuivumisesta toistuvan ripulin tai oksentelun seurauksena. Ortostaattisen/posturaalisen hypotension hoitoon voi kuulua verenpainelääkityksen muuttaminen, nesteytys tai mineralokortikoidien ja/tai sympathomimeettien antaminen. Potilaita tulee kehottaa hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heillä esiintyy huimausta, pyörryystä tai pyörtyisiä.

Posteriorinen reversibilisti encefalopatiaoireyhtymä (posterior reversible encephalopathy syndrome PRES)

Bortetsomibihoitaa saaneilla potilailla on raportoitu posteriorista reversibilistiä encefalopatiaoireyhtymää. Posteriorinen reversibilisti encefalopatiaoireyhtymä on harvinainen, usein korjautuva, nopeasti kehittyvä hermoston häiriö, jonka yhteydessä saattaa esiintyä kouristuskohtauksia, hypertensiota, päänsärkyä, letargiaa, sekavuutta, sokeutta ja muita näkö- ja

hermostohäiriötä. Diagnoosi varmistetaan aivokuvauksella, mieluiten magneettikuvauksella. Jos potilaalle kehittyy posteriorinen reversiibeli encefalopatiaoreyhtymä, bortetsomibihoido on keskeytettävä.

Sydämen vajaatoiminta

Kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan kehittymistä tai pahenemista akuutisti ja/tai ensimmäistä kertaa ilmenevää sydämen vasemman kammion ejektofraktion pienennemistä on ilmoitettu bortetsomibihoidon 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

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

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Maksareaktiot

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

Tuumorin hajoamisoireyhtymä

Koska bortetsomibi on sytotoksinen aine ja voi nopeasti tappaa pahanlaatuiset plasmasolut ja manttelisolulympomasolut, 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-entsyymihin 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 seerumitautityyppisiä reaktioita, moniniveltulehdusta, johon liittyy ihottumaa sekä proliferatiivista munuaiskerästulehdusta on ilmoitettu melko harvinaisina tapauksina. Bortetsomibin käyttö tulee keskeyttää, jos ilmenee vakavia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, että bortetsomibi on heikko sytokromi P450 (CYP) -isoentsyymien 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4 estäjä. Koska CYP2D6 osallistuu bortetsomibin metabolismaan 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 % (CI_{90%} [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, fenytoini, fenobarbitaali ja mäkkikuisma) 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 klinisesti merkittäväänä.

Hypoglykemiaa ja hyperglykemiaa on kliinissä tutkimuksissa raportoitu melko harvoin ja yleisesti diabetespotilailla, jotka saivat oraalisia diabeteslääkeitä. Oraalisia diabeteslääkeitä saavien potilaiden verensokeriarvoja tulee tarvittaessa seurata huolella bortetsomibihoidon aikana ja diabeteslääkyksen annostusta voidaan joutua muuttamaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehille ja naisille

Bortetsomibin mahdollisen genotoksisuuden vuoksi (ks. kohta 5.3) naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokkaita ehkäisymenetelmiä ja välttettävä raskaaksi tulemista bortetsomibihoidon aikana ja 8 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Miespotilaiden on käytettävä tehokkaita ehkäisymenetelmiä ja heitä on neuvottava olemaan siittämättä lasta bortetsomibihoidon aikana ja 5 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 5.3).

Raskaus

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

Ei-kliinisissä tutkimuksissa bortetsomibi ei vaikuttanut alkion- eikä sikiönkehitykseen rotalla eikä kaniinilla, kun käytettiin suurinta emon sietämää annosta. Bortetsomibin vaikutusta synnytykseen ja syntymänjälkeiseen kehitykseen selvittäviä eläintutkimuksia ei ole tehty (katso kohta 5.3). Bortetsomibia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tila edellytä hoitoa bortetsomibilla. Jos bortetsomibia käytetään raskauden aikana tai raskaus alkaa tämän lääkevalmisteen käytön aikana, pitää potilaalle kertoa mahdollisesta sikiövaurioiden vaarasta.

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Bortetsomibilla ei ole tehty fertilitetitutkimuksia (ks. kohta 5.3). Bortetsomibin mahdollisen genotoksisuuden vuoksi (ks. kohta 5.3) miespotilaiden on pyydettävä neuvoja siemennesteen talteen ottamisesta ja naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on pyydettävä neuvoja munasolujen pakastamisesta ennen hoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Bortetsomibi saattaa vaikuttaa kohtalaisesti ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Bortetsomibihoittoon voi liittyä hyvin yleisesti väsymystä, yleisesti huimausta, melko harvoin pyörymistä 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 yhteenvetö

Bortetsomibihoidon aikana melko harvoin raportoituja vakavia haittavaikutuksia ovat sydämen vajaatoiminta, tuumorinhajoamisoireyhtymä, kohonnut keuhkoverenpaine, posteriorinen reversiabeli encefalopatiaoireyhtymä, akuutit diffusit keuhkoinfiltraatiot 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.

Haiittavaikutustaulukko

Multippeli myelooma

Taulukossa 7 esitytyillä haiittavaikutuksilla oli tutkijoiden arvion mukaan vähintään mahdollinen tai todennäköinen syy-yhteys bortetsomibiin. Nämä haiittavaikutukset perustuvat 5 476 potilaan yhdistettyn tietoaineistoon. Näistä potilaista 3 996 sai bortetsomibiannoksia 1,3 mg/m². Nämä haiittavaikutukset esitetään taulukossa 7. Bortetsomibia annettiin multippelin myelooman hoitoon yhteenä 3 974 potilaalle.

Haiittavaikutukset on ryhmitelty alla elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheden perusteella.

Esiintymistiheden 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 ($< 1/10\,000$), tuntematton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haiittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyyssluokassa haiittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Taulukko 7 on laadittu MedDRA-termistön version 14.1 mukaisesti. Mukaan on otettu myös bortetsomibin markkinoille tulon jälkeen raportoidut haitat, joita ei havaittu kliinisissä lääketutkimuksissa.

Taulukko 7: Bortetsomibihoidoa kliinisissä tutkimuksissa saaneilla multippelia myeloomaa sairastaneilla potilailla ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen käyttöaiheesta riippumatta[#] esiintyneet haiittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Ilmaantuvuu s	Haiittavaikutus
Infektiot	Yleinen	Herpes zoster (hajapesäkkeinen tautimuoto sekä silmän infektio mukaan lukien), keuhkokume*, Herpes simplex*, sieni- infektio*
	Melko harvinainen	Infektio*, bakteeri-infektiot*, virusinfektiot*, sepsis (septinen sokki mukaan lukien)*, bronkopneumonia, herpesvirusinfektio*, herpeksen aiheuttama meningocefaliitti#, bakteremia (stafylokokkibakteremia mukaan lukien), nääränäppy, influenssa, selluliitti, antolaitteeseen liittyvä infektio, ihotulehdus*, korvatulehdus*, stafylokokki-infektio, hammastulehdus *
	Harvinainen	Meningiitti (bakteerimeningiitti mukaan lukien), Epstein-Barr-virusinfektio, genitaaliherpes, tonsilliitti, mastoidiitti, virusinfektion jälkeinen väsymysoireyhtymä
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Harvinainen	Pahanlaatuinen kasvain, plasmasoluleukemia, 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, hemolyttinen anemia#
	Harvinainen	Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio, trombosytoosi*, hyperviskositeettioreyhtymä, määrittelemätön trombosyyttihäiriö, tromboottinen mikroangiopatia (mukaan lukien trombosytoopeeninen purppura) #, määrittelemätön verenkuvan häiriö, verenvuototaipumus, lymfosyytti-infiltraatio
Immuuni-järjestelmä	Melko harvinainen	Angioedeema#, yliherkkyyys*

	Harvinainen	Anafylaktinen sokki, amyloidoosi, immuunikompleksivälitteinen reaktio	tyypin III
Umpieritys	Melko harvinainen	Cushingin oireyhtymä*, hypertyreoosi*, antidiureettisen hormonin (ADH) epätarkoitksenmukainen erittyminen	
	Harvinainen	Hypotyreeoosi	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Ruokahalun heikentyminen	
	Yleinen	Kuivuminen, hypokalemia*, hyponatremia*, poikkeava veren glukoosipitoisuus*, hypokalsemia*, entsyyymien poikkeavuuudet*	
	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*, aineenvaihduntähäiriö, B- vitamiiniryhmän puutos, B12-vitamiinin puutos, kihti, ruokahalun lisääntyminen, alkoholin sietokyvyttömyys	
Psykkiset häiriöt	Yleinen	Mielialahäiriöt*, ahdistuneisuushäiriö*, unihäiriöt*	
	Melko harvinainen	Mielenterveyden häiriö*, hallusinaatiot*, psykoottinen häiriö*, sekavuus*, levottomuuus	
	Harvinainen	Itsemurha-ajatuksset*, sopeutumishäiriö, sekavuustila, heikentynyt sukupuolinen halu	
Hermosto	Hyvin yleinen	Neuropatiat*, perifeerinen sensorinen neuropatia, dysestesia*, hermosärky*	
	Yleinen	Motorinen neuropatia*, tajunnanmenetys (pyörtyminen mukaan lukien), heitehuimaus*, makuhäiriöt*, letargia, päansärky*	
	Melko harvinainen	Vapina, perifeerinen sensomotorinen neuropatia, pakkoliikkeet*, pikkuaioperäiset koordinaatio-ja tasapainohäiriöt*, muistamattomuus (ei dementia)*, encefalopatia*, posteriorinen reversiibeli encefalopatiaoireyhtymä#, neurotoksisuus, kouristuskohtaukset*, herpesvirus infektion jälkeinen hermosärky, puhehäiriöt*, levottomat jalat -oireyhtymä, migreeni, iskiaskipu, huomiokyvyn häiriöt, refleksien poikkeavuudet*, hajuharhat	
	Harvinainen	Aivoverenvuoto*, kallonsäinen verenvuoto (subaraknoidaalivuoto mukaan lukien)*, aivojen turvotus, TIA- kohtaus, kooma, autonomisen hermoston epätasapaino, autonomisen hermoston sairaus, aivohermohalvaus*, halvaus*, pareesi*, pyörtymistä enteilevä oireet, aivorungon oireyhtymä, aivoverisuonten häiriö, hermojuurivaario, psykomotorinen yliaktiivisuus, selkäytimen puristustila, määrittelemättömät kognitiiviset häiriöt, motorinen toimintähäiriö, määrittelemättömät hermoston häiriöt, hermojuuritulehdus, kuolaaminen, hypotonias, Guillain-Barrén oireyhtymä#, demyelinoiva polyneuropatia#	
Silmät	Yleinen	Silmän turvotus*, epänormaali näkökyky*, sidekalvotulehdus*	
	Melko harvinainen	Silmän verenvuoto*, silmäluomen infektio*, luomirakkula#, luomitulehdus#, silmätulehdus*, kahtena näkeminen, kuivat silmät*, silmäärsyts*, silmäkipu, lisääntynyt kyynelvuoto, silmien rähmiminen	
	Harvinainen	Sarveiskalvon vaurio*, silmän ulospullistuminen, retiniitti, skootoma, määrittelemätön silmän (mukaan lukien silmäluomen) häiriö, hankinnainen kyynelrauhasen tulehdus, valonarkkuus, valonvälähdysten näkeminen, optikusneuropatia#, eriasteinen näön heikkeneminen (sokeuteen saakka)*	
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	Kiertohuimaus*	
	Melko	Dysakusia (tinnitus mukaan lukien)*, kuulon heikkeneminen	

	harvinainen	(kuuroteen saakka), epämukava tunne korvassa*
	Harvinainen	Verenvuoto korvasta, vestibulaarneuriitti, määrittelemätön korvahäiriö
Sydän	Melko harvinainen	Sydäntamponaatio#, sydän-keuhkopsähdy*, sydänvärinä (eteisvärinä mukaan lukien), sydämen vajaatoiminta (vasemman ja oikean kammion vajaatoiminta mukaan lukien)*, rytmihäiriö*, takykardia*, sydämentykytys, angina pectoris, perikardiitti (perikardiumeffusio mukaan lukien)*, sydänlihassairaus*, kammion toimintahäiriö*, bradykardia
	Harvinainen	Eteislepatus, sydäninfarkti*, eteis-kammiokatkos*, sydämen ja verisuoniston häiriö (kardiogeinen sokki mukaan lukien), kääntyvien kärkien takykardia (torsade de pointes), epästabili angina pectoris, sydämen läppäsairaus*, sepelvaltimon vajaatoiminta, sinuspysähdy
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 ääreisverenkerto *, verisuonitulehdus, hyperemia (silmän hyperemia mukaan lukien)*
	Harvinainen	Veritulppa raajassa, lymfedeema, kalpeus, erytromelalgia, vasodilataatio, verisuonen värimuutos, laskimoiden vajaatoiminta
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus*, nenäverenvuoto, ylempien/alempien hengitysteiden tulehdus*, yskä*
	Melko harvinainen	Keuhkoembolia, nestettä keuhkopussissa, keuhkoedetema (akuutti mukaan lukien), keuhkojen alveolaarinen verenvuoto#, bronkospasmi, keuhkohtautauti*, veren vähähappisuus*, hengitystiekongestio*, hypoksia, keuhkopussin tulehdus*, hikka, nuha, dysfonia, hengityksen vinkuminen
	Harvinainen	Hengityslama, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, apnea, ilmarinta, atelektaasi, keuhkoverenpaine, veren yskiminien, 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)*, verioksennus, huulen turpoaminen*, maha-suolikanavan tukos (ohutsuolitulos, 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, ärttyvän suolen oireyhtymä, määrittelemätön ruoansulatuskanavan häiriö, katekieli, ruoansulatuskanavan motilitetin häiriöt*, sylkirauhasen häiriö*
	Harvinainen	Akuutti haimatulehdus, peritonietti*, kielen turvotus*, askites, esofagiitti, huulitulehdus, ulosten 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 kudos	Yleinen	Ihottuma*, kutina*, ihan punoitus, ihan kuivuminen
	Melko harvinainen	Erythema multiforme, nokkosihottuma, akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatosis, toksinen ihottuma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi#, Stevens-Johnsonin oireyhtymä#, dermatiitti*, hiusten häiriöt*, petekiat, ekkymoosit, ihovaario, purppura, kyhmy ihossa*, psoriaasi, liikahikoilu, yöhikoilu, makuuhuavat#, akne*, rakkulat*, pigmenttihäiriö*
	Harvinainen	Ihoreaktiot, Jessnerin lymfosyyttinen infiltraatio, käsi- jalkaoireyhtymä, ihonalainen verenvuoto, marmori-aho (livedo reticularis), ihan kovettuma, näppylät, valonherkkyyssreaktio, seborrea, kylmänhiki, määrittelemätön ihan häiriö, ihan ja limakalvojen punoitus, haavat ihossa, kynsisairaus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Muskuloskeletaalinen kipu*
	Yleinen	Lihasspasmit*, raajakipu, lihasheikkous
	Melko harvinainen	Lihasnykäykset, nivelen turvotus, niveltulehdus*, nivelen jäykkyys, lihassairaudet*, painavuuden tunne
	Harvinainen	Rabdomolyysi, temporomandibulaarinen dysfunktio, fisteli, niveleffusio, leukakipu, luuhäiriö, luustolihasten ja sidekudoksen infektiot ja inflammaatiot*, nivalkalvokysta
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*, tihävirtsaus
	Harvinainen	Virtsarakon ärsytys
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	Verenvuoto emättimestä, sukupuolielinten kipu*, erektohäiriö
	Harvinainen	Kiveshäiriö*, eturauhastulehdus, naisten rintojen häiriöt, lisäkivistesten arkuus, lisäkivistulehdus, lantion alueen kipu, ulkosynnytinten haavat
Synnynnäiset ja perinnölliset/ geneettiset häiriöt	Harvinainen	Aplasia, ruoansulatuselimistön epämuodostumat, kalansuomutauti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kuume*, väsymys, voimattomuus
	Yleinen	Turvotus (ääreisosien turvotus mukaan lukien), vilunväreet, kipu*, sairaudentunne*
	Melko harvinainen	Yleisen fyysisen terveydentilan heikkeneminen*, kasvojen turvotus*, pistoskohdan reaktio*, limakalvojen häiriö*, rintakipu, kävelyn häiriö, viluisuus, ekstravasaatio*, katetriin liittyvät komplikaatiot*, janon muutokset*, epämiellyttävä tunne rinnassa, tunne ruumiinlämmön muutoksista*, pistoskohdan kipu*
	Harvinainen	Kuolema (äkkikuolema mukaan lukien), monen elimen vajaatoiminta, verenvuoto pistoskohdassa*, tyrä (hiatustyrä mukaan lukien)*, hidat paraneminen*, tulehdus, laskimotulehdus pistoskohdassa*, arkuus, haavauma, ärtyisyys, sydämeen liittymätön rintakipu, katetrikohdan kipu, vierasesineen tunne
Tutkimukset	Yleinen	Painon lasku
	Melko harvinainen	Hyperbilirubinemia*, poikkeavuudet proteiinianalyysissa*, 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 analyssissa*
Vammat ja myrkytykset	Melko harvinainen	Kaatuminen, ruhjevamma
	Harvinainen	Verensiirtoreaktio, luunmurtumat*, vilunväristykset*, kasvojen vamma, nivelvamma*, palovammat, laseraatio, toimenpiteeseen liittyvä kipu, säteilyvamma*
Kirurgiset ja lääketieteelliset	Harvinainen	Makrofagien aktivoituminen

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

Markkinoille tulon jälkeinen raportointi käyttöaiheesta riippumatta

Manttelisolulymfooma

Bortetsomibihoidon turvallisuusprofiilia 240 manttelisolulymfoomaa sairastavalla bortetsomibihoittoa annoksina 1,3 mg/m² yhdistelmänä rituksimabin, syklofosfamidin, doktorubisiinin ja prednisonin kanssa (BR-CAP) saaneella potilaalla verrattiin 242 potilaaseen, jotka saivat rituksimabia, syklofosfamidia, doktorubisiinia, vinkristiiniä ja prednisonia [R-CHOP], ja se oli suhteellisen yhdenmukainen multipelia myeloomaa sairastavien potilaiden turvallisuusprofiilin kanssa. Keskeiset erot kuvataan jäljempänä. Muita yhdistelmähoidon (BR-CAP) käyttöön liittyviksi tunnistettuja haittavaikutuksia olivat hepatiitti B -infektiö (< 1 %) ja sydänlihasiskemia (1,3 %). Näiden tapahtumien samankaltainen ilmaantuvuus kummassakin hoitoryhmässä osoitti, että nämä haittavaikutukset eivät liity pelkästään bortetsomibihoitoon. Manttelisolulymfoomaa sairastavan potilasjoukon ja multipelia myeloomaa koskeneissa tutkimuksissa mukana olleiden potilaiden välillä huomioitavia eroja olivat hematologisten haittavaikutusten (neutropenia, trombosytopenia, leukopenia, anemia, lymfopenia), perifeerisen sensorisen neuropatiian, hypertension, kuumeen, keuhkokuumeen, stomatiitiin ja hiusten häiriöiden ≥ 5 % suurempi ilmaantuvuus.

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

Haittavaikutukset on ryhmitelty alla elinjärjestelmittäin ja esiintymistihyden perusteella.

Esiintymistihyden määritelmät ovat: hyvin yleinen (≥ 1/10); yleinen (≥ 1/100, < 1/10); melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100); harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000); hyvin harvinainen (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyytsluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Taulukko 8 on laadittu MedDRA-termistön version 16 mukaisesti.

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

Elinjärjestelmä	Ilmaantuvuu s	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin yleinen	Keuhkokuumme*
	Yleinen	Sepsis (septinen sokki mukaan lukien)*, herpes zoster (hajapesäkkeinen tautimuoto sekä silmän infektiö mukaan lukien), herpesvirusinfektiö*, bakteeri-infektiot*, ylempien/alempien hengitysteiden infektiö*, sieni-infektiö*, Herpes simplex*
	Melko harvinainen	Hepatiitti B, infektiö*, bronkopneumonia
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Trombosytopenia*, kuumeen 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
Psyyykkiset häiriöt	Yleinen	Unihäiriöt*
Hermosto	Hyvin yleinen	Perifeerinen sensorinen neuropatia, dysesthesia*, hermosärky*
	Yleinen	Neuropatiat*, motorinen neuropatia*, tajunnanmenetys (pyörtyminen mukaan lukien), encefalopatia*, 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)*, sydänlihasiskemia, kammion toimintahäiriö*
	Melko harvinainen	Sydämen ja verisuoniston häiriö (kardiogeeninen sokki mukaan lukien)
Verisuonisto	Yleinen	Hypertensio*, hypotensio*, ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus*, yskä*, hikka
	Melko harvinainen	Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, keuhkoembolia, pneumoniitti, keuhkoverenpaine, keuhkoedema (akuutti mukaan lukien)
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi- ja oksenteluoireet*, ripuli*, stomatiitti*, ummetus
	Yleinen	Ruoansulatuskanavan (limakalvot mukaan lukien) verenvuoto*, vatsan turvotus, dyspepsia, suunielun kipu*, gastriti*, 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 kudos	Hyvin yleinen	Hiusten häiriöt*
	Yleinen	Kutina*, dermatiitti*, ihottuma*
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihasspasmit*, muskuloskeletalinen kipu*, raajakipu
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Virtsatieinfektil*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kuume*, väsymys, voimattomuus
	Yleinen	Turvotus (ääreisosienv turvotus mukaan lukien), vilunväreet, pistoskohdan reaktio*, sairaudentunne*

Tutkimukset	Yleinen	Hyperbilirubinemia*, poikkeavuudet proteiinianalyysissa*, painon lasku, painon nousu
-------------	---------	--

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

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Herpes zoster -viruksen uudelleenaktivoituminen

Multipelli myelooma

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

Manttelisolulymfooma

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

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

Manttelisolulymfooma

Kuolemaan johtaneita HBV-infekcioita 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 (BR-CAP).

