I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg süstelahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 viaal sisaldab 1 mg bortesomiibi (mannitooli boorestrina).

Pärast pulbri manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml intravenoosset süstelahust 1 mg bortesomiibi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber.

Valge kuni valkjas lüofiliseeritud pulber või kook.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Bortesomiib on näidustatud monoteraapiana või kombinatsioonis pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini või deksametasooniga progresseeruva hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kelle raviks on rakendatud vähemalt 1 eelnevat raviskeemi ning kellele on juba tehtud vereloome tüvirakkude siirdamine või see on vastunäidustatud.

Bortesomiib kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga on näidustatud eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kellele ei sobi suurte annustega kemoteraapia koos vereloome tüvirakkude siirdamisega.

Bortesomiib kombinatsioonis deksametasooniga või deksametasooni ja talidomiidiga on näidustatud induktsioonraviks eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kellele sobib suurte annustega kemoteraapia koos vereloome tüvirakkude siirdamisega.

Bortesomiib kombinatsioonis rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooniga on näidustatud raviks eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga täiskasvanud patsientidel, kellele ei sobi vereloome tüvirakkude siirdamine.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Bortesomiibiga peab ravi alustama vähipatsientide ravi kogemusega arsti järelevalve all, kuid bortesomiibi tohib manustada ka kemoterapeutiliste ainete kasutamise kogemusega tervishoiutöötaja. Bortesomiibi tohib lahustada ainult tervishoiutöötaja (vt lõik 6.6).

<u>Annustamine progresseeruva hulgimüeloomi ravis (patsiendid, kes on eelnevalt saanud ravi vähemalt ühel korral)</u>
Monoteraapia
Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg süstelahuse pulber manustatakse intravenoosse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m^2 kehapinna kohta 2 korda nädalas 2 nädala vältel, 21-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravikuuriks. Patsientidele on soovitatav teostada 2 ravikuuri bortesomiibiga pärast täieliku ravivastuse kinnitamist. Nende patsientide puhul, kellel saavutatakse ravivastus, kuid mitte täielik remissioon, on soovitatav läbi viia kokku 8 bortesomiibi

ravikuuri. Bortesomiibi järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi.

Annuse kohandamine ravi ajal ja ravi taasalustamisel monoteraapia korral
Ravi bortesomiibiga tuleb katkestada 3. raskusastme mittehematoloogiliste või mis tahes 4. raskusastme hematoloogiliste toksilisusnähtude ilmnemisel, välja arvatud neuropaatia, nagu allpool näidatud (vt ka lõik 4.4). Toksilisuse sümptomite lahenemisel võib ravi bortesomiibiga jätkata, vähendades annust 25% võrra (annuselt 1,3 mg/m^2 kuni 1,0 mg/m^2-ni; annuselt 1,0 mg/m^2 kuni 0,7 mg/m^2-ni). Kui toksilisusnähud ei taandu või tekivad madalaima annuse kasutamisel uuesti, tuleb kaaluda ravi lõpetamist bortesomiibiga, välja arvatud juhtudel, kui ravist saadav kasu on selgelt suurem kaasuvast riskist.

Neuropaatiline valu ja/või perifeerne neuropaatia
Bortesomiibi raviga seotud neuropaatilise valu ja/või perifeerse neuropaatia korral on soovitatav annuse kohandamine tabeli 1 järgi (vt lõik 4.4). Patsientidel, kellel esines juba ravieelselt raske neuropaatia, võib bortesomiibiga ravi alustada vaid pärast hoolikat riski/kasu suhte hindamist.

Tabel 1: Soovitatav annustamise kohandamine bortesomiibi raviga seotud neuropaatia esinemisel*

Neuropaatia raskusaste	**Annustamise muutus**
1. aste (asümptomaatiline; süvakõõlusreflekside kadu või paresteesia), valu ega funktsioonihäireid ei esine	Ei
1. aste koos kaasuva valuga või 2. aste (mõõdukad sümptomid; piiratud instrumentaalsed igapäevased tegevused (ADL, *Activities of Daily Living*)**)	Vähendada bortesomiibi annust kuni 1,0 mg/m^2-ni või Muuta bortesomiibi raviskeemi 1,3 mg/m^2-ni üks kord nädalas
2. aste koos kaasuva valuga või 3. aste (rasked sümptomid; piiratud enesehooldus ADL ***)	Katkestada ravi bortesomiibiga kuni toksilisusnähtude taandumiseni. Siis taasalustada ravi bortesomiibiga, vähendades annust kuni 0,7 mg/m^2-ni üks kord nädalas
4. aste (eluohtlikud tagajärjed; näidustatud on kiire sekkumine) ja/või raske autonoomne neuropaatia	Lõpetada ravi bortesomiibiga

* põhineb annustamise kohandamisel hulgimüeloomi II ja III faasi uuringutes ja turuletulekujärgsel kogemusel. Astmete liigitus põhineb NCI üldistel toksilisuse kriteeriumitel CTCAE v 4.0.
** *Instrumentaalne ADL*: siia alla kuuluvad söögivalmistamine, riiete või toidukaupade ostmine, telefoni kasutamine, sularahaga arveldamine jne.
****Enesehoolduse ADL*: siia kuuluvad pesemine, riietumine ja lahtiriietumine, söömine, tualeti kasutamine, ravimite võtmine ja mitte voodihaige olemine.

Kombineeritud ravi pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga
Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg süstelahuse pulber manustatakse intravenoosse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m^2 kehapinna kohta 2 korda nädalas 2 nädala vältel, 21-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravitsükliks. Bortesomiibi järjestikuste annuste vahe peab olema vähemalt 72 tundi.
Pegüleeritud liposomaalne doksorubitsiin annuses 30 mg/m^2 manustatakse Bortezomib Fresenius Kabi ravitsükli 4. päeval 1-tunnise intravenoosse infusioonina, mis manustatakse pärast bortesomiibi süstimist.
Sellist kombineeritud ravi võib teha kuni 8 tsüklit, tingimusel, et patsient talub ravi ning haigus ei ole progresseerunud. Täieliku ravivastuse saavutanud patsientidel jätkatakse ravi vähemalt 2 tsüklit pärast täieliku ravivastuse esimesi tunnuseid, isegi juhul kui selleks tuleb teha rohkem kui 8 ravitsüklit. Ka neil patsientidel, kellel pärast 8 ravitsüklit paraproteiini taseme langus jätkub, jätkatakse ravi, kuni see on talutav ning säilib ravivastus.
Lisainfot pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini kohta leiate vastavast ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kombinatsioon deksametasooniga
Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg süstelahuse pulber manustatakse intravenoosse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m^2 kehapinna kohta 2 korda nädalas 2 nädala vältel, 21-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravitsükliks. Bortesomiibi järjestikuste annuste vahe peab olema vähemalt 72 tundi.
Deksametasooni annus 20 mg manustatakse suukaudselt bortesomiibi 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. ja 12. päeval.
Patsientidel, kellel pärast 4 tsüklit sellist kombineeritud ravi on saavutatud ravivastus või haiguse stabiliseerumine, jätkatakse sama kombinatsiooni manustamist veel maksimaalselt 4 täiendava tsükli jooksul.
Lisainfot deksametasooni kohta leiate vastavast ravimi omaduste kokkuvõttest.

Annuste kohandamised kombineeritud ravi korral progresseeruva hulgimüeloomiga patsientidel
Kombineeritud ravi korral toimub bortesomiibi annuste kohandamine vastavalt annuse muutmise juhistele, mida on kirjeldatud eespool monoteraapia lõigus.

Annustamine eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientidele, kellele ei sobi vereloome tüvirakkude siirdamine
Kombinatsioonravi melfalaani ja prednisooniga
Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg süstelahuse pulber manustatakse intravenoosse süstena kombinatsioonis suukaudse melfalaani ja suukaudse prednisooniga, nagu on näidatud tabelis 2. Ravitsükli pikkuseks on 6 nädalat. Tsüklite 1…4 jooksul manustatakse bortesomiibi kaks korda nädalas, 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. ja 32. päeval. Tsüklite 5…9 jooksul manustatakse bortesomiibi üks kord nädalas, 1., 8., 22. ja 29. päeval. Bortesomiibi järjestikuste annuste vahe peab olema vähemalt 72 tundi.
Nii melfalaan kui ka prednisoon tuleb manustada suukaudselt iga bortesomiibi ravitsükli esimese nädala 1., 2., 3. ja 4. päeval.
Sellist kombineeritud ravi manustatakse üheksa ravitsüklit.

Tabel 2: Soovitatav bortesomiibi annustamine kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga

Bortesomiib kaks korda nädalas (tsüklid 1…4)												
Nädal	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
B (1,3 mg/m^2)	1. päev	--	--	4. päev	8. päev	11. päev	ravivaba	22. päev	25. päev	29. päev	32. päev	ravivaba
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	1. päev	2. päev	3. päev	4. päev	--	--	ravivaba	--	--	--	--	ravivaba
Bortesomiib üks kord nädalas (tsüklid 5…9)												
Nädal	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
B (1,3 mg/m^2)	1. päev	--	--	--	8. päev		ravivaba	22. päev		29. päev		ravivaba
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	1. päev	2. päev	3. päev	4. päev	--		ravivaba	--				ravivaba

B=bortesomiib; M=melfalaan, P=prednisoon

Annuse kohandamine ravi ajal ja ravi taasalustamine kombineeritud ravi korral melfalaani ja prednisooniga
Enne uue ravitsükli alustamist:
- Trombotsüütide arv peab olema ≥ 70 x 10^9/l ja absoluutne neutrofiilide arv (*absolute neutrophils count*, ANC) peab olema ≥ 1,0 x 10^9/l
- Mittehematoloogiline toksilisus peab olema taandunud 1. raskusastmeni või ravieelse algtasemeni

Tabel 3: Annustamise muutmine järgnevate bortesomiibi ravitsüklite jooksul kombineeritud ravi korral melfalaani ning prednisooniga

Toksilisus	**Annustamise muutmine või edasilükkamine**
Hematoloogiline toksilisus tsükli jooksul - Kui eelneva tsükli jooksul täheldatakse	Kaaluge melfalaani annuse vähendamist 25% järgmise tsükli ajal.

pikaajalist 4. astme neutropeeniat või trombotsütopeeniat või trombotsütopeeniat koos veritsusega	
- Kui trombotsüütide arv bortesomiibi annustamispäeval ≤ 30 x 10^9/l või ANC ≤ 0,75 x 10^9/l (välja arvatud 1. päeval)	Ravi bortesomiibiga tuleb edasi lükata
- Kui mitmed bortesomiibi annused on jäänud tsükli jooksul manustamata (≥ 3 annust kaks korda nädalas manustamise korral või ≥ 2 annust üks kord nädalas manustamise korral)	Bortesomiibi annust tuleb vähendada 1 annusetaseme võrra (annuselt 1,3 mg/m^2 annuseni 1 mg/m^2 või annuselt 1 mg/m^2 annuseni 0,7 mg/m^2)
≥ 3. astme mittehematoloogiline toksilisus	Ravi bortesomiibiga tuleb edasi lükata kuni toksilisuse sümptomite taandumiseni astmeni 1 või ravieelse algtasemeni. Seejärel võib ravi bortesomiibiga uuesti alustada, kasutades üks tase madalamat annust (annuselt 1,3 mg/m^2 annuseni 1 mg/m^2 või annuselt 1 mg/m^2 annuseni 0,7 mg/m^2). Bortesomiibiga seotud neuropaatilise valu ja/või perifeerse neuropaatia korral kasutage ja/või muutke bortesomiibi annuseid, nagu on näidatud tabelis 1.

Melfalaani ja prednisooni puudutava täiendava informatsiooni saamiseks lugege vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet.

<u>Annustamine eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientidele, kellele sobib vereloome tüvirakkude siirdamine (induktsioonravi)</u>
Kombinatsioonravi deksametasooniga
Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg süstelahuse pulber manustatakse intravenoosse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m^2 kehapinna kohta 2 korda nädalas 2 nädala vältel, 21-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravitsükliks. Bortesomiibi järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi.
Deksametasooni suukaudne annus 40 mg manustatakse bortesomiibi ravitsükli päevadel 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 ja 11.
Sellist kombineeritud ravi manustatakse neli ravitsüklit.

Kombinatsioonravi deksametasooni ja talidomiidiga
Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg süstelahuse pulber manustatakse intravenoosse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m^2 kehapinna kohta 2 korda nädalas 2 nädala vältel, 28-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 4-nädalast perioodi nimetatakse ravitsükliks. Bortesomiibi järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi.
Deksametasooni suukaudne annus 40 mg manustatakse bortesomiibi ravitsükli päevadel 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 ja 11.
Talidomiidi suukaudne annus 50 mg manustatakse päevadel 1…14 ning taluvuse korral suurendatakse annust 100 mg-ni päevadel 15…28 ja seejärel võib alates 2. tsüklist annust suurendada veel kuni 200 mg-ni ööpäevas (vt tabel 4).
Sellist kombineeritud ravi manustatakse neli ravitsüklit. Vähemalt osalise ravivastusega patsientidele on soovitatav manustada veel 2 ravitsüklit.

Tabel 4: Annustamine bortesomiibi kombinatsioonravi korral eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientidele, kellele sobib vereloome tüvirakkude siirdamine

B+Dx	**Tsüklid 1 kuni 4**			
	Nädal	**1**	**2**	**3**
	B (1,3 mg/m^2)	Päevad 1, 4	Päevad 8, 11	Ravivaba periood
	Dx 40 mg	Päevad 1, 2, 3, 4	Päevad 8, 9, 10, 11	-

B+Dx +T	**Tsükkel 1**				
	Nädal	**1**	**2**	**3**	**4**

	B (1,3 mg/m^2)	Päevad 1, 4	Päevad 8, 11	Ravivaba periood	Ravivaba periood
	T 50 mg	Ööpäevas	Ööpäevas	-	-
	T 100 mg[a]	-	-	Ööpäevas	Ööpäevas
	Dx 40 mg	Päevad 1, 2, 3, 4	Päevad 8, 9, 10, 11	-	-
	Tsüklid 2 kuni 4[b]				
	B (1,3 mg/m^2)	Päevad 1, 4	Päevad 8, 11	Ravivaba periood	Ravivaba periood
	T 200 mg[a]	Ööpäevas	Ööpäevas	Ööpäevas	Ööpäevas
	Dx 40 mg	Päevad 1, 2, 3, 4	Päevad 8, 9, 10, 11	-	-

B=bortesomiib; Dx=deksametasoon; T=talidomiid

[a] Alates 1. tsükli 3. nädalast suurendatakse talidomiidi annust 100 mg-ni, kuid ainult juhul kui annus 50 mg oli hästi talutav, ja alates 2. tsüklist 200 mg-ni, juhul kui annus 100 mg oli hästi talutav.

[b] Patsientidele, kellel pärast 4 ravitsüklit on saavutatud vähemalt osaline ravivastus, manustatakse kuni 6 ravitsüklit.

Annuse kohandamine siirdamiseks sobivatele patsientidele
Bortesomiibi annuse kohandamisel tuleb järgida monoteraapia puhul kirjeldatud annuse kohandamise juhiseid.
Toksilisuse esinemisel tuleb bortesomiibi manustamisel kombinatsioonis teiste kemoterapeutiliste ravimitega lisaks kaaluda nende teiste ravimite annuste vastavat vähendamist, lähtudes ravimi omaduste kokkuvõtetes antud soovitustest.

Annustamine eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga (MRL) patsientidele
Kombinatsioonravi rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooniga (BR-CAP)
Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg süstelahuse pulber manustatakse intravenoosse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m^2 kehapinna kohta kaks korda nädalas kahe nädala vältel, 1., 4., 8. ja 11. päeval, millele järgneb 10-päevane puhkeperiood 12…21. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravitsükliks. Soovitatav on teha kuus bortesomiibi ravitsüklit, kuid patsientidele, kelle ravivastus dokumenteeritakse esmakordselt 6. tsükli ajal, võib teha veel kaks bortesomiibi ravitsüklit. Bortesomiibi järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi.

Järgmised ravimid manustatakse iga bortesomiibi 3-nädalase ravitsükli 1. päeval intravenoossete infusioonidena järgmistes annustes: rituksimab 375 mg/m^2, tsüklofosfamiid 750 mg/m^2 ja doksorubitsiin 50 mg/m^2.
Prednisooni manustatakse suukaudselt annuses 100 mg/m^2 iga bortesomiibi ravitsükli 1., 2., 3., 4. ja 5. päeval.

Annuste kohandamine ravi ajal eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga patsientidel
Enne uue ravitsükli alustamist:
- Trombotsüütide arv peab olema ≥ 100 000 rakku/µl ja absoluutne neutrofiilide arv (ANC) peab olema ≥ 1500 rakku/µl;
- Luuüdi infiltraatidega või põrna sekvestratsiooniga patsientidel peab trombotsüütide arv olema ≥ 75 000 rakku/µl;
- Hemoglobiin ≥ 8 g/dl;
- Mittehematoloogiline toksilisus peab olema taandunud 1. raskusastmeni või ravieelse algtasemeni.

Ravi bortesomiibiga tuleb peatada, kui tekib bortesomiibi raviga seotud mis tahes ≥ 3. raskusastme mittehematoloogiline toksilisus (välja arvatud neuropaatia) või ≥ 3. raskusastme hematoloogiline toksilisus (vt ka lõik 4.4). Annuste kohandamise kohta vt tabel 5 allpool.
Hematoloogilise toksilisuse korral võib vastavalt kohalikule standardpraktikale manustada granulotsüütide kolooniaid stimuleerivaid faktoreid. Kui ravitsüklite manustamist on tulnud korduvalt edasi lükata, tuleb kaaluda granulotsüütide kolooniaid stimuleerivate faktorite profülaktilist kasutamist. Kliinilise sobivuse korral tuleb kaaluda trombotsütopeenia ravi trombotsüütide transfusiooniga.

Tabel 5: Raviaegsed annuste kohandamised eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga patsientidel

Toksilisus	**Annuste muutmine või ravi edasilükkamine**
Hematoloogiline toksilisus	
- ≥ 3. raskusastme neutropeenia palavikuga, 4. raskusastme neutropeenia, mis kestab üle 7 päeva, trombotsüütide hulk < 10 000 rakku/µl	Ravi bortesomiibiga tuleb edasi lükata kuni 2 nädala võrra, kuni patsiendi ANC on ≥ 750 rakku/µl ja trombotsüütide hulk on ≥ 25 000 rakku/µl. - Kui pärast bortesomiibi ärajätmist toksilisus ei taandu eespool defineeritud tasemeni, siis tuleb ravi bortesomiibiga lõpetada. - Kui toksilisus taandub, st patsiendi ANC on ≥ 750 rakku/µl ja trombotsüütide hulk on ≥ 25 000 rakku/µl, võib ravi bortesomiibiga uuesti alustada annustega, mida on vähendatud ühe annusetaseme võrra (annuselt 1,3 mg/m^2 annuseni 1 mg/m^2 või annuselt 1 mg/m^2 annuseni 0,7 mg/m^2).
- Kui bortesomiibi annustamise päeval (välja arvatud iga tsükli 1. päev) on trombotsüütide hulk < 25 000 rakku/µl või ANC < 750 rakku/µl	Ravi bortesomiibiga tuleb edasi lükata
≥ 3. raskusastme mittehematoloogilised toksilised toimed, mis on tõenäoliselt seotud bortesomiibi raviga	Ravi bortesomiibiga tuleb edasi lükata, kuni toksilisuse sümptomid on leevendunud vähemalt 2. raskusastmeni. Siis võib ravi bortesomiibiga uuesti alustada annustega, mida on vähendatud ühe annusetaseme võrra (annuselt 1,3 mg/m^2 annuseni 1 mg/m^2 või annuselt 1 mg/m^2 annuseni 0,7 mg/m^2). Bortesomiibi raviga seotud neuropaatilise valu ja/või perifeerse neuropaatia korral tuleb ravi bortesomiibiga peatada ja/või muuta nagu kirjeldatud tabelis 1.

Lisaks tuleb meeles pidada, et kui bortesomiibi manustatakse kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega, siis tuleb toksilisuse ilmnemisel kaaluda ka nende ravimite annuste vähendamist nagu soovitatud vastavate preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetes.

Patsientide erirühmad

Eakad
Puuduvad andmed, mis tõendaksid annuse muutmise vajadust üle 65-aastastel hulgimüeloomi või mantelrakulise lümfoomiga patsientidel.
Puuduvad uuringud bortesomiibi kasutamise kohta eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga eakatel patsientidel, kellele sobib suurte annustega kemoteraapia koos vereloome tüvirakkude siirdamisega. Seetõttu ei saa anda annustamissoovitusi selles populatsioonis.
Uuringus eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga patsientidel olid 42,9% bortesomiibiga ravi saanud patsientidest vanuses 65…74 eluaastat ja 10,4% vanuses ≥ 75 eluaastat. Mõlemad raviskeemid, nii Br-CAP kui ka R-CHOP olid ≥ 75-aastastele patsientidele halvemini talutavad (vt lõik 4.8).

Maksakahjustus
Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada ja neid tuleb ravida soovitatavate annustega. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel tuleb ravi alustada bortesomiibi vähendatud annusega 0,7 mg/m^2 süste kohta esimese ravitsükli jooksul ning patsiendi taluvuse alusel võib kaaluda järgneva annuse suurendamist 1,0 mg/m^2-ni või annuse täiendavat vähendamist 0,5 mg/m^2-ni (vt tabel 6 ning lõigud 4.4 ja 5.2).

Tabel 6: Bortesomiibi algannuse soovitatav modifitseerimine maksakahjustusega patsientidel

Maksakahjustuse aste*	**Bilirubiini tase**	**SGOT (ASAT) tase**	**Algannuse modifitseerimine**
Kerge	≤ 1,0 x ULN	> ULN	Ei
	> 1,0 x...1,5 x ULN	Iga tase	Ei
Mõõdukas	> 1,5 x...3 x ULN	Iga tase	Esimese ravitsükli ajal vähendada bortesomiibi annust 0,7 mg/m^2-ni. Vastavalt patsiendi taluvusele kaaluda järgmiste tsüklite ajal annuse suurendamist 1,0 mg/m^2-ni või annuse täiendavat vähendamist 0,5 mg/m^2-ni.
Raske	> 3 x ULN	Iga tase	

Lühendid: SGOT=seerumi glutamaat-oksaaläädikhappe transaminaas;
ASAT=aspartaataminotransferaas; ULN=normi ülemine piirväärtus.

* NCI organpuudulikkuse töögrupi klassifikatsiooni alusel liigitatud maksakahjustus (kerge, mõõdukas, raske)

Neerukahjustus
Kerge kuni mõõdukas neerukahjustus (kreatiniini kliirens [CrCL] > 20 ml/min/1,73 m^2) ei mõjuta bortesomiibi farmakokineetikat, mistõttu ei ole neil patsientidel vajalik annust kohandada. On teadmata, kas raske neerukahjustus (CrCL < 20 ml/min/1,73 m^2) patsientidel, kes ei saa dialüüsravi, mõjutab bortesomiibi farmakokineetikat. Kuna dialüüs võib vähendada bortesomiibi sisaldust, tuleb bortesomiibi manustada pärast dialüüsi protseduuri (vt lõik 5.2).