Hepatiitti B -infektioiden kokonaasilmaantuvuus oli BR-CAP- tai R-CHOP-hoitoa saaneilla potilailla samankaltainen (BR-CAP-hoidossa 0,8 % vs R-CHOP-hoidossa 1,2 %).

Perifeerinen neuropatia yhdistelmähoitojen yhteydessä

Multipelli 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 esitettyvä

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

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

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

Manttelisolumyfoma

Bortetsomibioitoa annettiin tutkimuksessa LYM-3002 yhdessä rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin (BR-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 esitettyä

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

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

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

Jäkkääti manttelisolumyfoomaan sairastavat potilaat

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

Tärkeät erot turvallisuusprofiilissa annettaessa bortetsomibia ainoana lääkeaineena ihon alle vs laskimoon

Kun bortetsomibia annettiin ihon alle ja sitä verrattiin laskimonsisäiseen antoon vaiheen III tutkimuksessa, potilailla esiintyi kaikkiaan 13 % vähemmän hoidosta aiheutuneita 3. asteen tai vaikeampaan toksisuuteen liittyneitä haittavaikutuksia, ja bortetsomibihoidon keskeyttämisiä tapahtui 5 % vähemmän. Ripulia, maha-suolikanavan ja vatsan kipua sekä asteniaa, ylempien hengitysteiden infektoita ja perifeerisiä neuropatioita ilmaantui kaikkiaan 12–15 % vähemmän bortetsomibia ihon alle saaneessa ryhmässä verrattuna bortetsomibia laskimoon saaneeseen ryhmään. 3. asteen tai vaikeampia perifeerisiä neuropatioita ilmaantui lisäksi 10 % vähemmän ja hoidon keskeytti perifeerisen neuropatian vuoksi 8 % vähemmän potilaita bortetsomibia ihon alle saaneiden potilaiden ryhmässä verrattuna bortetsomibia laskimoon saaneeseen ryhmään.

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

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

Potilaan uusintahoito multippelin myelooman relapsin jälkeen

Tutkimuksessa, jossa 130 potilaalle annettiin bortetsomibioitoa uudelleen multippelin myelooman relapsin jälkeen, jos potilas oli aiemmin saanut vähintään osittaisen vasteen bortetsomibia sisältäneeseen hoitoon, yleisimmät vähintään 25 %:lla potilaista esiintyneet haittavaikutukset (kaikki vaikeusasteet) olivat trombosytopenia (55 %), neuropatia (40 %), anemia (37 %), ripuli (35 %) ja

ummetus (28 %). Perifeerisen neuropatian kaikkia vaikeusasteita yhteensä havaittiin 40 %:lla potilaista ja vähintään vaikeusasteen 3 perifeeristä neuropatiaa havaittiin 8,5 %:lla potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisten hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Tervydenhuollon 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 trombosyopenia. Kardiovaskulaarista turvallisuutta koskevat prekliniset 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 lääkeaineita) ja kehon lämpötilaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeutinen ryhmä: Solunsalpaajat, muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: L01XG01.

Vaikutusmekanismi

Bortetsomibi on proteasomin estääjä. Se on kehitetty erityisesti estämään 26S-proteasomin kymotrypsiinin kaltaisia vaikutuksia nisäkässoluissa. 26S-proteasomi on suuri proteiinikompleksi, joka hajottaa ubikitinoituja proteiineja. Ubikitiini-proteasomireitillä on keskeinen osuus tiettyjen proteiinien hajottamisen säätelyyssä ja siten solunsiäisen homeostaasin ylläpitämisessä. 26S-proteasomin esto estää tästä kohdennettua proteolyysiä, vaikuttaa moneen solunsiäiseen viestintäreittiin ja aiheuttaa lopulta syöpäsolen kuoleman.

Bortetsomibi on hyvin selektiivinen proteasomille. Pitoisuuden ollessa 10 µM, bortetsomibi ei estää mitään suuresta joukosta tutkittuja reseptoreita eikä proteaasientsyyymiä, ja se on yli 1 500 kertaa selektiivisempi proteasomia kuin seuraavaa sellaista entsyyymiä 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-kB) aktivoitumista sääteleviä proteiineja. Proteasomin esto johtaa solusyklin pysähtymiseen ja apoptosiin. NF-kB on transkriptiotekijä, jonka aktivoitumista tarvitaan monessa tuumorigeneesin vaiheessa, kuten solun kasvussa ja eloonjäämisessä, angiogeneesissä, solujenvälisessä vuorovaikutuksessa ja metastasoinnissa. Myeloomassa bortetsomibi vaikuttaa myelomasolujen vuorovaikutuskykyyn luuytimen mikroympäristön kanssa.

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

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

Klininen teho aiemmin hoitamattomassa multippelissa myeloomassa

Kansainvälisessä, satunnaistetussa (1:1), avoimessa vaiheen III seurantatutkimussa (MMY-3002 VISTA), johon osallistui 682 potilasta, selvitettiin pidensikö bortetsomibi ($1,3 \text{ mg/m}^2$ injektiona laskimoon) käytettyä yhdessä melfalaanin (9 mg/m^2) ja prednisonin (60 mg/m^2) kanssa aikaa taudin etenemiseen verrattuna melfalaaniin (9 mg/m^2) ja prednioniin (60 mg/m^2) potilailla, joilla oli aiemmin hoitamaton multippeli myelooma. Hoitoa annettiin korkeintaan 9 hoitosykliä (noin 54 viikkoa) ja hoito keskeytettiin ennenaikeisesti, kun tauti eteni tai potilaalla esiintyi sietämättömiä haittavaikutuksia. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden iän mediaani oli 71 vuotta, 50 % oli miehiä, 88 % oli valkoihoisia ja potilaiden Karnofsky-toimintakykymittarin pisteiden mediaani oli 80. Potilaista 63 % sairasti IgG-myeloomaa, 25 % sairasti IgA-myeloomaa ja 8 % sairasti kevytketjumyeloomaa. Potilaiden hemoglobiiniarvon mediaani oli 105 g/l ja trombosyyttimärän mediaani oli $221,5 \times 10^9/\text{l}$. Vastaavalla osuudella potilaista kreatiniinipuhdistuma oli $\leq 30 \text{ ml/min}$ (3 % kummassakin ryhmässä). Ennalta sovitun välianalyysin ajankohtana ensisijainen päätemuuttuja, aika taudin etenemiseen, oli saavutettuja melfalaani-prednisoni-hoitoryhmän potilaille tarjottui bortetsomibia yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa. Keskimääräinen seurantajakson pituus oli 16,3 kuukautta. Lopullinen elossaoloajan päivitys tehtiin 60,1 kuukautta (mediaani) kestääneen seurannan yhteydessä. Bortetsomibi-melfalaani-prednisoni-hoitoryhmän todettiin hyötyneen 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

Tehon päätetapahtuma	B + M + P n = 344	M + P n = 338
Aika taudin etenemiseen		
Potilaat n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediaani ^a (95 % luottamusväli)	20,7 kk (17,6, 24,7)	15,0 kk (14,1, 17,9)
Riskisuhde (hazard ratio) ^b (95 % luottamusväli)	0,54 (0,42, 0,70)	
p-arvo ^c	0,000002	
Aika ilman merkkejä taudin etenemisestä		
Potilaat n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediaani ^a (95 % luottamusväli)	18,3 kk (16,6, 21,7)	14,0 kk (11,1, 15,0)
Riskisuhde (hazard ratio) ^b (95 % luottamusväli)	0,61 (0,49, 0,76)	
p-arvo ^c	0,00001	
Kokonaiselossaoloika*		
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	n = 337	n = 331
<u>potilaspopulaatio^e n = 668</u>		
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR + PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
p-arvo ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Seerumin M-proteiinimääärän vähentyminen	n = 336	n = 331
<u>potilaspopulaatio^g n = 667</u>		
≥ 90 % n (%)	151 (45)	34 (10)
Aika ensimmäiseen vasteeseen CR + PR		
Mediaani	1,4 kk	4,2 kk
Vasteen keston mediaani^a		
CR ^f	24,0 kk	12,8 kk
CR + PR ^f	19,9 kk	13,1 kk
Aika seuraavaan hoitoon		
Potilaat n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediaani ^a (95 % CI)	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 Riskisuhteiden arvio perustuu Coxin suhteellisen riskin malliin, jota on vakioitu stratifikaatiotekijöillä: β_2 -mikroglobuliini, albumiini ja alue. Alle 1 suuruinen riskisuhde ilmaisee VMP-hoidon paremmuutta.

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

^d Vasteen (CR + PR) p-arvo perustuu stratifikaatiotekijöillä vakioitun 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-kdteerit.

^g Kaikki satunnaistetut potilaat, joilla oli sekretorinen tauti.

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

kk: kuukautta.

CI = luottamusväli

Kantasolusiirtoon soveltuvat potilaat

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

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

kummassakin hoitoryhmässä 4 sykliä. Tutkimuksen ensisijainen tehon 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	BDx	VDDx	OR; 95 % luottamusväli; p-arvo^a
IFM-2005-01	N = 240 (ITT-potilasjoukko)	N = 242 (ITT-potilasjoukko)	
<i>Vasteluku (induktion jälkeen) *CR + nCR CR + nCR + VGPR + PR % (95 % luottamusväli)</i>	14,6 (10,4, 19,7) 77,1 (71,2, 82,2)	6,2 (3,5, 10,0) 60,7 (54,3, 66,9)	2,58 (1,37, 4,85); 0,003 2,18 (1,46, 3,24); < 0,001
<i>Vasteluku (kantasolusiirron jälkeen)^b CR + nCR CR + nCR + VGPR + PR % (95 % luottamusväli)</i>	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; B = bortetsomibi; BDx = bortetsomibi, deksametasoni; VDDx = vinkristiini, doksorubisiini, deksametasoni; VGPR = erittäin hyvä osittainen vaste; PR = osittainen vaste, OR = ristitulosuhde (odds ratio)

* Ensisijainen päätetapahtuma

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

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

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

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

Yhden autologisen kantasolusiirron sai 105 (81 %) BTDx-ryhmän potilaista ja 78 (61 %) TDx-ryhmän potilaista. Potilaiden demografiset ominaisuudet ja sairauden ominaisuudet tutkimuksen alkaessa olivat samankaltaiset kummassakin hoitoryhmässä. Potilaiden iän mediaani oli BTDx-ryhmässä 57 vuotta ja TDx-ryhmässä 56 vuotta, valkoihoisia oli 99 % BTDx-ryhmän potilaista ja 98 % TDx-ryhmän potilaista, ja miehiä oli 58 % BTDx-ryhmän potilaista ja 54 % TDx-ryhmän potilaista. 12 % potilaista BTDx-ryhmässä ja 16 % potilaista TDx-ryhmässä oli luokiteltu sytogeneettisesti suuren riskin luokkaan. Hoidon keston mediaani oli 24,0 viikkoa ja annettujen 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	BTDX	TDx	OR; 95 % luottamusväli; p-arvo ^a
MMY-3010	N = 130 (ITT-potilasjoukko)	N = 127 (ITT-potilasjoukko)	
* <i>Vasteluku (induktion jälkeen) CR + nCR CR + nCR + PR % (95 % luottamusväli)</i>	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); < 0,001a
* <i>Vasteluku (kantasolusiirron jälkeen) CR+nCR CR + nCR + PR % (95 % luottamusväli)</i>	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; B = bortetsomibi; BTDX = 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 B-hoidon sisältävän induktiohoidon paremmaksi.

Kliininen teho uusiutuneessa tai hoitoon vastaamattomassa multippelia myeloomassa

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

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

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

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

Vaiheen II tutkimuksessa hoitoresistenttien potilaiden vasteet arvioi riippumaton arvointiryhmä ja vastekriteereinä käytettiin European Bone Marrow Transplant Groupin kriteerejä. Kaikkien tutkimukseen otettujen potilaiden elossaoloajan mediaani oli 17 kuukautta (vaihteluväli <1–36+ kuukautta). Elossaoloaika oli pidempi kuin konsultoitujen lääkäritutkijoiden arvioima 6–9 kuukautta vastaanvalaiselle potilaspopulaatiolle. Monimuuttuja-analyyssissä vasteen saavuttaminen ei riippunut myeloomatyypistä, potilaan toimintakyvystä, kromosomin 13 deleetiosista 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
Aikariippuvais et tapahtumat	B n = 333 ^a	Dex n = 336 ^a	B n = 132 ^a	Dex n = 119 ^a	B n = 200 ^a	Dex n = 217 ^a	B n = 202 ^a
Aika taudin etenemiseen, päivää [95 % CI]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
Elossaolo 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 (%)	B n = 315 ^c	Dex n = 312 ^c	B n = 128	Dex n = 110	B n = 187	Dex n = 202	B n = 193
CR	20 (6) ^b	2 (< 1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR + nCR + PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR + nCR + PR + MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Keston mediaani päivää (kuukautta)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Aika vasteeseen CR + PR (päivää)	43	43	44	46	41	27	38*

^a Intent to Treat (ITT) -populaatio

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

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

B = bortetsomibi, Dex = deksametasoni

CR = täydellinen vaste, nCR = lähes täydellinen vaste

PR = osittainen vaste, MR = minimaalinen vaste

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

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

Avoimessa, satunnaistetussa, hoitojen samanveroisuutta (non-inferiority) selvittäneessä vaiheen III tutkimuksessa verrattiin bortetsomibivalmisteen ihan alle tapahtuneen annon tehoa ja turvallisutta 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 ihan alle tai laskimoon. Jos potilas ei saanut optimaalista hoitovastetta (jos potilas ei saanut ainoana lääkkeenä annettuun bortetsomibihoidon täydellistä vastetta (CR) 4 hoitosyklin jälkeen), hänelle voitiin antaa bortetsomibihoidon antopäivänä ja sen jälkeen päivittäin 20 mg deksametasonia. Potilasta ei otettu tutkimukseen mukaan, jos hänellä oli tutkimuksen alkaessa ≥ 2. asteen perifeerinen neuropatia tai trombosyyttimääri oli < 50 000/μl. 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 ihan alle että laskimoon ainoana lääkkeenä annetun bortetsomibihoidon yhteydessä, kun hoitovasteen sai 42 % kummassakin ryhmässä. Lisäksi toissijaisen hoitovasteeseen liittyneen ja tapahtumaan kuluneeseen aikaan liittyneen tehon päättapahuman tulokset olivat yhdenmukaiset ihan alle ja laskimoon tapahtuneen annon yhteydessä (taulukko 15).

Taulukko 15: Ihan alle ja laskimoon annetun bortetsomibihoidon tehon analyysien yhteenvetö

	Bortetsomibi laskimoon	Bortetsomibi ihan alle
Potilaat, joiden vaste oli arvioitavissa	n = 73	n = 145
Vasteluku 4 hoitosyklin jälkeen n (%)		
Kokonaivasteluku, 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 (%)		
Kokonaivasteluku, 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 % valmisten laskimoon saaneiden ryhmän vasteluvusta.

^b Tutkimukseen otettiin mukaan 222 tutkimuspotilaasta; 221 tutkimuspotilaasta sai bortetsomibihoidoa

^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 yhdistetynä doksorubisiiniin pegyloidissa liposomaalisessa muodossa (tutkimus DOXIL-MMY-3001)

Vaiheen III satunnaistetussa, avoimessa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin 646 potilaalla turvallisuutta ja tehoa, kun annettiin bortetsomibia yhdistettynä doksorubisiiniin pegyloidissa liposomaalisessa muodossa tai bortetsomibia monoterapiana multippelia myeloomaa sairastaville potilaille, jotka olivat aiemmin saaneet vähintään yhtä hoitoa ja joiden sairaus ei edennyt antrasykliinia sisältävän hoidon aikana. Ensijainen tehon päättetapahtuma oli aika taudin etenemiseen (time to progression, TTP), kun taas toissijaisia tehon päättetapahtumia olivat kokonaiselossaalo ja kokonaisvasteluku (täydellinen vaste + osittainen vaste) EBMT-kriteereiden (European Group for Blood and Marrow Transplantation) perusteella.

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

Seuranta-ajan (8,6 vuotta, mediaani) jälkeen tehty kokonaiselossaalojan (OS) loppuanalyysi ei osoittanut kokonaiselossaolo ajassa merkittäviä eroja näiden kahden hoitoryhmän välillä.

Bortetsomibimonoterapiaa saaneiden potilaiden kokonaiselossaalojan mediaani oli 30,8 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 25,2–36,5 kuukautta), ja bortetsomibia ja doksorubisiinia pegyloidissa liposomaalisessa muodossa yhdistelmähoitona saaneiden potilaiden kokonaiselossaalojan mediaani oli 33,0 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 28,9–37,1 kuukautta).

Bortetsomibi yhdistelmähoitona deksametasonin kanssa

Bortetsomibia ja bortetsomibia yhdistelmänä deksametasonin kanssa ei ole vertailtu suoraan etenevästä 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 saattiin 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.

127 kaltaistettua potilasparia tunnistettiin. Analyysi osoitti, että kokonaisvasteluku (täydellinen vaste + osittainen vaste) (ristituloehdote 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 relapoitumisen jälkeen on vähän tietoja saatavissa.

Vaiheen II yhden hoitoryhmän avoin tutkimus MMY-2036 (RETRIEVE) tehtiin bortetsomibiusintahoidon turvallisuden ja tehon tutkimiseksi. 130 (≥ 18 -vuotiasta) multippelia myeloomaa sairastavaa potilasta, jotka olivat aiemmin saaneet vähintään osittaisen vasteen bortetsomibivalmistrojista sisältäneeseen hoitoon, saivat hoitoa uudelleen taudin edetessä. Bortetsomibihoido 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 bortetsomibiusintahoitosyklien aikana. Ensisijainen päätetapahtuma oli EBMT-kriteerien perusteella paras valmistettu vaste uusintahoitoon. Paras kokonaisvasteluku (CR + PR) 130 potilaan uusintahoitoon oli 38,5 % (95 %-n luottamusväli: 30,1, 47,4).

Kliininen teho aiemmin hoitamattomassa manttelisolulymfoomaassa

Tutkimus LYM-3002 oli vaiheen III, satunnaistettu, avoin tutkimus, jossa bortetsomibin, rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin yhdistelmän (BR-CAP; n = 243) tehoa ja turvallisutta verrattiin rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin, vinkristiinin ja prednisonin yhdistelmän (R-CHOP; n = 244) tehoon ja turvallisuteen aiemmin hoitamatonta manttelisolulymfoomaa (levinneisyysaste II, III tai IV) sairastavilla aikuispotilailla. BR-CAP-hoitoryhmän potilaat saivat bortetsomibihoidtoa (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 prednisionia 100 mg/m² suun kautta 21 päivän pituisen bortetsomibihoitosyklin 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 arviontikomitean (Independent Review Committee, IRC) arvion perusteella. Toissijaisia päätetapahtumia olivat mm. aika taudin etenemiseen (time to progression, TTP), aika lymfoaman seuraavaan hoitoon (time to next anti-lymphoma treatment, TNT), hoitotauon kestoaika (treatment free interval, TFI), kokonaisvasteluku (overall response rate, ORR) ja täydellisen vasteen saaneiden lukumäärä (CR/CR_u), kokonaiselossaoloaika (overall survival, OS) ja vasteen kestoaika.

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

Taulukko 16: Tutkimuksen LYM-3002 tehon tulokset

Tehon päätetapahtuma	BR-CAP	R-CHOP	
n: ITT-potilaita	243	244	
Aika ilman merkkejä taudin etenemisestä (IRC)^a			
Potilaat n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	Riskisuhde ^b (95 %-n
Mediaani ^c (95 %-n luottamusväli) (kuukautta)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4(12; 16,9)	luottamusväli) = 0,63 (0,50; 0,79 p-arvo ^d < 0,001
Vasteluku			
n: vasteen suhteen	229	228	

<i>Täydellisen vasteen saaneita yhteensä (CR+CRu)^f n(%) (CR + CRu)^f n (%)</i>	122 (53,3 %)	95 (41,7 %)	Ristitulosuhde ^e (95 %:n luottamusväli) = 1,688 (1,148; 2,481) p-arvo ^g = 0,007
<i>Radiologinen kokonaisaste (CR + CRu + PR)^h n (%)</i>	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	Ristitulosuhde ^e (95 %:n luottamusväli) = 1,428 (0,749; 2,722) p-arvo ^g = 0,275

^a Perustuu riippumattoman arvointikomitean 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 BR-CAP-hoidon suhteen.

^c Perustuu Kaplan-Meier-menetelmän estimaatteihin

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

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

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

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

^h Sisältää kaikki radiologiset vasteet (CR + CRu + PR) riippumattoman arvointikomitean 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 BR-CAP-ryhmässä 30,7 kuukautta ja R-CHOP-ryhmässä 16,1 kuukautta (riskisuhde [HR] = 0,51; p < 0,001). Ajassa taudin etenemiseen (mediaani 30,5 versus 16,1 kuukautta), ajassa lymfooman seuraavaan hoitoon (mediaani 44,5 versus 24,8 kuukautta) ja hoitotauon kestoajassa (mediaani 40,6 versus 20,5 kuukautta) havaittiin BR-CAP-hoitoryhmässä R-CHOP-ryhmään verrattuna tilastollisesti merkitsevä hyöty (p < 0,001). Täydellisen vasteen kestoajan mediaani oli BR-CAP-ryhmässä 42,1 kuukautta verrattuna 18 kuukauteen R-CHOP-ryhmässä. Kokonaisvasteen kestoaika oli BR-CAP-ryhmässä 21,4 kuukautta pidempi (mediaani 36,5 kuukautta versus 15,1 kuukauteen R-CHOP-ryhmässä).

Kokonaiselossaololuvun mediaani (56,3 kuukautta R-CHOP-ryhmässä ja ei saavutettu BR-CAP-ryhmässä) oli 40 kuukautta (mediaani) kestäneen seurannan aikana BR-CAP-ryhmässä parempi (arvioitu riskisuhde [HR] = 0,80; p = 0,173). Kokonaiselossaoloaika oli BR-CAP-ryhmässä tyypillisesti pidempi, sillä 4 vuoden arvioitu elossaololuku oli R-CHOP-ryhmässä 53,9 % ja BR-CAP-ryhmässä 64,4 %.

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

Avoimessa, satunnaistamattomassa, vaiheen I/II tutkimuksessa selvitettiin bortetsomibihoidon tehoa ja turvallisuutta AL (light-chain) -amyloidoosiin hoitoa aiemmin saaneilla potilailla. Tutkimuksessa ei havaittu uusia turvallisuuteen liittyviä seikkoja eikä bortetsomibi etenkään pahentanut kohdeelinvaarioita (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 hoitonan suurimman sallitun annoksen 1,6 mg/m² kerran viikossa ja 1,3 mg/m² kaksi kertaa viikossa. Vuoden kuluttua yhdistetty elossaoloprosentti oli näiden annoskohorttien osalta 88,1 %.

Pediatriset potilaat

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

Lasten ja nuorten syöpää tutkiva järjestö Children's Oncology Group teki vaiheen II, yhdessä hoitoryhmässä hoidon aktiivisuutta, turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa selvittäneen tutkimuksen, jossa arvioitiin bortetsomibin lisäämistä imukudossyöpiä sairastaville pediatrisille ja nuorille aikuisille potilaille uudelleen induktiohoitona annettuun useasta lääkeaineesta koostuvaan solunsalpaajahoitoon. Potilaiden sairastama imukudossyöpä oli varhaisten B-solujen akuutti lymfoblastileukemia [pre-B-ALL], T-soluinenakuutti lymfoblastileukemia [T-ALL] tai T-soluinen lymfoblastilymfooma [LL]. Tehokkaana uusittuna induktiohoitona annettu useasta lääkeaineesta koostuva

solunsalpaajahoito annettiin kolmena hoitoblokkina. Bortetsomibia annettiin vain ensimmäisessä ja toisessa hoitoblokissa, jotta vältettiin mahdollinen päälekkäinen toksisuus kolmannessa hoitoblokissa 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 %:n luottamusväli: 46, 84), ja 4 kuukauden elossaololuku ilman tapahtumia oli 44 % (95 %:n luottamusväli: 26, 62). Niistä B-ALL-potilaista, joiden sairaus uusiutui 18–36 kuukauden kuluttua diagnoosista ($n = 33$), 79 % sai täydellisen vasteen (95 %:n luottamusväli: 61, 91), ja 4 kuukauden elossaololuku ilman tapahtumia oli 73 % (95 %:n luottamusväli: 54, 85). Niistä T-ALL-potilaista, joiden sairaus uusiutui ensimmäisenä ($n = 22$), 68 % sai täydellisen vasteen (95 %:n luottamusväli: 45, 86), ja 4 kuukauden elossaololuku ilman tapahtumia oli 67 % (95 %:n luottamusväli: 42, 83). Raportoitujen tehoa koskevien tietojen ei katsottu johtaneen varmoihin päätelmiin (ks. kohta 4.2).

Hoidon turvallisuutta arvioitiin 140:lla tutkimukseen osallistuneella ALL- tai LL-potilaalla, joiden iän mediaani oli 10 vuotta (vaihteluväli 1–26 vuotta). Kun tavanomaiseen pediatrisille 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 hoitobloki: 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 infekcioita, joihin liittyi asteen ≥ 3 neutropeniaa (ensimmäisessä hoitoblokissa 24 % versus 19 % ja toisessa hoitoblokissa 22 % versus 11 %), suurentuneita ALAT-arvoja (toisessa hoitoblokissa 17 % versus 8 %), hypokalemiaa (ensimmäisessä hoitoblokissa 18 % versus 6 % ja toisessa hoitoblokissa 21 % versus 12 %) ja hyponatremiaa (ensimmäisessä hoitoblokissa 12 % versus 5 % ja toisessa hoitoblokissa 4 % versus 0 %).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun 11 multippelia myeloomaa sairastavalle potilaalle, joiden 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 kokonaismäärä oli toistuvien annosten jälkeen (AUC_{last}) oli samanlainen ihon alle ja laskimoon tapahtuneen annon jälkeen. C_{max} oli ihon alle tapahtuneen annon jälkeen pienempi (20,4 ng/ml) kuin laskimoon tapahtuneen annon jälkeen (223 ng/ml). AUC_{last} -arvon geometrisen keskiarvon suhde oli 0,99 ja 90 %:n luottamusvälit olivat 80,18–122,80 %.

Jakautuminen

Bortetsomibin keskimääräinen jakautumistilavuus (V_d) oli multippelia myeloomaa sairastavilla 1 659–3 294 litraa kerta-annosten tai toistettujen laskimoon annettujen annosten 1,0 mg/m² ja 1,3 mg/m² jälkeen. Tämä viittaa siihen, että bortetsomibi jakautuu laajasti ääreiskudoksiin.

Bortetsomibipitoisuuden ollessa 0,01–1,0 µg/ml, proteiiniin sitoutumisaste *in vitro* ihmisplassmassa oli keskimäärin 82,9 %. Pitoisuus ei vaikuttanut bortetsomibin proteiiniin sitoutuneen fraktion osuuteen.

Biotransformaatio

Ihmisen maksan mikrosomeilla ja ihmisen ekspressio-cDNA sytokromi P450 -isoentsyyymeillä tehdyt tutkimukset *in vitro* osoittavat, että bortetsomibi metaboloituu pääasiassa hapettumalla sytokromi P450-entsyymin 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.

Eritisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta bortetsomibin farmakokinetiikkaan arvioitiin vaiheen I tutkimuksessa bortetsomibiaannoksilla 0,5–1,3 mg/m² toteutetun ensimmäisen hoitosyklin ajan. Tutkimuksessa oli mukana 61 potilasta, joilla oli pääasiassa kiinteitä kasvaimia ja eriasteista maksan vajaatoimintaa. Kun verrattiin potilaita, joiden maksan toiminta oli normaali ja joilla oli lievä maksan vajaatoiminta, lievä maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut bortetsomibin annosnormalisoituun AUC-arvoon. Annosnormalisoidut keskimääräiset AUC-arvot 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 kreatiiniipuhdistuman (CrCL) mukaan seuraavasti: normaali munuaisten toimintakyky (CrCL ≥ 60 ml/min/1,73 m², n = 12), lievä munuaisten vajaatoiminta (CrCL 40–59 ml/min/1,73 m², n = 10), kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (CrCL 20–39 ml/min/1,73 m², n = 9) ja vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCL < 20 ml/min/1,73 m², n = 3). Tutkimukseen otettiin mukaan myös ryhmä dialyysipotilaita (n = 8), joille lääke annettiin dialyysisihoidon jälkeen. Potilaat saivat bortetsomibia 0,7–1,3 mg/m² kahdesti viikossa laskimoon. Bortetsomibialtistus (annosnormalisoitu AUC ja C_{max}) oli verrannollinen kaikissa ryhmissä (ks. kohta 4.2).

Ikä

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Bortetsomibi on todettu mahdollisesti genotoksiseksi. Bortetsomibilla oli klastogeninen vaikutus (rakenteelliset kromosomimuutokset) *in vitro* -kromosomipoikkeavuustestissä, jossa käytettiin kiinanhamsterin munasarjasoluja (CHO), jopa niin pieninä pitoisuksina kuin 3,125 µg/ml (pienin tutkittu pitoisuus). Bortetsomibi ei ollut positiivinen, 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 hedelmällisyteen. Peri- ja postnataalista kehitystä koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

Monta hoitosyklia käsitteineissä yleistä toksisuutta koskevissa tutkimuksissa rotilla ja apinoilla pääasiallisia kohde-elimiä 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 määriteltyä ovat noin kaksin- tai kolminkertaiset ihmisseille 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 korjatur QT-ajan lievää pitenemistä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu liuos

Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 8 päivää +25 °C lämpötilassa ja 60 % suhteellisessa ilmankosteudessa tai 15 päivää 5+- 3 °C lämpötilassa, kun liuos säilytetään injektiopullossa tai polypropeeni-injektoruiskussa pimeässä.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen valmisten antoa ovat käyttäjän vastuulla; säilytysaika ei tällöin normaalista saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei käyttökuntaan saatamista, laimennusta jne. ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa

6.4 Säilytys

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntaan saatetun lääkevalmisten säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Bortezomib medac 3,5 mg on pakattu värittömään, tyypin 1 lasista valmistettuun, 10R-kokoiseen injektiopulloon (nimellistilavuus 10 ml), jossa on bromobutylylikuminen tulppa ja sininen korkki.

Yksi pakaus sisältää 1 kertakäyttöisen injektiopullen.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleiset varotoimet

Bortetsomibi on sytotoksinen lääkeaine. Siksi Bortezomib medac -valmisten käsittelyssä ja valmistuksessa tulee noudattaa varovaisuutta. Ihokontaktin hävittämiseksi suositellaan suojakäsineitä ja muuta suojavaatetusta.

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

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

Ohjeet valmisten käyttökuntaan saatamiseksi

Tervydenhuollon ammattilaisten on saatettava Bortezomib medac käyttökuntaan.

Injektiona laskimoon

Kukin 10R-kokoinen Bortezomib medac -injektiopullo (nimellistilavuus 10 ml) saatetaan käyttökuntaan liuottamalla sisältö 3,5 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä, joka lisätään varovasti sopivan kokoinen ruiskun avulla injektiopullen tulppaan poistamatta. Kylmäkuivattu jauhe liukenee alle 2 minuutissa.

Käyttökuntaan saatamisen jälkeen yksi ml liuosta sisältää 1 mg:n bortetsomibia. Käyttökuntaan saatettu liuos on kirkas ja väritön ja sen pH on 4–7.

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

Injektiona ihan alle

Kukin 10R-kokoinen Bortezomib medac-injektiopullo (nimellistilavuus 10 ml) saatetaan käyttökuntaan liuottamalla sisältö 1,4 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä, joka lisätään varovasti sopivan kokoinen ruiskun avulla injektiopullen tulppaan poistamatta. Kylmäkuivattu jauhe liukenee alle 2 minuutissa. Käyttökuntaan saatamisen jälkeen yksi ml liuosta sisältää 2,5 mg bortetsomibia. Käyttökuntaan saatettu liuos on kirkas ja väritön ja sen pH on 4–7. Käyttökuntaan saatettu liuos tulee ennen antamista tarkistaa silmämääräisesti, ettei siinä ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Jos värimuutoksia tai hiukkasia on havaittavissa, käyttövalmiiksi saatettu liuos on hävitettävä.

Hävittäminen

Bortezomib medac on vain yhtä käyttökertaa varten.
Käytämätön lääkevalmiste tai jälte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa
Puh: +49 4103 8006-0
Faksi: +49 4103 8006-100

8. MYYNTILUVAN NUMERO

35516

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.7.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.04.2025

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bortezomib medac 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 3,5 mg bortezomib (som en mannitol-boronsyraester).

Efter rekonstituering innehåller 1 ml subkutan injektionsvätska 2,5 mg bortezomib.

Efter rekonstituering innehåller 1 ml intravenös injektionsvätska 1 mg bortezomib.

För fullständig förteckning över hjälppämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.

Vitt till gulvitt kaka eller pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bortezomib medac är indicerat som monoterapi eller i kombination med pegylerat liposomalt doxorubicin eller dexametason för behandling av progressivt multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling och som redan har genomgått eller är olämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation.

Bortezomib medac i kombination med melfalan och prednison är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som inte är lämpliga för högdos kemoterapi vid hematopoetisk stamcellstransplantation.

Bortezomib medac i kombination med dexametason, eller med dexametason och talidomid, är indicerat för induktionsbehandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom vilka är lämpliga för högdos kemoterapi med hematopoetisk stamcellstransplantation.

Bortezomib medac i kombination med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat mantelcellslymfom som inte är lämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen med bortezomib måste påbörjas under övervakning av läkare med erfarenhet av behandling av cancerpatienter, men bortezomib får ges av sjukvårdspersonal med erfarenhet av användning av cytostatika. Bortezomib måste beredas av sjukvårdspersonal (se avsnitt 6.6).

Dosering vid behandling av progressivt multipelt myelom (patienter som tidigare har fått minst en behandling)

Monoterapi

Bortezomib medac 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning, ges via intravenös eller subkutan injektion med en rekommenderad dos av 1,3 mg/m² kroppsytta två gånger i veckan under två veckor på dag 1, 4, 8 och 11 i en 21-dagars behandlingscykel. Denna treveckorsperiod betraktas som en behandlingscykel. Det rekommenderas att patienter får två behandlingscykler av bortezomib efter det att ett fullständigt svar bekräftats. Det rekommenderas också att patienter som svarar men inte uppnår fullständig remission erhåller totalt 8 behandlingscykler av bortezomib. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib.

Dosjusteringar under pågående behandling och återinsättande av behandling vid monoterapi

Behandling med bortezomib måste avbrytas om det uppstår en icke-hematologisk toxicitet av grad 3 eller en hematologisk toxicitet av grad 4, med undantag för neuropati såsom diskuteras nedan (se även avsnitt 4.4). Sedan symtomen på toxicitet har avhjälpts kan behandling med bortezomib åter sättas in med en dos som reducerats med 25 % (1,3 mg/m² minskat till 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² minskat till 0,7 mg/m²). Om toxiciteten inte avhjälps eller om den återkommer vid den lägsta dosen måste man överväga att avbryta behandlingen med bortezomib om inte behandlingsvinsten klart överväger över riskerna.

Neuropatisk smärta och/eller perifer neuropati

Patienter som drabbas av neuropatisk smärta och/eller perifer neuropati i samband med behandling med bortezomib bör behandlas på det sätt som anges i Tabell 1 nedan (se avsnitt 4.4). Patienter som före behandlingen lidit av allvarlig neuropati kan behandlas med bortezomib endast efter noggrant övervägande av risk/nytta.

Tabell 1: Rekommenderade dosförändringar vid neuropati i samband med behandling med bortezomib*

Allvarlighetsgrad av neuropati	Dosförändring
Grad 1 (asymptomatisk; förlust av djupa senreflexer eller parestesier) utan smärta eller funktionsförlust	Ingen
Grad 1 med smärta eller grad 2 (måttliga symptom; begränsande instrumentell Allmän Daglig Livsföring (ADL)**)	Minska bortezomib till 1,0 mg/m ² eller Ändra behandling med bortezomib till 1,3 mg/m ² en gång per vecka
Grad 2 med smärta eller grad 3 (allvarliga symptom; begränsande egenomsorgs-ADL***)	Avbryt behandlingen med bortezomib tills symtomen på toxicitet har försvunnit. När toxiciteten avklingat återupptas behandlingen med Bortezomib medac, dosen reduceras till 0,7 mg/m ² en gång per vecka.
Grad 4 (livshotande konsekvenser; kräver akuta insatser) och/eller allvarlig autonom neuropati	Avbryt behandlingen med bortezomib

* Baserat på dosförändringar i fas II- och fas III-studierna på multipelt myelom och erfarenheter efter marknadsintroduktion. Gradering baserad på NCI "Common Toxicity Criteria", CTCAE v 4.0.

** *instrumentell ADL*: avser matlagning, inköp av dagligvaror eller kläder, telefonanvändning, hantering av pengar, etc.

*** *egenomsorgs-ADL*: avser badning, påklädning och avklädning, matintag, toalettanvändning, intag av läkemedel, och ej sängbunden.

Kombinationsbehandling med pegylerat liposomalt doxorubicin

Bortezomib medac 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning administreras som intravenös eller subkutan injektion med en rekommenderad dos av 1,3 mg/m² kroppsytta två gånger i veckan under två veckor på dag 1, 4, 8 och 11 i en 21-dagars behandlingscykel. Denna treveckorsperiod betraktas som

en behandlingscykel. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib.

Pegylerat liposomalt doxorubicin administreras med 30 mg/m² på dag 4 i behandlingscykeln med bortezomib som en intravenös infusion under 1 timme administrerad efter injektionen med bortezomib.

Upp till 8 cykler av denna kombinationsbehandling kan administreras så länge patienten inte har försämrats och tolererar behandling. Patienter som har uppnått full respons kan fortsätta behandlingen i minst 2 cykler efter de första tecknen på fullständig respons, även om det innebär behandling i mer än 8 cykler. Patienter vars paraproteinnivåer fortsätter att sjunka efter 8 cykler kan också fortsätta så länge som de tolererar behandlingen och de fortsätter att svara.

För ytterligare information om pegylerat liposomalt doxorubicin, se motsvarande produktresumé.

Kombination med dexametason

Bortezomib medac 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning administreras som intravenös eller subkutan injektion med en rekommenderad dos av 1,3 mg/m² kroppsytta två gånger i veckan under 2 veckor på dag 1, 4, 8 och 11 i en 21-dagars behandlingscykel. Denna treveckorsperiod betraktas som en behandlingscykel. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib.

Dexamethason administreras oralt med 20 mg på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 och 12 i behandlingscykeln med bortezomib.

Patienter som uppnår respons eller stabil sjukdom efter 4 cykler av denna kombinationsbehandling, kan fortsätta med samma kombination i maximalt 4 påföljande cykler.

För ytterligare information om dexametason, se motsvarande produktresumé.

Dosjusteringar vid kombinationsbehandling för patienter med progressivt multipelt myelom

För dosjustering av bortezomib vid kombinationsbehandling, följd riklinjerna för dosjustering som finns beskrivna ovan under monoterapi.

Dosering hos patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som inte är lämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation.

Kombinationsterapi med melfalan och prednison

Bortezomib medac 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning administreras som intravenös eller subkutan injektion i kombination med oralt melfalan och oralt prednison som visas i Tabell 2. En 6-veckorscykel anses som en behandlingscykel. I cykel 1–4, administreras bortezomib två gånger per vecka på dag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 och 32. I cykel 5–9, administreras bortezomib en gång per vecka på dag 1, 8, 22 och 29. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib. Både melfalan och prednison ska ges oralt dag 1, 2, 3 och 4 under den första veckan i varje behandlingscykel med bortezomib. Nio behandlingscykler av denna kombinationsbehandling administreras.