Lapsed
Bortesomiibi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg süstelahuse pulber on saadaval ainult intravenoosseks manustamiseks mõeldud ravimvormina.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg süstelahuse pulber on saadaval intravenoosseks või subkutaanseks manustamiseks mõeldud ravimvormina.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg süstelahuse pulber on saadaval intravenoosseks või subkutaanseks manustamiseks mõeldud ravimvormina.

Bortesomiibi manustamisel ei tohi kasutada teistsuguseid manustamisteid. Intratekaalne manustamine on põhjustanud surmajuhtusid.

Intravenoosne süste
Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg süstelahuse pulber on ainult intravenoosseks manustamiseks. Valmislahus manustatakse 3…5-sekundilise intravenoosse boolussüstena läbi perifeerse või tsentraalse intravenoosse kateetri; sellele järgneb loputus naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Bortesomiibi järjestikuste annuste vahe peab olema vähemalt 72 tundi.

Kui bortesomiibi manustatakse kombinatsioonis teiste ravimitega, siis vaadake juhiseid nende ravimite manustamiseks vastavatest ravimi omaduste kokkuvõtetest.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, boori või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
Äge difuusne infiltratiivne pulmonaalne ja perikardiaalne haigus.

Kui bortesomiibi kasutatakse kombinatsioonis teiste ravimpreparaatidega, vaadake nende ravimite omaduste kokkuvõtetest täiendavaid vastunäidustusi.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kui bortesomiibi kasutatakse kombinatsioonis teiste ravimpreparaatidega, tuleb enne bortesomiibiga ravi alustamist tutvuda nende ravimite omaduste kokkuvõtetega. Kui kasutatakse talidomiidi, on vajalik pöörata erilist tähelepanu raseduse kindlakstegemisele ja sellest hoidumise nõuetele (vt lõik 4.6).

Intratekaalne manustamine
Bortesomiibi tahtmatul intratekaalsel manustamisel on esinenud surmajuhtumeid. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg süstelahuse pulber on ette nähtud ainult intravenoosseks manustamiseks, Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ja 3,5 mg süstelahuse pulber intravenoosseks või subkutaanseks manustamiseks. Bortesomiibi ei tohi manustada intratekaalselt.

Gastrointestinaalne toksilisus
Ravi ajal bortesomiibiga esineb väga sageli gastrointestinaalset toksilisust, sh iiveldust, kõhulahtisust, oksendamist ja kõhukinnisust. Kõhukinnisusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida, kuna aeg-ajalt on kirjeldatud iileuse teket (vt lõik 4.8).

Hematoloogiline toksilisus
Ravi bortesomiibiga põhjustab väga sageli hematoloogilist toksilisust (trombotsütopeenia, neutropeenia ja aneemia). Uuringutes retsidiveerunud hulgimüeloomiga, bortesomiibiga ravi saanud patsientidel ja eelnevalt ravimata MRL-ga, bortesomiibi ja rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ning prednisooni kombinatsiooniga (Br-CAP) ravitud patsientidel oli üheks kõige sagedasemaks hematoloogiliseks toksilisuseks mööduv trombotsütopeenia. Trombotsüütide hulk oli madalaim iga bortesomiibi ravitsükli 11. päeval ja tüüpiliselt taastus ravieelsele tasemele järgmise tsükli alguseks. Kumulatiivse trombotsütopeenia juhte ei esinenud. Keskmine trombotsüütide hulga mõõdetud alampiir oli ligikaudu 40% trombotsüütide arvust enne ravi alustamist hulgimüeloomi monoteraapia uuringutes ja 50% MRL uuringus. Kaugelearenenud müeloomiga patsientidel oli trombotsütopeenia raskusaste seotud ravieelse trombotsüütide arvuga: 90%-l 21-st patsiendist, kelle ravieelne trombotsüütide arv oli < 75 000/µl, oli trombotsüütide arv uuringu ajal ≤ 25 000/µl, sealhulgas 14% patsientidel oli trombotsüütide arv < 10 000/µl. Samas oli neil patsientidel, kelle ravieelne trombotsüütide arv oli > 75 000/µl, ainult 14%-l 309-st patsiendist uuringu kestel trombotsüütide arv ≤ 25 000/µl.

MRL patsientidel (uuring LYM-3002) esines ≥ 3. raskusastme trombotsütopeeniat suurema sagedusega (56,7% *versus* 5,8%) bortesomiibi ravirühmas (Br-CAP) võrreldes mitte-bortesomiibi ravirühmaga (rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, vinkristiin ja prednisoon [R-CHOP]). Mõlemas ravirühmas oli üldine esinemissagedus samasugune iga raskusastme veritsuste puhul (6,3% Br-CAP rühmas ja 5,0% R-CHOP rühmas) ja ka 3. või suurema raskusastme veritsuste puhul (Br-CAP: 4 patsienti [1,7%]; R-CHOP: 3patsienti [1,2%]). Trombotsüütide transfusiooni sai Br-CAP rühmas 22,5% patsientidest, võrreldes 2,9%-ga R-CHOP rühmas.

Seoses bortesomiibi raviga on teatatud seedetrakti ja intratserebraalsetest veritsustest. Seepärast tuleb enne iga bortesomiibi annust määrata trombotsüütide hulk. Kui trombotsüütide hulk on < 25 000/µl või, juhul kui kombineeritud ravi korral melfalaani ja prednisooniga on trombotsüütide hulk ≤ 30 000/µl, tuleb ravi bortesomiibiga katkestada (vt lõik 4.2). Ravist saadavat potentsiaalset kasu tuleb hoolikalt kaaluda, võrreldes seda võimalike ohtudega, eriti mõõduka või tõsise trombotsütopeenia ja verejooksuriski korral.

Ravi ajal bortesomiibiga tuleb teha regulaarselt täisvereanalüüse koos valgeverevalemiga, sh trombotsüütide arvu määramine. Kliinilise vajaduse korral tuleb kaaluda trombotsüütide transfusiooni (vt lõik 4.2).

MRL patsientidel täheldati mööduvat neutropeeniat, mis tsüklite vahelisel ajal taandus ning neil ei esinenud kumulatiivset neutropeeniat. Neutrofiilide hulk oli väikseim iga bortesomiibi ravitsükli 11. päeval ja tüüpiliselt taastus algtasemeni järgmiseks ravitsükliks. Uuringus LYM-3002 said toetusravi kolooniat stimuleeriva faktoriga (CSF) 78% patsientidest Br-CAP harus ja 61% patsientidest R-CHOP harus. Kuna neutropeenilistel patsientidel on suurem infektsioonide risk, siis tuleb neid jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ja kõrvalekallete tekkimisel kohe ravida. Hematoloogilise toksilisuse korral võib vastavalt kohalikule standardpraktikale manustada granulotsüütide kolooniaid stimuleerivaid faktoreid. Kui ravitsüklite manustamist on tulnud korduvalt edasi lükata, tuleb kaaluda granulotsüütide kolooniaid stimuleerivate faktorite profülaktilist kasutamist (vt lõik 4.2).

Herpes zoster viiruse reaktiveerumine
Bortesomiibiga ravi saavatel patsientidel on soovitatav kasutada viirusevastast profülaktikat.
III faasi uuringus eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientidel oli *herpes zoster*'i reaktiveerumise üldine esinemissagedus suurem bortesomiib+melfalaan+prednisoon ravi saanud patsientide seas võrreldes melfalaan+prednisoon ravi saanutega (vastavalt 14% *versus* 4%).
MRL patsientidel (uuring LYM-3002) oli *herpes zoster* infektsiooni esinemissagedus Br-CAP harus 6,7% ja R-CHOP harus 1,2% (vt lõik 4.8).

B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktiveerumine ja infektsioon
Bortesomiibi kasutamisel koos rituksimabiga tuleb HBV infektsiooni riskiga patsientidel enne ravi alustamist alati teha HBV sõeluuring. B-hepatiidi kandjaid ja anamneesis B-hepatiidi diagnoosiga patsiente tuleb hoolikalt jälgida aktiivse HBV infektsiooni kliiniliste ja laboratoorsete nähtude suhtes nii ravi ajal kui ka pärast ravi bortesomiibi ja rituksimabi kombinatsiooniga. Kaaluda tuleb viirusevastast profülaktikat. Rohkem infot vt rituksimabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)
Bortesomiibiga ravi saanud patsientidel on väga harvadel juhtudel teatatud ebaselge kausaalse seosega John Cunningham'i (JC) viirusinfektsioonist, mis põhjustas PML ja surma. Patsiendid, kellel diagnoositi PML, olid eelnevalt või samaaegselt saanud immunosupressiivset ravi. Enamik PML juhtudest diagnoositi 12 kuu jooksul pärast bortesomiibi esimese annuse manustamist. Patsiente tuleb regulaarselt kontrollida mistahes uute või süvenenud neuroloogiliste sümptomite ja nähtude suhtes, mis võivad viidata PML-le, arvestades selle võimalusega KNS probleemide diferentsiaaldiagnostikas. Kui kahtlustatakse PML diagnoosi, tuleb patsient suunata PML-le spetsialiseerunud eriarsti juurde ning alustada asjakohaste PML diagnostikavõtete rakendamist. PML diagnoosi kinnitumisel tuleb ravi bortesomiibiga lõpetada.

Perifeerne neuropaatia
Ravi bortesomiibiga põhjustab väga sageli perifeerset neuropaatiat, mis on peamiselt sensoorset tüüpi. Siiski on teateid ka raske motoorse neuropaatia kohta, mis on esinenud nii koos sensoorse perifeerse neuropaatiaga kui ka eraldi. Perifeerse neuropaatia sagedus suureneb ravi algul ning kõige sagedamini on seda esinenud 5. tsükli ajal.

Patsiente on soovitatav neuropaatia nähtude, nagu põletustunde, hüper- või hüpesteesia, paresteesia, ebamugavustunde, neuropaatilise valu või nõrkuse suhtes hoolikalt jälgida.

Uute neuropaatia nähtude ilmnemisel või olemasolevate süvenemisel tuleb antud seisundit neuroloogilisest aspektist hinnata ning vajadusel muuta annust või manustamisskeemi (vt lõik 4.2). Neuropaatia leevendamiseks rakendati toetavat ravi ja teisi ravimeetmeid.

Patsientide puhul, kes saavad bortesomiibi kombinatsioonis ravimitega, mis võivad põhjustada neuropaatiat (nt talidomiid), tuleb kaaluda varajast ja regulaarset jälgimist ravist tingitud neuropaatiliste sümptomite suhtes koos neuroloogilise seisundi hindamisega ning vastavalt tulemustele kaaluda annuse vähendamist või ravi katkestamist.

Lisaks perifeersele neuropaatiale võib esineda ka autonoomne neuropaatia, millest tingitud kõrvaltoimeteks on posturaalne hüpotensioon ja raskekujuline kõhukinnisus koos iileusega. Teave autonoomse neuropaatia tekkest ja selle seotusest loetletud kõrvaltoimetega on piiratud.

Krambihood
Krambihoogude teket on aeg-ajalt kirjeldatud patsientidel, kel eelnevalt ei ole esinenud krambihooge ega epilepsiat. Ravi ajal tuleb ettevaatusega suhtuda patsientidesse, kel esinevad riskifaktorid krambihoogude tekkeks.

Hüpotensioon
Ravi ajal bortesomiibiga on sageli täheldatud ortostaatilist/posturaalset hüpotensiooni. Enamus kõrvaltoimetest on olnud kerge kuni keskmise raskusega ning esinenud kogu ravikuuri ajal. Patsientidel, kellel intravenoosselt süstitava bortesomiibi ravi ajal ilmnes ortostaatiline hüpotensioon, polnud seda enne ravi bortesomiibiga kirjeldatud. Enamus patsientidest vajas ortostaatilise hüpotensiooni ravi. Vähestel ortostaatilise hüpotensiooniga patsientidest esines minestamist. Ortostaatilise/posturaalse hüpotensiooni teke ei olnud akuutselt seotud bortesomiibi boolussüstega. Selle kõrvaltoime tekkemehhanism ei ole teada, kuigi see võib osaliselt olla seotud autonoomse neuropaatiaga. Autonoomne neuropaatia võib olla seotud bortesomiibiga või võib bortesomiib süvendada juba kaasuvana esinevat häiret nagu diabeetiline või amüloidne neuropaatia. Ravi ajal tuleb ettevaatusega suhtuda patsientidesse, kelle anamneesis esineb minestamisi teadaolevalt vererõhku langetavate ravimite kasutamisel või kes on dehüdreeritud kõhulahtisuse või oksendamise tõttu. Ortostaatilise/posturaalse hüpotensiooni ravi seisneb muuhulgas antihüpertensiivsete ravimite annuse kohandamises, patsiendi rehüdreerimises või mineralokortikosteroidide ja/või sümpatomimeetikumide manustamises. Patsiente tuleb nõustada meditsiinilist abi otsima, kui neil tekib uimasus, joobnud tunne või minestushoog.

Pöörduv posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom (PRES)
Bortesomiibi saavatel patsientidel on teatatud PRES-i (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*) juhtudest. PRES on harvaesinev pöörduv kiirelt välja kujunev neuroloogiline seisund, mille puhul võivad esineda krambid, hüpertensioon, peavalu, letargia, segasus, pimedus ja teised nägemis- ja neuroloogilised häired. Diagnoosi kinnitamiseks kasutatakse aju skaneeringut, eelistatult magnetresonantstomograafiat (MRT). Patsientidel, kellel tekib PRES, tuleb ravi bortesomiibiga lõpetada.

Südamepuudulikkus
Ravi ajal bortesomiibiga on kirjeldatud südame ägeda paispuudulikkuse teket või süvenemist ja/või vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni vähenemist. Vedelikupeetus võib olla soodustav tegur südamepuudulikkuse sümptomite tekkel. Patsiente, kes põevad mõnd südamehaigust või kellel esinevad südamehaiguse riskifaktorid, tuleb hoolikalt jälgida.

Muutused elektrokardiogrammil
Kliinilistes uuringutes on esinenud üksikjuhtudel QT-intervalli pikenemist, kuid põhjuslikku seost pole kindlaks tehtud.

Kopsufunktsiooni häired
Bortesomiibi tarvitavatel patsientidel on harva esinenud teadmata etioloogiaga ägeda difuusse infiltratiivse kopsuhaiguse juhtumeid nagu pneumoniit, interstitsiaalne pneumoonia, kopsu infiltratsioon ja ägeda respiratoorse distressi sündroom (ARDS) (vt lõik 4.8). Mõned neist juhtudest on lõppenud surmaga. Enne ravi alustamist on soovitatav teha rindkere röntgenpilt, et saada lähteandmed võimalike ravijärgsete kopsumuutuste hindamiseks.

Uute pulmonaalsete sümptomite (sh köha ja düspnoe) tekkimisel või olemasolevate sümptomite süvenemisel tuleb koheselt hinnata sümptomaatikat ja rakendada sobiv ravi. Enne ravi jätkamist bortesomiibiga tuleb hinnata kasu/riski suhet.

Kliinilises uuringus manustati kahele (kahest) ägenenud akuutse müelogeense leukeemiaga patsiendile üle 24 tunni jooksul püsiinfusioonina suures annuses tsütarabiini (2 g/m^2 ööpäevas) koos

daunorubitsiini ja bortesomiibiga ning need patsiendid surid ARDS-i tõttu ravi varajases staadiumis. Uuring lõpetati. Seega ei ole taoline spetsiifiline režiim soovitatav, kus samaaegselt manustatakse enam kui 24 tunni jooksul suures annuses püsiinfusioonina tsütarabiini (2 g/m^2 ööpäevas).

Neerukahjustus
Hulgimüeloomi korral on renaalsed tüsistused sagedased. Neerukahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksakahjustus
Bortesomiib metaboliseerub maksaensüümide vahendusel. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel on ekspositsioon bortesomiibile suurenenud; neid patsiente tuleb ravida bortesomiibi vähendatud annustega ning jälgida hoolikalt toksiliste toimete suhtes (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksafunktsiooni häired
Harva on teatatud maksapuudulikkuse juhtudest patsientidel, kes saavad bortesomiibi ja samaaegselt manustatavaid ravimeid ja kelle üldseisund on raske. Lisaks on kirjeldatud järgmisi maksufunktsiooni häireid: maksaensüümide aktiivsuse tõus, hüperbilirubineemia ja hepatiit. Need reaktsioonid võivad taanduda bortesomiibravi katkestamisel (vt lõik 4.8).

Tuumori lüüsi sündroom
Kuna bortesomiib on tsütotoksiline ravim ja võib kiirelt hävitada pahaloomulisi plasmarakke ja MRL rakke, on võimalik tuumori lüüsi sündroomiga seotud tüsistuste teke. Tuumori lüüsi sündroomi risk on suurem patsientidel, kel enne ravi esineb kaugelearenenud kasvajaline protsess. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning rakendada vastavaid ettevaatusabinõusid.

Samaaegselt manustatavad ravimid
Hoolikalt on vaja jälgida patsiente, kellele samaaegselt bortesomiibiga manustatakse tugevatoimelisi CYP3A4 inhibiitoreid. Ettevaatlik tuleb olla bortesomiibi kombineerimisel CYP3A4 või CYP2C19 substraatidega (vt lõik 4.5).

Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt suukaudseid hüpoglükeemilisi ravimeid, on vaja kontrollida, et maksafunktsioon oleks normis ja nende ravimisel on vajalik ettevaatus (vt lõik 4.5).

Potentsiaalsed immuunkompleksidega seotud reaktsioonid
Aeg-ajalt on teatatud potentsiaalselt immuunkompleksidega seotud reaktsioone, nagu seerumtõve sarnane reaktsioon, lööbega polüartriit ja proliferatiivne glomerulonefriit. Tõsise reaktsiooni ilmnemisel tuleb ravi bortesomiibiga lõpetada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro uuringud on näidanud, et bortesomiib on tsütokroom P450 (CYP) isoensüümide 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4 nõrk inhibiitor. Kuna ravim metaboliseerub CYP2D6 vahendusel vaid vähesel määral (7%), siis CYP2D6 ensüümi madala aktiivsuse korral (nn aeglastel metaboliseerijatel) ei suurene bortesomiibi sisaldus organismis.
Ravimite vastastikuse koostoime uuring, mis hindas tugevatoimelise CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli toimet bortesomiibi farmakokineetikale (intravenoosselt süstitav), näitas bortesomiibi AUC keskmist suurenemist 35% ($CI_{90\%}$ [1,032…1,772]) ja põhines 12 patsiendi andmetel. Seetõttu peab patsiente hoolikalt jälgima, kui bortesomiibi manustatakse koos tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitoritega (nt ketokonasool, ritonaviir).

Ravimite vastastikuse koostoime uuringus, mis hindas tugevatoimelise CYP2C19 inhibiitori omeprasooli toimet bortesomiibi farmakokineetikale (intravenoosselt süstitav), ei täheldatud olulist toimet bortesomiibi farmakokineetikale, uuring põhines 17 patsiendi andmetel.

Ravimite vastastikuse koostoime uuringus, milles hinnati rifampitsiini, tugeva CYP3A4 indutseerija toimet bortesomiibi farmakokineetikale (intravenoosselt süstitav), näidati 6 patsiendi andmetel bortesomiibi AUC keskmist vähenemist 45%. Seetõttu ei ole soovitatav kasutada bortesomiibi koos

tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal ja naistepunaürt), sest ravimi toime võib väheneda.

Samas vastastikuse koostoime uuringus, milles hinnati ka deksametasooni toimet (nõrgem CYP3A4 indutseerija) bortesomiibi farmakokineetikale (intravenoosselt süstitav), ei esinenud 7 patsiendilt saadud andmete alusel olulist toimet bortesomiibi farmakokineetikale.

Ravimite vastastikuse koostoime uuring, mis põhines 21 patsiendi andmetel ja hindas melfalaani-prednisooni toimet bortesomiibi farmakokineetikale (intravenoosselt süstitav), näitas bortesomiibi keskmise AUC suurenemist 17% võrra. Seda ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Kliinilistes uuringutes on diabeeti põdevatel patsientidel, kes kasutavad suukaudseid hüpoglükeemilisi ravimeid, aeg-ajalt ja sageli kirjeldatud hüpo- ja hüperglükeemia teket. Patsientidel, kes kasutavad suukaudseid hüpoglükeemilisi ravimeid, võib ravi ajal bortesomiibiga olla vajalik hoolikas veresuhkru taseme jälgimine ning diabeediravimite annuste kohaldamine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel
Bortesomiibi võimaliku genotoksilisuse tõttu (vt lõik 5.3) peavad fertiilses eas naised kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit ja vältima rasestumist ravi ajal bortesomiibiga ja 8 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Meespatsiendid peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit ja neil on soovitatav mitte eostada last bortesomiibi saamise ajal ja 5 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist (vt lõik 5.3).

Rasedus
Kliinilised andmed bortesomiibi kasutamisest raseduse ajal puuduvad. Bortesomiibi teratogeenne potentsiaal ei ole täielikult teada.

Mittekliinilistes uuringutes rottide ja küülikutega ei põhjustanud bortesomiib maksimaalsetes emasloomale talutavates annustes loote arenguhäireid. Loomkatseid bortesomiibi toime kohta sünnitusele ja postnataalsele arengule läbi ei viidud (vt lõik 5.3). Bortesomiibi tohib raseduse ajal kasutada vaid juhul, kui naise kliiniline seisund nõuab ravi bortesomiibiga.
Kui bortesomiibi manustatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub ravi ajal, on teda vajalik teavitada võimalikest riskidest lootele.

Talidomiid on teadaolevalt inimesele teratogeenne toimeaine, mis põhjustab raskeid eluohtlikke sünnidefekte. Talidomiid on vastunäidustatud raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, v.a juhul kui talidomiidi rasedusest hoidumise programmi kõik tingimused on täidetud. Patsiendid, kes saavad bortesomiibi kombinatsioonis talidomiidiga, peavad kinni pidama talidomiidi rasedusest hoidumise programmist. Täiendavat teavet vt talidomiidi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Imetamine
Ei ole teada, kas bortesomiib eritub rinnapiima. Kuna ravim võib rinnaga toidetavale imikule tõsiseid kõrvaltoimeid põhjustada, tuleb ravi ajal bortesomiibiga rinnaga toitmine lõpetada.

Fertiilsus
Bortesomiibiga ei ole fertiilsuse uuringuid läbi viidud (vt lõik 5.3). Bortesomiibi võimaliku genotoksilisuse tõttu (vt lõik 5.3) peavad meespatsiendid enne ravi alustamist paluma konsultatsiooni sperma konserveerimise suhtes ja fertiilses eas naised peavad paluma konsultatsiooni munarakkude krüokonserveerimise suhtes.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bortesomiib võib mõjutada mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Bortesomiib võib väga sageli põhjustada väsimust, sageli pearinglust, aeg-ajalt sünkoopi, sageli ortostaatilist/posturaalset hüpotensiooni ja nägemise ähmaseks muutumist. Seetõttu tuleb patsientidel

olla ettevaatlik masinate käsitsemisel või autojuhtimisel ning selliste sümptomite esinemisel ei ole neil soovitav juhtida autot ega käsitseda masinaid (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte
Ravi ajal bortesomiibiga on aeg-ajalt teatatud tõsistest kõrvaltoimetest, mille hulka kuuluvad südamepuudulikkus, tuumorilahustussündroom, pulmonaalne hüpertensioon, pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom, äge difuusne infiltratiivne kopsuhaigus ja harvadel juhtudel autonoomne neuropaatia.
Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks ravi ajal bortesomiibiga on iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, oksendamine, väsimus, püreksia, trombotsütopeenia, aneemia, neutropeenia, perifeerne neuropaatia (sh sensoorne), peavalu, paresteesia, vähenenud söögiisu, düspnoe, lööve, *herpes zoster* ja müalgia.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis
Hulgimüeloom
Tabelis 7 on esitatud kõrvaltoimed, millel oli uuringu läbiviijate hinnangul vähemalt võimalik või tõenäoline põhjuslik seos bortesomiibi kasutamisega. Kõrvaltoimed on saadud 5476 patsiendi koondandmetest, kellest 3996 patsienti said raviks bortesomiibi annuses 1,3 mg/m^2 ja toodud tabelis 7. Kokku manustati bortesomiibi hulgimüeloomi raviks 3974 patsiendile.

Järgnevalt on toodud kõrvaltoimed organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järjekorras. Esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Tabeli 7 loomisel lähtuti MedDRA versioonist 14.1.
Lisatud on ka turuletulekujärgsed kõrvaltoimed, mida kliinilistes uuringutes ei esinenud.

Tabel 7: Kõrvaltoimed, mis esinesid kliinilistes uuringutes bortesomiibiga ravi saanud hulgimüeloomiga patsientidel, ning kõik turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed, sõltumata näidustusest[#]

Organsüsteemi klass	**Esinemissagedus**	**Kõrvaltoime**
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	*Herpes zoster* (sh dissemineeritud & silma), kopsupõletik*, *Herpes simplex**, seeninfektsioon*
	Aeg-ajalt	Infektsioon*, bakteriaalsed infektsioonid*, viirusinfektsioonid*, sepsis (sh septiline šokk)*, bronhopneumoonia, herpesviirusinfektsioon*, herpesmeningoentsefaliit[#], baktereemia (sh stafülokokk), odraiva, gripp, tselluliit, instrumendiga seotud infektsioon, nahainfektsioon*, kõrvainfektsioon*, stafülokokkinfektsioon, hambainfektsioon*
	Harv	Meningiit (sh bakteriaalne), Epstein-Barri viirusinfektsioon, genitaalherpes, tonsilliit, mastoidiit, viirusjärgse kurnatuse sündroom
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Harv	Pahaloomuline kasvaja, plasmotsütaarne leukeemia, neerurakuline kartsinoom, tuumor, fungoidne mükoos, healoomuline kasvaja*
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Trombotsütopeenia*, neutropeenia*, aneemia*
	Sage	Leukopeenia*, lümfopeenia*
	Aeg-ajalt	Pantsütopeenia*, febriilne neutropeenia, koagulopaatia*, leukotsütoos*, lümfadenopaatia, hemolüütiline aneemia[#]
	Harv	Dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon, trombotsütoos*, hüperviskoossuse sündroom, MK

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
		trombotsüütide häire, trombootiline mikroangiopaatia (sh trombotsütopeeniline purpur)[#], MK verehäire, hemorraagiline diatees, lümfotsütaarne infiltratsioon
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Angioödeem[#], ülitundlikkus*
	Harv	Anafülaktiline šokk, amüloidoos, III tüüpi immuunkompleksi poolt vahendatud reaktsioon
Endokriinsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Cushingi sündroom*, hüpertüreoidism*, antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom
	Harv	Hüpotüreoidism
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Söögiisu vähenemine
	Sage	Dehüdratsioon, hüpokaleemia*, hüponatreemia*, vere glükoosisisalduse kõrvalekalded*, hüpokaltseemia*, ensüümide kõrvalekalded*
	Aeg-ajalt	Tuumori lüüsi sündroom, kasvupeetus*, hüpomagneseemia*, hüpofosfateemia*, hüperkaleemia*, hüperkaltseemia*, hüpernatreemia*, kusihappe sisalduse kõrvalekalded*, suhkurtõbi*, vedelikupeetus
	Harv	Hüpermagneseemia*, atsidoos, elektrolüütide tasakaalu häired*, tursed, hüpokloreemia*, hüpovoleemia, hüperkloreemia*, hüperfosfateemia*, metaboolne häire, B-vitamiini kompleksi puudus, B_{12}-vitamiini puudus, podagra, söögiisu suurenemine, alkoholitalumatus
Psühhiaatrilised häired	Sage	Meeleolu häired ja kõrvalekalded*, ärevushäire*, unehäired ja kõrvalekalded*
	Aeg-ajalt	Vaimne häire*, hallutsinatsioonid*, psühhootiline häire*, segasus*, rahutus
	Harv	Suitsiidimõtted*, kohandumishäire, deliirium, libiido vähenemine
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Neuropaatiad*, perifeerne sensoorne neuropaatia, düsesteesia*, neuralgia*
	Sage	Motoorne neuropaatia, teadvuskadu (sh minestus), pearinglus*, düsgeusia*, letargia, peavalu*
	Aeg-ajalt	Treemor, perifeerne sensorimotoorne neuropaatia, düskineesia*, tserebellaarsed koordinatsiooni- ja tasakaaluhäired*, mälukaotus (v.a dementsus)*, entsefalopaatia*, posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom#, neurotoksilisus, krambivalmidus*, postherpeetiline neuralgia, kõnehäire*, rahutute jalgade sündroom, migreen, ishias, tähelepanuhäire, ebanormaalsed refleksid*, parosmia
	Harv	Ajuverejooks*, intrakraniaalne hemorraagia (sh subarahnoidaalne)*, ajuturse, transitoorse isheemia hoog, kooma, autonoomse närvisüsteemi tasakaalu häire, autonoomne neuropaatia, kraniaalnärvi halvatus*, paralüüs*, parees*, presünkoop, ajutüve sündroom, tserebrovaskulaarne häire, närvijuure kahjustus, psühhomotoorne hüperaktiivsus, seljaaju kompressioon, MK kognitiivne häire, motoorse funktsiooni häire, MK närvisüsteemi häire, radikuliit, süljevool, hüpotoonia, Guillain-Barré sündroom[#], demüeliniseeriv polüneuropaatia[#]
Silma kahjustused	Sage	Silma turse*, nägemishäired*, konjunktiviit*
	Aeg-ajalt	Silmaverejooks*, silmalau infektsioon*, rahetera[#], blefariit[#], silmapõletik*, diploopia, kuivsilmsus*,

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
		silmaärritus*, silmavalu, suurenenud pisaravool, eritis silmast
	Harv	Sarvkesta kahjustus*, eksoftalmia, retiniit, skotoomid, MK silmakahjustus (sh silmalau), omandatud dakrüoadeniit, fotofoobia, fotopsia, optiline neuropaatia[#], nägemiskahjustus erinevas astmes (kuni pimeduseni)*
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Peapööritus*
	Aeg-ajalt	Düsakuusia (sh tinnitus)*, kuulmislangus (kuni kurtuseni, k.a.), ebamugavustunne kõrvas*
	Harv	Kõrva verejooks, vestibulaarne neuroniit, MK kõrva kahjustus
Südame häired	Aeg-ajalt	Südame tamponaad[#], kardiopulmonaarne seiskus*, südame fibrillatsioon (sh atriaalne), südamepuudulikkus (sh vasaku ja parema vatsakese puudulikkus)*, arütmia*, tahhükardia*, palpitatsioonid, stenokardia, perikardiit (sh perikardi efusioon)*, kardiomüopaatia*, ventrikulaarne funktsioonihäire*, bradükardia
	Harv	Kodade laperdus, müokardiinfarkt*, atrioventrikulaarne blokaad*, kardiovaskulaarne häire (nt kardiogeenne šokk), *torsade de pointes*, ebastabiilne stenokardia, südameklapirikked*, pärgarterite puudulikkus, siinusseiskus
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpotensioon*, ortostaatiline hüpotensioon, hüpertensioon*
	Aeg-ajalt	Tserebrovaskulaarne tüsistus[#], süvaveenitromboos*, hemorraagia*, tromboflebiit (sh pindmine), vereringe kollaps (sh hüpovoleemiline šokk), flebiit, õhetus*, hematoom (sh perirenaalne)*, perifeersed vereringehäired*, vaskuliit, hüpereemia (sh silmades)*
	Harv	Perifeerne emboolia, lümfödeem, kahvatus, erütromelalgia, vasodilatatsioon, veeni värvuse muutus, venoosne puudulikkus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Düspnoe*, ninaverejooks, ülemiste/alumiste hingamisteede infektsioon*, köha*
	Aeg-ajalt	Kopsuemboolia, pleuraefusioon, kopsuturse (sh akuutne), kopsu alveolaarne hemorraagia[#], bronhospasm, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus*, hüpokseemia*, hingamisteede kongestsioon*, hüpoksia, pleuriit*, luksumine, nohu, düsfoonia, vilisev hingamine
	Harv	Hingamispuudulikkus, äge respiratoorse distressi sündroom, apnoe, pneumotooraks, atelektaas, pulmonaarne hüpertensioon, hemoptüüs, hüperventilatsioon, ortopnoe, pneumoniit, respiratoorne alkaloos, tahhüpnoe, kopsufibroos, bronhiaalsed häired*, hüpokapnia*, interstitsiaalne kopsuhaigus, kopsuinfiltraat, pigistus kurgus, kurgu kuivus, suurenenud sekretsioon ülemistes hingamisteedes, kurguärritus, ülemiste hingamisteede köhasündroom
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus- ja oksendamissümptomid*, kõhulahtisus*, kõhukinnisus
	Sage	Seedetrakti verejooks (sh limaskesta)*, düspepsia, stomatiit*, kõhupuhitus, suu- ja neeluvalu*, kõhuvalu

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
		(sh seedetrakti ja põrna valu)*, suu kahjustus*, meteorism
	Aeg-ajalt	Pankreatiit (sh krooniline)*, veriokse, huulte turse*, seedetrakti obstruktsioon (sh peensoole obstruktsioon, iileus)*, ebamugavustunne kõhus, suuhaavandid*, enteriit*, gastriit*, igemete veritsus, gastroösofageaalne reflukshaigus*, koliit (sh *clostridium difficile* koliit)*, isheemiline koliit[#], seedetrakti põletik*, düsfaagia, ärritunud soole sündroom, MK seedetrakti häire, katt keelel, seedetrakti motiilsuse häire*, süljenäärme kahjustus*
	Harv	Äge pankreatiit, peritoniit*, keeleturse*, astsiit, ösofagiit, keiliit, roojapidamatus, anaalsfinkteri atoonia, fekaloom*, seedetrakti haavandumine ja perforatsioon*, igemete hüpertroofia, megakoolon, eritis pärasoolest, villide teke suus ja neelus*, huulte valu, periodontiit, anaalfissuur, sooletegevuse muutus, proktalgia, ebanormaalne väljaheide
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Maksaensüümide kõrvalekalded*
	Aeg-ajalt	Maksatoksilisus (sh maksakahjustus), hepatiit*, kolestaas
	Harv	Maksapuudulikkus, hepatomegaalia, Budd-Chiari sündroom, tsütomegaloviirus-hepatiit, maksaverejooks, kolelitiaas
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve*, kihelus*, erüteem, kuiv nahk
	Aeg-ajalt	Multiformne erüteem, urtikaaria, akuutne febriilne neutrofiilne dermatoos, toksiline nahalööve, toksiline epidermise nekrolüüs[#], Stevensi-Johnsoni sündroom[#], dermatiit*, juuste kahjustused*, petehhiad, ekhümoos, nahakahjustus, purpur, naha mass*, psoriaas, hüperhidroos, öine higistamine, lamatishaavand[#], akne*, villid*, pigmentatsioonihäire*
	Harv	Nahareaktsioon, Jessner'i lümfotsütaarne infiltratsioon, palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom, subkutaanne hemorraagia, retikulaarne varikoos, naha induratsioon, paapulid, valgustundlikkusreaktsioon, seborröa, külm higi, MK nahakahjustus, erütroos, nahahaavand, küünte kahjustused
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihas-skeleti valu*
	Sage	Lihasspasmid*, valu jäsemetes, lihasnõrkus
	Aeg-ajalt	Lihastõmblused, liigeste turse, artriit*, liigeste jäikus, müopaatiad*, raskustunne
	Harv	Rabdomüolüüs, temporomandibulaarse liigese sündroom, fistul, liigese efusioon, valu lõualuus, luukahjustus, lihasskeleti ja sidekoe infektsioonid ja põletikud*, sünoviaalne tsüst
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Neerukahjustus*
	Aeg-ajalt	Äge neerupuudulikkus, krooniline neerupuudulikkus*, kuseteede infektsioon*, kuseteede nähud ja sümptomid*, hematuuria*, uriinipeetus, mikturitsiooni häire*, proteinuuria, azoteemia, oliguuria*, pollakisuuria
	Harv	Kusepõie ärritus
Reproduktiivse süsteemi ja	Aeg-ajalt	Tupeverejooks, genitaalide valu*, erektsioonihäire
	Harv	Testikulaarne häire*, prostatiit, rinnanäärme häire

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
rinnanäärme häired		naistel, epididümaalpiirkonna hellus, epididümiit, vaagnapiirkonna valu, haavandid vulval
Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired	Harv	Aplaasia, kaasasündinud väärareng, ihtüoos
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Püreksia*, väsimus, asteenia
	Sage	Ödeem (sh perifeerne), külmavärinad, valu*, halb enesetunne*
	Aeg-ajalt	Üldise füüsilise tervise halvenemine*, näo turse*, süstekoha reaktsioon*, limaskesta kahjustus*, valu rinnus, kõnnaku häire, külmatunne, ekstravasatsioon*, kanüüliga seotud tüsistused*, janutunde muutused*, ebamugavustunne rinnus, kehatemperatuuri muutuste tunnetamine*, süstekoha valu*
	Harv	Surm (sh äkksurm), hulgiorganpuudulikkus, süstekoha verejooks*, song (sh *hernia hiatus*)*, aeglustunud paranemine*, põletik, flebiit süstekohal*, hellus, haavand, ärrituvus, südamega mitte seotud valu rinnus, kanüülikoha valu, võõrkehatunne
Uuringud	Sage	Kehakaalu vähenemine
	Aeg-ajalt	Hüperbilirubineemia*, kõrvalekalded proteinogrammis*, kehakaalu suurenemine, kõrvalekalded vereanalüüsides*, C-reaktiivse valgu tõus
	Harv	Kõrvalekalded vere gaaside sisalduses*, kõrvalekalded elektrokardiogrammil (sh QT intervalli pikenemine)*, INR kõrvalekalded*, mao pH langus, trombotsüütide agregatsiooni aktiveerumine, troponiin I taseme tõus, viiruse tuvastamine ja seroloogia*, kõrvalekalded uriinianalüüsis*
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Aeg-ajalt	Kukkumine, põrutus
	Harv	Transfusiooni reaktsioon, luumurrud*, külmavärinad*, näo vigastus, liigesevigastus*, põletused, latseratsioonid, protseduurivalu, kiirituskahjustused*
Kirurgilised ja meditsiinilised protseduurid	Harv	Makrofaagide aktiveerumine

MK = mujal klassifitseerimata

* Tähistab termineid, mis hõlmavad rohkem kui ühte MedDRA eelisterminit

[#] Turuletulekujärgsed teated, sõltumata näidustusest

Mantelrakuline lümfoom (MRL)

Bortesomiibi ohutusprofiil 240-l MRL patsiendil, kes said ravi bortesomiibiga annuses 1,3 mg/m^2 ja rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ning prednisooni kombinatsiooniga (Br-CAP) ja 242-l patsiendil, kes said ravi rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini, vinkristiini ja prednisooniga [RCHOP], oli suhteliselt samasugune hulgimüeloomiga patsientidel täheldatuga, mõnede erinevustega, mida järgnevalt käsitleme. Seoses kombinatsioonraviga (Br-CAP) tuvastati täiendavaid kõrvaltoimeid, milleks olid B-hepatiidi infektsioon (< 1%) ja müokardi isheemia (1,3%). Nende kõrvaltoimete esinemissagedused olid mõlemas ravirühmas sarnased, mis näitab, et nende põhjuseks ei ole ainult bortesomiib. Märgatavad erinevused MRL patsiendipopulatsioonis võrreldes hulgimüeloomiga patsientide uuringutega olid järgmised: hematoloogiliste kõrvaltoimete (neutropeenia, trombotsütopeenia, leukopeenia, aneemia, lümfopeenia), perifeerse sensoorse neuropaatia, hüpertensiooni, püreksia, pneumoonia, stomatiidi ja juuste/kehakarvade kahjustuste ≥ 5 võrra suurem esinemissagedus.

Allpool on tabelis 8 loetletud uuringus identifitseeritud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus Br-CAP harus oli ≥ 1%, sarnane või suurem ja millel oli vähemalt võimalik või ilmne põhjuslik seos Br-CAP komponentidega. Lisatud on ka need kõrvaltoimed, mis tuvastati Br-CAP harus ja millel uurija

hinnangul oli vähemalt võimalik või ilmne põhjuslik seos bortesomiibiga, tuginedes hulgimüeloomi uuringute varasematele andmetele.

Alljärgnevalt on loetletud kõrvaltoimed vastavalt organsüsteemi klassile ja esinemissagedusele. Esinemissagedused on määratletud kui: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras. Tabeli 8 koostamisel võeti aluseks MedDRA versioon 16.

Tabel 8: Kõrvaltoimed mantelrakulise lümfoomiga patsientidel, kes said Br-CAP ravi kliinilises uuringus

Organsüsteemi klass	**Esinemissagedus**	**Kõrvaltoime**
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Kopsupõletik*
	Sage	Sepsis (sh septiline šokk)*, *Herpes zoster* (sh dissemineeritud ja silmainfektsioon), herpesviirusinfektsioon*, bakteriaalsed infektsioonid*, ülemiste/alumiste hingamisteede infektsioon*, seeninfektsioon*, *Herpes simplex**
	Aeg-ajalt	B-hepatiit, infektsioon*, bronhopneumoonia
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Trombotsütopeenia*, palavikuga neutropeenia, neutropeenia*, leukopeenia*, aneemia*, lümfopeenia*
	Aeg-ajalt	Pantsütopeenia*
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkus*
	Aeg-ajalt	Anafülaktiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Söögiisu vähenemine
	Sage	Hüpokaleemia*, normist erinev vere glükoosisisaldus*, hüponatreemia*, diabeet*, vedelikupeetus
	Aeg-ajalt	Tuumori lüüsi sündroom
Psühhiaatrilised häired	Sage	Une- ja uinumishäired*
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Perifeerne sensoorne neuropaatia, düsesteesia*, neuralgia*
	Sage	Neuropaatiad*, motoorne neuropaatia*, teadvuse kaotus (sh minestus), entsefalopaatia*, perifeerne sensorimotoorne neuropaatia, pearinglus*, düsgeusia*, autonoomne neuropaatia
	Aeg-ajalt	Autonoomse närvisüsteemi tasakaalu häire
Silma kahjustused	Sage	Nägemishäire*
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Düsakuusia (sh tinnitus)*
	Aeg-ajalt	Peapööritus*, kuulmislangus kuni kurtuseni (kaasa arvatud)
Südame häired	Sage	Südame fibrillatsioon (sh kodade virvendus), arütmia*, südamepuudulikkus (sh vasaku ja parema vatsakese puudulikkus)*, müokardi isheemia, vatsakeste funktsiooni häire*
	Aeg-ajalt	Kardiovaskulaarne häire (sh kardiogeenne šokk)
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon*, hüpotensioon*, ortostaatiline hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Düspnoe*, köha*, luksumine
	Aeg-ajalt	Ägeda respiratoorse distressi sündroom, kopsuemboolia, pneumoniit, kopsu hüpertensioon, kopsuturse (sh akuutne)
Seedetrakti häired	Väga sage	Iivelduse ja oksendamise sümptomid*, kõhulahtisus*, stomatiit*, kõhukinnisus
	Sage	Seedetrakti veritsus (sh limaskestadelt)*, kõhupuhitus, düspepsia, orofarüngeaalne valu*, gastriit*, suuhaavandid*, ebamugavustunne kõhus, düsfaagia,

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
		mao-soolte põletik*, kõhuvalu (sh mao-soolte või põrna valu)*, suu kahjustused*
	Aeg-ajalt	Koliit (sh *clostridium difficile*)*
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hepatotoksilisus (sh maksakahjustus)
	Aeg-ajalt	Maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Juuste ja kehakarvade kahjustus*
	Sage	Kihelus*, dermatiit*, lööve*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Lihasspasmid*, lihas-skeleti valu*, valu jäsemetes
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Kuseteede infektsioon*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Püreksia*, kurnatus, jõuetus
	Sage	Tursed (sh perifeersed), külmavärinad, süstekoha reaktsioon*, halb enesetunne*
Uuringud	Sage	Hüperbilirubineemia*, kõrvalekalded proteiinide sisalduse analüüsides*, kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine

* Tähistab termineid, mis hõlmavad rohkem kui ühte MedDRA eelisterminit.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Herpes zoster viiruse reaktiveerumine

Hulgimüeloom

Viirusvastast profülaktilist ravi sai 26% B+M+P grupi patsientidest. *Herpes zoster* esines B+M+P grupis 17% patsientidel, kes ei saanud viirusvastast profülaktilist ravi, ja 3% patsientidel, kes said profülaktilisi viirusvastaseid aineid.

Mantelrakuline lümfoom

240-st Br-CAP haru patsiendist said viirusevastast profülaktikat 137 (57%). *Herpes zoster*'i esinemissagedus Br-CAP haru patsientide seas oli viirusevastast profülaktikat mitte saanud patsientidel 10,7% ja viirusevastast profülaktikat saanutel 3,6% (vt lõik 4.4).

B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktiveerumine ja infektsioon

Mantelrakuline lümfoom

Fataalse lõppega HBV infektsioon esines 0,8%-l (n=2) mitte-bortesomiibi ravirühma patsientidest (rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, vinkristiin ja prednisoon; R-CHOP) ja 0,4%-l (n=1) patsientidest, kes said bortesomiibi koos rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooniga (Br-CAP). B-hepatiidi infektsiooni üldine esinemus oli sarnane nii Br-CAP kui ka R-CHOP ravi saanud patsientidel (vastavalt 0,8% *vs.* 1,2%).

Perifeerne neuropaatia kombinatsioonraviskeemide korral

Hulgimüeloom

Alljärgnevas tabelis on esitatud andmed perifeerse neuropaatia esinemissageduse kohta uuringutes, kus bortesomiibi manustati induktsioonravimina kombinatsioonis deksametasooniga (uuring IFM-2005-01) või talidomiidi-deksametasooniga (uuring MMY-3010).