Tabell 2: Rekommenderad dosering för bortezomib i kombination med melfalan och prednison

Två gånger per vecka bortezomib (Cykel 1–4)										
Vecka	1	2	3	4	5	6				
B (1,3 mg/m ²)	Dag 1	Dag 4	Dag 8	Dag 11	vilo-period	Dag 22	Dag 25	Dag 29	Dag 32	vilo-period
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	--	vilo-period	--	--	--	vilo-period
En gång per vecka bortezomib (Cykel 5–9)										
Vecka	1	2	3	4	5	6				
B (1,3 mg/m ²)	Dag 1	--	Dag 8	vilo-period	Dag 22	Dag 29	vilo-period			
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	--	vilo-period	vilo-period			

B = bortezomib; M = melfalan, P = prednison

Dosjusteringar under pågående behandling och återupptagen behandling vid kombinationsterapi med melfalan och prednison

Innan påbörjan av ny terapicykel:

- Trombocytal bör vara $\geq 70 \times 10^9/l$ och det absoluta antalet neutrofiler (ANC) ska vara $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Icke hematologiska toxiciteter bör vara bestämda till grad 1 eller baseline

Tabell 3: Dosförändringar under senare cykler av bortezomib-behandling i kombination med melfalan och prednison

Toxicitet	Dosförändring eller -födröjning
<i>Hematologisk toxicitet under en cykel:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Om förlängd grad 4 neutropeni eller trombocytopeni, eller trombocytopeni med blödning observerats i föregående cykel 	Överväg minskning av melfalandos med 25 % i nästa cykel.
<ul style="list-style-type: none"> • Om trombocytal $\leq 30 \times 10^9/l$ eller ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ på en bortezomib-dosering (annan dag än dag 1) 	Bortezomib-terapi ska inte ges.
<ul style="list-style-type: none"> • Om flera bortezomib-doseringar i en cykel inte ges (≥ 3 doseringar under administrering två gånger per vecka eller ≥ 2 doseringar under administrering en gång per vecka) 	Bortezomib-dos ska reduceras 1 doseringsnivå (från 1,3 mg/m ² till 1 mg/m ² , eller från 1 mg/m ² till 0,7 mg/m ²).
<i>Grad ≥ 3 icke-hematologiska toxiciteter</i>	Bortezomib-terapi ska inte ges förrän symtom av toxicitet har bestämts till grad 1 eller baseline. Då kan bortezomib återinföras med en reducerad dosering (från 1,3 mg/m ² till 1 mg/m ² , eller från 1 mg/m ² till 0,7 mg/m ²). För bortezomib-relaterad neuropatisk smärta och/eller perifer neuropati, behåll och/eller modifiera bortezomib enligt Tabell 1.

För ytterligare information avseende melfalan och prednison, se motsvarande produktresumé.

Dosering för patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som är lämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation (induktionsbehandling)

Kombinationsterapi med dexametason

Bortezomib medac 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning, administreras som intravenös eller subkutan injektion med rekommenderad dos på 1,3 mg/m² kroppsytta två gånger i veckan under två veckor på dag 1, 4, 8 och 11 i en 21-dagars behandlingscykel. Denna treveckorsperiod betraktas som en behandlingscykel. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib.

Dexametason ges oralt 40 mg på dag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 och 11 av behandlingscykeln med bortezomib. Fyra behandlingscykler med denna kombinationsbehandling administreras.

Kombinationsterapi med dexametason och talidomid

Bortezomib medac 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning, administreras som intravenös eller subkutan injektion med rekommenderad dos på 1,3 mg/m² kroppsytta två gånger i veckan under två veckor på dag 1, 4, 8 och 11 i en 28-dagars behandlingscykel. Denna fyra veckorsperiod betraktas som en behandlingscykel. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib.

Dexametason ges oralt 40 mg på dag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 och 11 av behandlingscykeln med bortezomib. Talidomid ges oralt 50 mg dagligen på dag 1-14, och om detta tolereras ökas dosen därefter till 100 mg på dag 15-28 och kan därefter ökas ytterligare till 200 mg dagligen från cykel 2 (se tabell 4). Fyra behandlingscykler av denna kombinationsbehandling administreras. Det rekommenderas att patienter med åtminstone partiell respons får ytterligare 2 behandlingscykler.

Tabell 4: Dosering för bortezomib kombinationsterapi hos patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som är lämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation

B+ Dx	Cykel 1 till 4						
	Vecka	1	2	3	4		
B (1,3 mg/m ²)		Dag 1, 4	Dag 8, 11	Viloperiod			
Dx 40 mg		Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-			
B+Dx+T							
Cykel 1							
Vecka	1	2	3	4			
B (1,3 mg/m ²)		Dag 1, 4	Dag 8, 11	Viloperiod	Viloperiod		
T 50 mg		Dagligen	Dagligen	-	-		
T 100 mg ^a		-	-	Dagligen	Dagligen		
Dx 40 mg		Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	-		
Cykel 2 till 4 ^b							
B (1,3 mg/m ²)		Dag 1, 4	Dag 8, 11	Viloperiod	Viloperiod		
T 200 mg ^a		Dagligen	Dagligen	Dagligen	Dagligen		
Dx 40 mg		Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	-		

B = Bortezomib; Dx = dexametason; T = talidomid

^a Talidomiddosen ökas till 100 mg från vecka 3 av cykel 1 endast om 50 mg tolereras och till 200 mg från cykel 2 och framåt om 100 mg tolereras.

^b Upp till 6 cykler kan ges till patienter som uppnår åtminstone partiell respons efter 4 cykler

Dosjustering för patienter lämpliga för transplantation

För dosjusteringar av bortezomib ska riktlinjer för dosmodifiering som beskrivs för monoterapi följas. När bortezomib ges i kombination med andra cytostatikaläkemedel skall dessutom lämpliga dosreduktioner för dessa produkter övervägas vid fall av toxicitet, i enlighet med rekommendationerna i produktresumén.

Dosering för patienter med tidigare obehandlat mantelcellslymfom (MCL)

Kombinationsbehandling med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison (BR-CAP)

Bortezomib medac 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning, ges via intravenös eller subkutan injektion med en rekommenderad dos av $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ kroppsyta två gånger i veckan under två veckor på dag 1, 4, 8 och 11 följt av en viloperid på 10 dagar under dag 12-21. Denna 3-veckorsperiod betraktas som en behandlingscykel. Sex behandlingscykler med bortezomib rekommenderas, men till patienter för vilka ett svar dokumenteras först under cykel 6 kan ytterligare två bortezomibcykler ges. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib.

Följande läkemedel administreras som intravenösa infusioner dag 1 i varje 3-veckorscykel med bortezomib: rituximab $375 \text{ mg}/\text{m}^2$, cyklofosfamid $750 \text{ mg}/\text{m}^2$ och doxorubicin $50 \text{ mg}/\text{m}^2$. Prednison $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ administreras oralt dag 1, 2, 3, 4 och 5 i varje behandlingscykel med bortezomib.

Dosjusteringar under behandling för patienter med tidigare obehandlat mantelcellslymfom

Innan en ny behandlingscykel påbörjas:

- Trombocytalet bör vara $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ och absolut neutrofilantal (ANC) bör vara $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$
- Trombocytalet bör vara $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$ hos patienter med benmärgsinfiltration eller mjältsekvistrering
- Hemoglobin $\geq 8 \text{ g}/\text{dl}$
- Icke-hematologiska toxiciteter bör ha gått tillbaks till grad 1 eller baseline.

Behandlingen med bortezomib ska avbrytas vid debut av bortezomib-relaterade icke-hematologiska toxiciteter (exklusive neuropati) \geq grad 3 eller hematologiska toxiciteter \geq grad 3 (se även avsnitt 4.4). För dosjusteringar, se tabell 5 nedan.

Granulocytkolonistimulerande faktorer kan administreras för hematologisk toxicitet enligt lokal standardiserad praxis. Profylaktisk användning av granulocytkolonistimulerande faktorer bör övervägas i händelse av upprepade fördröjningar av cykeladministrering. Trombocyttransfusion för behandling av trombocytopeni bör övervägas när det är kliniskt lämpligt.

Tabell 5: Dosjustering under behandling för patienter med tidigare obehandlat mantelcellslymfom

Toxicitet	Förändring eller födröjning av dosen
<i>Hematologisk toxicitet</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Neutropeni av \geq grad 3 med feber, neutropeni grad 4 som varar mer än 7 dagar, trombocytal $< 10 \times 10^9/l$ Vid trombocytal $< 25 \times 10^9/l$ eller ANC $< 0,75 \times 10^9/l$ på en doseringsdag med bortezomib (annan dag än dag 1 i varje cykel) 	Uppehåll i behandlingen med bortezomib bör göras i upp till 2 veckor tills patienten har ANC $\geq 0,75 \times 10^9/l$ och trombocytal $\geq 25 \times 10^9/l$. <ul style="list-style-type: none"> Om toxiciteten, efter behandlingsuppehåll med bortezomib, inte klingar av enligt definition ovan, ska bortezomib sättas ut. Om toxiciteten klingar av, dvs. patienten har ANC $\geq 0,75 \times 10^9/l$ och trombocytal $\geq 25 \times 10^9/l$, kan bortezomib sättas in igen med en dos reducerad med en dosnivå (från 1,3 mg/m² till 1 mg/m² eller från 1 mg/m² till 0,7 mg/m²). Uppehåll i behandlingen med bortezomib bör göras.
<i>Icke-hematologiska toxiciteter grad ≥ 3 som anses ha samband med bortezomib</i>	Uppehåll i behandlingen med bortezomib bör göras tills dess att symtomen på toxicitet har avklingat till grad 2 eller bättre. Därefter kan bortezomib sättas in igen med en dos reducerad med en dosnivå (från 1,3 mg/m ² till 1 mg/m ² , eller från 1 mg/m ² till 0,7 mg/m ²). Vid bortezomib-relaterad neuropatisk smärta och/eller perifer neutropati, gör uppehåll i och/eller modifiera behandlingen med bortezomib enligt tabell 1.

När bortezomib ges i kombination med andra cytostatika ska dessutom lämpliga dosreduktioner för dessa läkemedel övervägas i händelse av toxicitet, i enlighet med rekommendationerna i deras produktresuméer.

Speciella populationer

Äldre

Det finns inget som tyder på att dosjusteringar krävs vid behandling av patienter över 65 år med multipelt myelom eller med mantelcellslymfom.

Det finns inga studier på användningen av bortezomib till äldre personer med tidigare obehandlat multipelt myelom vilka är lämpliga för högdos kemoterapi med hematopoetisk stamcellstransplantation.

Därför kan inga dosrekommendationer ges för denna population.

I en studie med patienter med tidigare obehandlat mantelcellslymfom var 42,9 % och 10,4 % av patienterna som exponerades för bortezomib i åldern 65–74 år respektive ≥ 75 år. Hos patienter ≥ 75 år tolererades både behandlingen med BR-CAP och R-CHOP mindre väl (se avsnitt 4.8).

Nedsatt leverfunktion

Patienter med lätt nedsatt leverfunktion behöver ingen dosjustering och ska behandlas med den rekommenderade dosen. Patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion ska påbörja bortezomib-behandling med en reducerad dos på 0,7 mg/m² per injektion under första behandlingscykeln och sedan kan en efterföljande doshöjning till 1,0 mg/m² eller ytterligare dosreducering till 0,5 mg/m² övervägas beroende på patientens tolererbarhet (se tabell 6 och avsnitt 4.4. och 5.2).

Tabell 6: Rekommenderad anpassning av startdosen för bortezomib hos patienter med nedsatt leverfunktion

Graden av leverfunktionsnedsättning*	Bilirubinnivå	SGOT (ASAT)-nivåer	Anpassning av startdos
Lätt	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$	> ULN	Ingen
	$> 1,0 \times 1,5 \times \text{ULN}$	Alla	Ingen
Måttlig	$> 1,5 \times 3 \times \text{ULN}$	Alla	Reducera bortezomib-dosan till $0,7 \text{ mg/m}^2$ under första behandlingscykeln. Överväg att höja dosen till $1,0 \text{ mg/m}^2$, eller sänka dosen ytterligare till $0,5 \text{ mg/m}^2$ under efterföljande cykler beroende på patientens tolererbarhet
Kraftig	$> 3 \times \text{ULN}$	Alla	

Förkortningar: SGOT = serum glutamic oxaloacetic transaminase, ASAT = aspartataminotransferas, ULN = övre gränsen för normalvärdet.

* Baserat på klassificeringen av NCI Organ Dysfunction Working Group beträffande kategorier av leverfunktionsnedsättning (lätt, måttlig, kraftig).

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för bortezomib påverkas inte hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatinin clearance [CrCl] $> 20 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$), därav behövs inga dosjusteringar för dessa patienter. Det är inte känt om farmakokinetiken för bortezomib påverkas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion som inte genomgår dialys ($\text{CrCl} < 20 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$). Eftersom dialys kan minska koncentrationerna av bortezomib ska bortezomib administreras efter dialysproceduren (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för bortezomib för barn under 18 år har inte fastställts (se avsnitt 5.1 och 5.2). Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 men ingen dosrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Bortezomib medac 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning finns tillgängligt för intravenös eller subkutan administrering.

Bortezomib medac får inte ges via andra administreringsvägar. Intratekal administrering har resulterat i dödsfall.

Intravenös injektion

Bortezomib 3,5 mg rekonstituerad lösning administreras som en intravenös bolusinjektion under 3–5 sekunder genom en perifer eller central venkateter följd av spolning med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska. Det ska gå minst 72 timmar mellan upprepade doser av Bortezomib medac.

Subkutan injektion

Bortezomib medac 3,5 mg rekonstituerad lösning administreras subkutant i lären (höger eller vänster) eller buken (höger eller vänster sida). Lösningen ska injiceras subkutant i en 45–90° vinkel.

Injektionsställena ska varieras för efterföljande injektioner.

Om lokala reaktioner vid injektionsstället uppkommer efter subkutan injektion med Bortezomib medac, rekommenderas antingen att en mindre koncentrerad lösning med Bortezomib medac (Bortezomib medac 3,5 mg rekonstitueras till 1 mg/ml i stället för 2,5 mg/ml) administreras subkutant eller byte till intravenös injektion.

När Bortezomib medac ges i kombination med andra läkemedel, se produktresuméerna för dessa läkemedel för anvisningar om administrering.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, bor eller mot något hjälpmitt som anges i avsnitt 6.1.
Akut diffus infiltrativ pulmonell och perikardiell sjukdom

När bortezomib ges i kombination med andra läkemedel, se deras produktresuméer för ytterligare kontraindikationer.

4.4 Varningar och försiktighet

När bortezomib ges i kombination med andra läkemedel ska produktresuméerna för de andra läkemedlen studeras innan behandling med bortezomib sätts in. När talidomid används ska särskild uppmärksamhet ges till graviditetstest och preventiva åtgärder är nödvändiga (se avsnitt 4.6).

Intratekal administrering

Det har förekommit dödsfall vid oavsiktlig intratekal administrering av bortezomib. Bortezomib medac 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning är avsett för intravenös eller subkutan användning. Bortezomib ska inte administreras intratekalt.

Gastrointestinal toxicitet

Gastrointestinal toxicitet, inklusive illamående, diarré, kräkningar och förstopning är mycket vanligt förekommande vid behandling med bortezomib. Fall av ileus har rapporterats som mindre vanliga (se avsnitt 4.8). Därför ska patienter som drabbas av förstopning övervakas noga.

Hematologisk toxicitet

Behandling med bortezomib är mycket ofta förknippad med hematologisk toxicitet (trombocytopeni, neutropeni och anemi). I studier på patienter med recidiverande multipelt myelom behandlade med bortezomib och patienter med tidigare obehandlat MCL behandlade med bortezomib i kombination med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison (BR-CAP), var en av de vanligaste hematologiska toxiciteterna övergående trombocytopeni. Trombocyttal var lägst dag 11 i varje behandlingscykel med bortezomib och hade vanligtvis återgått till baseline vid nästa cykel. Inget tydde på någon kumulativ trombocytopeni. Det genomsnittliga minimivärdet för trombocyttal var ungefär 40 % av ursprungsvärdet i monoterapistudierna med multipelt myelom och 50 % i MCL-studien. Hos patienter med långt framskridet myelom var trombocytopenins svårighetsgrad relaterad till trombocyttal före behandlingen: för initialt trombocyttal $< 75\ 000/\mu\text{l}$ hade 90 % av 21 patienter ett trombocyttal $\leq 25\ 000/\mu\text{l}$ under studien, inklusive 14 % $< 10\ 000/\mu\text{l}$. Å andra sidan, hos patienter med initialt trombocyttal $> 75\ 000/\mu\text{l}$ hade endast 14 % av 309 patienter ett tal $\leq 25\ 000/\mu\text{l}$ under studien.

Hos patienter med MCL (studie LYM-3002) sågs en högre incidens (56,7 % mot 5,8 %) trombocytopeni grad ≥ 3 i behandlingsgruppen som fick bortezomib (BR-CAP) jämfört med behandlingsgruppen som inte fick bortezomib (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vincristin och prednison [R-CHOP]). De två behandlingsgrupperna var jämförbara när det gäller den totala incidensen av alla grader av blödningshändelser (6,3 % i BR-CAP-gruppen och 5,0 % i R-CHOP-gruppen) samt blödningshändelser grad 3 eller högre (BR-CAP: 4 patienter [1,7 %]; R-CHOP: 3 patienter [1,2 %]). I BR-CAP-gruppen fick 22,5 % av patienterna trombocyttransfusioner jämfört med 2,9 % av patienterna i R-CHOP-gruppen.

Gastrointestinal och intracerebral blödning har rapporterats i samband med behandling med bortezomib. Trombocyttal bör därför kontrolleras före varje dos av bortezomib. Behandlingen med bortezomib bör avbrytas när trombocyttal är $< 25\ 000/\mu\text{l}$ eller vid kombination med melfalan och prednison, när trombocyttal är $\leq 30\ 000/\mu\text{l}$ (se avsnitt 4.2). Den förväntade behandlingsfördelen bör noga vägas mot riskerna, särskilt hos patienter med måttlig till allvarlig trombocytopeni och riskfaktorer för blödning.

Fullständig blodstatus (CBC) med differential och inklusive trombocytal bör tas frekvent under behandling med bortezomib. Trombocytransfusion bör övervägas när det är kliniskt lämpligt (se avsnitt 4.2).

Hos patienter med MCL observerades övergående neutropeni som var reversibel mellan cyklerna, utan tecken på kumulativ neutropeni. Neutrofiler var längst dag 11 i varje behandlingscykel med bortezomib och hade vanligtvis återgått till baseline vid nästa cykel. I studie LYM-3002 gavs kolonistimulerande faktorer till 78 % av patienterna i BR-CAP-gruppen och 61 % av patienterna i R-CHOP-gruppen. Eftersom patienter med neutropeni löper ökad risk för infektioner bör de övervakas för tecken och symptom på infektion och behandlas omedelbart. Granulocytkolonistimulerande faktorer kan administreras för hematologisk toxicitet enligt lokal standardiserad praxis. Profylaktisk användning av granulocytkolonistimulerande faktorer bör övervägas i händelse av upprepade förröjningar av cykeladministrering (se avsnitt 4.2).

Herpes zoster virusreaktivering

Antiviral profylax rekommenderas hos patienter som behandlas med bortezomib. I fas III-studien på patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom, var den totala incidensen av herpes zoster reaktivering vanligare hos patienter som behandlats med bortezomib + melfalan + prednison jämfört med melfalan + prednison (14 % jämfört med 4 %).

Hos patienter med MCL (studie LYM-3002) var incidensen av herpes zoster-infektion 6,7 % i BR-CAP-gruppen och 1,2 % i R-CHOP-gruppen (se avsnitt 4.8).

Hepatit B-virus (HBV) – reaktivering och infektion

När rituximab används i kombination med bortezomib måste HBV-screening alltid utföras på patienter som löper risk för infektion med HBV innan behandling påbörjas. Bärare av hepatit B och patienter med hepatit B i anamnesen måste övervakas noggrant för kliniska och laboratoriebaserade tecken på aktiv HBV-infektion under och efter kombinationsbehandling med rituximab och bortezomib. Antiviral profylax bör övervägas. Se produktresumén för rituximab för ytterligare information.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Mycket sällsynta fall med okänd kausalitet av John Cunningham (JC) virusinfektion med PML och dödsfall till följd, har rapporterats hos patienter som behandlats med bortezomib. Patienter med diagnosen PML hade tidigare fått eller fick samtidig immunosuppressiv behandling. De flesta fall av PML diagnostiseras inom 12 månader efter första dosen av bortezomib. Patienter bör övervakas regelbundet med avseende på nya eller förvärrade neurologiska symptom eller tecken som kan indikera PML som en del av differentialdiagnos av CNS problem. Vid misstanke om PML-diagnos, bör patienten remitteras till specialist i PML och relevanta diagnostiska åtgärder för PML ska initieras. Bortezomib ska sättas ut om PML diagnostiseras.

Perifer neuropati

Behandling med bortezomib är mycket ofta förknippad med perifer neuropati, mestadels sensorisk. Fall av allvarlig motorisk neuropati med eller utan perifer sensorisk neuropati har dock rapporterats. Incidensen av perifer neuropati ökar tidigt under behandlingen och ett maximum har setts under cykel 5.

Det rekommenderas att patienter noga övervakas för symptom på neuropati såsom brinnande känsla, hyperestesi, hypoestesi, parestesi, obehagskänsla, neuropatisk smärta eller svaghet.

I fas III-studien som jämförde intravenös och subkutan administrering av bortezomib var incidensen för perifer neuropati av grad ≥ 2 , 24 % för gruppen som gavs subkutan injektion och 41 % för gruppen som gavs intravenös injektion ($p=0,0124$). Perifer neuropati av grad ≥ 3 förekom hos 6 % av patienterna i den subkutana injektionsgruppen jämfört med 16 % i den intravenösa injektionsgruppen ($p=0,0264$). Incidensen för alla grader av perifer neuropati med intravenöst administrerad bortezomib var lägre i tidigare studier med intravenöst administrerad bortezomib än i studie MMY-3021.

Patienter som drabbas av ny eller förvärrad perifer neuropati ska genomgå neurologisk utvärdering och kan behöva förändring av dos eller dosschema för bortezomib eller administreringsväg till subkutan injektion (se avsnitt 4.2). Neuropati har hanterats med understödjande och annan behandling.

Tidig och regelbunden övervakning av symptom på behandlingsrelaterad neuropati med neurologisk utvärdering skall övervägas hos patienter som får bortezomib i kombination med läkemedel som är kända för att vara associerade med neuropati (t ex talidomid) och lämplig dosreduktion eller avbruten behandling bör övervägas.

Utöver perifer neuropati kan det föreligga bidrag av autonom neuropati till biverkningar såsom blodtrycksfall vid ändrad kroppsställning och allvarlig förstopning med tarmvred. Informationen om autonom neuropati och dess bidrag till dessa oönskade effekter är begränsad.

Krampanfall

Krampanfall har rapporterats i mindre vanlig utsträckning hos patienter utan tidigare krampanfall eller epilepsi i sjukdomshistorien.

Särskild försiktighet erfordras när patienter med någon riskfaktor för krampanfall behandlas.

Hypotension

Behandling med bortezomib är ofta förknippad med ortostatisk hypotension. Flertalet biverkningar är milda eller måttligt svåra till sin natur och observeras under hela behandlingsförloppet. De patienter som utvecklade ortostatisk hypotension under behandlingen med bortezomib (intravenös injektion) upptäcktes inga tecken på ortostatisk hypotension före behandlingen med bortezomib. Flertalet patienter behövde behandlas för sin ortostatiska hypotension. Ett fåtal patienter med ortostatisk hypotension drabbades av episoder av synkope. Ortostatisk hypotension var inte akut relaterad till bolusinfusion av bortezomib. Verkningsmekanismen hos denna biverkan är inte känd även om en komponent kan bero på autonom neuropati. Autonom neuropati kan vara relaterad till bortezomib, eller bortezomib kan förvärra ett bakomliggande tillstånd såsom diabetesneuropati eller amyloidotisk neuropati. Försiktighet tillråds vid behandling av patienter med synkope i sjukdomshistorien som behandlas med läkemedel med hypotension som känd biverkan, eller som är dehydrerade på grund av upprepade diarréer eller upprepade kräkningar. Behandling av ortostatisk hypotension kan innefatta inställning av blodtrycksläkemedel, rehydrering eller administration av mineralkortikosteroider och/eller sympatomimetika. Patienterna bör instrueras att söka läkare om de får symptom såsom yrsel eller svimningsanfall.

Posteriört reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

PRES har rapporterats hos patienter som fått bortezomib. PRES är ett sällsynt, ofta reversibelt snabbt utvecklade neurologiskt tillstånd, som kan förekomma med kramper, hypertoni, huvudvärk, letargi, förvirring, blindhet och andra visuella och neurologiska störningar. Hjärnscanning lämpligen med magnetisk resonanstomografi (MRT) används för att säkerställa diagnos. Hos patienter som utvecklar PRES, ska behandling med bortezomib avbrytas.

Hjärtsvikt

Akut utveckling eller försämring av kongestiv hjärtsvikt, och/eller debut av nedsatt ejektionsfraktion vänster kammar har rapporterats under behandling med bortezomib. Vätskeansamling kan vara en predisponerande faktor för symptom på hjärtsvikt. Patienter med riskfaktorer för eller existerande hjärtsjukdom ska följas noggrant.

Elektrokardiografi

Enstaka fall av QT-förlängning har rapporterats i kliniska prövningar, kausalitet har inte fastställts.

Lungpåverkan

Sällsynta fall av akut infiltrativ lungsjukdom av okänd etiologi såsom pneumonit, interstitiell pneumoni, lunginfiltration och akut svår andningsinsufficiens (ARDS) har rapporterats hos patienter som behandlats med bortezomib (se avsnitt 4.8). Några av dessa händelser har haft dödlig utgång. Det rekommenderas att en lungröntgen görs före behandlingen för att ha som ett utgångsläge vid eventuella lungförändringar efter behandlingen.

I händelse av nya eller förvärrade lungsymtom (t.ex. hosta, dyspné) ska en diagnostisk utvärdering utföras omgående och patienten ska behandlas på lämpligt sätt. Hänsyn ska tas till risk/nytta-förhållandet innan behandlingen med bortezomib fortsätter.

I en klinisk prövning tillfördes cytarabin i högdos (2 g/m^2 per dag) genom kontinuerlig infusion under 24 timmar med daunorubicin och bortezomib som behandling för recidiverande akut myeloisk leukemi. Två patienter (av två) avled av ARDS tidigt under behandlingsprogrammet och studien avbröts. Därför rekommenderas inte denna särskilda regim med samtidig administrering av cytarabin i högdos (2 g/m^2 per dag) genom kontinuerlig infusion under 24 timmar.

Nedsatt njurfunktion

Njurkomplikationer är vanliga hos patienter med multipelt myelom. Patienter med nedsatt njurfunktion ska övervakas noga (se avsnitten 4.2 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Bortezomib metaboliseras av leverenzymen. Exponeringen av bortezomib är ökad hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion. Dessa patienter ska behandlas med bortezomib i reducerade doser och ska övervakas noggrant med avseende på toxicitet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Leverpåverkan

Sällsynta fall av leversvikt har rapporterats hos patienter som får bortezomib och samtidig medicinering med andra läkemedel och med underliggande allvarliga medicinska tillstånd. Annan rapporterad leverpåverkan inkluderar förhöjda leverenzymer, hyperbilirubinemi och hepatit. Dessa förändringar kan vara reversibla när behandlingen med bortezomib avslutas (se avsnitt 4.8).

Tumörcellsnekros med lytiskt syndrom

Eftersom bortezomib är ett cytotoxiskt läkemedel som snabbt kan döda maligna plasmaceller och MCL-cellerna kan komplikationer förknippade med tumörcellsnekros med lytiskt syndrom uppträda. De patienter som har en stor tumörbörla före behandlingen löper hög risk att drabbas av detta. Dessa patienter bör övervakas noga, och adekvata försiktighetsåtgärder bör vidtas.

Samtidigt givna läkemedel

Patienter som får bortezomib tillsammans med potenta CYP3A4-inhibitorer ska övervakas noga. Försiktighet ska iakttas när bortezomib kombineras med CYP3A4- eller CYP2C19-substrat (se avsnitt 4.5).

Normal leverfunktion bör bekräftas och försiktighet bör iakttas hos patienter som behandlas med orala diabetesmedel (se avsnitt 4.5).

Reaktioner som kan vara immunkomplex-medierade

Reaktioner som kan vara immunkomplex-medierade, såsom serumsjuka, polyartrit med hudutslag och proliferativ glomerolunefrit har rapporterats som mindre vanliga. Behandling med bortezomib ska avbrytas om allvarliga reaktioner inträffar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro-studier antyder att bortezomib är en svag hämmare av cytokrom P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 och 3A4. Baserat på det begränsade bidraget (7 %) av CYP2D6 till metabolismen av bortezomib förväntas inte genetiskt betingad låg CYP2D6 aktivitet påverka den totala dispositionen av bortezomib.

I en interaktionsstudie mellan läkemedel studerades effekten av ketokonazol, en potent CYP3A4-hämmare, på farmakokinetiken för bortezomib (intravenös injektion). Baserat på data från 12 patienter sågs en ökning av AUC för bortezomib med i genomsnitt 35 % (CI 90% [1,032 till 1,772]). Därför ska patienter följas noggrant då de ges bortezomib i kombination med potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol, ritonavir).

I en interaktionsstudie mellan läkemedel studerades effekten av omeprazol, en potent CYP2C19-hämmare, på farmakokinetiken för bortezomib (intravenös injektion). Ingen signifikant effekt på bortezomibs farmakokinetik påvisades baserat på data från 17 patienter.

I en interaktionsstudie mellan läkemedel studerades effekten av rifampicin, en potent CYP3A4-inducerare, på farmakokinetiken för bortezomib (intravenös injektion). Baserat på data från 6 patienter sågs en minskning av AUC för bortezomib med i genomsnitt 45 %. Samtidig användning av bortezomib och starka CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital och johannesört) rekommenderas därför inte eftersom effekten kan försämras.

I samma interaktionsstudie mellan läkemedel studerades effekten av dexametason, en svagare CYP3A4-inducerare, på farmakokinetiken för bortezomib (intravenös injektion). Ingen signifikant effekt på bortezomibs farmakokinetik påvisades baserat på data från 7 patienter.

En interaktionsstudie mellan läkemedel, som utvärderade effekten av melfalan-prednison på farmakokinetiken för bortezomib (intravenös injektion), visade en genomsnittlig ökning av AUC för bortezomib med 17 % baserat på data från 21 patienter. Detta anses inte kliniskt relevant.

I kliniska prövningar rapporterades hypoglykemi och hyperglykemi i mindre vanlig och vanlig utsträckning hos patienter med diabetes vilka behandlades med orala diabetesläkemedel. Patienter som behandlas med orala diabetesläkemedel och med bortezomib kan behöva tät kontroller av sina blodglukosnivåer och dosen av diabetesläkemedlet kan behöva anpassas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Födelsekontroll hos män och kvinnor

På grund av bortezomibs genotoxiska potential (se avsnitt 5.3) måste fertila kvinnor använda effektiva preventivmedel och undvika att bli gravida under behandling med bortezomib och i 8 månader efter avslutad behandling. Manliga patienter ska använda effektiva preventivmedel och avrådas från att skaffa barn under behandling med bortezomib och i 5 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Inga kliniska data finns tillgängliga för bortezomib vad gäller exponering under graviditet. Den teratogena potentialen för bortezomib har inte utretts fullständigt.

I prekliniska studier hade bortezomib ingen effekt på fosterutvecklingen hos råtta och kanin vid den högsta dos som tolererades av modern. Djurstudier för att bestämma effekten av bortezomib på nedkomsten eller den post-natala utvecklingen har inte utförts (se avsnitt 5.3). Bortezomib ska användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med bortezomib. Om bortezomib används under graviditet eller om patienten blir gravid under behandlingen med läkemedlet ska patienten informeras om den potentiella risken för fostret.

Talidomid är känd som en humant teratogen aktiv substans som orsakar svåra livshotande fosterskador. Talidomid är kontraindicerat vid graviditet och till kvinnor i fertil ålder så tillvida inte alla kriterier i det graviditetsförebyggande programmet för talidomid är uppfyllda. Patienter som får bortezomib i kombination med talidomid ska ta del av det graviditetsförebyggande programmet för talidomid. Se produktresumén för talidomid för ytterligare information.

Amning

Det är inte känt om bortezomib utsöndras i human modersmjölk. På grund av risken för allvarliga biverkningar hos ammade barn ska amning avbrytas under behandling med bortezomib.

Fertilitet

Fertilitetsstudier med bortezomib har inte utförts (se avsnitt 5.3). På grund av bortezomibs genotoxiska potential (se avsnitt 5.3) bör manliga patienter söka råd om bevarande av sperma och fertila kvinnor bör söka råd om nedfrysning av ägg innan behandlingen påbörjas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Bortezomib kan ha måttlig inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Bortezomib kan vara förknippat med trötthet (mycket vanligt), yrsel (vanligt), synkope (mindre vanligt) och ortostatisk/postural hypotension eller dimsyn (vanligt). Därför måste patienter vara försiktiga vid bilkörning eller vid användning av maskiner och ska rådas att inte köra bil eller använda maskiner om de upplever dessa symtom (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Allvarliga biverkningar rapporterade som mindre vanliga under behandling med bortezomib inkluderar hjärtsvikt, tumörlyssyndrom, pulmonell hypertoni, posteriort reversibelt encefalopatisyndrom, akut diffus infiltrativ lungsjukdom och som sällsynt rapporterades autonom neuropati.

De vanligaste rapporterade biverkningarna under behandling med bortezomib är illamående, diarré, förstopning, kräkningar, utmattning, pyrexia, trombocytopeni, anemi, neutropeni, perifer neuropati (inklusive sensorisk), huvudvärk, parestesi, minskad aptit, dyspné, utslag, herpes zoster och myalgi.

Biverkningstabell

Multipelt myelom

Biverkningarna i tabell 7 ansågs av prövarna ha åtminstone ett möjligt eller troligt orsakssamband med bortezomib. Dessa biverkningar baseras på en integrerad dataserie med 5 476 patienter varav 3 996 behandlades med V bortezomib 1,3 mg/m² och är inkluderade i tabell 7. Totalt administrerades bortezomib för behandling av multipelt myelom hos 3 974 patienter.

Biverkningarna presenteras nedan, uppdelat på klass av organstystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Tabell 7 har skapats genom att använda version 14.1 av MedDRA. Biverkningar som observerats efter marknadsintroduktion, men inte i kliniska prövningar, ingår också.

Tabell 7: Biverkningar hos patienter med multipelt myelom behandlade med bortezomib i kliniska prövningar och alla biverkningar efter marknadsintroduktion oavsett indikation[#]

Klass av organstystem	Frekvens	Biverkning
-----------------------	----------	------------

Klass av organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Herpes zoster (inkl. disseminerad och oftalmisk), Lunginflammation*, Herpes simplex*, Svampinfektion*
	Mindre vanliga	Infektion*, Bakteriella infektioner*, Virala infektioner*, Sepsis (inkl. septisk chock)*, Bronkopneumoni, Herpesvirusinfektion*, Herpesviral meningoencefalit#, Bakteriemi (inkl. stafylokocker), Hordeolum, Influensa, Cellulit, Lokal infektion vid intravenös infart, Hudinfektion*, Öroninfektion*, Stafylokokkinfektion, Tandinfektion*
	Sällsynta	Meningit (inkl. bakteriell), Epstein-Barr-virusinfektion, Genital herpes, Tonsillit, Mastoidit, Postviralt trötthetssyndrom
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Sällsynta	Maligna neoplasmer, Plasmacytisk leukemi, Njurcellskarcinom, Knölar, Mycosis fungoides, Benigna neoplasmer*
Blodet och lymfssystemet	Mycket vanliga	Trombocytopeni*, Neutropeni*, Anemi*
	Vanliga	Leukopeni*, Lymfopeni*
	Mindre vanliga	Pancytopeni*, Febril neutropeni, Koagulopati*, Leukocytos*, Lymfadenopati, Hemolytisk anemi#
	Sällsynta	Disseminerad intravaskulär koagulation, Trombocytos*, Hyperviskositetssyndrom, Trombocytsjukdom UNS, Trombotisk mikroangiopati (inkl. trombocytopen purpura)®, Blodsjukdom UNS, Blödningsbenägenhet, Lymfocyt infiltration
Immunsystemet	Mindre vanliga	Angioödem#, Överkänslighet*
	Sällsynta	Anafylaktisk chock, Amyloidos, Typ III immunkomplexmedierad reaktion
Endokrina systemet	Mindre vanliga	Cushings syndrom*, Hypertyreoidism*, Inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon
	Sällsynta	Hypotyreoidism
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Nedsatt aptit
	Vanliga	Dehydrering, Hypokalemia*, Hyponatremi*, Onormalt blodglukos* Hypokalcemi*, Enzymabnormalitet*
	Mindre vanliga	Tumörlyssyndrom, Dålig tillväxt och utveckling hos barnet*, Hypomagnesemi*, Hypofosfatemi*, Hyperkalemia*, Hyperkalciemi*, Hypernatremi*, Onormal urinsyra*, Diabetes mellitus*, Vätskeretention
	Sällsynta	Hypermagnesemi*, Acidosis, Elektrolytbalans*, Övervätsknings, Hypoklorema*, Hypovolemi, Hyperklorema*, Hyperfosfatemi*, Metabola störningar, B-vitaminkomplexbrist, B12-vitaminbrist, Gikt, Ökad aptit, Alkoholintolerens
Psykiska störningar	Vanliga	Humörpåverkan och störningar*, Ångest*, Sömn påverkan och störningar*
	Mindre vanliga	Psykisk störning*, Hallucinationer *, Psykotisk störning*, Förvirring*, Rastlöshet
	Sällsynta	Självmordstankar*, Anpassningsstörning, Delirium, Minskad libido
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Neuropatier*, Perifer sensorisk neuropati, Dysestesi*, Neuralgi*
	Vanliga	Motorisk neuropati*, Medvetslöshet (inkl. synkope), Yrsel*, Dysgeusi*, Letargi, Huvudvärk*

Klass av organsystem	Frekvens	Biverkning
	Mindre vanliga	Tremor, Perifer sensomotorisk neuropati, Dyskinesi*, Cerebellära koordinations- och balansstörningar*, Minnesförlust (exkl. demens)*, Encefalopati*, Posterior reversibelt encefalopatisyndrom#, Neurotoxicitet, Krampsjukdomar*, Postherpetisk neuralgi, Talstörning*, Rastlösa ben-syndrom, Migrän, Ischias, Störd uppmärksamhet, Onormala reflexer*, Parosmi
	Sällsynta	Cerebral blödning*, Intrakraniell blödning (inkl. subaraknoidal)*, Hjärnödem, Transitorisk ischemisk attack, Koma, Obalans i autonoma nervsystemet, Autonom neuropati, Kraniell pares*, Paralys*, Pares*, Presynkope, Hjärnstamssyndrom, Cerebrovaskulära störningar, Nervrotskada, Psykomotorisk hyperaktivitet, Ryggmärgkompression, Kognitiv störning UNS, Motorisk dysfunktion, Sjukdom i nervsystemet UNS, Radikulit, Dregling, Hypotoni, Guillain-Barrés syndrom#, Demyeliniseraende polyneuropati*
Ögon	Vanliga	Ögonvullnad*, Onormal syn*, Konjunktivit*
	Mindre vanliga	Ögonblödning*, Ögonlocksinfektion*, Chalazion#, Blefarit#, Ögoninflammation*, Diplopi, Torra ögon*, Ögonirritation*, Ögonsmärta, Ökad tårsekretion, Flytningar från ögat
	Sällsynta	Hornhinneskada*, Exoftalmus, Retinit, Skotom, Ögonsjukdom (inkl. ögonlock) UNS, Förvärvad dakryoadenit, Fotofobi, Fotopsi, Optisk neuropati#, Olika grader av synförsämring (upp till blindhet)*
Öron och balansorgan	Vanliga	Vertigo*
	Mindre vanliga	Dysakusi (inkl. tinnitus)*, Nedslatt hörsel (upp till och inkl. dövhets), Öronobehag*
	Sällsynta	Öronblödning, Vestibulär neuronit, Öronsjukdom UNS
Hjärtat	Mindre vanliga	Hjärttamponad#, Hjärt-lungstillestånd*, Hjärtflimmer (inkl. förmak), Hjärtsvikt (inkl. vänster och höger kammare)*, Arytmia*, Takykardi*, Palpitationer, Angina pectoris, Perikardit (inkl. perikardiell effusion)*, Kardiomyopati*, Ventrikulär dysfunktion*, Bradykardi
	Sällsynta	Förmaksfladder, Hjärtinfarkt*, AV-block*, Kardiovaskulär sjukdom (inkl. kardiogen chock), Torsade de pointes, Instabil angina, Hjärtklaffssjukdom*, Kranskärlssjukdom, Sinusarrest
Blodkärl	Vanliga	Hypotoni*, Ortostatisk hypotoni, Hypertoni*
	Mindre vanliga	Cerebrovaskulär händelse#, Djup ventrombos*, Blödning*, Tromboflebit (inkl. ytlig), Cirkulatorisk kollaps (inkl. hypovolemisk chock), Flebit, Rodnad*, Hematom (inkl. perirenal)*, Dålig perifer cirkulation*, Vaskulit, Hyperemi (inkl. okulär)*
	Sällsynta	Perifer emboli, Lymfödem, Blekhet, Erytromelalgi, Vasodilatation, Missfärgning av vene, Venös insufficiens
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné*, Epistaxis, Övre/nedre luftvägsinfektion*, Hosta*
	Mindre vanliga	Lungemboli, Pleurautgjutning, Lungödem (inkl. akut), Lungalveolblödning#, Bronkospasm, KOL*, Hypoxemi*, Trånghetskänsla i luftvägarna*, Hypoxi, Pleurit*, Hicka, Rinorré, Dysfoni, Väsande andning
	Sällsynta	Andningssvikt, Akut andnödssyndrom, Apné, Pneumotorax, Atelektas, Pulmonell hypertoni, Hemoptys, Hyperventilering, Ortopné, Pneumonit, Respiratorisk alkalos, Takypné, Lungfibros, Bronkialsjukdom*, Hypokapni*, Interstitiell lungsjukdom, Lunginfiltration, Trånghetskänsla i halsen, Torr hals, Ökad övre luftvägssekretion, Halsirritation, Baksnuva
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående och kräkning*, Diarré*, Förstopning