Tabel 9: Perifeerse neuropaatia esinemissagedused induktsioonravi ajal vastavalt toksilisusele ja ravi katkestamisele perifeerse neuropaatia tõttu

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BDx (N=239)	TDx (N=126)	BTDx (N=130)
PN esinemissagedus (%)				
PN igas astmes	3	15	12	45
≥ 2. astme PN	1	10	2	31
≥ 3. astme PN	< 1	5	0	5
Ravi lõpetamine seoses PN-ga (%)	< 1	2	1	5

VDDx=vinkristiin, doksorubitsiin, deksametasoon; BDx=bortesomiib, deksametasoon; TDx=talidomiid, deksametasoon; BTDx = bortesomiib, talidomiid, deksametasoon; PN=perifeerne neuropaatia
Märkus: Perifeerne neuropaatia hõlmas järgmisi eelistermineid: perifeerne neuropaatia, motoorne perifeerne neuropaatia, sensoorne perifeerne neuropaatia ja polüneuropaatia.

Mantelrakuline lümfoom
Alljärgnevas tabelis on perifeerse neuropaatia esinemissagedused kombineeritud raviskeemide puhul uuringus LYM-3002, milles bortesomiibi manustati koos rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooniga (Br-CAP):

Tabel 10: Perifeerse neuropaatia esinemissagedus uuringus LYM-3002 vastavalt toksilisuse astmele ja ravi katkestamised perifeerse neuropaatia tõttu

	Br-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
PN esinemissagedus (%)		
Iga raskusastme PN	30	29
≥ 2. raskusastme PN	18	9
≥ 3. raskusastme PN	8	4
Ravi katkestamised PN tõttu (%)	2	< 1

Br-CAP=bortesomiib, rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin ja prednisoon; R-CHOP=rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, vinkristiin ja prednisoon; PN=perifeerne neuropaatia
Perifeerse neuropaatia mõiste koondas järgmisi eelistermineid: perifeerne sensoorne neuropaatia, perifeerne neuropaatia, perifeerne motoorne neuropaatia ja perifeerne sensorimotoorne neuropaatia

Eakad MRL patsiendid
Br-CAP harus oli 42,9% patsientidest vanuses 65…74 eluaastat ja 10,4% vanuses ≥ 75 eluaastat. ≥ 75-aastased patsiendid talusid nii Br-CAP kui ka R-CHOP ravi halvemini, kuid tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus oli Br-CAP rühmas 68%, võrreldes 42%-ga R-CHOP rühmas.

Retsidiveerunud hulgimüeloomiga patsientide kordusravi
Uuringus, kus bortesomiibi kordusravi manustati 130 retsidiveerunud hulgimüeloomiga patsiendile, kes varem olid saanud vähemalt osalise ravivastuse bortesomiibi sisaldava raviskeemiga, olid kõige levinumad kõikide raskusastmetega kõrvaltoimetest, mis esinesid vähemalt 25% patsientidest, trombotsütopeenia (55%), neuropaatia (40%), aneemia (37%), kõhulahtisus (35%) ja kõhukinnisus (28%). Kõikide raskusastmetega perifeerset neuropaatiat ja ≥ 3. raskusastme perifeerset neuropaatiat täheldati vastavalt 40% ja 8,5% patsientidest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Patsientidel, kes on saanud bortesomiibi kaks korda suuremas annuses kui ette nähtud, on esinenud sümptomaatilist hüpotensiooni ja letaalse lõppega trombotsütopeeniat. Prekliinilised kardiovaskulaarse ohutuse farmakoloogilised uuringud, vt lõik 5.3.

Bortesomiibi üleannustamise puhuks pole teada spetsiifilist antidooti. Üleannustamise korral jälgida patsiendi elulisi näitajaid, vererõhku ja kehatemperatuuri ning sellele vastavalt määrata sümptomaatiline ravi (vedelike manustamine, vasopressorid ja/või inotroopsed ravimid) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, teised kasvajavastased ained, ATC-kood: L01XG01.

Toimemehhanism
Bortesomiib on proteasoomi inhibiitor. Ravim inhibeerib spetsiifiliselt 26S proteasoomi kümotrüpsiinisarnast aktiivsust imetajarakkudes. 26S proteasoom on suur valgukompleks, mis lagundab ubikitineeritud valke. Ubikitiini-proteasoomi rada omab olulist osa spetsiifiliste proteiinide metabolismis, säilitades rakkudes homeostaasi. 26S proteasoomi inhibeerimine väldib nimetatud spetsiifiliste valkude proteolüüsi ja mõjutab mitmeid rakusiseseid signaalkaskaade, mille tulemusena vähirakk hävib.

Bortesomiib on proteasoomi suhtes kõrge selektiivsusega. Kontsentratsioonide 10 μM juures ei inhibeeri bortesomiib ühtegi paljudest skriinitud retseptoritest ja proteaasidest ning on proteasoomi suhtes üle 1500 korra selektiivsem kui järgneva seostuva ensüümi suhtes. Proteasoomi inhibeerimise kineetikat hinnati *in vitro* ning leiti, et bortesomiib dissotsieerub proteasoomilt poolväärtusajaga $t_{1/2}$ 20 minutit, mis näitab, et proteasoomi inhibeerimine bortesomiibi poolt on pöörduv.

Bortesomiibi poolt vahendatud proteasoomi inhibeerimine mõjutab vähirakku mitmel viisil, sealhulgas (kuid mitte ainult) regulatoorsete valkude kaudu, mis kontrollivad rakutsükli progressiooni ja nukleaarfaktor kappa B (NF-kB) aktivatsiooni. Proteasoomi inhibeerimine peatab rakutsükli ja põhjustab raku apoptoosi. NF-kB on transkriptsioonifaktor, mille aktivatsioon on vajalik erinevates tumorogeneesi etappides nagu rakkude kasv ja elulemus, angiogenees, rakkudevahelised interaktsioonid ja metastaseerumine. Müeloomi puhul mõjutab bortesomiib müeloomiraku interakteerumisvõimet luuüdi mikrokeskkonnaga.

Uuringud on näidanud, et bortesomiib toimib tsütotoksiliselt erinevatele vähirakkude tüüpidele ning et vähirakud on proteasoomi inhibeerimise pro-apoptootilisele toimele tundlikumad kui normaalsed rakud. Mitmetest prekliinilistest tuumorimudelitest, sh hulgimüeloomi korral, on selgunud, et bortesomiib põhjustab tuumori kasvu peatumist *in vivo*.

Andmed *in vitro*, *ex vivo* ja loommudelitest näitavad, et bortesomiib suurendab osteoblastide diferentseerumist ja aktiivsust ning inhibeerib osteoklastide funktsiooni. Neid toimeid on täheldatud hulgimüeloomiga ja kaasuva kaugelearenenud osteolüütilise haigusega patsientidel, keda raviti bortesomiibiga.

Kliiniline efektiivsus eelnevalt ravimata hulgimüeloomi korral:
682 patsiendiga prospektiivne III faasi rahvusvaheline randomiseeritud (1:1) avatud kliiniline uuring (MMY-3002 VISTA) viidi läbi eesmärgiga kindlaks teha, kas bortesomiibi (1,3 mg/m^2 intravenoosse süstena) kasutamisel kombinatsioonis melfalaani (9 mg/m^2) ja prednisooniga (60 mg/m^2) paraneb aeg progresseerumiseni (*time to progression*, TTP), võrreldes melfalaani (9 mg/m^2) ja prednisooni (60 mg/m^2) kasutamisega eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientidel. Ravi kestis maksimaalselt 9 tsüklit (ligikaudu 54 nädalat) ja lõpetati varem kas haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tõttu. Uuringus osalenud patsientide vanuse mediaan oli 71 aastat, 50% olid meessoost,

88% europiidsest rassist ning Karnofsky sooritusvõime skoori mediaan oli neil patsientidel 80. IgG/IgA/Kergahela müeloom oli 63%/25%/8% juhtudest, hemoglobiini mediaanväärtus oli 105 g/l ning trombotsüütide hulga mediaan oli 221,5 x 10^9/l. Patsientide hulk, kellel oli kreatiniini kliirens ≤ 30 ml/min, oli mõlemas ravirühmas ühesugune (3%).
Etteplaneeritud vaheanalüüsi ajal saabus esmane tulemusnäitaja (aeg progresseerumiseni) ning M+P grupi patsiendid viidi üle B+M+P ravile. Uuringuperioodi mediaan oli 16,3 kuud. Lõplikku elulemust hinnati uuesti pärast uuringuperioodi, mille mediaanne pikkus oli 60,1 kuud. B+M+P ravigrupis täheldati statistiliselt olulist kasu elulemusele (riskimäär=0,695; p=0,00043), vaatamata järgnevatele ravidele, sealhulgas bortesomiibi-põhistele raviskeemidele. B+M+P ravigrupis oli elulemuse mediaan 56,4 kuud, võrreldes 43,1 kuuga M+P ravigrupis. Efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 11:

Tabel 11: Efektiivsuse tulemused pärast lõpliku elulemuse andmete ajakohastamist VISTA uuringus

Efektiivsuse tulemusnäitaja	**B+M+P n=344**	**M+P n=338**
Aeg progresseerumiseni Juhud n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediaan[a] (95% CI)	20,7 kuud (17,6; 24,7)	15,0 kuud (14,1; 17,9)
Riskitiheduste suhe[b] (95% CI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-väärtus[c]	0,000002	
Progresseerumisvaba elulemus Juhud n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediaan[a] (95% CI)	18,3 kuud (16,6; 21,7)	14,0 kuud (11,1; 15,0)
Riskitiheduste suhe[b] (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-väärtus[c]	0,00001	
Üldine elulemus* Juhud (surmad) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediaan[a] (95% CI)	56,4 kuud (52,8; 60,9)	43,1 kuud (35,3; 48,3)
Riskitiheduste suhe[b] (95% CI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p-väärtus[c]	0,00043	
Ravivastuse määr populatsioon[e] n=668	n=337	n=331
CR[f] n (%)	102 (30)	12 (4)
PR[f] n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR[f] n (%)	238 (71)	115 (35)
p-väärtus[d]	< 10^{-10}	
Seerumi M-proteiini taseme langus populatsioon[g] n=667	n=336	n=331
≥ 90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Aeg esimese vastuseni CR + PR korral		
Mediaan	1,4 kuud	4,2 kuud
Mediaanne[a] vastuse kestus		
CR[f]	24,0 kuud	12,8 kuud
CR+PR[f]	19,9 kuud	13,1 kuud
Aeg järgmise ravini Juhud n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediaan[a] (95% CI)	27,0 kuud (24,7; 31,1)	19,2 kuud (17,0; 21,0)
Riskitiheduste suhe[b] (95% CI)	0,557 (0,462; 0,671)	

p-väärtus[c]	< 0,000001

[a] Kaplan-Meieri hinnang
[b] Riskitiheduste suhe põhineb Coxi proportsionaalsel riskimudelil ja on kohandatud stratifitseerimistegurite jaoks: beeta$_2$-mikroglobuliin, albumiin ning piirkond. Riskimäär väiksem kui 1 näitab eelist VMP-le
[c] Nominaalne p-väärtus, mis põhineb stratifitseeritud log-ranki analüüsile ja on kohandatud stratifitseerimistegurite jaoks: beeta$_2$-mikroglobuliin, albumiin ning piirkond
[d] p-väärtus ravivastuse määrale (CR+PR), mis on saadud Cochran-Mantel-Haenszel chi-square'i analüüsist ja kohandatud stratifitseerimistegurite jaoks
[e] Ravivastuse aspektist hinnati osalejaid, kellel oli uuringusse lülitamisel mõõdetav haigus
[f] CR=täielik ravivastus; PR=osaline ravivastus. EBMT kriteeriumid
[g] Kõik sekretoorse haigusega randomiseeritud patsiendid
* Uus elulemuse hinnang põhines mediaaniga 60,1 kuud kestnud uurimisperioodil
CI=usaldusintervall

Patsiendid, kellele sobib tüvirakkude siirdamine
Kaks avatud mitmekeskuselist randomiseeritud III faasi uuringut (IFM-2005-01, MMY-3010) viidi läbi bortesomiibi ohutuse ja efektiivsuse tõestamiseks eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientide induktsioonravina kahe- ja kolmekomponentse kemoterapeutikumide kombinatsiooniga enne tüvirakkude siirdamist.

Uuringus IFM-2005-01 võrreldi bortesomiibi kombinatsiooni deksametasooniga (BDx, n=240) vinkristiin-doksorubitsiin-deksametasooni kombinatsiooniga (VDDx, n=242). BDx rühma patsiendid said neli 21-päevast ravikuuri, iga tsükkel koosnes bortesomiibist (1,3 mg/m^2 manustati intravenoosselt kaks korda nädalas päevadel 1, 4, 8 ja 11) ja suukaudsest deksametasoonist (40 mg ööpäevas, esimese ja teise tsükli ajal päevadel 1 kuni 4 ja päevadel 9 kuni 12, kolmanda ja neljanda tsükli ajal päevadel 1 kuni 4).
Autoloogsete tüvirakkude siirdamine teostati 198 (82%) VDDx rühma patsiendil ja 208 (87%) BDx rühma patsiendil; enamusel patsientidest teostati üksainus siirdamise protseduur. Patsientide demograafilised ja ravieelsed haiguse näitajad olid ravirühmades sarnased. Uuringupatsientide vanuse mediaanväärtus oli 57 aastat, neist 55% olid meessoost ja 48% patsientidest olid kõrgriski tsütogeneetilised markerid. Ravi kestuse mediaanväärtus oli VDDx rühmas 13 nädalat ja BDx rühmas 11 nädalat. Mõlemas rühmas oli teostatud ravitsüklite mediaanväärtus 4 tsüklit.
Uuringu esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli induktsioonijärgne ravivastuse määr (CR+nCR). Statistiliselt olulist CR+nCR erinevust täheldati bortesomiibi ja deksametasooni kombinatsiooni rühma kasuks. Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad olid induktsioonijärgse ja siirdamisejärgse ravivastuse määrad, (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), progresseerumisvaba elulemus ja üldine elulemus. Peamised efektiivsuse tulemused on kokku võetud tabelis 12.

Tabel 12: Efektiivsuse tulemused uuringus IFM-2005-01

Tulemusnäitaja	**BDx**	**VDDx**	**OR; 95% CI; P väärtus[a]**
IFM-2005-01	N=240 (ITT populatsioon)	N=242 (ITT populatsioon)	
RR (induktsioonijärgne)			
*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 % (95% CI)	77,1 (71,2; 82,2)	60,7 (54,3; 66,9)	2,18 (1,46; 3,24); < 0,001

RR (siirdamisejärgne)[b] CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	 37,5 (31,4; 44,0) 79,6 (73,9; 84,5)	 23,1 (18,0; 29,0) 74,4 (68,4; 79,8)	 1,98 (1,33; 2,95); 0,001 1,34 (0,87; 2,05); 0,179

CI=usaldusintervall; CR=täielik ravivastus; nCR=peaaegu täielik ravivastus; ITT=(*Intent to treat*) ravikavatsuslik; RR=ravivastuse määr; B=bortesomiib; BDx=bortesomiib, deksametasoon; VDDx=vinkristiin, doksorubitsiin, deksametasoon; VGPR=väga hea osaline ravivastus; PR=osaline ravivastus, OR=šansside suhe
* Esmane tulemusnäitaja
[a] Ravivastuse määrade OR põhineb Mantel-Haenszel üldiste riski suhete määradel stratifitseeritud tabelites; p-väärtused tuginevad Cochran-Mantel-Haenszel analüüsile.
[b] Viitab ravivastusele pärast teist siirdamist patsientidel, kellel teostati teine siirdamine (42/240 [18%] BDx grupis ja 52/242 [21%] VDDx grupis).
Märkus: OR > 1 näitab B-d sisaldavast induktsioonravist saadavat kasu

Uuringus MMY-3010 võrreldi bortesomiibi kombinatsioonravi talidomiidi ja deksametasooniga [BTDx, n=130] talidomiid-deksametasoonraviga [TDx, n=127]. BTDx rühma patsiendid said kuus 4-nädalast ravikuuri, mille koosseisu kuulusid bortesomiib (1,3 mg/m^2 kaks korda nädalas päevadel 1, 4, 8 ja 11, seejärel 17-päevane ravivaba periood päevast 12 kuni päevani 28), deksametasoon (40 mg suukaudselt päevadel 1 kuni 4 ja päevadel 8 kuni 11) ja talidomiid (suukaudselt 50 mg ööpäevas päevadel 1…14, suurendades annust 100 mg-ni päevadel 15…28 ja seejärel kuni annuseni 200 mg ööpäevas).
Üks ühekordne tüvirakkude siirdamine teostati 105 (81%) BTDx rühma patsiendil ja 78 (61%) TDx rühma patsiendil. Patsientide demograafilised ja ravieelsed haiguse näitajad olid ravirühmades sarnased. BTDx ja TDx rühma patsientide vanuse mediaanväärtus oli vastavalt 57 *versus* 56 aastat, valgest rassist oli 99% *versus* 98% patsientidest, meessoost patsiente oli 58% *versus* 54%. 12% BTDX rühma patsientidest klassifitseerus tsütogeneetiliselt kõrgriskipatsientideks, võrreldes 16%-ga TDx rühma patsientidest. Ravi kestuse mediaanväärtus oli 24,0 nädalat ja manustatud ravitsüklite mediaanväärtus oli 6,0 ja see oli sarnane kõigis ravirühmades.
Uuringu esmasteks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid induktsioonijärgsed ja siirdamisejärgsed ravivastuse määrad (CR+nCR). Statistiliselt olulist CR+nCR erinevust täheldati selle ravirühma kasuks, milles rakendati bortesomiibi kombinatsioonravi deksametasooni ja talidomiidiga. Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad olid progresseerumisvaba elulemus ja üldine elulemus. Peamised efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 13.

Tabel 13: Efektiivsuse tulemused uuringus MMY-3010

Tulemusnäitaja	**BTDx**	**TDx**	**OR; 95% CI; P väärtus[a]**
MMY-3010	N=130 (ITT populatsioon)	N=127 (ITT populatsioon)	
**RR (induktsioonijärgne)* CR+nCR CR+nCR +PR % (95% CI)	 49,2 (40,4; 58,1) 84,6 (77,2; 90,3)	 17,3 (11,2; 25,0) 61,4 (52,4; 69,9)	 4,63 (2,61; 8,22); < 0,001[a] 3,46 (1,90; 6,27); < 0,001[a]
**RR (siirdamisejärgne)* CR+nCR CR+nCR +PR % (95% CI)	 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]

CI=usaldusintervall; CR=täielik ravivastus; nCR=peaaegu täielik ravivastus; ITT=(*Intent to treat*) ravikavatsuslik; RR=ravivastuse määr; BTDx=bortesomiib, talidomiid, deksametasoon; TDx=talidomiid, deksametasoon; PR=osaline ravivastus, OR=šansside suhe
* Esmane tulemusnäitaja
[a] Ravivastuse määrade OR põhineb Mantel-Haenszel üldistel erinevuste suhete määradel stratifitseeritud tabelites; p-väärtused tuginevad Cochran-Mantel-Haenszel analüüsile.
Märkus: OR > 1 näitab bortesomiibi sisaldavast induktsioonravist saadavat kasu

<u>Kliiniline efektiivsus retsidiveerunud või refraktaarse hulgimüeloomi korral</u>
Bortesomiibi (intravenoosse süstena) ohutust ja efektiivsust soovituslikes annustes on uuritud soovitusliku annuse 1,3 mg/m^2 juures kahes uuringus: III faasi randomiseeritud, võrdlevas uuringus (APEX) deksametasooniga 669 patsiendil retsidiveerunud või refraktaarse hulgimüeloomiga, kes olid

eelnevalt saanud ravi 1...3 skeemi järgi, ja II faasi ilma võrdlusgrupita uuringus 202 patsiendil retsidiveerunud või refraktaarse hulgimüeloomiga, kes olid eelnevalt saanud ravi vähemalt 2 skeemi järgi ning kelle haigus pärast viimast ravi progresseerus.

III faasi uuringus oli bortesomiibi ravi järgselt oluliselt pikem aeg progresseerumiseni, elulemus pikenes oluliselt ja ravivastusega patsientide hulk oli märksa suurem deksametasooniga võrreldes (vt tabel 14). Need tulemused esinesid nii kõigi patsientide osas kui ka nende patsientide osas, kes olid saanud eelnevalt ravi 1 skeemi järgi. Uuringueelselt planeeritud tulemuste vaheanalüüsi ajal otsustas uuringut jälgiv komitee lõpetada deksametasoonravi ja kõigile patsientidele, kes said deksametasooni, pakuti ravi bortesomiibiga, sõltumata nende haiguse senisest kulust. Seoses sellise varase ravi ümberlülitamisega on patsientide uuringujärgne elulemuse mediaan 8,3 kuud. Üldine elulemus oli oluliselt pikem ja ravivastus oluliselt parem bortesomiibi raviga nii eelneva ravi suhtes refraktaarsetel patsientidel kui ka neil, kes seda polnud.

669-st kaasatud patsiendist olid 245 (37%) 65-aastased või vanemad. Ravivastuse parameetrid ja TTP (aeg progresseerumiseni) jäid bortesomiibi grupis oluliselt paremaks sõltumata vanusest. Sõltumata ravieelsest beeta$_2$-mikroglobuliini kontsentratsioonist olid bortesomiibi grupis kõik efektiivsuse näitajad (TTP ja üldine elulemus, samuti ravivastus) oluliselt paremad.

II faasi refraktaarsete patsientide ravivastust hindas sõltumatu komitee ning selle kriteeriumid vastasid Euroopa Luuüdi Siirdamise Grupi (*European Bone Marrow Transplant Group*) poolt kehtestatutele. Keskmine elulemus kõigi uuringus osalenud patsientide lõikes oli 17 kuud (vahemik < 1 kuni 36+ kuud). Elulemuse mediaan oli pikem, kui eeldasid konsultantideks olnud kliinilised uurijad, kes hindasid eeldatavaks elulemuse pikkuseks sarnasel patsientide kontingendil kuus kuni üheksa kuud. Hinnates tulemusi mitmemuutujalise analüüsi metoodikat kasutades selgus, et ravivastuse saavutamine osutus sõltumatuks müeloomi tüübist, patsiendi seisundist, 13. kromosoomi deletsiooni olemasolust ning eelnevate raviskeemide arvust ja tüübist. Patsientidel, kellel oli eelnevalt kasutatud 2...3 raviskeemi, ilmnes ravivastus 32% (10/32), ning neil, kellel kasutati enam kui 7 raviskeemi, ilmnes vastus 31% (21/67).