Klass av organsystem	Frekvens	Biverkning
	Vanliga	Gastrointestinal blödning (inkl. mukosal)*, Dyspepsi, Stomatit*, Utspänd buk, Smärta i mun och svalg*, Buksmärta (inkl. gastrointestinal smärta och smärta i mjälten)*, Munstörningar*, Flatulens
	Mindre vanliga	Pankreatit (inkl. kronisk)*, Hematemes, Läppsvullnad*, Gastrointestinal obstruktion (inkl. tunntarmsobstruktion, ileus)*, Obehagskänsla i buken, Munsår*, Enterit*, Gastrit*, Blödning i tandköttet, Gastroesophageal refluxsjukdom*, Kolit (inkl. Clostridium difficile)*, Ischemisk kolit#, Gastrointestinal inflammation*, Dysfagi, Colon irritabile, Gastrointestinal sjukdom UNS, Beläggningar på tungan, Gastrointestinal motilitetsstörning*, Spottkörtelsjukdom*
	Sällsynta	Akut pankreatit, Peritonit*, Tungödem*, Ascites, Esofagit, Keilit, Fekal inkontinens, Analsfinkterförslappning, Fekalom*, Gastrointestinal sårbildning och perforering*, Tandköttshypertrofi, Megakolon, Rektalt utflöde, Orofaryngeal blåsbildning*, Läppsmärta, Parodontit, Analfissur, Ändrade avföringsvanor, Proktalgi, Onormal avföring
Lever och gallvägar	Vanliga	Abnormala leverenzymer*
	Mindre vanliga	Hepatotoxicitet (inkl. leversjukdom), Hepatit*, Kolestas
	Sällsynta	Leversvikt, Hepatomegali, Budd-Chiaris syndrom, Cytomegalovirushepatit, Hepatisk blödning, Kolelitiasis
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag*, Pruritus*, Erytem, Torr hud
	Mindre vanliga	Erythema multiforme, Urtikaria, Akut febril neutrofil dermatos, Toxiskt hudutslag, Toxisk epidermal nekrolys#, Stevens-Johnson-syndrom#, Dermatit*, Hårsjukdom*, Petekier, Ekkymos, Hudskada, Purpura, Hudknölar*, Psoriasis, Hyperhidros, Nattsvettningar, Trycksår#, Akne*, Blåsor*, Missfärgning av huden*
	Sällsynta	Hudreaktion, Jessners lymphocytära infiltrat, Palmoplantar erytrodysestesiesyndrom, Subkutana blödningar, Livedo reticularis, Hudinduration, Papula, Ljuskänslighetsreaktion, Seborré, Kallsvettning, Hudsjukdomar UNS, Erytros, Hudsår, Nagelproblem
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskuloskeletal smärta*
	Vanliga	Muskelspasmer*, Värk i extremiteter, Muskelsvaghet
	Mindre vanliga	Muskelryckningar, Ledsvullnad, Artrit*, Stelhet i ledar, Myopatier*, Tyngdkänsla
	Sällsynta	Rabdomyolys, Käkledssyndrom, Fistel, Ledutgjutning, Käksmärta, Bensjukdom, Muskuloskeletal- och bindvävsinfektioner och inflammationer*, Synovialcysta
Njurar och urinvägar	Vanliga	Njurfunktionsnedsättning*
	Mindre vanliga	Akut njursvikt, Kronisk njursvikt*, Urinvägsinfektion*, Urinvägsbevär- och symptom*, Hematuri*, Urinretention, Miktionsstörningar*, Proteinuri, Azotemi, Oliguri*, Pollakisuri
	Sällsynta	Irritation i urinblåsan
Reproduktions- organ och bröstkörtel	Mindre vanliga	Vaginal blödning, Genital smärta*, Erektile dysfunktion,
	Sällsynta	Testikelsjukdomar*, Prostatit, Bröstsjukdomar hos kvinnor, Epididymal ömhet, Epididymit, Bäckensmärta, Sår i vulva
Medfödda och/eller genetiska störningar	Sällsynta	Aplasi, Gastrointestinal missbildningar, Iktyos
Allmänna symptom och/eller symptom vid administrerings-	Mycket vanliga	Pyrexia*, Trötthet, Asteni
	Vanliga	Ödem (inkl. perifert), Frossbryningar, Smärta*, Sjukdomskänsla*

Klass av organsystem	Frekvens	Biverkning
stället	Mindre vanliga	Nedsatt allmäntillstånd*, Ansiktsödem*, Reaktion vid injektionsstället*, Slemhinnesjukdom*, Bröstsärta, Gånggrubbing, Köldkänsla, Extravasering*, Kateterrelaterad komplikation*, Törst*, Obehagskänsla i bröstet, Känsla av kroppstemperaturförändring*, Smärta vid injektionsstället*
	Sällsynta	Dödsfall (inkl. plötsligt), Multiorgansvikt, Blödning vid injektionsstället*, Hernia (inkl. hiatus)*, Försämrat läkning*, Inflammation, Flebit vid injektionsstället*, Ömhett, Sår, Irritabilitet, Icke-kardiell bröstsärta, Smärta vid kateter, Känsla av främmande kropp
Undersökningar	Vanliga	Viktminskning
	Mindre vanliga	Hyperbilirubinemi*, Proteinanalys onormalt*, Viktkökning, Blodprov onormalt*, Ökat C-reaktivt protein
	Sällsynta	Onormala blodgaser*, Onormalt elektrokardiogram (inkl. QT-förslängning)*, Onormal internationell normaliserad kvot (INR)*, Minskat pH i magsäcken, Ökad aggregering av blodplättar, Ökat troponin I, Virusidentifiering och serologi*, Urinanalys onormalt*
Skador och förgiftningar och behandlings- komplikationer	Mindre vanliga	Fall, Blåmärke
	Sällsynta	Transfusionsreaktion, Frakturer*, Frossa*, Ansiktsskada, Ledskada*, Brännskador, Sårskada, Procedurmässiga smärtor, Strålningsskador*
Kirurgiska och medicinska åtgärder	Sällsynta	Makrofagaktivering

UNS = utan närmare specifikation

* Indikerar termer där mer än en MedDRA-term är inkluderad

Biverkning efter marknadsintroduktion oavsett indikation

Mantelcellslymfom (MCL)

Säkerhetsprofilen hos bortezomib hos 240 patienter med MCL behandlade med bortezomib i dosen 1,3 mg/m² i kombination med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison (BR-CAP) och den hos 242 patienter behandlade med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin och prednison [R-CHOP] var relativt likvärdig med den som observerats hos patienter med multipelt myelom med undantag för de huvudsakliga skillnader som beskrivs nedan. Ytterligare biverkningar som förknippades med kombinationsbehandling (BR-CAP) var hepatit B-infektion (< 1 %) och myokardischemi (1,3 %). De jämförbara incidenserna av dessa händelser i båda behandlingsgrupperna tyder på att dessa biverkningar inte beror på bortezomib ensamt. Annämningsvärda skillnader i populationen med MCL jämfört med patienter i studierna av multipelt myelom var ≥ 5 % högre incidens av hematologiska biverkningar (neutropeni, trombocytopeni, leukopeni, anemi, lymfopeni), perifer sesorisk neuropati, hypertoni, pyrexia, pneumoni, stomatit och härsjukdom.

Biverkningar som identifierats med ≥ 1 % incidens, jämförbar eller högre incidens i BR-CAP-gruppen och med minst ett möjligt eller troligt orsakssamband med komponenterna i BR-CAP-gruppen anges i tabell 8 nedan. Även biverkningar som identifierats i BR-CAP-gruppen och som prövarna ansåg ha minst ett möjligt eller troligt orsakssamband med bortezomib baserat på historiska data i studierna av multipelt myelom är inkluderade.

Biverkningarna presenteras nedan, uppdelat på klass av organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: Mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100, < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000); mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Tabell 8 har skapats genom att använda MedDRA version 16.

Tabell 8: Biverkningar hos patienter med mantelcellslymfom behandlade med BR-CAP i en klinisk prövning

Klass av organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Lunginflammation*
	Vanliga	Sepsis (inkl. septisk chock)*, Herpes zoster (inkl. disseminerad och oftalmisk), Herpesvirusinfektion*, Bakteriella infektioner*, Övre/nedre luftvägsinfektion*, Svampinfektion*, Herpes simplex*
	Mindre Vanliga	Hepatit B, Infektion*, Bronkopneumoni
Blodet och lymfssystemet	Mycket vanliga	Trombocytopeni*, Febril neutropeni, Neutropeni*, Leukopeni*, Anaemi*, Lymfopeni*
	Mindre vanliga	Pancytopeni*
Immunsystemet	Vanliga	Överkänslighet*
	Mindre vanliga	Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Nedsatt aptit
	Vanliga	Hypokalemi*, Onormalt blodglukos*, Hyponatremi*, Diabetes mellitus*, Vätskeretention
	Mindre vanliga	Tumörlyssyndrom
Psykiska störningar	Vanliga	Sömnpåverkan och störningar*
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Perifer sensorisk neuropati, Dysestesi*, Neuralgi*
	Vanliga	Neuropatier*, Motorisk neuropati*, Medvetslöshet (inkl. syncope), Encefalopati*, Perifer sensorimotorisk neuropati, Yrsel*, Dysgeusi*, Autonom neuropati
	Mindre vanliga	Obalans i autonoma nervsystemet
Ögon	Vanliga	Onormal syn*
Öron och balansorgan	Vanliga	Dysakusi (inkl. tinnitus)*
	Mindre vanliga	Vertigo*, Nedsatt hörsel (upp till och inkl. dövhet)
Hjärtat	Vanliga	Hjärtflimmer (inkl. atrieellt), Arytmia*, Hjärtsvikt (inkl. vänster och höger kammare)*, Myokardischemi, Ventrikulär dysfunktion*
	Mindre vanliga	Kardiovaskulär sjukdom (inkl. kardiogen chock)
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni*, Hypotoni*, Ortostatisk hypotoni
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné*, Hosta*, Hicka
	Mindre vanliga	Akut andnödssyndrom, Lungemboli, Pneumonit, Pulmonell hypertoni, Lungödem (inkl. akut)
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående och kräkningssymtom*, Diarré*, Stomatit*, Förstoppling
	Vanliga	Gastrointestinal blödning (inkl. mukosal)*, Utspänd buk, Dyspepsi, Orofaryngeal smärta*, Gastrit*, Munsår*, Obehagskänsla i buken, Dysfagi, Gastrointestinal inflammation*, Buksmärta (inkl.gastrointestinal smärta och smärta i mjälten)*, Munbesvär*
	Mindre vanliga	Kolit (inkl. Clostridium difficile)*
Lever och	Vanliga	Hepatotoxicitet (inkl. leversjukdom)

gallvägar	Mindre vanliga	Leversvikt
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hårsjukdom*
	Vanliga	Pruritus*, Dermatit*, Utslag*
Muskuloskeletalasystemet och bindväv	Vanliga	Muskelspasmer*, Muskuloskeletal smärta*, Värk i extremiteter
Njurar och urinvägar	Vanliga	Urinvägsinfektion*
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Pyrexia*, Trötthet, Asteni
	Vanliga	Ödem (inkl. perifert), Frossa, Reaktion vid injektionsstället*, Sjukdomskänsla*
Undersökningar	Vanliga	Hyperbilirubinemi*, Onormala proteinanalyser*, Viktminskning, Viktökning

* Indikerar termer där mer än en MedDRA-term är inkluderad.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Reaktivering av Herpes Zoster-virus

Multipelt myelom

Profylaktisk behandling med virushämmende medel administrerades till 26 % av patienterna i B+M+P-armen. Incidensen av Herpes Zoster hos patienterna i B+M+P-behandlingsgruppen var 17 % för patienter som inte erhöll virushämmande medel profylaktiskt jämfört med 3 % för patienter som erhöll virushämmande medel profylaktiskt.

Mantelcellslymfom

Antiviral profylax administrerades till 137 av 240 patienter (57 %) i BR-CAP-gruppen. Incidensen av herpes zoster bland patienter i BR-CAP-gruppen var 10,7 % hos patienter som inte fick antiviral profylax jämfört med 3,6 % hos patienter som fick antiviral profylax (se avsnitt 4.4).

Hepatit B (HBV) -virusreaktivering och -infektion

Mantelcellslymfom

HBV-infektion med dödlig utgång inträffade hos 0,8 % (n = 2) av patienterna i behandlingsgruppen som inte fick bortezomib (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin och prednison; R-CHOP) och hos 0,4 % (n = 1) av patienterna som fick bortezomib i kombination med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison (BR-CAP). Den totala incidensen av hepatitis B-infektioner var jämförbar hos patienter behandlade med VcR-CAP eller BR-CHOP (0,8 % respektive 1,2 %).

Perifer neuropati vid kombinationsbehandling

Multipelt myelom

I kliniska studier där bortezomib gavs som induktionsbehandling i kombination med dexametason (studie IFM-2005-01) och dexametason-talidomid (studie MMY-3010), var incidensen av perifer neuropati vid kombinationsbehandlingarna enligt vad som anges i tabellen nedan:

Tabell 9: Incidens av perifer neuropati under induktionsterapi redovisat som toxicitet och avbruten behandling som följd av perifer neuropati

	<u>IFM-2005-01</u>		<u>MMY-3010</u>	
	VDDx (N = 239)	BDx (N = 239)	TDx (N = 126)	BTDx (N = 130)
Incidens av PN (%)				
PN alla grader	3	15	12	45

PN ≥ grad 2	1	10	2	31
PN ≥ grad 3	< 1	5	0	5
Avbruten behandling som följd av PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx = vinkristin, doxorubicin, dexametason; BDx = bortezomib, dexametason; TDx = talidomid, dexametason; BTDx = bortezomib, talidomid, dexametason, PN = perifer neuropati

Observera: Perifer neuropati inkluderade följande *preferred terms*: perifer neuropati, perifer motorisk neuropati, perifer sensorisk neuropati, och polyneuropati.

Mantelcellslymfom

I studie LYM-3002 där bortezomib administrerades med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison (BR-CAP) presenteras incidensen av perifer neuropati för kombinationsbehandlingarna i tabellen nedan:

Tabell 10: Incidens av perifer neuropati i studie LYM-3002 vid toxicitet och behandlingsavbrott på grund av perifer neuropati

	BR-CAP (N = 240)	R-CHOP (N = 242)
Incidens av PN (%)		
PN alla grader	30	29
PN ≥ grad 2	18	9
PN ≥ grad 3	8	4
Avbruten behandling som följd av PN(%)	2	< 1

BR-CAP = bortezomib, rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison; R-CHOP = rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin och prednison; PN = perifer neuropati

Perifer neuropati inkluderade *preferred terms*: perifer sensorisk neuropati, perifer neuropati, perifer motorisk neuropati och perifer sensomotorisk neuropati

Äldre patienter med MCL

42,9 % och 10,4 % av patienterna i BR-CAP-gruppen var i åldern 65–74 år respektive ≥ 75 år. Även om BR-CAP och R-CHOP tolererades mindre väl hos patienter ≥ 75 år var antalet allvarliga biverkningar i BR-CAP-grupperna 68 % jämfört med 42 % i R-CHOP-gruppen.

Noterbara skillnader i säkerhetsprofilen för bortezomib som administrerades subkutant jämfört med intravenöst som monoterapi

Patienter i fas III-studien som fick bortezomib subkutant jämfört med intravenös administrering hade 13 % lägre total incidens av behandlingsframkallade biverkningar av grad 3 eller högre i toxicitet och en 5 % lägre incidens av avbruten behandling med bortezomib. Den totala förekomsten av diarré, magtarm- och buksmärta, asteniska tillstånd, övre luftvägsinfektioner och perifera neuropatier var 12–15 % lägre i den subkutana gruppen än i den intravenösa gruppen. Dessutom var incidensen 10 % lägre för perifera neuropatier av grad 3 eller högre och avbrottsfrekvensen till följd av perifera neuropatier var 8 % lägre för den subkutana gruppen jämfört med den intravenösa gruppen.

Sex procent av patienterna upplevde biverkningar av subkutan administrering, mestadels rodnad. Fallen förbättrades vid en median på 6 dagar och dosmodifiering krävdes för två patienter. Två (1 %) av patienterna hade svåra reaktioner; 1 fall av klåda och 1 fall av rodnad.

Förekomsten av dödsfall under behandlingen var 5 % i den subkutana behandlingsgruppen och 7 % i den intravenösa behandlingsgruppen. Förekomsten av dödsfall av ”progredierande sjukdom” var 18 % i den subkutana gruppen och 9 % i den intravenösa gruppen.

Upprepad behandling hos patienter med recidiverande multipelt myelom

I en studie där bortezomib gavs som upprepad behandlingskur hos 130 patienter med recidiverande multipelt myelom, vilka tidigare hade minst ett partiellt svar på en bortezomib-innehållande regim, var de vanligaste biverkningarna av alla grader som inträffade hos minst 25 % av patienterna: trombocytopeni (55 %), neuropati (40 %), anemi (37 %), diarré (35 %) och förstopning (28 %). Alla grader av perifer neuropati och perifer neuropati grad ≥ 3 observerades hos 40 % respektive 8,5 % av patienterna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nyttariskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 Fimea

4.9 Överdosering

Överdosering av patienter med mer än dubbelt rekommenderad dos har associerats med akut symptomatisk hypotension och trombocytopeni med dödlig utgång. För prekliniska farmakologiska kardiovaskulära säkerhetsstudier, se avsnitt 5.3.

Det finns ingen känd specifik antidot vid överdosering med bortezomib. Vid eventuell överdosering måste patientens vitala funktioner övervakas och lämplig understödjande behandling ges för att upprätthålla blodtryck (såsom vätska, blodtryckshöjande och/eller inotropa medel) och kroppstemperatur (se avsnitten 4.2 och 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, ATC-kod: L01XG01.

Verkningsmekanism

Bortezomib är en proteasom-hämmare. Den är specifikt avsedd att hämma den chymotrypsin-liktande aktiviteten hos 26S-proteasom i mammalieceller. 26S-proteasom är ett stort proteinkomplex som bryter ned ubiquitinerade proteiner. Metaboliseringsvägen ubiquitin-proteasom spelar en väsentlig roll i styrningen av omsättningen av specifika proteiner, varigenom homeostasen i cellen upprätthålls. Inhibering av 26S-proteasom förhindrar denna riktade proteolys och påverkar ett flertal signalkaskader i cellen, vilket slutligen resulterar i att cancercellen dör.

Bortezomib är högst selektiv för proteasom. Vid en koncentration av 10 μM inhiberar inte bortezomib någon av många studerade receptorer och proteaser och är mer än 1 500 gånger mer selektiv för proteasom än för det närmast föredragna enzymet. Kinetiken hos proteasom-inhiberingen studerades *in vitro*, och bortezomib visades dissociera från proteasom med en $t_{1/2}$ av 20 minuter, vilket visar att proteasom-inhibition med bortezomib är reversibel.

Proteasom-hämning medierad av bortezomib påverkar cancerceller på flera sätt inklusive, men inte begränsat till, förändringar av reglerande proteiner, som kontrollerar cellcykelprogression och aktivering av nuclear factor kappa B (NF- κ B). Inhibering av proteasom leder till cellcykelarrest och apoptosis. NF- κ B är en transkriptionsfaktor vars aktivering krävs för många aspekter av tumörbildning,

inklusive celltillväxt och cellöverlevnad, angiogenes, interaktioner mellan celler och metastasbildning. Vid myelom påverkar bortezomib förmågan hos myelom-cellér att interagera med mikroomgivningen i benmärgen.

Experiment har visat att bortezomib är cytotoxiskt i ett flertal typer av cancerceller och att cancerceller är känsligare för den pro-apoptotiska effekten av proteasom-inhibition än normala celler. Bortezomib förorsakar reduktion av tumörtillväxt *in vivo* i många prekliniska tumörmodeller inklusive multipelt myelom.

Data från *in vitro*, *ex vivo*, och djurmodeller tyder på att bortezomib ökar differentiering och aktivitet hos osteoblastar samt hämmar funktionen hos osteoklaster. Dessa effekter har setts hos patienter med multipelt myelom vilka har en långt framskriden osteolytisk sjukdom och som behandlats med bortezomib.

Klinisk effekt för tidigare obehandlat multipelt myelom

En prospektiv fas III, internationell, randomiserad (1:1), öppen klinisk prövning (MMY-3002 VISTA) med 682 patienter genomfördes för att fastställa huruvida bortezomib (1,3 mg/m² intravenös injektion) i kombination med melfalan (9 mg/m²) och prednison (60 mg/m²) resulterade i förbättring av tid till progression (TTP) jämfört med melfalan (9 mg/m²) och prednison (60 mg/m²) till patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom. Behandlingen administrerades i maximalt 9 cykler (cirka 54 veckor) och avbröts tidigt vid sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Medianåldern för patienterna i studien var 71 år, 50 % var män, 88 % var kaukasier och medianen för Karnofsky performance status score var 80. Patienterna hade IgG /IgA /light chain myelom i 63 % / 25 % / 8 % av fallen, hemoglobin på en median av 105 g/l och ett mediantrömbocytantal på 221,5 x 10⁹/l. Liknande andelar av patienterna hade kreatinin clearance på ≤ 30 ml/min (3 % i varje arm). Vid tidpunkten för en i förväg specificerad interimsanalys mättes tid till progression (primär endpoint) och patienter i M+P-armen erbjöds B+M+P-behandling. Uppföljning var i median 16,3 månader. Den finala uppdateringen av överlevnad genomfördes med en genomsnittlig (median) uppföljning på 60,1 månader. En statistiskt signifikant överlevnadsfordel observerades i B+M+P– behandlingsgruppen (HR = 0,695; p = 0,00043) trots att påföljande behandlingar inkluderade bortezomib-baserade behandlingsregimer. Genomsnittlig (median) överlevnad för B+M+P- behandlingsgruppen var 56,4 månader jämfört med 43,1 för M+P-behandlingsgruppen. Effektresultaten presenteras i Tabell 11:

Tabell 11: Effektresultat efter den finala uppdateringen av överlevnad i VISTA-studien

Effektresultat	B+M+P n = 344	M+P n = 338
Tid till progression		
Händelser n (%)	101 (29)	152 (45)
Median ^a (95 % CI)	20,7 mån (17,6; 24,7)	15,0 mån (14,1; 17,9)
Hazard ratio ^b (95 % CI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-värde ^c	0,000002	
Progressionsfri överlevnad		
Händelser (%)	135 (39)	190 (56)
Median ^a (95 % CI)	18,3 mån (16,6; 21,7)	14,0 mån (11,1; 15,0)
Hazard ratio ^b (95 % CI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-värde ^c	0,00001	
Total överlevnad*	176 (51,2)	211 (62,4)
Händelser (dödsfall) n (%)		
Median ^a	56,4 mån	43,1 mån

(95 % CI)	(52,8; 60,9)	(35,3; 48,3)
Hazard ratio ^b	0,695	
(95 % CI)	(0,567; 0,852)	
p-värde ^c	0,00043	
Svarsfrekvens		
<u>population^e n = 668</u>	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-värde ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Reduktion i serum M-protein		
<u>population^g n = 667</u>	n = 336	n = 331
≥ 90 % n (%)	151 (45)	34 (10)
Tid till första svar CR + PR		
Median	1,4 mån	4,2 mån
Median^a svardsduration		
CR ^f	24,0 mån	12,8 mån
CR+PR ^f	19,9 mån	13,1 mån
Tid till nästa terapi		
Händelser n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Median ^a	27,0 mån	19,2 mån
(95 % CI)	(24,7; 31,1)	(17,0; 21,0)
Hazard ratio ^b	0,557	
(95 % CI)	(0,462; 0,671)	
p-värde ^c	< 0,000001	

^a Kaplan-Meier-skattning.

^b Hazard ratio skattning baseras på en Cox proportional-hazard modell justerad för stratifieringsfaktorer: β_2 -mikroglobulin, albumin och region. En hazard ratio mindre än 1 indikerar en fördel för B+M+P

^c Nominellt p-värde baserat på stratifierat log-rank test justerat för stratifieringsfaktorer: β_2 -mikroglobulin, albumin, och region

^d p-värde för svarsfrekvens (CR+PR) från Cochran-Mantel-Haenszel chi-2-test justerat för stratifieringsfaktorer

^e Svarspopulation inkluderar patienter som hade mätbar sjukdom vid baseline

^f CR (Complete Response) = fullständigt svar, PR (Partial Response) = partiellt svar. EBMT kriteria

^g Alla randomiserade patienter med sekretorisk sjukdom

* Överlevnadsuppdateringen är baserad på en genomsnittlig (median) durationsuppföljning på 60,1 månader

mån: månader

CI (Confidence Interval) = konfidensintervall

Patienter lämpliga för hematopoetisk stamcelltransplantation

Två randomiserade, öppna, multicenter, fas III-studier (IFM-2005-01, MMY-3010) utfördes för att fastställa säkerhet och effekt av bortezomib i dubbel- och trippelkombinationer med andra cytostatikaläkemedel, som induktionsbehandling före stamcelltransplantation hos patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom.

I studie IFM-2005-01 jämfördes bortezomib i kombination med dexametason [BDx, n = 240] med vinkristin-doxorubicin-dexametason [VDDx, n = 242]. Patienter i BDx-gruppen fick fyra 21 dagars cykler, var och en bestående av bortezomib (1,3 mg/m²) givet intravenöst två gånger per vecka på dag 1, 4, 8, och 11), och oralt dexametason (40 mg/dag på dag 1 till 4 och dag 9 till 12, under cykel 1 och 2, och på dag 1 till 4 under cykel 3 och 4). Autogloga stamcelltransplantationer utfördes hos 198 (82 %) och 208 (87 %) av patienterna i de respektive VDDx- och BDx-grupperna; majoriteten av patienterna genomgick ett enda transplantationsgrepp. Patienternas demografi- och baseline-profiler var jämförbara mellan behandlingsgrupperna. Medianåldern för patienterna i studien var 57 år, 55 % var män och 48 % av patienterna hade högriskscytogenetik. Medianen på behandlingstiden var 13 veckor för VDDx-gruppen och 11 veckor för BDx-gruppen. Medianen på antalet behandlingscykler för båda grupperna var 4 cykler. Primär endpoint för studien var behandlingssvarsfrekvensen efter induktionsbehandling CR+nCR. En statistiskt signifikant skillnad i CR+nCR observerades till förmån

för gruppen som fick bortezomib i kombination med dexametason. Sekundära effektbaserade endpoints inkluderade behandlingssvar efter transplantation (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad. Huvudsakliga effektresultat presenteras i Tabell 12.

Tabell 12: Effektresultat från studie IFM-2005-01

Endpoints	BDx	VDDx	OR; 95 % CI; P-värde ^a
IFM-2005-01	N = 240 (ITT-population)	N = 242 (ITT-population)	
<i>RR (Efter induktion)</i>			
*CR+nCR	14,6 (10,4, 19,7)	6,2 (3,5, 10,0)	2,58 (1,37, 4,85); 0,003
CR+nCR+VGPR+PR	77,1 (71,2, 82,2)	60,7 (54,3, 66,9)	2,18 (1,46, 3,24); < 0,001
% (95 % CI)			
<i>RR (Efter transplantation)^b</i>			
CR+nCR	37,5 (31,4, 44,0)	23,1 (18,0, 29,0)	1,98 (1,33, 2,95); 0,001
CR+nCR+VGPR+PR	79,6 (73,9, 84,5)	74,4 (68,4, 79,8)	1,34 (0,87, 2,05); 0,179
% (95 % CI)			

CI (confidence interval) = konfidensintervall; CR (complete response) = fullständigt svar; nCR (near complete response) = nära fullständigt svar; ITT = intent to treat; RR = svarsfrekvens B = bortezomib; BDx = bortezomib, dexametason; VDDx = vincristin, doxorubicin, dexametason; VGPR (very good partial response) = mycket gott partiellt svar; PR (partial response) = partiellt svar; OR (odds ratio) = oddskvot

* Primär endpoint

^a OR för behandlingssvarsfrekvenser baserad på Mantel-Haenszel-skattning av oddskvot för stratifierade tabeller; p-värden genom Cochran-Mantel-Haenszel-test.

^b Baseras på svarsfrekvens efter en andra transplantation för individer som har fått en andra transplantation (42/240 [18 %] i BDx-gruppen och 52/242 [21 %] i VDDx-gruppen).

Observera: En OR > 1 indikerar en fördel för induktionsterapi med B som del av behandlingen

I studie MMY-3010 jämfördes induktionsbehandling med bortezomib i kombination med talidomid och dexametason [BTDx, n = 130] mot talidomid-dexametason [TDx, n = 127]. Patienter i BTDx-gruppen fick sex 4-veckors cykler, var och en bestående av bortezomib (1,3 mg/m² givet två gånger per vecka dag 1, 4, 8, och 11, följt av en 17-dagars viloperiod från dag 12 till dag 28), dexametason (40 mg oralt på dag 1 till 4 och dag 8 till 11) och talidomid (administreras oralt 50 mg dagligen dag 1-14, ökas till 100 mg under dag 15–28 och där efter till 200 mg dagligen).

En enda autolog stamcellstransplantation erhölls hos 105 (81 %) av patienterna och 78 (61 %) av patienterna i de respektive BTDx- och TDx-grupperna. Patienternas demografi- och baseline-profiler var jämförbara mellan behandlingsgrupperna. Patienter i BTDx- och TDx-grupperna hade en medianålder på 57 respektive 56 år, 99 % respektive 98 % av patienterna var kaukasier och 58 % respektive 54 % var män. I BTDx-gruppen hade 12 % av patienterna högriskscytogenetik jämfört med 16 % i TDx-gruppen. Behandlingstiden var i medeltal 24,0 veckor och de erhållna behandlingscyklerna var i medeltal 6,0 och var konsekventa mellan behandlingsgrupperna. Primära effektbaserade endpoints i studien var behandlingssvarsfrekvenser efter induktionsbehandling och efter transplantation (CR+nCR). En statistiskt signifikant skillnad i CR+nCR observerades till förmån för gruppen som fick bortezomib i kombination med dexametason och talidomid. Sekundära effektbaserade endpoints inkluderade progressionsfri överlevnad och generell överlevnad.

Huvudsakliga effektresultat presenteras i Tabell 13.

Tabell 13: Effektresultat från studie MMY-3010

Endpoints	BTDx	TDx	OR; 95 % CI; P-värde ^a
MMY-3010	N = 130 (ITT-population)	N = 127 (ITT-population)	
<i>*RR (Efter induktion)</i>			
CR+nCR	49,2 (40,4, 58,1)	17,3 (11,2, 25,0)	4,63 (2,61, 8,22); < 0,001 ^a
CR+nCR+PR	84,6 (77,2, 90,3)	61,4 (52,4, 69,9)	3,46 (1,90, 6,27); < 0,001 ^a
% (95 % CI)			
<i>*RR (Efter transplantation)</i>			
	55,4 (46,4, 64,1)	34,6 (26,4, 43,6)	2,34 (1,42, 3,87); 0,001 ^a

CR+nCR CR+nCR+PR % (95 % CI)	77,7 (69,6, 84,5)	56,7 (47,6, 65,5)	2,66 (1,55, 4,57); < 0,001 ^a
------------------------------------	-------------------	-------------------	---

CI (confidence interval) = konfidensintervall; CR (complete response) = fullständigt svar; nCR (near Complete Response) = nära fullständigt svar; ITT = intent to treat; RR = svartsfrekvensB = bortezomib; BTdx = bortezomib, talidomid, dexametason; TDx = talidomid, dexametason; PR (partial response) = partiellt svar, OR (odds ratio) = oddskvot;

* Primär endpoint

^a OR för behandlingssvarsfrekvenser baserad på Mantel-Haenszel-skattning av oddskvot för stratifierade tabeller; p-värden genom Cochran-Mantel-Haenszel-test.

Observera: En OR > 1 indikerar en fördel för induktionstherapi med B som del av behandlingen

Klinisk effekt för recidiverande eller refraktärt multipelt myelom

Effekten och säkerheten hos bortezomib (intravenös injektion) studerades vid den rekommenderade dosen 1,3 mg/m² i 2 studier: en randomiserad, jämförande fas III-studie (APEX) mot dexametason (Dex), med 669 patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom, vilka hade erhållit 1-3 tidigare behandlingar, och en enarmad fas II-studie med 202 patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom, vilka hade erhållit minst 2 tidigare behandlingar och som progredierade på sin senaste behandling.

I fas III-studien ledde behandling med bortezomib till en signifikant längre tid till progress, en signifikant förlängd överlevnad och signifikant högre svartsgrad, jämfört med behandling med dexametason (se Tabell 14), hos samtliga patienter liksom hos patienter som erhållit 1 tidigare behandling. Som resultat av en förplanerad interimsanalys avbröts dexametasonarmen på rekommendation från prövningens styrkommitté och alla patienter som randomiseras till dexametason blev erbjudna bortezomib, oavsett sjukdomsstatus. På grund av denna tidiga crossover är medianvärdet för uppföljningstiden för överlevande patienter 8,3 månader. Såväl hos patienter som var refraktära till sin senaste föregående behandling som hos patienter som inte var refraktära var den totala överlevnaden och svartsgraden signifikant högre i behandlingsarmen med bortezomib.

Av de rekryterade 669 patienterna var 245 (37 %) 65 år eller äldre. Svartsparametrar såväl som TTP kvarstod signifikant bättre för bortezomib, oberoende av ålder. Oavsett β₂-mikroglobulin-nivåer vid baseline var alla effektparametrar (tid till progress, total överlevnad och svartsgrad) signifikant bättre i behandlingsarmen med bortezomib.

I den refraktära populationen i fas II-studien bedömdes behandlingssvaret av en oberoende granskningssommitté och svarskriterierna var de som fastställts av European Bone Marrow Transplant Group. Medianen för överlevnadstiden för alla inkluderade patienter var 17 månader (intervall < 1 till 36+ månader). Denna överlevnad var större än den medianöverlevnad på sex till nio månader som konsulterade kliniska prövare uppskattade för en liknande patientpopulation. Med multivariatanalys visades svartsgraden vara oberoende av typ av myelom, patientens kondition, främst varo av kromosom 13, liksom av antal och typ av tidigare behandlingar. Patienter som hade fått 2 till 3 tidigare behandlingar hade en svartsgrad av 32 % (10/32), och patienter som fick mer än 7 tidigare behandlingar hade en svartsgrad av 31 % (21/67).

Tabell 14: Sammanfattning av sjukdomsförlopp från fas III- (APEX) och fas II-studien

	Fas III		Fas III		Fas III		Fas II
	Alla patienter		1 tidigare behandling		> 1 tidigare behandling		≥ 2 tidigare behandlingar
Tidsrelaterade händelser	B <u>n = 333^a</u>	Dex <u>n = 336^a</u>	B <u>n = 132^a</u>	Dex <u>n = 119^a</u>	B <u>n = 200^a</u>	Dex <u>n = 217^a</u>	B <u>n = 202^a</u>
Tid till progress, dagar [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]
Ettårsöverlevnad,	80 ^d	66 ^d	89 ^d	72 ^d	73 [64,82]	62 [53,71]	60

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

^a Intent to Treat (ITT) population

^b p-värde från stratifierat log-rank test; analys per terapilinje utesluter stratifiering för terapihistoria; p < 0,0001

^c Populationen av responders innehåller patienter med mätbar sjukdom initialt och som erhöll minst en dos av studieläkemedlet.

^d p-värde från Cochran-Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test anpassat för stratifieringsfaktorerna; analys per terapilinje utesluter stratifiering för terapihistoria

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

NA = ej applicerbart, NE = går ej att uppskatta

TTT = tid till progression

CI (Confidence Interval) = konfidensintervall

B = bortezomib, Dex = dexametason

CR (Complete Response) = fullständigt svar; nCR (near Complete Response) = nära fullständigt svar

PR (Partial Response) = partiellt svar; MR (Minimal Response) = minimalt svar

I fas II-studien kunde patienter som inte uppnådde ett optimalt svar på behandlingen med enbart bortezomib få dexametason i högdos tillsammans med bortezomib. Protokollet medgav att patienterna fick dexametason om de hade ett svar på bortezomib enbart som var lägre än optimalt. Totalt 74 evaluerbara patienter fick dexametason tillsammans med bortezomib. Arton procent av patienterna uppnådde ett svar eller fick ett förbättrat svar [MR (11 %) eller PR (7 %)] med kombinationsbehandling.

Klinisk effekt med subkutan administrering av bortezomib hos patienter med recidiverande/refraktärt multipelt myelom

En öppen randomiserad ”non-inferiority”-studie i fas III jämförde effekten och säkerheten för subkutan administrering av bortezomib kontra intravenös administrering. 222 patienter med recidiverande/rearfraktärt multipelt myelom ingick i studien, som randomiseras i en kvot på 2:1 som fick 1,3 mg/m² bortezomib antingen subkutant eller intravenöst i 8 cykler. Patienter som inte uppnådde optimalt svar (mindre än fullständigt svar [CR] på behandlingen med enbart bortezomib efter 4 cykler tilläts få dexametason 20 mg dagligen på dagen för och efter administrering av bortezomib. Patienter med perifer neuropati av grad ≥ 2 eller trombocytantal på < 50 000/µl uteslöts. Totalt 218 patienter var utvärderbara för svar.

Denna studie uppfyllde sitt primära mål av ”non-inferiority” för svarsfrekvens (CR+PR) efter 4 cykler med bortezomib som monomedel för både subkutana och intravenösa administreringsvägar, 42 % i båda grupperna. Sekundärrelaterade och tid till händelserrelaterade effektmått uppvisade dessutom bestående resultat för subkutana och intravenösa administreringar (tabell 15).

Tabell 15: Sammanfattning av effektanalyser som jämför subkutana och intravenösa administreringar av bortezomib

	Intravenös arm med bortezomib	Subkutan arm med bortezomib
--	--	--

Svarsutvärderbar population	n=73	n=145
Svarsfrekvens vid 4 cykler n (%)		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-värde ^a		0,00201
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Svarsfrekvens vid 8 cykler n (%)		
ORR (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
p-värde ^a		0,0001
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Population med avsikt att behandla (ITT)^b		
	n=74	n=148
TTP, månader	9,4	10,4
(95 % CI)	(7,6, 10,6)	(8,5, 11,7)
Riskkvot (95 % CI) ^c		0,839 (0,564, 1,249)
p-värde ^d		0,38657
Progressionsfri överlevnad, månader		
	8,0	10,2
(95 % CI)	(6,7, 9,8)	(8,1, 10,8)
Riskkvot (95 % CI) ^c		0,824 (0,574, 1,183)
p-värde ^d		0,295
1 års total överlevnad (%)^e		
	76,7	72,6
(95 % CI)	(64,1, 85,4)	(63,1, 80,0)

^a p-värde är för ”non-inferiority”-hypotesen att SC-armen behåller minst 60 % av svarsfrekvensen i IV-armen.

^b 222 försökspersoner ingick i studien. 221 försökspersoner behandlades med bortezomib.

^c Riskkvotsbedömning baseras på Cox-modell justerad för stratifieringsfaktorer: ISS-stadieindelning och antal tidigare linjer.

^d Log ranktest justerat för stratifieringsfaktorer: ISS-stadieindelning och antal tidigare linjer.

^e Medianduration för uppföljning är 11,8 månader.

Kombinationsbehandling med bortezomib och pegylerat liposomalt doxorubicin (studie DOXIL-MMY-3001)

En randomiserad, parallelgrupps, öppen, multicenter fas III-studie utfördes på 646 patienter för att jämföra säkerhet och effekt hos bortezomib plus pegylerat liposomalt doxorubicin jämfört med monoterapi med bortezomib till patienter med multipelt myelom som hade fått minst 1 tidigare behandling, och där sjukdomen inte förvärrades medan de fick antracyklinbaserad behandling. Primär effektendpoint var TTP medan sekundära effektendpoint var OS och ORR (CR+PR), enligt kriterierna från European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

En protokolldefinierad interimsanalys (baserad på 249 TTP-händelser) utlöste ett förtida avslut av studien för effekt. Denna interimsanalys visade en TTP-riskreduktion på 45 % (95 % CI; 29-57 %, $p < 0,0001$) för patienter behandlade med en kombinationsbehandling med bortezomib och pegylerat liposomalt doxorubicin. Median-TTP var 6,5 månader för patienter med bortezomib som monoterapi jämfört med 9,3 månader för patienter med kombinationsbehandling med bortezomib plus pegylerat liposomalt doxorubicin. Även om dessa resultat inte var definitiva utgjorde de den protokolldefinierade slutliga analysen.

Den slutliga analysen av total överlevnad (OS) utförd efter en medianuppföljning på 8,6 år visade ingen signifikant skillnad i OS mellan de två behandlingsgrupperna. Median OS var 30,8 månader

(95 % CI: 25,2–36,5 månader) för patienter som fick bortezomib som monoterapi och 33,0 månader (95 % CI: 28,9–37,1 månader) för patienter som fick bortezomib plus pegylerat liposomalt doxorubicin som kombinationsbehandling.

Kombinationsbehandling med bortezomib och dexametason

I avsaknad av någon direkt jämförelse mellan bortezomib och bortezomib i kombination med dexametason till patienter med progressivt multipelt myelom utfördes en statistisk analys med matchade par för att jämföra resultaten från den icke randomiserade armen med bortezomib i kombination med dexametason (den öppna fas II-studien MMY-2045) och resultat erhållna i monoterapiarmarna för bortezomib från olika randomiserade fas III-studier (M34101-039 [APEX] och DOXIL MMY-3001) för samma indikation.

Analys med matchade par är en statistisk metod där patienterna i behandlingsgruppen (t.ex. bortezomib i kombination med dexametason) och patienterna i jämförelsegruppen (t.ex. bortezomib) görs jämförbara med hänsyn till förväxlingsfaktorer genom att försökspersonerna paras samman individuellt. Detta minimerar effekterna av observerade förväxlingsfaktorer vid en uppskattning av behandlingseffekterna med hjälp av icke randomiserade data.

127 matchade patientpar identifierades. Analysen visade förbättrat ORR (CR+PR) (oddskvot 3,769; 95 % CI 2,045–6,947; $p < 0,001$), PFS (riskkvot 0,511; 95 % CI 0,309–0,845; $p = 0,008$), TTP (riskkvot 0,385; 95 % CI 0,212–0,698; $p = 0,001$) för bortezomib i kombination med dexametason jämfört med bortezomib som monoterapi.