Tabel 14: Haiguse lõpete ülevaade III faasi (APEX) ja II faasi uuringutes

	III faas		**III faas**		**III faas**		**II faas**
	Kõik patsiendid		**1 eelnev raviskeem**		**> 1 eelnev raviskeem**		**≥ 2 eelnevat raviskeemi**
Ajaga seotud sündmused	**B n=333[a]**	**Dex n=336[a]**	**B n=132[a]**	**Dex n=119[a]**	**B n=200[a]**	**Dex n=217[a]**	**B n=202[a]**
TTP, päevades [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]
1 aasta elulemus, % [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
Parim ravivastus (%)	**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+ R+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Kestuse mediaan päevi (kuid)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Aeg ravivastuseni CR + PR (päevi)	43	43	44	46	41	27	38*

[a] ITT (*Intent to treat*, ravikavatsuslik) populatsioon

[b] p-väärtus, mis on saadud stratifitseeritud log-ranki analüüsist; ravigrupi järgi analüüsimine välistab eelneva ravi alusel stratifitseerimise, p < 0,0001.

[c] Ravivastuse aspektist hinnati osalejaid, kellel oli uuringusse lülitamisel mõõdetav haigus ja kes said vähemalt ühe annuse uuritavat ravimit.

[d] p-väärtus, mis on saadud Cochran-Mantel-Haenszel chi-square'i analüüsist ja kohandatud stratifitseerimistegurite jaoks; ravigrupi järgi analüüsimine välistab eelneva ravi alusel stratifitseerimise.
* CR+PR+MR **CR=CR, (IF-); nCR=CR (IF+)
NA: *Not applicable*=ei ole kohaldatav, NE: *Not estimated*=ei ole hinnatav
TTP=aeg progresseerumiseni
CI=usaldusintervall
B=bortesomiib; Dex=deksametasoon
CR=täielik ravivastus; nCR=peaaegu täielik ravivastus
PR=osaline ravivastus; MR=minimaalne ravivastus

II faasi uuringus manustati neile patsientidele, kes ei saanud ainult bortesomiibiga optimaalset ravivastust, lisaks suurtes annustes deksametasooni. Uuringuprotokoll lubas patsientidele manustada deksametasooni juhtudel, kui neil üksnes bortesomiibi raviga ei saavutatud piisavat ravivastust. Lisaks bortesomiibile manustati sellise skeemi järgi deksametasooni kokku 74 patsiendile ja saavutatud ravivastust hinnati. Kombinatsioonraviga saavutati täielik ravivastus või vastuse paranemine [MR (11%) või PR (7%)] 18% patsientidest.

Bortesomiibi kombineeritud ravi pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga (uuring DOXIL-MMY-3001)
III faasi randomiseeritud, paralleelrühmadega, avatud mitmekeskuselises uuringus, mis hõlmas 646 patsienti, võrreldi bortesomiibi pluss pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini ja bortesomiibi monoteraapia ohutust ja efektiivsust hulgimüeloomiga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud ravi vähemalt 1 korral ning kelle haigus ei olnud progresseerunud antratsükliinipõhise ravi ajal. Esmaseks tulemusnäitajaks oli TTP (aeg progresseerumiseni), teisesteks tulemusnäitajateks OS ja ORR (CR+PR), vastavalt EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) kriteeriumitele. Protokollitud vaheanalüüs (249 TTP juhu alusel) sai põhjuseks lõpetada efektiivsuse uuring varakult. Selles vaheanalüüsis selgus, et patsientidel, kes said kombineeritud ravi bortesomiibi ja pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga, vähenes TTP risk 45% (95% CI; 29…57%, p < 0,0001). Bortesomiibi monoteraapiat saanud patsientidel oli TTP mediaanväärtus 6,5 kuud, bortesomiibi koos pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga saanud patsientidel aga 9,3 kuud. Nende tulemuste alusel, ehkki need ei olnud täielikud, koostati protokollitud lõplik analüüs.
Üldise elulemuse lõplikul analüüsil, mis viidi läbi pärast jälgimisperioodi mediaani 8,6 aastat, ei leitud olulisi erinevusi kahe raviharu üldise elulemuse määrades. Üldise elulemuse mediaan bortesomiibi monoteraapia patsientide seas oli 30,8 kuud (95% CI; 25,2…36,5 kuud) ja bortesomiibi pluss pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini kombineeritud ravi rühmas 33,0 kuud (95% CI; 28,9…37,1 kuud).

Bortesomiibi kombineeritud ravi deksametasooniga
Kuna puudus vahetu võrdlus bortesomiibi ja bortesomiibi ning deksametasooni kombinatsiooni vahel progresseeruva hulgimüeloomiga patsientidel, siis viidi läbi statistiliselt sobitatud paaride analüüs, et võrrelda uuringutulemusi, mis pärinesid bortesomiibi ja deksametasooni kombinatsiooni mitterandomiseeritud harust (II faasi avatud uuring MMY-2045), tulemustega, mis saadi bortesomiibi monoteraapia harudest erinevates III faasi randomiseeritud uuringutes (M34101-039 [APEX] ja DOXIL MMY-3001) sama näidustuse korral.

Sobitatud paaride analüüs on statistiline meetod, mille korral ravirühma patsiente (nt bortesomiib kombinatsioonis deksametasooniga) ja võrdlusrühma patsiente (nt bortesomiib) võrreldakse paarikaupa, kusjuures paaride moodustamisel võetakse aluseks segavad tegurid. See võimaldab minimeerida segavate tegurite mõju ravitoime hindamisel mitterandomiseeritud andmete alusel.

Uuringu käigus identifitseeriti sada kakskümmend seitse sobitatud paari. Analüüs näitas, et bortesomiibi monoteraapiaga võrreldes paranesid bortesomiibi ja deksametasooni kombineeritud ravi korral ORR (CR+PR) (erinevuste suhe 3,769; 95% CI 2,045…6,947; p < 0,001), PFS (riskisuhe 0,511; 95% CI 0,309…0,845; p = 0,008) ja TTP (riskisuhe 0,385; 95% CI 0,212…0,698; p=0,001).

Bortesomiibi kordusravi kohta retsidiveerunud hulgimüeloomi korral on olemas piiratud andmed.
II faasi uuring MMY-2036 (RETRIEVE) oli ühe rühmaga avatud uuring, mis viidi läbi tegemaks kindlaks bortesomiibi kordusravi ohutust ja efektiivsust. Sada kolmkümmend hulgimüeloomiga

patsienti (≥ 18-aastased), kes varem olid saanud vähemalt osalise ravivastuse bortesomiibi sisaldava raviskeemiga, said kordusravi haiguse progresseerumisel. Vähemalt 6 kuud pärast eelnevat ravi alustati bortesomiibi viimase talutava annusega 1,3 mg/m^2 (n=93) või ≤ 1,0 mg/m^2 (n=37) manustatuna päevadel 1, 4, 8 ja 11 iga 3 nädala järel kuni 8 tsüklit, kas monoravina või kombinatsioonis deksametasooniga vastavalt ravijuhisele. Deksametasooni manustati kombinatsioonis bortesomiibiga 83 patsiendile 1. ravitsüklis ja täiendavalt 11 patsiendile, kes said deksametasooni bortesomiibi kordusravitsüklite käigus.
Esmane tulemusnäitaja oli parim kinnitatud ravivastus kordusravile hinnatuna EBMT kriteeriumite järgi. Üldine parim ravivastus (CR+PR) kordusravile 130 patsiendil oli 38,5% (95% CI: 30,1, 47,4).

Kliiniline efektiivsus eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga (MRL) patsientidel
Uuring LYM-3002 oli avatud randomiseeritud III faasi uuring, milles võrreldi bortesomiibi, rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooni kombinatsiooni (Br-CAP; n=243) ohutust ja efektiivsust rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini, vinkristiini ja prednisooni kombinatsiooniga (R-CHOP; n=244) eelnevalt ravimata täiskasvanud MRL patsientidel (staadiumid II, III või IV). Br-CAP haru patsiendid said raviks bortesomiibi (1,3 mg/m^2 1., 4., 8. ja 11. päeval, puhkeperiood 12. kuni 21. päeval), rituksimabi 375 mg/m^2 i.v. 1. päeval, tsüklofosfamiidi 750 mg/m^2 i.v. 1. päeval, doksorubitsiini 50 mg/m^2 i.v. 1. päeval ja suukaudselt prednisooni 100 mg/m^2 bortesomiibi 21-päevase tsükli 1. kuni 5. päeval. Patsiendid, kelle ravivastus dokumenteeriti esmakordselt 6. ravitsükli ajal, said ravi veel kahe täiendava ravitsükli ulatuses. Esmaseks tulemusnäitajaks oli progresseerumisvaba elulemus sõltumatu uuringukomitee (IRC, *Independent Review Committee*) hinnangul. Sekundaarsed tulemusnäitajad olid aeg haiguse progresseerumiseni (TTP, *time to progression*), aeg järgmise lümfoomivastase ravini (TNT, *time to next anti-lymphoma treatment*), ravivaba intervalli kestus (TFI, *duration of treatment free interval*), üldine ravivastus (ORR, *overall response rate*) ja täieliku ravivastuse (CR/CRu, *complete response*) määr, üldine elulemus (OS, *overall survival*) ja ravivastuse kestus.

Demograafilised omadused ja ravieelsed haigusnäitajad olid üldiselt kahes ravirühmas hästi tasakaalustatud: patsientide keskmine vanus oli 66 aastat, 74% olid meessoost, 66% europiidsest rassist ja 32% asiaadid, 69%-l patsientidest olid MRL suhtes positiivsed luuüdi aspiraadi uuringutulemused ja/või MRL suhtes positiivsed luuüdi biopsia uuringutulemused, 54% patsientidest oli rahvusvahelise prognostilise indeksi (IPI, *International Prognostic Index*) skoor ≥ 3 ja 76%-l oli IV staadiumi haigus. Ravi kestus (keskmine=17 nädalat) ja jälgimisperioodi kestus (keskmine=40 kuud) olid mõlemas raviharus võrreldavad. Mõlemas ravirühmas said patsiendid ravi keskmiselt 6 tsükli jooksul, kusjuures 14% Br-CAP rühma isikutest ja 17% R-CHOP rühma patsientidest said ravi veel täiendavalt 2 tsükli jooksul. Mõlemas ravirühmas läbis täieliku ravi enamus patsientidest: Br-CAP rühmas 80% ja R-CHOP rühmas 82%. Efektiivsustulemused on esitatud tabelis 15.

Tabel 15: Efektiivsustulemused uuringus LYM-3002

Efektiivsuse tulemusnäitaja	**Br-CAP**	**R-CHOP**	
n: ITT patsiendid	243	244	
Progresseerumisvaba elulemus (IRC)[a]			
Sündmused n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR[b] (95% CI)=0,63 (0,50; 0,79) p-väärtus[d] < 0,001
Mediaan[c] (95% CI) (kuudes)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	
Ravivastuse määr			
n: hinnatava ravivastusega patsiendid	229	228	
Üldine täielik ravivastus (CR+Cru)[f] n(%)	122 (53,3%)	95(41,7%)	OR[e] (95% CI)=1,688 (1,148; 2,481) p-väärtus[g]=0,007
Üldine ravivastus (CR+Cru+PR)[h] n(%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR[e] (95% CI)=1,428 (0,749; 2,722) p-väärtus[g]=0,275

[a] Sõltumatu uuringukomitee (IRC) hinnangul (ainult radioloogilised andmed).
[b] Riskimäära hinnangu aluseks on Cox'i mudel, mis on stratifitseeritud vastavalt IPI riskile ja haiguse staadiumile. Riski määr < 1 näitab Br-CAP paremust.
[c] Kaplan-Meieri hinnangu piirväärtuste järgi
[d] Vastavalt logaritmilisele astaktestile, mis on stratifitseeritud IPI riski ja haiguse staadiumi järgi.
[e] Kasutati Mantel-Haenszel üldiste riski suhete määrade stratifitseeritud tabeleid, stratifikatsioonitegurid olid IPI risk ja haiguse staadium. Šansside suhe (OR) > 1 näitab Br-CAP paremust.
[f] Kaasa arvatud kõik CR+Cru, vastavalt IRC hinnangule, luuüdi uuringule ja LDH-le.
g P-väärtus Cochran-Mantel-Haenszel hi-ruut testidest, stratifikatsioonitegurid olid IPI ja haiguse staadium.
h Kaasa arvatud kõik radioloogilised CR+Cru+PR vastavalt IRC hinnangule, vaatamata luuüdi uuringule ja LDH kinnitusele.
CR=täielik ravivastus; Cru=kinnitamata täielik ravivastus; PR=osaline ravivastus; CI=usaldusintervall, HR=riskimäär; OR=šansside suhe; ITT=ravikavatsuslik

Progresseerumisvaba elulemuse mediaan (PFS, *progression free survival*) oli Br-CAP rühmas 30,7 kuud ja R-CHOP rühmas 16,1 kuud (riskimäär [HR]=0,51; p < 0,001). Statistiliselt olulist paremust (p < 0,001) Br-CAP ravirühma kasuks võrreldes R-CHOP rühmaga täheldati TTP (mediaan 30,5 *versus* 16,1 kuud), TNT (mediaan 44,5 *versus* 24,8 kuud) ja TFI (mediaan 40,6 *versus* 20,5 kuud) puhul. Täieliku ravivastuse kestuse mediaan oli Br-CAP rühmas 42,1 kuud võrreldes 18 kuuga R-CHOP rühmas. Üldise ravivastuse kestus oli Br-CAP rühmas 21,4 kuu võrra pikem (mediaan 36,5 kuud *versus* 15,1 kuud R-CHOP rühmas). Üldise elulemuse (OS, *overall survival*) lõppanalüüs viidi läbi pärast jälgimisperioodi mediaanse kestusega 82 kuud. OS mediaan oli 90,7 kuud Br-CAP rühmas, võrreldes 55,7 kuuga R-CHOP rühmas (HR=0,66; p=0,001). Täheldatud lõplik mediaanne erinevus 2 ravirühma üldistes elulemustes oli 35 kuud.

Patsiendid, kellel on eelnevalt ravitud kerge ahela (AL) amüloidoosi
Patsientidel, kellel on eelnevalt ravitud kerge ahela (AL) amüloidoosi, viidi bortesomiibi ohutuse ja efektiivsuse määramiseks läbi avatud, mitterandomiseeritud I/II faasi uuring. Uuringu jooksul ei täheldatud ohutuse suhtes midagi uut ja eeskätt ei halvendanud bortesomiib sihtorganite (süda, neerud ja maks) kahjustust. 49-st hinnatavast patsiendist, keda raviti maksimaalsete lubatud annustega 1,6 mg/m^2 nädalas või 1,3 mg/m^2 kaks korda nädalas, teatati ravivastusest 67,3%-l (sh 28,6% CR-määr), mõõdetuna hematoloogilise vastusena (M-proteiin). Nendes annusekohortides oli kombineeritud 1-aastase elulemuse määr 88,1%.

Lapsed
Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama bortesomiibiga läbi viidud uuringute tulemusi hulgimüeloomiga ja mantelrakulise lümfoomiga laste kõikide alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Lasteonkoloogia grupi (*Children's Oncology Group*) poolt läbi viidud II faasi üheharulises toime, ohutuse ja farmakokineetika uuringus hinnati mitme toimeainega reinduktsioonkemoteraapiale lisatud bortesomiibi toimet pahaloomuliste lümfoidsete kasvajatega (B-eellasrakuline äge lümfoblastleukeemia [ALL], T-rakuline äge lümfoblastleukeemia ja T-rakuline lümfoblastlümfoom [LL]) lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel. Efektiivset mitme toimeainega reinduktsioon-kemoteraapiat manustati kolmes blokis. Bortesomiibi manustati ainult 1. ja 2. blokis, et ära hoida võimalikku kumuleeruvat toksilisust samaaegselt 3. blokis manustatavate ravimitega.

1. bloki lõpus hinnati täielikku ravivastust (CR). B-ALL patsientidel, kellel esines haiguse retsidiiv 18 kuu jooksul pärast diagnoosi saamist (n=27), oli täieliku ravivastuse määr 67% (95% CI: 46; 84); 4 kuu haigusevaba elulemuse määr oli 44% (95% CI: 26; 62). B-ALL patsientidel, kellel esines haiguse retsidiiv 18...36 kuud pärast diagnoosi saamist (n=33), oli täieliku ravivastuse määr 79% (95% CI: 61; 91) ja 4 kuu haigusevaba elulemuse määr oli 73% (95% CI: 54; 85). T-rakulise ALL esmakordse retsidiiviga patsientide seas (n=22) oli täieliku ravivastuse määr 68% (95% CI: 45; 86) ja 4 kuu haigusevaba elulemuse määr oli 67% (95% CI: 42; 83). Esitatud efektiivsusandmeid ei loeta ammendavaks (vt lõik 4.2).

Ohutusuuring hõlmas 140 ALL või LL diagnoosiga patsienti mediaanvanusega 10 aastat (vahemikus 1 kuni 26 aastat). Bortesomiibi lisamisel standardsele laste B-eellasrakulise ALL kemoteraapia

põhiraviskeemile ei täheldatud uusi ohutusalaseid probleeme. Võrreldes varasema kontrolluuringuga, milles patsientidele manustati ainult põhiraviskeemi, esines bortesomiibi sisaldava raviskeemi korral suurema esinemissagedusega järgmisi (≥ 3. aste) kõrvaltoimeid: 1. blokis perifeerne sensoorne neuropaatia (3% *versus* 0%); iileus (2,1% *versus* 0%); hüpoksia (8% *versus* 2%). Selles uuringus puudus informatsioon võimalike kaugtagajärgede või perifeerse neuropaatia juhtumite lahenemise sageduse kohta. Suurema esinemissagedusega täheldati ka ≥ 3. astme neutropeeniaga infektsioone (1. blokis 24% *versus* 19% ja 2. blokis 22% *versus* 11%), ALAT tõusu (2. blokis 17% *versus* 8%), hüpokaleemiat (1. blokis 18% *versus* 6% ja 2. blokis 21% *versus* 12%) ja hüponatreemiat (1. blokis 12% *versus* 5% ja 2. blokis 4% *versus* 0).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine
Pärast intravenoosse annuse 1,0 mg/m^2 ja 1,3 mg/m^2 manustamist boolusena 11-le hulgimüeloomiga ja kreatiniini kliirensi väärtustega üle 50 ml/min patsiendile, olid esmasannuse keskmised maksimaalsed bortesomiibi kontsentratsioonid plasmas vastavalt 57 ja 112 ng/ml. Järgnevate annuste puhul jäi keskmine maksimaalne kontsentratsioon plasmas annuse 1,0 mg/m^2 puhul vahemikku 67...106 ng/ml ning annuse 1,3 mg/m^2 puhul 89...120 ng/ml.

Jaotumine
Pärast ühe- või mitmekordse 1,0 mg/m^2 või 1,3 mg/m^2 annuse intravenoosset manustamist hulgimüeloomiga patsientidele jäi bortesomiibi keskmine jaotusruumala (V_d) vahemikku 1659...3294 l. See näitab bortesomiibi laialdast levikut perifeersetesse kudedesse. Bortesomiibi kontsentratsioonide vahemikus 0,01...1,0 µg/ml korral on aine *in vitro* seonduvuse alusel seonduvus plasmavalkudega keskmiselt 82,9%. Bortesomiibifraktsiooni seonduvus plasmavalkudega ei olnud kontsentratsioonist sõltuv.

Biotransformatsioon
In vitro uuringud inimmaksa mikrosoomide ja inim-cDNA-ekspresseeritud tsütokroom P450 ensüümidega on näidanud, et bortesomiib on algselt oksüdatiivselt metaboliseeritud läbi tsütokroom P450 ensüümide 3A4, 2C19 ja 1A2. Peamine metaboolne rada on deboroniseerumine kaheks deboroniseeritud metaboliidi vormiks, mis järgnevalt hüdroksüülitakse mitmeks metaboliidiks. Deboroneeritud bortesomiibi metaboliidid on inaktiivsed kui 26S proteasoomi inhibiitorid.

Eritumine
Bortesomiibi keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) mitmekordsel manustamisel oli vahemikus 40...193 tundi. Bortesomiib eritub pärast esimest annust kiiresti, võrreldes järgnevate annustega. Keskmine totaalne kliirens oli 102 ja 112 l/h esimese annuse järgselt (vastavalt 1,0 mg/m^2 ja 1,3 mg/m^2 ning oli vahemikus 15...32 l/h ja 18...32 l/h järgnevate annuste järgselt (vastavalt 1,0 mg/m^2 ja 1,3 mg/m^2).

Patsientide erirühmad
Maksakahjustus
Maksakahjustuse mõju bortesomiibi farmakokineetikale hinnati I faasi uuringusse värvatud 61 patsiendil, kellel esines peamiselt soliidtuumor koos erinevas astmes maksakahjustusega; esimese ravitsükli jooksul kasutati bortesomiibi annuseid vahemikus 0,5…1,3 mg/m^2.

Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega ei muutnud kerge maksakahjustus bortesomiibi annuse suhtes normaliseeritud AUC-d. Kuid mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel suurenesid keskmised annuse suhtes normaliseeritud AUC väärtused ligikaudu 60% võrra. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel on soovitatavad väiksemad algannused ning neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.2, tabel 6).

Neerukahjustus
Viidi läbi farmakokineetiline uuring neerukahjustuse erineva astmega patsientide hulgas; patsiendid jagati vastavalt kreatiniini kliirensi (CrCL) väärtustele järgmistesse gruppidesse: normaalne (CrCL≥ 60 ml/min/1,73 m^2, n=12), kerge (CrCL=40…59 ml/min/1,73 m^2, n=10), mõõdukas

(CrCL=20…39 ml/min/1,73 m^2, n=9) ja raske (CrCL< 20 ml/min/1,73 m^2, n=3). Samuti lülitati uuringusse dialüüsitud patsiendid, kes said ravimit pärast dialüüsi protseduuri (n=8). Patsientidele manustati bortesomiibi intravenoosselt 0,7...1,3 mg/m^2 kaks korda nädalas. Bortesomiibi ekspositsioon (annusnormaliseeritud AUC ja C_{max}) oli kõigis gruppides samaväärne (vt lõik 4.2).

Vanus
Bortesomiibi farmakokineetikat kirjeldati pärast seda, kui 104-le ägeda lümfoblastleukeemia (ALL) või ägeda müeloidse leukeemiaga (AML) lapsele (vanuses 2 kuni 16 aastat) manustati kaks korda nädalas bortesomiibi intravenoosseid boolusannuseid 1,3 mg/m^2. Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal suurenes bortesomiibi kliirens koos kehapindala (KP) suurenemisega. Kliirensi geomeetriline keskmine (%CV) oli 7,79 l/h/m^2 (25%), tasakaalukontsentratsiooni jaotusruumala oli 834 l/m^2 (39%) ja eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 100 tundi (44%). Pärast KP efekti järgi korrigeerimist ei omanud teised demograafilised näitajad nagu vanus, kehakaal ja sugu kliiniliselt olulist toimet bortesomiibi kliirensile. Bortesomiibi KP-normaliseeritud kliirens oli lastel sarnane täiskasvanutel täheldatuga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Bortesomiibil on tõestatud genotoksiline potentsiaal. Bortesomiib andis klastogeense (kromosoomide struktuurimuutusi põhjustava) aktiivsuse uuringus Hiina hamstri ovariaalrakkude kultuuril positiivse tulemuse kontsentratsioonis 3,125 µg/ml, mis oli madalaim hinnatud kontsentratsioon. Bortesomiib ei andnud positiivset tulemust in vitro mutageensustestis (Amesi test) ja in vivo hiire mikronukleuste testis.