Begränsad information vid upprepade behandling med bortezomib vid recidiverande multipelt myelom finns tillgängligt.

Den enarmade, öppna, fas II-studien MMY-2036 (RETRIEVE), utfördes för att bestämma effekt och säkerhet vid upprepade behandling med bortezomib hos 130 patienter (≥ 18 år) med multipelt myelom. Patienter (≥ 18 år) som tidigare hade haft minst partiell respons på bortezomib- innehållande regim behandlades på nytt vid progression. Vid minst 6 månader efter tidigare terapi startades bortezomib vid den sist tolererade dosen med $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ ($n = 93$) eller $\leq 1,0 \text{ mg}/\text{m}^2$ ($n = 37$) och gavs på dag 1,4,8 och 11 var 3:e vecka i maximalt 8 cykler antingen ensamt eller i kombination med dexametason enligt gällande vårdpraxis. Dexametason gavs i kombination med bortezomib till 83 patienter i cykel 1 och ytterligare 11 patienter fick dexametason under den upprepande behandlingscykeln med bortezomib. Den primära effekt-endpointen var det bäst konfirmerade svaret på upprepad behandling enligt bedömning med EBMT-kriterier. Den totalt sett bästa svarsfrekvensen (CR+PR) vid upprepad behandling hos 130 patienter var 38,5 % (95 % CI: 30,1, 47,4).

Klinisk effekt vid tidigare obehandlat mantelcellslymfom (MCL)

Studie LYM-3002 var en randomised, öppen fas III-studie som jämförde effekt och säkerhet av kombinationen bortezomib, rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison (BR-CAP; $n = 243$) med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin och prednison (R-CHOP; $n = 244$) på vuxna patienter med tidigare obehandlat MCL (stadium II, III eller IV). Patienter i BR-CAP-gruppen fick bortezomib ($1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$; dag 1, 4, 8, 11, viloperiod dag 12–21), rituximab $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ intravenöst dag 1; cyklofosfamid $750 \text{ mg}/\text{m}^2$ intravenöst dag 1; doxorubicin $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ intravenöst dag 1 och prednison $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ oralt dag 1 till dag 5 i den 21 dagar långa behandlingscykeln med bortezomib. Patienter med ett svar som dokumenterades först i cykel 6 fick två ytterligare behandlingscykler.

Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad baserad på en bedömning av en oberoende granskningsskommitté (IRC, *Independent Review Committee*). Sekundära resultatlängder omfattade tid till progression (TTP), tid till nästa anti-lymfombehandling (TNT), duration behandlingsfritt intervall (TFI), total svarsfrekvens (ORR) och komplett svarsfrekvens (CR/CRu), total överlevnad (OS) och svardsduration.

Demografiska egenskaper och sjukdomsegenskaper vid baseline var i allmänhet väl balanserade mellan de två behandlingsgrupporna: median patientålder var 66 år, 74 % var män, 66 % var kaukasier och 32 % asiater, 69 % av patienterna hade ett positivt benmärgsaspirat och/eller en positiv benmärgsbiopsi för MCL, 54 % av patienterna hade IPI-poäng (*International Prognostic Index*) ≥ 3 och 76 % hade sjukdom i stadium IV. Behandlingsduration (median = 17 veckor) och

uppföljningsduration (median = 40 månader) var jämförbara i båda behandlingsgrupperna. Patienterna i båda behandlingsgrupperna fick 6 cykler i median och 14 % av patienterna i BR-CAP-gruppen och 17 % av patienterna i R-CHOP-gruppen fick ytterligare 2 cykler. Majoriteten av patienterna i båda grupperna avslutade behandlingen, 80 % i BR-CAP-gruppen och 82 % i R-CHOP-gruppen.

Effektresultaten visas i tabell 16:

Tabell 16: Effektresultat från studie LYM-3002

Effektresultat	BR-CAP	R-CHOP	
n: ITT-patienter	243	244	
Progressionsfri överlevnad (IRC)^a			
Händelser n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	HR ^b (95 % CI) = 0,63 (0,50;0,79)
Median ^c (95 % CI) (månader)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	p-värde ^d < 0,001
Svarsfrekvens			
n: svar utvärderbara patienter	229	228	
Totalt komplett svar (CR+CRu) ^f n (%)	122 (53,3 %)	95(41,7 %)	OR ^e (95 % CI) = 1,688 (1,148; 2,481) p-värde ^g = 0,007
Totalt svar (CR+CRu+PR) ^h n (%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	OR ^e (95 % CI) = 1,428 (0,749; 2,722) p-värde ^g = 0,275

^a Baserad på IRC-bedömning (*Independent Review Committee*) (endast radiologiska data).

^b Uppskattning av riskkvot baseras på en Cox modell stratifierad med IPI-risk och sjukdomsstadium. Riskkvot < 1 indikerar en fördel för BR-CAP.

^c Baserad på Kaplan-Meier-skattningar.

^d Baserat på Log rank-test stratifierat med IPI-risk och sjukdomsstadium.

^e Mantel-Haenszel-skattning av den vanliga oddskvoten för stratifierade tabeller används med IPI-risk och sjukdomsstadium som stratifieringsfaktorer. En oddskvot (OR) > 1 indikerar en fördel för BR-CAP.

^f Inkluderar alla CR + CRu av IRC, benmärg och LDH.

^g p-värde från Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadratstest, med IPI och sjukdomsstadium som stratifieringsfaktorer.

^h Inkluderar alla radiologiska CR+CRu+PR av IRC oavsett verifiering med benmärg och LDH.

CR = Komplett svar; CRu = Komplett svar, obekräftat; PR = partiellt svar; CI = konfidensintervall, HR = riskkvot; OR = oddskvot; ITT = Intent to Treat

Median PFS vid prövarbedömning var 30,7 månader i BR-CAP-gruppen och 16,1 månader i R-CHOP-gruppen (riskkvot [HR] = 0,51; p < 0,001). En statistiskt signifikant fördel (p < 0,001) för BR-CAP-behandlingsgruppen jämfört med R-CHOP-gruppen observerades för TTP (median 30,5 jämfört med 16,1 månader, TNT (median 44,5 jämfört med 24,8 månader) och TFI (median 40,6 jämfört med 20,5 månader). Median duration för komplett svar var 42,1 månader i BR-CAP-gruppen jämfört med 18 månader i R-CHOP-gruppen. Durationen för totalt svar var 21,4 månader längre i BR-CAP-gruppen (median 36,5 månader jämfört med 15,1 månader i R-CHOP-gruppen). Med en median duration för uppföljning på 40 månader, var median OS (56,3 månader R-CHOP-gruppen och nåddes inte i BR-CAP-gruppen) till fördel för BR-CAP-gruppen (uppskattad HR = 0,80; p = 0,173). En trend för förlängd total överlevnad till fördel för BR-CAP-gruppen sågs; uppskattad 4-årig överlevnadsfrekvens var 53,9 % i R-CHOP-gruppen och 64,4 % i BR-CAP-gruppen.

Patienter med tidigare behandlad AL-Amyloidosis (AL = amyloid lättkedja)

En icke randomiserad öppen fas I/II-studie genomfördes för att undersöka säkerhet och effekt av bortezomib hos patienter med tidigare behandlad AL-Amyloidosis. Inga nya säkerhetsproblem observerades under studien, och framför allt förvärrades inte skadan på målorgan (hjärta, njure och lever) av bortezomib. I en explorativ effektanalys rapporterades svarsfrekvensen 67,3 % (inkluderande en CR-frekvens på 28,6 %) mätt som hematologiskt svar (M-protein) hos 49 utvärderbara patienter behandlade med de maximala tillåtna doserna 1,6 mg/m² per vecka och 1,3 mg/ m² två gånger per vecka. För dessa dosgrupper var den kombinerade 1 årsöverlevnaden 88,1 %.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för bortezomib för alla grupper av den pediatriska populationen för multipelt myelom och för mantelcellslymfom (se avsnitt 4.2 för information om pediatrisk användning).

En fas II-studie av effekt, säkerhet och farmakokinetik med en behandlingsgrupp utförd av "The Children's Oncology Group" utvärderade effekten av tillägg av bortezomib till reinduktionskemoterapi med flera läkemedel hos pediatriska och unga vuxna patienter med lymfoida maligniteter (pre-B-cell akut lymfatisk leukemi [ALL], T-cell ALL och T-cell lymfoblastlymfom [LBL]). En effektiv regim av reinduktionskemoterapi med flera läkemedel administrerades i 3 block. Bortezomib administrerades bara i block 1 och 2 för att undvika möjlig överlappande toxicitet med samtidigt administrerade läkemedel i block 3.

Komplett behandlingssvar (CR) utvärderades i slutet av block 1. Hos alla B-ALL patienter med recidiv inom 18 månader efter diagnos ($n = 27$) var CR-frekvensen 67 % (95 % CI: 46, 84), och frekvensen för 4 månaders händelsefri överlevnad 44 % (95 % CI: 26, 62). Hos B-ALL patienter med recidiv 18–36 månader från diagnos ($n = 33$) var CR-frekvensen 79 % (95 % CI: 61, 91) och frekvensen för 4 månaders händelsefri överlevnad 73 % (95 % CI: 54, 85). CR-frekvensen för patienter med första recidiv av T-cell ALL ($n = 22$) var 68 % (95 % CI: 45, 86) och frekvensen för 4 månaders händelsefri överlevnad 67 % (95 % CI: 42, 83). Rapporterade effektdata anses vara ofullständiga (se avsnitt 4.2).

Det fanns 140 patienter med ALL eller LBL som inkluderats och utvärderats avseende säkerhet; medianålder 10 år (intervall 1 till 26). Inga nya biverkningar observerades när bortezomib lades till i den standardiserade pediatriska bakgrundregimen med kemoterapi vid pre-B-cell ALL. Följande biverkningar (grad ≥ 3) observerades med en högre incidens i behandlingsregimen som innehöll bortezomib jämfört med bakgrundsregimen i den historiska kontrollstudien där bakgrundsregimen gavs ensamt: i block 1 perifer sensorisk neuropati (3 % mot 0 %), ileus (2,1 % mot 0 %), hypoxi (8 % mot 2 %). Ingen information om möjligt följd tillstånd eller frekvens av upphörande av perifer neuropati fanns tillgänglig i den här studien. Högre incidenser noterades också för infektioner med neuropati av grad ≥ 3 (24 % mot 19 % i block 1 och 22 % mot 11 % i block 2), förhöjt ALAT (17 % mot 8 % i block 2), hypokalemia (18 % mot 6 % i block 1, och 21 % mot 12 % i block 2) och hyponatremi (12 % mot 5 % i block 1, och 4 % mot 0 % i block 2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intravenös bolusadministrering av en dos på 1,0 mg/m² och 1,3 mg/m² till 11 patienter med multipelt myelom och kreatininclearancevärdet över 50 ml/min var medelvärdet av de maximala plasmakoncentrationerna av bortezomib efter första dosen 57 respektive 112 ng/ml. Under senare doser varierade medelvärdet av de maximala observerade plasmakoncentrationerna från 67 till 106 ng/ml för dosen på 1,0 mg/m² och 89 till 120 ng/ml för dosen på 1,3 mg/m².

Efter en intravenös bolusdos eller subkutan injektion på 1,3 mg/m² till patienter med multipelt myelom (n=14 i den intravenösa gruppen, n=17 i den subkutana gruppen) var den totala systemiska exponeringen efter upprepad dosadministrering (AUC_{last}) jämförbar för subkutana och intravenösa administreringar. C_{max} efter subkutan administrering (20,4 ng/ml) var lägre än intravenös (223 ng/ml). AUC_{last} geometrisk medelkvot var 0,99 och 90 % konfidensintervall var 80,18 %–122,80 %.

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen (V_d) för bortezomib varierade från 1 659 l till 3 294 l efter administrering av singeldoser eller upprepade intravenösa doser på 1,0 mg/m² eller 1,3 mg/m² till patienter med multipelt myelom. Detta tyder på en omfattande distribution av bortezomib till perifera vävnader. Över ett koncentrationsintervall för bortezomib av 0,01-1,0 mikrog/ml var proteinbindningsgraden *in vitro* i genomsnitt 82,9 % i human plasma. Fraktionen bortezomib bundet till plasmaproteiner var inte koncentrationsberoende.

Metabolism

In vitro-studier med humana levermikrosomer och humana cDNA-uttryckta cytochrom P450-isozymer antyder att bortezomib främst metaboliseras oxidativt via cytochrom P450-enzymerna 3A4, 2C19 och 1A2. Den huvudsakliga metabolismvägen är deborering för bildning av två deborerade metaboliter som därefter genomgår hydroxylering till flera metaboliter. Metaboliter av deborerad bortezomib är inaktiva som 26S proteasomhämmare.

Eliminering

Den genomsnittliga eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) för bortezomib vid flerdosadministrering varierade mellan 40 och 193 timmar. Bortezomib elimineras snabbare efter den första dosen jämfört med efterföljande doser. Den genomsnittliga totala kroppslemineringen efter den första dosen på 1,0 mg/m² och 1,3 mg/m² var 102 respektive 112 liter/timme. Efter de efterföljande doserna var den genomsnittliga kroppslemineringen 15–32 liter/timme för dosen 1,0 mg/m² respektive 18–32 liter/timme för dosen 1,3 mg/m².

Speciella populationer

Nedsatt leverfunktion

Påverkan av leverfunktionsnedsättning på bortezomibs farmakokinetik utvärderades i en fas I-studie, omfattande 61 patienter som huvudsakligen hade solida tumörer och varierande grader av leverfunktionsnedsättning, med bortezomibdoser från 0,5 till 1,3 mg/m² under den första behandlingscykeln. Jämfört med patienter med normal leverfunktion ändrade inte en lätt leverfunktionsnedsättning bortezomibs dosnormaliserade AUC. De genomsnittliga dosnormaliserade AUC-värdena ökades dock med ungefär 60 % hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion. En lägre startdos rekommenderas till patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion och dessa patienter ska observeras noggrant (se avsnitt 4.2, Tabell 6).

Nedsatt njurfunktion

En farmakokinetisk studie utfördes på patienter med nedsatt njurfunktion av varierande grad. Patienterna indelades utifrån sina kreatininclearancevärdet (CrCl) i följande grupper: normal njurfunktion (CrCl ≥ 60 ml/min/1,73 m², n = 12); lätt nedsatt njurfunktion (CrCl = 40–59 ml/min/1,73 m², n = 10); måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl = 20–39 ml/min/1,73 m², n = 9) samt kraftigt nedsatt njurfunktion (CrCl < 20 ml/min/1,73 m², n = 3). En grupp dialyspatienter, som medicinerades efter dialys, ingick också i studien (n = 8). Patienterna fick bortezomib intravenöst i doser på 0,7 till 1,3 mg/m² två gånger i veckan. Exponeringen för bortezomib (dosnormaliserade värden på AUC och C_{max}) var jämförbar i samtliga grupper (se avsnitt 4.2).

Ålder

De farmakokinetiska parametrarna för bortezomib bestämdes efter intravenös administrering två gånger i veckan av bolusdoser på 1,3 mg/m² till 104 pediatriska patienter (2–16 år) med akut lymfatisk leukemi (ALL) eller akut myeloisk leukemi (AML). Baserat på en farmakokinetisk populationsanalys ökade clearance av bortezomib med ökande kroppsytan (*body surface area*, BSA). Geometriskt medelvärde (% CV) för clearance var 7,79 (25 %) l/timme/m², distributionsvolym vid steady state var 834 (39 %) l/m², och elimineringshalveringstiden var 100 timmar (44 %). Efter korrigering för BSA-effekten hade andra demografiska parametrar såsom ålder, kroppsvekt och kön inga kliniskt signifikanta effekter på clearance av bortezomib. BSA-normaliserad clearance av bortezomib hos pediatriska patienter överensstämde med den som observerats hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetssuppgifter

Bortezomib visade genotoxisk potential. Bortezomib var klastogent (strukturella kromosomavvikeler) i *in vitro* kromosomaberrationstest på ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) vid koncentrationer

ned till 3,125 mikrog/ml, vilket var den längsta utvärderade koncentrationen. Bortezomib var inte positivt när det testades i *in vitro* mutagentest (Ames test) och *in vivo* mikronukleustest på mus.

Studier avseende reproduktionstoxikologi på råtta och kanin har visat embryo-fetal dödligitet vid för moderdjuret toxiska doser, men ingen direkt embryo-fetal toxicitet vid doser lägre än de som var toxiska för modern. Fertilitetsstudier har inte utförts men undersökning av reproduktionsorgan har gjorts i de allmänna toxicitetsstudierna. I en 6-månadersstudie på råtta har degenerativa effekter setts på såväl testiklar som ovarier. Därför är det sannolikt att bortezomib kan ha en potentiell inverkan på såväl manlig eller kvinnlig fertilitet. Studier avseende peri- och postnatal utveckling har inte utförts.

I allmänna toxicitetsstudier omfattande ett flertal behandlingscykler utförda på råtta och apa var de viktigaste målorganen magtarmkanalen, vilket resulterade i kräkningar och/eller diarré, hematopoetisk och lymfatisk vävnad som resulterade i cytopenier i perifert blod, atrofi i lymfvävnad, hematopoetisk hypocellularitet i benmärg, perifer neuropati (iakttagen hos apa, mus och hund) innefattande sensoriska axoner, samt lindriga njurförändringar. Alla dessa målorgan har uppvisat partiell till fullständig återhämtning efter utsättande av behandlingen.

Baserat på djurstudier förefaller penetration av bortezomib genom blod-hjärnbarriären, att vara begränsad, om överhuvud någon, och relevansen för människa är okänd.

Farmakologiska kardiovaskulära säkerhetsstudier på apa och hund visar att intravenösa doser på cirka två till tre gånger den rekommenderade kliniska dosen, räknat på mg/m², förknippas med ökning av hjärtfrekvensen, minskad kontraktionsförmåga, hypotension och död. Hos hund svarade den minskade kontraktionsförmågan och hypotensionen på akut behandling med medel med positiv inotrop eller blodtryckshöjande effekt. Vidare sågs i hundstudierna en lätt ökning av det korrigrade QT-intervall.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpmitten

Mannitol (E 421)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år

Rekonstituerad lösning

Kemisk och fysisk stabilitet har visat sig vara 8 dagar vid 25 °C/60 % relativ luftfuktighet eller 15 dagar vid 5+/- 3 °C i mörker, både i en injektionsflaska och i en spruta av polypropen.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart. Om läkemedlet inte används genast är förvaringstid vid användning och förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2° till 8 °C såvida inte rekonstituering/beredning (mm) sker under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bortezomib medac 3,5 mg är förpackad i en färglös injektionsflaska, av typ I-glas 10R (nominell volym 10 ml) med en brombutylgummipropp och blått snäpplock.

Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska för engångsbruk.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmänna försiktighetsåtgärder

Bortezomib är ett cytotoxiskt läkemedel. Därför ska försiktighet iakttas under hantering och beredning av Bortezomib medac. Användning av handskar och andra skyddskläder för att undvika hudkontakt rekommenderas.

Aseptisk teknik måste iakttas strikt under hanteringen av Bortezomib medac eftersom produkten inte innehåller något konserveringsmedel.

Det har förekommit dödsfall vid oavsiktlig intratekal administrering av bortezomib. Bortezomib medac 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning är avsett för intravenös eller subkutan användning. Bortezomib medac ska inte ges intratekalt.

Anvisningar för rekonstituering

Bortezomib medac måste beredas av sjukvårdspersonal.

Intravenös injektion

Varje 10R (nominell volym 10 ml) injektionsflaska Bortezomib medac måste beredas med 3,5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) för injektion, lösning genom att använda lämplig spruta utan att ta bort proppen. Upplösningen av det frystorkade pulvret sker fullständigt inom 2 minuter.

Efter rekonstituering innehåller 1 ml injektionsvätska 1 mg bortezomib. Den rekonstituerade lösningen är klar och färglös, med ett slutligt pH av 4 till 7.

Den beredda lösningen måste inspekteras visuellt efter partiklar och missfärgning före administrering. Om någon missfärgning eller partikelförekomst observeras ska den rekonstituerade lösningen kasseras.

Subkutan injektion

Varje 10R (nominell volym 10 ml) injektionsflaska med Bortezomib medac måste rekonstitueras med 1,4 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion genom att använda lämplig spruta utan att ta bort proppen. Upplösning av det frystorkade pulvret sker fullständigt inom 2 minuter. Efter rekonstituering innehåller 1 ml lösning 2,5 mg bortezomib. Den rekonstituerade lösningen är klar och färglös, med ett slutligt pH av 4 till 7. Den beredda lösningen måste inspekteras visuellt efter partiklar och missfärgning före administrering. Om någon missfärgning eller partiklar observeras ska den rekonstituerade lösningen kasseras.

Destruktion

Bortezomib medac är endast avsett för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate GmbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tyskland

Tel.: +49 4103 8006-0

Fax: +49 4103 8006-100

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

35516

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30.07.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.04.2025