Toksilisusuuringud rottide ja küülikutega on näidanud embrüofetaalset letaalsust emasloomale toksiliste annuste kasutamisel, kuid otsest toimet lootele ei leitud. Fertiilsusuuringuid ei ole läbi viidud, kuid üldistes toksilisusuuringutes hinnati ka ravimi mõju reproduktiivsetele kudedele. 6-kuulistes uuringutes rottidega leiti degeneratiivseid muutusi nii munandites kui ka munasarjades, mis viitab bortesomiibi võimalikule ebasoodsale mõjule nii meeste kui ka naiste fertiilsusele. Peri- ja postnataalse arengu uuringuid ei ole läbi viidud.

Rottide ja ahvidega läbi viidud üldiste mitmetsükliliste toksilisusuuringute andmetel on toksilisuse sihtelunditeks seedetrakt, väljendudes oksendamise ja/või kõhulahtisusena; vereloome- ja lümfikoed, väljendudes perifeerse vere tsütopeenias, lümfaatilise koe atroofias ja luuüdi rakuvaesuses; perifeerne neuropaatia (ahvidel, hiirtel, koertel), mis haarab sensoorsete närvide aksoneid; ning neerud, kus esines kergeid muutusi. Kõigi nimetatud elundite funktsioon on ravi lõppedes osaliselt või täielikult taastuv.
Loomkatsete andmetel läbib bortesomiib hematoentsefaalbarjääri vaid vähesel määral, kui üldse. Selle kliiniline olulisus inimestele pole teada.

Kardiovaskulaarse ohutuse alased farmakoloogilised uuringud ahvidel ja koertel näitavad, et bortesomiibi manustamine intravenoosselt kaks kuni kolm korda suuremas annuses kui kliiniliselt soovitatavad annused mg/m^2 kohta põhjustab südame löögisageduse tõusu, kontraktiilsuse vähenemist, hüpotensiooni ja surma. Koertel oli vähenenud südame kontraktiilsuse ja hüpotensiooni korral abi positiivsete inotroopsete ravimite ja vasopressorite manustamisest. Koertel läbi viidud uuringutes täheldati ka korrigeeritud QT-intervalli vähest pikenemist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
2 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus
Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus kontsentratsioonidel 1 mg/ml on tõestatud 96 tunni jooksul temperatuuril 25°C ja 8 päeva jooksul temperatuuril 2°C...8°C, säilitamisel originaalviaalis ja/või süstlas.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahus ära kasutada kohe pärast valmistamist. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi säilitamisaeg ei tohi enne manustamist ületada kokku 96 tundi (säilitamisel temperatuuril 25°C) või 8 päeva (säilitamisel temperatuuril 2°C...8°C).

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml selgest I tüüpi klaasist viaal, millel on klorobutüülist hall kummikork ja äratõmmatava rohelise kaanega alumiiniumplomm. Viaal sisaldab 1 mg bortesomiibi.

Viaal on pakendatud termokahanevasse kilesse (ilma aluseta) või asetatud kaanega alusele. Üks pakend sisaldab 1 viaali ühekordseks kasutamiseks.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üldised hoiatused
Bortesomiib on tsütotoksiline aine. Seetõttu tuleb bortesomiibi käsitseda ettevaatusega. Soovitatav on kinnaste ja teiste kaitseriiete kasutamine, vältimaks preparaadi kokkupuudet nahaga.

Kuna bortesomiib ei sisalda säilitusaineid, tuleb preparaadi käsitsemisel **aseptikanõuetest** rangelt kinni pidada.

Bortesomiibi tahtmatul intratekaalsel manustamisel on esinenud surmajuhtumeid. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg süstelahuse pulber on ette nähtud ainult intravenoosseks manustamiseks, Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ja 3,5 mg süstelahuse pulber intravenoosseks või subkutaanseks manustamiseks. Bortesomiibi ei tohi manustada intratekaalselt.

Manustamiskõlblikuks muutmise juhend
Bortesomiibi tohib lahustada ainult tervishoiutöötaja.

Iga 5 ml Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg süstelahuse pulbri viaali sisu tuleb ettevaatlikult lahustada 1 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, kasutades sobiva suurusega süstalt, ilma viaalilt korki eemaldamata. Lüofiliseeritud pulber lahustub täielikult vähem kui 2 minutiga.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab iga ml lahust 1 mg bortesomiibi. Valmis süstelahus on selge ja värvitu, lõplik pH on 4…7. Manustamiskõlblikuks muudetud süstelahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida, et selles ei leiduks lahustumata osakesi ega esineks värvuse muutusi. Kui lahuses esineb loetletud muutusi, tuleb valmislahus hävitada.

Hävitamine
Bortesomiib on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1397/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14.11.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg süstelahuse pulber
Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg süstelahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg süstelahuse pulber
1 viaal sisaldab 2,5 mg bortesomiibi (mannitooli boorestrina).

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg süstelahuse pulber
1 viaal sisaldab 3,5 mg bortesomiibi (mannitooli boorestrina).

Pärast pulbri manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml subkutaanset süstelahust 2,5 mg bortesomiibi.

Pärast pulbri manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml intravenoosset süstelahust 1 mg bortesomiibi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber.

Valge kuni valkjas lüofiliseeritud pulber või kook.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Bortesomiib on näidustatud monoteraapiana või kombinatsioonis pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini või deksametasooniga progresseeruva hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kelle raviks on rakendatud vähemalt 1 eelnevat raviskeemi ning kellele on juba tehtud vereloome tüvirakkude siirdamine või see on vastunäidustatud.

Bortesomiib kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga on näidustatud eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kellele ei sobi suurte annustega kemoteraapia koos vereloome tüvirakkude siirdamisega.

Bortesomiib kombinatsioonis deksametasooniga või deksametasooni ja talidomiidiga on näidustatud induktsioonraviks eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kellele sobib suurte annustega kemoteraapia koos vereloome tüvirakkude siirdamisega.

Bortesomiib kombinatsioonis rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooniga on näidustatud raviks eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga täiskasvanud patsientidel, kellele ei sobi vereloome tüvirakkude siirdamine.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Bortesomiibiga peab ravi alustama vähipatsientide ravi kogemusega arsti järelevalve all, kuid bortesomiibi tohib manustada ka kemoterapeutiliste ainete kasutamise kogemusega tervishoiutöötaja. Bortesomiibi tohib lahustada ainult tervishoiutöötaja (vt lõik 6.6).

Annustamine progresseeruva hulgimüeloomi ravis (patsiendid, kes on eelnevalt saanud ravi vähemalt ühel korral)

Monoteraapia

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ja 3,5 mg süstelahuse pulber manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m^2 kehapinna kohta 2 korda nädalas 2 nädala vältel, 21-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravikuuriks. Patsientidele on soovitatav teostada 2 ravikuuri bortesomiibiga pärast täieliku ravivastuse kinnitamist. Nende patsientide puhul, kellel saavutatakse ravivastus, kuid mitte täielik remissioon, on soovitatav läbi viia kokku 8 bortesomiibi ravikuuri. Bortesomiibi järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi.

Annuse kohandamine ravi ajal ja ravi taasalustamisel monoteraapia korral

Ravi bortesomiibiga tuleb katkestada 3. raskusastme mittehematoloogiliste või mis tahes 4. raskusastme hematoloogiliste toksilisusnähtude ilmnemisel, välja arvatud neuropaatia, nagu allpool näidatud (vt ka lõik 4.4). Toksilisuse sümptomite lahenemisel võib ravi bortesomiibiga jätkata, vähendades annust 25% võrra (annuselt 1,3 mg/m^2 kuni 1,0 mg/m^2-ni; annuselt 1,0 mg/m^2 kuni 0,7 mg/m^2-ni). Kui toksilisusnähud ei taandu või tekivad madalaima annuse kasutamisel uuesti, tuleb kaaluda ravi lõpetamist bortesomiibiga, välja arvatud juhtudel, kui ravist saadav kasu on selgelt suurem kaasuvast riskist.

Neuropaatiline valu ja/või perifeerne neuropaatia

Bortesomiibi raviga seotud neuropaatilise valu ja/või perifeerse neuropaatia korral on soovitatav annuse kohandamine tabeli 1 järgi (vt lõik 4.4). Patsientidel, kellel esines juba ravieelselt raske neuropaatia, võib bortesomiibiga ravi alustada vaid pärast hoolikat riski/kasu suhte hindamist.

Tabel 1: Soovitatav annustamise kohandamine bortesomiibi raviga seotud neuropaatia esinemisel*

Neuropaatia raskusaste	**Annustamise muutus**
1. aste (asümptomaatiline; süvakõõlusreflekside kadu või paresteesia), valu ega funktsioonihäireid ei esine	Ei
1. aste koos kaasuva valuga või 2. aste (mõõdukad sümptomid; piiratud instrumentaalsed igapäevased tegevused (ADL, *Activities of Daily Living*)**)	Vähendada bortesomiibi annust kuni 1,0 mg/m^2-ni või Muuta bortesomiibi raviskeemi 1,3 mg/m^2-ni üks kord nädalas
2. aste koos kaasuva valuga või 3. aste (rasked sümptomid; piiratud enesehooldus ADL ***)	Katkestada ravi bortesomiibiga kuni toksilisusnähtude taandumiseni. Siis taasalustada ravi bortesomiibiga, vähendades annust kuni 0,7 mg/m^2-ni üks kord nädalas
4. aste (eluohtlikud tagajärjed; näidustatud on kiire sekkumine) ja/või raske autonoomne neuropaatia	Lõpetada ravi bortesomiibiga

* põhineb annustamise kohandamisel hulgimüeloomi II ja III faasi uuringutes ja turuletulekujärgsel kogemusel. Astmete liigitus põhineb NCI üldistel toksilisuse kriteeriumitel CTCAE v 4.0.

** Instrumentaalne ADL: siia alla kuuluvad söögivalmistamine, riiete või toidukaupade ostmine, telefoni kasutamine, sularahaga arveldamine jne.

***Enesehoolduse ADL: siia kuuluvad pesemine, riietumine ja lahtiriietumine, söömine, tualeti kasutamine, ravimite võtmine ja mitte voodihaige olemine.

Kombineeritud ravi pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ja 3,5 mg süstelahuse pulber manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m^2 kehapinna kohta 2 korda nädalas 2 nädala vältel, 21-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravitsükliks. Bortesomiibi järjestikuste annuste vahe peab olema vähemalt 72 tundi.

Pegüleeritud liposomaalne doksorubitsiin annuses 30 mg/m^2 manustatakse Bortezomib Fresenius Kabi ravitsükli 4. päeval 1-tunnise intravenoosse infusioonina, mis manustatakse pärast bortesomiibi süstimist.
Sellist kombineeritud ravi võib teha kuni 8 tsüklit, tingimusel, et patsient talub ravi ning haigus ei ole progresseerunud. Täieliku ravivastuse saavutanud patsientidel jätkatakse ravi vähemalt 2 tsüklit pärast täieliku ravivastuse esimesi tunnuseid, isegi juhul kui selleks tuleb teha rohkem kui 8 ravitsüklit. Ka neil patsientidel, kellel pärast 8 ravitsüklit paraproteiini taseme langus jätkub, jätkatakse ravi, kuni see on talutav ning säilib ravivastus.
Lisainfot pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini kohta leiate vastavast ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kombinatsioon deksametasooniga
Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ja 3,5 mg süstelahuse pulber manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m^2 kehapinna kohta 2 korda nädalas 2 nädala vältel, 21-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravitsükliks. Bortesomiibi järjestikuste annuste vahe peab olema vähemalt 72 tundi.
Deksametasooni annus 20 mg manustatakse suukaudselt bortesomiibi 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. ja 12. päeval.
Patsientidel, kellel pärast 4 tsüklit sellist kombineeritud ravi on saavutatud ravivastus või haiguse stabiliseerumine, jätkatakse sama kombinatsiooni manustamist veel maksimaalselt 4 täiendava tsükli jooksul.
Lisainfot deksametasooni kohta leiate vastavast ravimi omaduste kokkuvõttest.

Annuste kohandamised kombineeritud ravi korral progresseeruva hulgimüeloomiga patsientidel
Kombineeritud ravi korral toimub bortesomiibi annuste kohandamine vastavalt annuse muutmise juhistele, mida on kirjeldatud eespool monoteraapia lõigus.

<u>Annustamine eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientidele, kellele ei sobi vereloome tüvirakkude siirdamine</u>
Kombinatsioonravi melfalaani ja prednisooniga
Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ja 3,5 mg süstelahuse pulber manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena kombinatsioonis suukaudse melfalaani ja suukaudse prednisooniga, nagu on näidatud tabelis 2. Ravitsükli pikkuseks on 6 nädalat. Tsüklite 1…4 jooksul manustatakse bortesomiibi kaks korda nädalas, 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. ja 32. päeval. Tsüklite 5…9 jooksul manustatakse bortesomiibi üks kord nädalas, 1., 8., 22. ja 29. päeval. Bortesomiibi järjestikuste annuste vahe peab olema vähemalt 72 tundi.
Nii melfalaan kui ka prednisoon tuleb manustada suukaudselt iga bortesomiibi ravitsükli esimese nädala 1., 2., 3. ja 4. päeval.
Sellist kombineeritud ravi manustatakse üheksa ravitsüklit.

Tabel 2: Soovitatav bortesomiibi annustamine kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga

Bortesomiib kaks korda nädalas (tsüklid 1…4)												
Nädal	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
B (1,3 mg/m^2)	1. päev	--	--	4. päev	8. päev	11. päev	ravivaba	22. päev	25. päev	29. päev	32. päev	ravivaba
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	1. päev	2. päev	3. päev	4. päev	--	--	ravivaba	--	--	--	--	ravivaba
Bortesomiib üks kord nädalas (tsüklid 5…9)												
Nädal	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
B (1,3 mg/m^2)	1. päev	--	--	--	8. päev		ravivaba	22. päev		29. päev		ravivaba
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	1. päev	2. päev	3. päev	4. päev	--		ravivaba	--				ravivaba

B=bortesomiib; M=melfalaan, P=prednisoon

Annuse kohandamine ravi ajal ja ravi taasalustamine kombineeritud ravi korral melfalaani ja prednisooniga
Enne uue ravitsükli alustamist:

- Trombotsüütide arv peab olema ≥ 70 x 10^9/l ja absoluutne neutrofiilide arv (*absolute neutrophils count*, ANC) peab olema ≥ 1,0 x 10^9/l
- Mittehematoloogiline toksilisus peab olema taandunud 1. raskusastmeni või ravieelse algtasemeni

Tabel 3: Annustamise muutmine järgnevate bortesomiibi ravitsüklite jooksul kombineeritud ravi korral melfalaani ning prednisooniga

Toksilisus	**Annustamise muutmine või edasilükkamine**
Hematoloogiline toksilisus tsükli jooksul - Kui eelneva tsükli jooksul täheldatakse pikaajalist 4. astme neutropeeniat või trombotsütopeeniat või trombotsütopeeniat koos veritsusega	Kaaluge melfalaani annuse vähendamist 25% järgmise tsükli ajal.
- Kui trombotsüütide arv bortesomiibi annustamispäeval ≤ 30 x 10^9/l või ANC ≤ 0,75 x 10^9/l (välja arvatud 1. päeval)	Ravi bortesomiibiga tuleb edasi lükata
- Kui mitmed bortesomiibi annused on jäänud tsükli jooksul manustamata (≥ 3 annust kaks korda nädalas manustamise korral või ≥ 2 annust üks kord nädalas manustamise korral)	Bortesomiibi annust tuleb vähendada 1 annusetaseme võrra (annuselt 1,3 mg/m^2 annuseni 1 mg/m^2 või annuselt 1 mg/m^2 annuseni 0,7 mg/m^2)
≥ 3. astme mittehematoloogiline toksilisus	Ravi bortesomiibiga tuleb edasi lükata kuni toksilisuse sümptomite taandumiseni astmeni 1 või ravieelse algtasemeni. Seejärel võib ravi bortesomiibiga uuesti alustada, kasutades üks tase madalamat annust (annuselt 1,3 mg/m^2 annuseni 1 mg/m^2 või annuselt 1 mg/m^2 annuseni 0,7 mg/m^2). Bortesomiibiga seotud neuropaatilise valu ja/või perifeerse neuropaatia korral kasutage ja/või muutke bortesomiibi annuseid, nagu on näidatud tabelis 1.

Melfalaani ja prednisooni puudutava täiendava informatsiooni saamiseks lugege vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet.

<u>Annustamine eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientidele, kellele sobib vereloome tüvirakkude siirdamine (induktsioonravi)</u>

Kombinatsioonravi deksametasooniga

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ja 3,5 mg süstelahuse pulber manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m^2 kehapinna kohta 2 korda nädalas 2 nädala vältel, 21-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravitsükliks. Bortesomiibi järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi.
Deksametasooni suukaudne annus 40 mg manustatakse bortesomiibi ravitsükli päevadel 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 ja 11.
Sellist kombineeritud ravi manustatakse neli ravitsüklit.

Kombinatsioonravi deksametasooni ja talidomiidiga

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ja 3,5 mg süstelahuse pulber manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m^2 kehapinna kohta 2 korda nädalas 2 nädala vältel, 28-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 4-nädalast perioodi nimetatakse ravitsükliks. Bortesomiibi järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi.
Deksametasooni suukaudne annus 40 mg manustatakse bortesomiibi ravitsükli päevadel 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 ja 11.
Talidomiidi suukaudne annus 50 mg manustatakse päevadel 1…14 ning taluvuse korral suurendatakse annust 100 mg-ni päevadel 15…28 ja seejärel võib alates 2. tsüklist annust suurendada veel kuni 200 mg-ni ööpäevas (vt tabel 4).

Sellist kombineeritud ravi manustatakse neli ravitsüklit. Vähemalt osalise ravivastusega patsientidele on soovitatav manustada veel 2 ravitsüklit.

Tabel 4: Annustamine bortesomiibi kombinatsioonravi korral eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientidele, kellele sobib vereloome tüvirakkude siirdamine

B+Dx	**Tsüklid 1 kuni 4**				
	Nädal	**1**	**2**		**3**
	B (1,3 mg/m^2)	Päevad 1, 4	Päevad 8, 11		Ravivaba periood
	Dx 40 mg	Päevad 1, 2, 3, 4	Päevad 8, 9, 10, 11		-
B+Dx +T	**Tsükkel 1**				
	Nädal	**1**	**2**	**3**	**4**
	B (1,3 mg/m^2)	Päevad 1, 4	Päevad 8, 11	Ravivaba periood	Ravivaba periood
	T 50 mg	Ööpäevas	Ööpäevas	-	-
	T 100 mg[a]	-	-	Ööpäevas	Ööpäevas
	Dx 40 mg	Päevad 1, 2, 3, 4	Päevad 8, 9, 10, 11	-	-
	Tsüklid 2 kuni 4[b]				
	B (1,3 mg/m^2)	Päevad 1, 4	Päevad 8, 11	Ravivaba periood	Ravivaba periood
	T 200 mg[a]	Ööpäevas	Ööpäevas	Ööpäevas	Ööpäevas
	Dx 40 mg	Päevad 1, 2, 3, 4	Päevad 8, 9, 10, 11	-	-

B=bortesomiib; Dx=deksametasoon; T=talidomiid

[a] Alates 1. tsükli 3. nädalast suurendatakse talidomiidi annust 100 mg-ni, kuid ainult juhul kui annus 50 mg oli hästi talutav, ja alates 2. tsüklist 200 mg-ni, juhul kui annus 100 mg oli hästi talutav.

[b] Patsientidele, kellel pärast 4 ravitsüklit on saavutatud vähemalt osaline ravivastus, manustatakse kuni 6 ravitsüklit.

Annuse kohandamine siirdamiseks sobivatele patsientidele
Bortesomiibi annuse kohandamisel tuleb järgida monoteraapia puhul kirjeldatud annuse kohandamise juhiseid.
Toksilisuse esinemisel tuleb bortesomiibi manustamisel kombinatsioonis teiste kemoterapeutiliste ravimitega lisaks kaaluda nende teiste ravimite annuste vastavat vähendamist, lähtudes ravimi omaduste kokkuvõtetes antud soovitustest.

Annustamine eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga (MRL) patsientidele
Kombinatsioonravi rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooniga (BR-CAP)
Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ja 3,5 mg süstelahuse pulber manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m^2 kehapinna kohta kaks korda nädalas kahe nädala vältel, 1., 4., 8. ja 11. päeval, millele järgneb 10-päevane puhkeperiood 12…21. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravitsükliks. Soovitatav on teha kuus bortesomiibi ravitsüklit, kuid patsientidele, kelle ravivastus dokumenteeritakse esmakordselt 6. tsükli ajal, võib teha veel kaks bortesomiibi ravitsüklit. Bortesomiibi järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi.

Järgmised ravimid manustatakse iga bortesomiibi 3-nädalase ravitsükli 1. päeval intravenoossete infusioonidena järgmistes annustes: rituksimab 375 mg/m^2, tsüklofosfamiid 750 mg/m^2 ja doksorubitsiin 50 mg/m^2.
Prednisooni manustatakse suukaudselt annuses 100 mg/m^2 iga bortesomiibi ravitsükli 1., 2., 3., 4. ja 5. päeval.

Annuste kohandamine ravi ajal eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga patsientidel
Enne uue ravitsükli alustamist:
- Trombotsüütide arv peab olema ≥ 100 000 rakku/µl ja absoluutne neutrofiilide arv (ANC) peab olema ≥ 1500 rakku/µl;
- Luuüdi infiltraatidega või põrna sekvestratsiooniga patsientidel peab trombotsüütide arv olema ≥ 75 000 rakku/µl;
- Hemoglobiin ≥ 8 g/dl;

- Mittehematoloogiline toksilisus peab olema taandunud 1. raskusastmeni või ravieelse algtasemeni.

Ravi bortesomiibiga tuleb peatada, kui tekib bortesomiibi raviga seotud mis tahes ≥ 3. raskusastme mittehematoloogiline toksilisus (välja arvatud neuropaatia) või ≥ 3. raskusastme hematoloogiline toksilisus (vt ka lõik 4.4). Annuste kohandamise kohta vt tabel 5 allpool.
Hematoloogilise toksilisuse korral võib vastavalt kohalikule standardpraktikale manustada granulotsüütide kolooniaid stimuleerivaid faktoreid. Kui ravitsüklite manustamist on tulnud korduvalt edasi lükata, tuleb kaaluda granulotsüütide kolooniaid stimuleerivate faktorite profülaktilist kasutamist. Kliinilise sobivuse korral tuleb kaaluda trombotsütopeenia ravi trombotsüütide transfusiooniga.

Tabel 5: Raviaegsed annuste kohandamised eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga patsientidel

Toksilisus	**Annuste muutmine või ravi edasilükkamine**
Hematoloogiline toksilisus	
- ≥ 3. raskusastme neutropeenia palavikuga, 4. raskusastme neutropeenia, mis kestab üle 7 päeva, trombotsüütide hulk < 10 000 rakku/µl	Ravi bortesomiibiga tuleb edasi lükata kuni 2 nädala võrra, kuni patsiendi ANC on ≥ 750 rakku/µl ja trombotsüütide hulk on ≥ 25 000 rakku/µl. - Kui pärast bortesomiibi ärajätmist toksilisus ei taandu eespool defineeritud tasemeni, siis tuleb ravi bortesomiibiga lõpetada. - Kui toksilisus taandub, st patsiendi ANC on ≥ 750 rakku/µl ja trombotsüütide hulk on ≥ 25 000 rakku/µl, võib ravi bortesomiibiga uuesti alustada annustega, mida on vähendatud ühe annusetaseme võrra (annuselt 1,3 mg/m^2 annuseni 1 mg/m^2 või annuselt 1 mg/m^2 annuseni 0,7 mg/m^2).
- Kui bortesomiibi annustamise päeval (välja arvatud iga tsükli 1. päev) on trombotsüütide hulk < 25 000 rakku/µl või ANC < 750 rakku/µl	Ravi bortesomiibiga tuleb edasi lükata
≥ 3. raskusastme mittehematoloogilised toksilised toimed, mis on tõenäoliselt seotud bortesomiibi raviga	Ravi bortesomiibiga tuleb edasi lükata, kuni toksilisuse sümptomid on leevendunud vähemalt 2. raskusastmeni. Siis võib ravi bortesomiibiga uuesti alustada annustega, mida on vähendatud ühe annusetaseme võrra (annuselt 1,3 mg/m^2 annuseni 1 mg/m^2 või annuselt 1 mg/m^2 annuseni 0,7 mg/m^2). Bortesomiibi raviga seotud neuropaatilise valu ja/või perifeerse neuropaatia korral tuleb ravi bortesomiibiga peatada ja/või muuta nagu kirjeldatud tabelis 1.

Lisaks tuleb meeles pidada, et kui bortesomiibi manustatakse kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega, siis tuleb toksilisuse ilmnemisel kaaluda ka nende ravimite annuste vähendamist nagu soovitatud vastavate preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetes.

Patsientide erirühmad

Eakad
Puuduvad andmed, mis tõendaksid annuse muutmise vajadust üle 65-aastastel hulgimüeloomi või mantelrakulise lümfoomiga patsientidel.

Puuduvad uuringud bortesomiibi kasutamise kohta eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga eakatel patsientidel, kellele sobib suurte annustega kemoteraapia koos vereloome tüvirakkude siirdamisega. Seetõttu ei saa anda annustamissoovitusi selles populatsioonis.
Uuringus eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga patsientidel olid 42,9% bortesomiibiga ravi saanud patsientidest vanuses 65…74 eluaastat ja 10,4% vanuses ≥ 75 eluaastat. Mõlemad raviskeemid, nii Br-CAP kui ka R-CHOP olid ≥ 75-aastastele patsientidele halvemini talutavad (vt lõik 4.8).

Maksakahjustus
Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada ja neid tuleb ravida soovitatavate annustega. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel tuleb ravi alustada bortesomiibi vähendatud annusega 0,7 mg/m^2 süste kohta esimese ravitsükli jooksul ning patsiendi taluvuse alusel võib kaaluda järgneva annuse suurendamist 1,0 mg/m^2-ni või annuse täiendavat vähendamist 0,5 mg/m^2-ni (vt tabel 6 ning lõigud 4.4 ja 5.2).

Tabel 6: Bortesomiibi algannuse soovitatav modifitseerimine maksakahjustusega patsientidel

Maksakahjustuse aste*	**Bilirubiini tase**	**SGOT (ASAT) tase**	**Algannuse modifitseerimine**
Kerge	≤ 1,0 x ULN	> ULN	Ei
	> 1,0 x...1,5 x ULN	Iga tase	Ei
Mõõdukas	> 1,5 x...3 x ULN	Iga tase	Esimese ravitsükli ajal vähendada bortesomiibi annust 0,7 mg/m^2-ni. Vastavalt patsiendi taluvusele kaaluda järgmiste tsüklite ajal annuse suurendamist 1,0 mg/m^2-ni või annuse täiendavat vähendamist 0,5 mg/m^2-ni.
Raske	> 3 x ULN	Iga tase	

Lühendid: SGOT=seerumi glutamaat-oksaaläädikhappe transaminaas;
ASAT=aspartaataminotransferaas; ULN=normi ülemine piirväärtus.
* NCI organpuudulikkuse töögrupi klassifikatsiooni alusel liigitatud maksakahjustus (kerge, mõõdukas, raske)

Neerukahjustus
Kerge kuni mõõdukas neerukahjustus (kreatiniini kliirens [CrCL] > 20 ml/min/1,73 m^2) ei mõjuta bortesomiibi farmakokineetikat, mistõttu ei ole neil patsientidel vajalik annust kohandada. On teadmata, kas raske neerukahjustus (CrCL < 20 ml/min/1,73 m^2) patsientidel, kes ei saa dialüüsravi, mõjutab bortesomiibi farmakokineetikat. Kuna dialüüs võib vähendada bortesomiibi sisaldust, tuleb bortesomiibi manustada pärast dialüüsi protseduuri (vt lõik 5.2).

Lapsed
Bortesomiibi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg süstelahuse pulber on saadaval ainult intravenoosseks manustamiseks mõeldud ravimvormina.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg süstelahuse pulber on saadaval intravenoosseks või subkutaanseks manustamiseks mõeldud ravimvormina.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg süstelahuse pulber on saadaval intravenoosseks või subkutaanseks manustamiseks mõeldud ravimvormina.

Bortesomiibi manustamisel ei tohi kasutada teistsuguseid manustamisteid. Intratekaalne manustamine on põhjustanud surmajuhtusid.

Intravenoosne süste
Bortesomiibi valmistatud lahus manustatakse 3…5-sekundilise intravenoosse boolussüstena läbi perifeerse või tsentraalse intravenoosse kateetri; sellele järgneb loputus naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Bortesomiibi järjestikuste annuste vahe peab olema vähemalt 72 tundi.

Subkutaanne süste
Bortesomiibi ettevalmistatud lahus manustatakse subkutaanselt (vasemasse või paremasse) reide või kõhtu (paremale või vasakule poole). Lahus tuleb süstida subkutaanselt 45…90° nurga all. Et süstimine oleks edukas, tuleb süstekohti pidevalt vahetada.

Kui pärast bortesomiibi subkutaanset süstet esineb lokaalseid manustamiskoha kõrvaltoimeid, on edaspidi soovitatav kas manustada subkutaanselt madalama kontsentratsiooniga bortesomiibi lahust (bortesomiib tuleb lahjendada kontsentratsioonini 1 mg/ml senise 2,5 mg/ml asemel) või minna üle intravenoossetele süstetele.

Kui bortesomiibi manustatakse kombinatsioonis teiste ravimitega, siis vaadake juhiseid nende ravimite manustamiseks vastavatest ravimi omaduste kokkuvõtetest.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, boori või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
Äge difuusne infiltratiivne pulmonaalne ja perikardiaalne haigus.

Kui bortesomiibi kasutatakse kombinatsioonis teiste ravimpreparaatidega, vaadake nende ravimite omaduste kokkuvõtetest täiendavaid vastunäidustusi.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kui bortesomiibi kasutatakse kombinatsioonis teiste ravimpreparaatidega, tuleb enne bortesomiibiga ravi alustamist tutvuda nende ravimite omaduste kokkuvõtetega. Kui kasutatakse talidomiidi, on vajalik pöörata erilist tähelepanu raseduse kindlakstegemisele ja sellest hoidumise nõuetele (vt lõik 4.6).

<u>Intratekaalne manustamine</u>
Bortesomiibi tahtmatul intratekaalsel manustamisel on esinenud surmajuhtumeid. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg süstelahuse pulber on ette nähtud ainult intravenoosseks manustamiseks, Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ja 3,5 mg süstelahuse pulber intravenoosseks või subkutaanseks manustamiseks. Bortesomiibi ei tohi manustada intratekaalselt.

<u>Gastrointestinaalne toksilisus</u>
Ravi ajal bortesomiibiga esineb väga sageli gastrointestinaalset toksilisust, sh iiveldust, kõhulahtisust, oksendamist ja kõhukinnisust. Kõhukinnisusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida, kuna aeg-ajalt on kirjeldatud iileuse teket (vt lõik 4.8).

<u>Hematoloogiline toksilisus</u>
Ravi bortesomiibiga põhjustab väga sageli hematoloogilist toksilisust (trombotsütopeenia, neutropeenia ja aneemia). Uuringutes retsidiveerunud hulgimüeloomiga, bortesomiibiga ravi saanud patsientidel ja eelnevalt ravimata MRL-ga, bortesomiibi ja rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ning prednisooni kombinatsiooniga (Br-CAP) ravitud patsientidel oli üheks kõige sagedasemaks hematoloogiliseks toksilisuseks mööduv trombotsütopeenia. Trombotsüütide hulk oli madalaim iga bortesomiibi ravitsükli 11. päeval ja tüüpiliselt taastus ravieelsele tasemele järgmise tsükli alguseks. Kumulatiivse trombotsütopeenia juhte ei esinenud. Keskmine trombotsüütide hulga mõõdetud alampiir oli ligikaudu 40% trombotsüütide arvust enne ravi alustamist hulgimüeloomi monoteraapia uuringutes ja 50% MRL uuringus. Kaugelearenenud müeloomiga patsientidel oli trombotsütopeenia raskusaste seotud ravieelse trombotsüütide arvuga: 90%-l 21-st patsiendist, kelle ravieelne trombotsüütide arv oli < 75 000/µl, oli trombotsüütide arv uuringu ajal ≤ 25 000/µl, sealhulgas 14% patsientidel oli trombotsüütide arv < 10 000/µl. Samas oli neil patsientidel, kelle

ravieelne trombotsüütide arv oli > 75 000/µl, ainult 14%-l 309-st patsiendist uuringu kestel trombotsüütide arv ≤ 25 000/µl.

MRL patsientidel (uuring LYM-3002) esines ≥ 3. raskusastme trombotsütopeeniat suurema sagedusega (56,7% *versus* 5,8%) bortesomiibi ravirühmas (Br-CAP) võrreldes mitte-bortesomiibi ravirühmaga (rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, vinkristiin ja prednisoon [R-CHOP]). Mõlemas ravirühmas oli üldine esinemissagedus samasugune iga raskusastme veritsuste puhul (6,3% Br-CAP rühmas ja 5,0% R-CHOP rühmas) ja ka 3. või suurema raskusastme veritsuste puhul (Br-CAP: 4 patsienti [1,7%]; R-CHOP: 3patsienti [1,2%]). Trombotsüütide transfusiooni sai Br-CAP rühmas 22,5% patsientidest, võrreldes 2,9%-ga R-CHOP rühmas.

Seoses bortesomiibi raviga on teatatud seedetrakti ja intratserebraalsetest veritsustest. Seepärast tuleb enne iga bortesomiibi annust määrata trombotsüütide hulk. Kui trombotsüütide hulk on < 25 000/µl või, juhul kui kombineeritud ravi korral melfalaani ja prednisooniga on trombotsüütide hulk ≤ 30 000/µl, tuleb ravi bortesomiibiga katkestada (vt lõik 4.2). Ravist saadavat potentsiaalset kasu tuleb hoolikalt kaaluda, võrreldes seda võimalike ohtudega, eriti mõõduka või tõsise trombotsütopeenia ja verejooksuriski korral.

Ravi ajal bortesomiibiga tuleb teha regulaarselt täisvereanalüüse koos valgeverevalemiga, sh trombotsüütide arvu määramine. Kliinilise vajaduse korral tuleb kaaluda trombotsüütide transfusiooni (vt lõik 4.2).

MRL patsientidel täheldati mööduvat neutropeeniat, mis tsüklite vahelisel ajal taandus ning neil ei esinenud kumulatiivset neutropeeniat. Neutrofiilide hulk oli väikseim iga bortesomiibi ravitsükli 11. päeval ja tüüpiliselt taastus algtasemeni järgmiseks ravitsükliks. Uuringus LYM-3002 said toetusravi kolooniat stimuleeriva faktoriga (CSF) 78% patsientidest Br-CAP harus ja 61% patsientidest R-CHOP harus. Kuna neutropeenilistel patsientidel on suurem infektsioonide risk, siis tuleb neid jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ja kõrvalekallete tekkimisel kohe ravida. Hematoloogilise toksilisuse korral võib vastavalt kohalikule standardpraktikale manustada granulotsüütide kolooniaid stimuleerivaid faktoreid. Kui ravitsüklite manustamist on tulnud korduvalt edasi lükata, tuleb kaaluda granulotsüütide kolooniaid stimuleerivate faktorite profülaktilist kasutamist (vt lõik 4.2).

<u>*Herpes zoster* viiruse reaktiveerumine</u>
Bortesomiibiga ravi saavatel patsientidel on soovitatav kasutada viirusevastast profülaktikat.
III faasi uuringus eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientidel oli *herpes zoster*'i reaktiveerumise üldine esinemissagedus suurem bortesomiib+melfalaan+prednisoon ravi saanud patsientide seas võrreldes melfalaan+prednisoon ravi saanutega (vastavalt 14% *versus* 4%).
MRL patsientidel (uuring LYM-3002) oli *herpes zoster* infektsiooni esinemissagedus Br-CAP harus 6,7% ja R-CHOP harus 1,2% (vt lõik 4.8).

<u>B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktiveerumine ja infektsioon</u>
Bortesomiibi kasutamisel koos rituksimabiga tuleb HBV infektsiooni riskiga patsientidel enne ravi alustamist alati teha HBV sõeluuring. B-hepatiidi kandjaid ja anamneesis B-hepatiidi diagnoosiga patsiente tuleb hoolikalt jälgida aktiivse HBV infektsiooni kliiniliste ja laboratoorsete nähtude suhtes nii ravi ajal kui ka pärast ravi bortesomiibi ja rituksimabi kombinatsiooniga. Kaaluda tuleb viirusevastast profülaktikat. Rohkem infot vt rituksimabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

<u>Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)</u>
Bortesomiibiga ravi saanud patsientidel on väga harvadel juhtudel teatatud ebaselge kausaalse seosega John Cunningham'i (JC) viirusinfektsioonist, mis põhjustas PML ja surma. Patsiendid, kellel diagnoositi PML, olid eelnevalt või samaaegselt saanud immunosupressiivset ravi. Enamik PML juhtudest diagnoositi 12 kuu jooksul pärast bortesomiibi esimese annuse manustamist. Patsiente tuleb regulaarselt kontrollida mistahes uute või süvenenud neuroloogiliste sümptomite ja nähtude suhtes, mis võivad viidata PML-le, arvestades selle võimalusega KNS probleemide diferentsiaaldiagnostikas. Kui kahtlustatakse PML diagnoosi, tuleb patsient suunata PML-le spetsialiseerunud eriarsti juurde

ning alustada asjakohaste PML diagnostikavõtete rakendamist. PML diagnoosi kinnitumisel tuleb ravi bortesomiibiga lõpetada.

Perifeerne neuropaatia
Ravi bortesomiibiga põhjustab väga sageli perifeerset neuropaatiat, mis on peamiselt sensoorset tüüpi. Siiski on teateid ka raske motoorse neuropaatia kohta, mis on esinenud nii koos sensoorse perifeerse neuropaatiaga kui ka eraldi. Perifeerse neuropaatia sagedus suureneb ravi algul ning kõige sagedamini on seda esinenud 5. tsükli ajal.

Patsiente on soovitatav neuropaatia nähtude, nagu põletustunde, hüper- või hüpesteesia, paresteesia, ebamugavustunde, neuropaatilise valu või nõrkuse suhtes hoolikalt jälgida.

III faasi uuringus, milles võrreldi intravenoosselt *versus* subkutaanselt manustatud bortesomiibi (MMY-3021), oli vähemalt 2. astme perifeersete neuropaatiate esinemissagedus subkutaansete süstete rühmas 24% ja intravenoossete süstete rühmas 41% (p=0,0124). Vähemalt 3. astme perifeerne neuropaatia esines subkutaansete süstete rühmas 6% patsientidest võrreldes 16%-ga intravenoosse ravi rühmas (p = 0,0264). Kõigi astmete neuropaatiate esinemissagedus intravenoosselt manustatud bortesomiibi rühmas oli varasemates intravenoosselt manustatud bortesomiibi uuringutes madalam kui uuringus MMY-3021.

Uute neuropaatia nähtude ilmnemisel või olemasolevate süvenemisel tuleb antud seisundit neuroloogilisest aspektist hinnata ning vajadusel muuta annust ja manustamisskeemi või minna üle subkutaansele manustamisele (vt lõik 4.2). Neuropaatia leevendamiseks rakendati toetavat ravi ja teisi ravimeetmeid.

Patsientide puhul, kes saavad bortesomiibi kombinatsioonis ravimitega, mis võivad põhjustada neuropaatiat (nt talidomiid), tuleb kaaluda varajast ja regulaarset jälgimist ravist tingitud neuropaatiliste sümptomite suhtes koos neuroloogilise seisundi hindamisega ning vastavalt tulemustele kaaluda annuse vähendamist või ravi katkestamist.

Lisaks perifeersele neuropaatiale võib esineda ka autonoomne neuropaatia, millest tingitud kõrvaltoimeteks on posturaalne hüpotensioon ja raskekujuline kõhukinnisus koos iileusega. Teave autonoomse neuropaatia tekkest ja selle seotusest loetletud kõrvaltoimetega on piiratud.

Krambihood
Krambihoogude teket on aeg-ajalt kirjeldatud patsientidel, kel eelnevalt ei ole esinenud krambihooge ega epilepsiat. Ravi ajal tuleb ettevaatusega suhtuda patsientidesse, kel esinevad riskifaktorid krambihoogude tekkeks.

Hüpotensioon
Ravi ajal bortesomiibiga on sageli täheldatud ortostaatilist/posturaalset hüpotensiooni. Enamus kõrvaltoimetest on olnud kerge kuni keskmise raskusega ning esinenud kogu ravikuuri ajal. Patsientidel, kellel intravenoosselt süstitava bortesomiibi ravi ajal ilmnes ortostaatiline hüpotensioon, polnud seda enne ravi bortesomiibiga kirjeldatud. Enamus patsientidest vajas ortostaatilise hüpotensiooni ravi. Vähestel ortostaatilise hüpotensiooniga patsientidest esines minestamist. Ortostaatilise/posturaalse hüpotensiooni teke ei olnud akuutselt seotud bortesomiibi boolussüstega. Selle kõrvaltoime tekkemehhanism ei ole teada, kuigi see võib osaliselt olla seotud autonoomse neuropaatiaga. Autonoomne neuropaatia võib olla seotud bortesomiibiga või võib bortesomiib süvendada juba kaasuvana esinevat häiret nagu diabeetiline või amüloidne neuropaatia. Ravi ajal tuleb ettevaatusega suhtuda patsientidesse, kelle anamneesis esineb minestamisi teadaolevalt vererõhku langetavate ravimite kasutamisel või kes on dehüdreeritud kõhulahtisuse või oksendamise tõttu. Ortostaatilise/posturaalse hüpotensiooni ravi seisneb muuhulgas antihüpertensiivsete ravimite annuse kohandamises, patsiendi rehüdreerimises või mineralokortikosteroidide ja/või sümpatomimeetikumide manustamises. Patsiente tuleb nõustada meditsiinilist abi otsima, kui neil tekib uimasus, joobnud tunne või minestushoog.

Pöörduv posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom (PRES)
Bortesomiibi saavatel patsientidel on teatatud PRES-i (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*) juhtudest. PRES on harvaesinev pöörduv kiirelt välja kujunev neuroloogiline seisund, mille puhul võivad esineda krambid, hüpertensioon, peavalu, letargia, segasus, pimedus ja teised nägemis- ja neuroloogilised häired. Diagnoosi kinnitamiseks kasutatakse aju skaneeringut, eelistatult magnetresonantstomograafiat (MRT). Patsientidel, kellel tekib PRES, tuleb ravi bortesomiibiga lõpetada.

Südamepuudulikkus
Ravi ajal bortesomiibiga on kirjeldatud südame ägeda paispuudulikkuse teket või süvenemist ja/või vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni vähenemist. Vedelikupeetus võib olla soodustav tegur südamepuudulikkuse sümptomite tekkel. Patsiente, kes põevad mõnd südamehaigust või kellel esinevad südamehaiguse riskifaktorid, tuleb hoolikalt jälgida.

Muutused elektrokardiogrammil
Kliinilistes uuringutes on esinenud üksikjuhtudel QT-intervalli pikenemist, kuid põhjuslikku seost pole kindlaks tehtud.

Kopsufunktsiooni häired
Bortesomiibi tarvitavatel patsientidel on harva esinenud teadmata etioloogiaga ägeda difuusse infiltratiivse kopsuhaiguse juhtumeid nagu pneumoniit, interstitsiaalne pneumoonia, kopsu infiltratsioon ja ägeda respiratoorse distressi sündroom (ARDS) (vt lõik 4.8). Mõned neist juhtudest on lõppenud surmaga. Enne ravi alustamist on soovitatav teha rindkere röntgenpilt, et saada lähteandmed võimalike ravijärgsete kopsumuutuste hindamiseks.

Uute pulmonaalsete sümptomite (sh köha ja düspnoe) tekkimisel või olemasolevate sümptomite süvenemisel tuleb koheselt hinnata sümptomaatikat ja rakendada sobiv ravi. Enne ravi jätkamist bortesomiibiga tuleb hinnata kasu/riski suhet.

Kliinilises uuringus manustati kahele (kahest) ägenenud akuutse müelogeense leukeemiaga patsiendile üle 24 tunni jooksul püsiinfusioonina suures annuses tsütarabiini (2 g/m^2 ööpäevas) koos daunorubitsiini ja bortesomiibiga ning need patsiendid surid ARDS-i tõttu ravi varajases staadiumis. Uuring lõpetati. Seega ei ole taoline spetsiifiline režiim soovitatav, kus samaaegselt manustatakse enam kui 24 tunni jooksul suures annuses püsiinfusioonina tsütarabiini (2 g/m^2 ööpäevas).

Neerukahjustus
Hulgimüeloomi korral on renaalsed tüsistused sagedased. Neerukahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksakahjustus
Bortesomiib metaboliseerub maksaensüümide vahendusel. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel on ekspositsioon bortesomiibile suurenenud; neid patsiente tuleb ravida bortesomiibi vähendatud annustega ning jälgida hoolikalt toksiliste toimete suhtes (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksafunktsiooni häired
Harva on teatatud maksapuudulikkuse juhtudest patsientidel, kes saavad bortesomiibi ja samaaegselt manustatavaid ravimeid ja kelle üldseisund on raske. Lisaks on kirjeldatud järgmisi maksufunktsiooni häireid: maksaensüümide aktiivsuse tõus, hüperbilirubineemia ja hepatiit. Need reaktsioonid võivad taanduda bortesomiibravi katkestamisel (vt lõik 4.8).

Tuumori lüüsi sündroom
Kuna bortesomiib on tsütotoksiline ravim ja võib kiirelt hävitada pahaloomulisi plasmarakke ja MRL rakke, on võimalik tuumori lüüsi sündroomiga seotud tüsistuste teke. Tuumori lüüsi sündroomi risk on suurem patsientidel, kel enne ravi esineb kaugelearenenud kasvajaline protsess. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning rakendada vastavaid ettevaatusabinõusid.

Samaaegselt manustatavad ravimid
Hoolikalt on vaja jälgida patsiente, kellele samaaegselt bortesomiibiga manustatakse tugevatoimelisi CYP3A4 inhibiitoreid. Ettevaatlik tuleb olla bortesomiibi kombineerimisel CYP3A4 või CYP2C19 substraatidega (vt lõik 4.5).

Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt suukaudseid hüpoglükeemilisi ravimeid, on vaja kontrollida, et maksafunktsioon oleks normis ja nende ravimisel on vajalik ettevaatus (vt lõik 4.5).

Potentsiaalsed immuunkompleksidega seotud reaktsioonid
Aeg-ajalt on teatatud potentsiaalselt immuunkompleksidega seotud reaktsioone, nagu seerumtõve sarnane reaktsioon, lööbega polüartriit ja proliferatiivne glomerulonefriit. Tõsise reaktsiooni ilmnemisel tuleb ravi bortesomiibiga lõpetada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro uuringud on näidanud, et bortesomiib on tsütokroom P450 (CYP) isoensüümide 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4 nõrk inhibiitor. Kuna ravim metaboliseerub CYP2D6 vahendusel vaid vähesel määral (7%), siis CYP2D6 ensüümi madala aktiivsuse korral (nn aeglastel metaboliseerijatel) ei suurene bortesomiibi sisaldus organismis.

Ravimite vastastikuse koostoime uuring, mis hindas tugevatoimelise CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli toimet bortesomiibi farmakokineetikale (intravenoosselt süstitav), näitas bortesomiibi AUC keskmist suurenemist 35% (CI90% [1,032…1,772]) ja põhines 12 patsiendi andmetel. Seetõttu peab patsiente hoolikalt jälgima, kui bortesomiibi manustatakse koos tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitoritega (nt ketokonasool, ritonaviir).

Ravimite vastastikuse koostoime uuringus, mis hindas tugevatoimelise CYP2C19 inhibiitori omeprasooli toimet bortesomiibi farmakokineetikale (intravenoosselt süstitav), ei täheldatud olulist toimet bortesomiibi farmakokineetikale, uuring põhines 17 patsiendi andmetel.

Ravimite vastastikuse koostoime uuringus, milles hinnati rifampitsiini, tugeva CYP3A4 indutseerija toimet bortesomiibi farmakokineetikale (intravenoosselt süstitav), näidati 6 patsiendi andmetel bortesomiibi AUC keskmist vähenemist 45%. Seetõttu ei ole soovitatav kasutada bortesomiibi koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal ja naistepunaürt), sest ravimi toime võib väheneda.

Samas vastastikuse koostoime uuringus, milles hinnati ka deksametasooni toimet (nõrgem CYP3A4 indutseerija) bortesomiibi farmakokineetikale (intravenoosselt süstitav), ei esinenud 7 patsiendilt saadud andmete alusel olulist toimet bortesomiibi farmakokineetikale.

Ravimite vastastikuse koostoime uuring, mis põhines 21 patsiendi andmetel ja hindas melfalaani-prednisooni toimet bortesomiibi farmakokineetikale (intravenoosselt süstitav), näitas bortesomiibi keskmise AUC suurenemist 17% võrra. Seda ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Kliinilistes uuringutes on diabeeti põdevatel patsientidel, kes kasutavad suukaudseid hüpoglükeemilisi ravimeid, aeg-ajalt ja sageli kirjeldatud hüpo- ja hüperglükeemia teket. Patsientidel, kes kasutavad suukaudseid hüpoglükeemilisi ravimeid, võib ravi ajal bortesomiibiga olla vajalik hoolikas veresuhkru taseme jälgimine ning diabeediravimite annuste kohaldamine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel
Bortesomiibi võimaliku genotoksilisuse tõttu (vt lõik 5.3) peavad fertiilses eas naised kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit ja vältima rasestumist ravi ajal bortesomiibiga ja 8 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Meespatsiendid peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit ja neil on soovitatav mitte eostada last bortesomiibi saamise ajal ja 5 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist (vt lõik 5.3).

Rasedus
Kliinilised andmed bortesomiibi kasutamisest raseduse ajal puuduvad. Bortesomiibi teratogeenne potentsiaal ei ole täielikult teada.

Mittekliinilistes uuringutes rottide ja küülikutega ei põhjustanud bortesomiib maksimaalsetes emasloomale talutavates annustes loote arenguhäireid. Loomkatseid bortesomiibi toime kohta sünnitusele ja postnataalsele arengule läbi ei viidud (vt lõik 5.3). Bortesomiibi tohib raseduse ajal kasutada vaid juhul, kui naise kliiniline seisund nõuab ravi bortesomiibiga.
Kui bortesomiibi manustatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub ravi ajal, on teda vajalik teavitada võimalikest riskidest lootele.

Talidomiid on teadaolevalt inimesele teratogeenne toimeaine, mis põhjustab raskeid eluohtlikke sünnidefekte. Talidomiid on vastunäidustatud raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, v.a juhul kui talidomiidi rasedusest hoidumise programmi kõik tingimused on täidetud. Patsiendid, kes saavad bortesomiibi kombinatsioonis talidomiidiga, peavad kinni pidama talidomiidi rasedusest hoidumise programmist. Täiendavat teavet vt talidomiidi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Imetamine
Ei ole teada, kas bortesomiib eritub rinnapiima. Kuna ravim võib rinnaga toidetavale imikule tõsiseid kõrvaltoimeid põhjustada, tuleb ravi ajal bortesomiibiga rinnaga toitmine lõpetada.

Fertiilsus
Bortesomiibiga ei ole fertiilsuse uuringuid läbi viidud (vt lõik 5.3). Bortesomiibi võimaliku genotoksilisuse tõttu (vt lõik 5.3) peavad meespatsiendid enne ravi alustamist paluma konsultatsiooni sperma konserveerimise suhtes ja fertiilses eas naised peavad paluma konsultatsiooni munarakkude krüokonserveerimise suhtes.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bortesomiib võib mõjutada mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Bortesomiib võib väga sageli põhjustada väsimust, sageli pearinglust, aeg-ajalt sünkoopi, sageli ortostaatilist/posturaalset hüpotensiooni ja nägemise ähmaseks muutumist. Seetõttu tuleb patsientidel olla ettevaatlik masinate käsitsemisel või autojuhtimisel ning selliste sümptomite esinemisel ei ole neil soovitav juhtida autot ega käsitseda masinaid (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte
Ravi ajal bortesomiibiga on aeg-ajalt teatatud tõsistest kõrvaltoimetest, mille hulka kuuluvad südamepuudulikkus, tuumorilahustussündroom, pulmonaalne hüpertensioon, pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom, äge difuusne infiltratiivne kopsuhaigus ja harvadel juhtudel autonoomne neuropaatia.
Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks ravi ajal bortesomiibiga on iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, oksendamine, väsimus, püreksia, trombotsütopeenia, aneemia, neutropeenia, perifeerne neuropaatia (sh sensoorne), peavalu, paresteesia, vähenenud söögiisu, düspnoe, lööve, *herpes zoster* ja müalgia.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis
Hulgimüeloom
Tabelis 7 on esitatud kõrvaltoimed, millel oli uuringu läbiviijate hinnangul vähemalt võimalik või tõenäoline põhjuslik seos bortesomiibi kasutamisega. Kõrvaltoimed on saadud 5476 patsiendi koondandmetest, kellest 3996 patsienti said raviks bortesomiibi annuses 1,3 mg/m^2 ja toodud tabelis 7. Kokku manustati bortesomiibi hulgimüeloomi raviks 3974 patsiendile.

Järgnevalt on toodud kõrvaltoimed organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järjekorras. Esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa

hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Tabeli 7 loomisel lähtuti MedDRA versioonist 14.1.
Lisatud on ka turuletulekujärgsed kõrvaltoimed, mida kliinilistes uuringutes ei esinenud.

Tabel 7: Kõrvaltoimed, mis esinesid kliinilistes uuringutes bortesomiibiga ravi saanud hulgimüeloomiga patsientidel, ning kõik turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed, sõltumata näidustusest[#]

Organsüsteemi klass	**Esinemissagedus**	**Kõrvaltoime**
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	*Herpes zoster* (sh dissemineeritud & silma), kopsupõletik*, *Herpes simplex**, seeninfektsioon*
	Aeg-ajalt	Infektsioon*, bakteriaalsed infektsioonid*, viirusinfektsioonid*, sepsis (sh septiline šokk)*, bronhopneumoonia, herpesviirusinfektsioon*, herpesmeningoentsefaliit[#], baktereemia (sh stafülokokk), odraiva, gripp, tselluliit, instrumendiga seotud infektsioon, nahainfektsioon*, kõrvainfektsioon*, stafülokokkinfektsioon, hambainfektsioon*
	Harv	Meningiit (sh bakteriaalne), Epstein-Barri viirusinfektsioon, genitaalherpes, tonsilliit, mastoidiit, viirusjärgse kurnatuse sündroom
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Harv	Pahaloomuline kasvaja, plasmotsütaarne leukeemia, neerurakuline kartsinoom, tuumor, fungoidne mükoos, healoomuline kasvaja*
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Trombotsütopeenia*, neutropeenia*, aneemia*
	Sage	Leukopeenia*, lümfopeenia*
	Aeg-ajalt	Pantsütopeenia*, febriilne neutropeenia, koagulopaatia*, leukotsütoos*, lümfadenopaatia, hemolüütiline aneemia[#]
	Harv	Dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon, trombotsütoos*, hüperviskoossuse sündroom, MK trombotsüütide häire, trombootiline mikroangiopaatia (sh trombotsütopeeniline purpur)[#], MK verehäire, hemorraagiline diatees, lümfotsütaarne infiltratsioon
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Angioödeem[#], ülitundlikkus*
	Harv	Anafülaktiline šokk, amüloidoos, III tüüpi immuunkompleksi poolt vahendatud reaktsioon
Endokriinsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Cushingi sündroom*, hüpertüreoidism*, antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom
	Harv	Hüpotüreoidism
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Söögiisu vähenemine
	Sage	Dehüdratsioon, hüpokaleemia*, hüponatreemia*, vere glükoosisisalduse kõrvalekalded*, hüpokaltseemia*, ensüümide kõrvalekalded*
	Aeg-ajalt	Tuumori lüüsi sündroom, kasvupeetus*, hüpomagneseemia*, hüpofosfateemia*, hüperkaleemia*, hüperkaltseemia*, hüpernatreemia*, kusihappe sisalduse kõrvalekalded*, suhkurtõbi*, vedelikupeetus
	Harv	Hüpermagneseemia*, atsidoos, elektrolüütide tasakaalu häired*, tursed, hüpokloreemia*, hüpovoleemia, hüperkloreemia*, hüperfosfateemia*, metaboolne häire, B-vitamiini kompleksi puudus, B_{12}-vitamiini puudus, podagra, söögiisu suurenemine, alkoholitalumatus
Psühhiaatrilised häired	Sage	Meeleolu häired ja kõrvalekalded*, ärevushäire*,

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
		unehäired ja kõrvalekalded*
	Aeg-ajalt	Vaimne häire*, hallutsinatsioonid*, psühhootiline häire*, segasus*, rahutus
	Harv	Suitsiidimõtted*, kohandumishäire, deliirium, libiido vähenemine
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Neuropaatiad*, perifeerne sensoorne neuropaatia, düsesteesia*, neuralgia*
	Sage	Motoorne neuropaatia, teadvuskadu (sh minestus), pearinglus*, düsgeusia*, letargia, peavalu*
	Aeg-ajalt	Treemor, perifeerne sensorimotoorne neuropaatia, düskineesia*, tserebellaarsed koordinatsiooni- ja tasakaaluhäired*, mälukaotus (v.a dementsus)*, entsefalopaatia*, posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom#, neurotoksilisus, krambivalmidus*, postherpeetiline neuralgia, kõnehäire*, rahutute jalgade sündroom, migreen, ishias, tähelepanuhäire, ebanormaalsed refleksid*, parosmia
	Harv	Ajuverejooks*, intrakraniaalne hemorraagia (sh subarahnoidaalne)*, ajuturse, transitoorse isheemia hoog, kooma, autonoomse närvisüsteemi tasakaalu häire, autonoomne neuropaatia, kraniaalnärvi halvatus*, paralüüs*, parees*, presünkoop, ajutüve sündroom, tserebrovaskulaarne häire, närvijuure kahjustus, psühhomotoorne hüperaktiivsus, seljaaju kompressioon, MK kognitiivne häire, motoorse funktsiooni häire, MK närvisüsteemi häire, radikuliit, süljevool, hüpotoonia, Guillain-Barré sündroom[#], demüeliniseeriv polüneuropaatia[#]
Silma kahjustused	Sage	Silma turse*, nägemishäired*, konjunktiviit*
	Aeg-ajalt	Silmaverejooks*, silmalau infektsioon*, rahetera[#], blefariit[#], silmapõletik*, diploopia, kuivsilmsus*, silmaärritus*, silmavalu, suurenenud pisaravool, eritis silmast
	Harv	Sarvkesta kahjustus*, eksoftalmia, retiniit, skotoomid, MK silmakahjustus (sh silmalau), omandatud dakrüoadeniit, fotofoobia, fotopsia, optiline neuropaatia[#], nägemiskahjustus erinevas astmes (kuni pimeduseni)*
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Peapööritus*
	Aeg-ajalt	Düsakuusia (sh tinnitus)*, kuulmislangus (kuni kurtuseni, k.a.), ebamugavustunne kõrvas*
	Harv	Kõrva verejooks, vestibulaarne neuroniit, MK kõrva kahjustus
Südame häired	Aeg-ajalt	Südame tamponaad[#], kardiopulmonaarne seiskus*, südame fibrillatsioon (sh atriaalne), südamepuudulikkus (sh vasaku ja parema vatsakese puudulikkus)*, arütmia*, tahhükardia*, palpitatsioonid, stenokardia, perikardiit (sh perikardi efusioon)*, kardiomüopaatia*, ventrikulaarne funktsioonihäire*, bradükardia
	Harv	Kodade laperdus, müokardiinfarkt*, atrioventrikulaarne blokaad*, kardiovaskulaarne häire (nt kardiogeenne šokk), *torsade de pointes*, ebastabiilne stenokardia, südameklapirikked*, pärgarterite puudulikkus, siinusseiskus

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpotensioon*, ortostaatiline hüpotensioon, hüpertensioon*
	Aeg-ajalt	Tserebrovaskulaarne tüsistus[#], süvaveenitromboos*, hemorraagia*, tromboflebiit (sh pindmine), vereringe kollaps (sh hüpovoleemiline šokk), flebiit, õhetus*, hematoom (sh perirenaalne)*, perifeersed vereringehäired*, vaskuliit, hüpereemia (sh silmades)*
	Harv	Perifeerne emboolia, lümfödeem, kahvatus, erütromelalgia, vasodilatatsioon, veeni värvuse muutus, venoosne puudulikkus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Düspnoe*, ninaverejooks, ülemiste/alumiste hingamisteede infektsioon*, köha*
	Aeg-ajalt	Kopsuemboolia, pleuraefusioon, kopsuturse (sh akuutne), kopsu alveolaarne hemorraagia[#], bronhospasm, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus*, hüpokseemia*, hingamisteede kongestsioon*, hüpoksia, pleuriit*, luksumine, nohu, düsfoonia, vilisev hingamine
	Harv	Hingamispuudulikkus, äge respiratoorse distressi sündroom, apnoe, pneumotooraks, atelektaas, pulmonaarne hüpertensioon, hemoptüüs, hüperventilatsioon, ortopnoe, pneumoniit, respiratoorne alkaloos, tahhüpnoe, kopsufibroos, bronhiaalsed häired*, hüpokapnia*, interstitsiaalne kopsuhaigus, kopsuinfiltraat, pigistus kurgus, kurgu kuivus, suurenenud sekretsioon ülemistes hingamisteedes, kurguärritus, ülemiste hingamisteede köhasündroom
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus- ja oksendamissümptomid*, kõhulahtisus*, kõhukinnisus
	Sage	Seedetrakti verejooks (sh limaskesta)*, düspepsia, stomatiit*, kõhupuhitus, suu- ja neeluvalu*, kõhuvalu (sh seedetrakti ja põrna valu)*, suu kahjustus*, meteorism
	Aeg-ajalt	Pankreatiit (sh krooniline)*, veriokse, huulte turse*, seedetrakti obstruktsioon (sh peensoole obstruktsioon, iileus)*, ebamugavustunne kõhus, suuhaavandid*, enteriit*, gastriit*, igemete veritsus, gastroösofageaalne reflukshaigus*, koliit (sh *clostridium difficile* koliit)*, isheemiline koliit[#], seedetrakti põletik*, düsfaagia, ärritunud soole sündroom, MK seedetrakti häire, katt keelel, seedetrakti motiilsuse häire*, süljenäärme kahjustus*
	Harv	Äge pankreatiit, peritoniit*, keeleturse*, astsiit, ösofagiit, keiliit, roojapidamatus, anaalsfinkteri atoonia, fekaloom*, seedetrakti haavandumine ja perforatsioon*, igemete hüpertroofia, megakoolon, eritis pärasoolest, villide teke suus ja neelus*, huulte valu, periodontiit, anaalfissuur, sooletegevuse muutus, proktalgia, ebanormaalne väljaheide
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Maksaensüümide kõrvalekalded*
	Aeg-ajalt	Maksatoksilisus (sh maksakahjustus), hepatiit*, kolestaas
	Harv	Maksapuudulikkus, hepatomegaalia, Budd-Chiari sündroom, tsütomegaloviirus-hepatiit, maksaverejooks, kolelitiaas

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve*, kihelus*, erüteem, kuiv nahk
	Aeg-ajalt	Multiformne erüteem, urtikaaria, akuutne febriilne neutrofiilne dermatoos, toksiline nahalööve, toksiline epidermise nekrolüüs[#], Stevensi-Johnsoni sündroom[#], dermatiit*, juuste kahjustused*, petehhiad, ekhümoos, nahakahjustus, purpur, naha mass*, psoriaas, hüperhidroos, öine higistamine, lamatishaavand[#], akne*, villid*, pigmentatsioonihäire*
	Harv	Nahareaktsioon, Jessner'i lümfotsütaarne infiltratsioon, palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom, subkutaanne hemorraagia, retikulaarne varikoos, naha induratsioon, paapulid, valgustundlikkusreaktsioon, seborröa, külm higi, MK nahakahjustus, erütroos, nahahaavand, küünte kahjustused
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihas-skeleti valu*
	Sage	Lihasspasmid*, valu jäsemetes, lihasnõrkus
	Aeg-ajalt	Lihastõmblused, liigeste turse, artriit*, liigeste jäikus, müopaatiad*, raskustunne
	Harv	Rabdomüolüüs, temporomandibulaarse liigese sündroom, fistul, liigese efusioon, valu lõualuus, luukahjustus, lihasskeleti ja sidekoe infektsioonid ja põletikud*, sünoviaalne tsüst
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Neerukahjustus*
	Aeg-ajalt	Äge neerupuudulikkus, krooniline neerupuudulikkus*, kuseteede infektsioon*, kuseteede nähud ja sümptomid*, hematuuria*, uriinipeetus, mikturitsiooni häire*, proteinuuria, azoteemia, oliguuria*, pollakisuuria
	Harv	Kusepõie ärritus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Tupeverejooks, genitaalide valu*, erektsioonihäire
	Harv	Testikulaarne häire*, prostatiit, rinnanäärme häire naistel, epididümaalpiirkonna hellus, epididümiit, vaagnapiirkonna valu, haavandid vulval
Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired	Harv	Aplaasia, kaasasündinud väärareng, ihtüoos
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Püreksia*, väsimus, asteenia
	Sage	Ödeem (sh perifeerne), külmavärinad, valu*, halb enesetunne*
	Aeg-ajalt	Üldise füüsilise tervise halvenemine*, näo turse*, süstekoha reaktsioon*, limaskesta kahjustus*, valu rinnus, kõnnaku häire, külmatunne, ekstravasatsioon*, kanüüliga seotud tüsistused*, janutunde muutused*, ebamugavustunne rinnus, kehatemperatuuri muutuste tunnetamine*, süstekoha valu*
	Harv	Surm (sh äkksurm), hulgiorganpuudulikkus, süstekoha verejooks*, song (sh *hernia hiatus*)*, aeglustunud paranemine*, põletik, flebiit süstekohal*, hellus, haavand, ärrituvus, südamega mitte seotud valu rinnus, kanüülikoha valu, võõrkehatunne
Uuringud	Sage	Kehakaalu vähenemine
	Aeg-ajalt	Hüperbilirubineemia*, kõrvalekalded proteinogrammis*, kehakaalu suurenemine, kõrvalekalded vereanalüüsides*, C-reaktiivse valgu tõus
	Harv	Kõrvalekalded vere gaaside sisalduses*, kõrvalekalded

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
		elektrokardiogrammil (sh QT intervalli pikenemine)*, INR kõrvalekalded*, mao pH langus, trombotsüütide agregatsiooni aktiveerumine, troponiin I taseme tõus, viiruse tuvastamine ja seroloogia*, kõrvalekalded uriinianalüüsis*
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Aeg-ajalt	Kukkumine, põrutus
	Harv	Transfusiooni reaktsioon, luumurrud*, külmavärinad*, näo vigastus, liigesevigastus*, põletused, latseratsioonid, protseduurivalu, kiirituskahjustused*
Kirurgilised ja meditsiinilised protseduurid	Harv	Makrofaagide aktiveerumine

MK = mujal klassifitseerimata
* Tähistab termineid, mis hõlmavad rohkem kui ühte MedDRA eelisterminit
[#] Turuletulekujärgsed teated, sõltumata näidustusest

Mantelrakuline lümfoom (MRL)
Bortesomiibi ohutusprofiil 240-l MRL patsiendil, kes said ravi bortesomiibiga annuses 1,3 mg/m^2 ja rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ning prednisooni kombinatsiooniga (Br-CAP) ja 242-l patsiendil, kes said ravi rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini, vinkristiini ja prednisooniga [RCHOP], oli suhteliselt samasugune hulgimüeloomiga patsientidel täheldatuga, mõnede erinevustega, mida järgnevalt käsitleme. Seoses kombinatsioonraviga (Br-CAP) tuvastati täiendavaid kõrvaltoimeid, milleks olid B-hepatiidi infektsioon (< 1%) ja müokardi isheemia (1,3%). Nende kõrvaltoimete esinemissagedused olid mõlemas ravirühmas sarnased, mis näitab, et nende põhjuseks ei ole ainult bortesomiib. Märgatavad erinevused MRL patsiendipopulatsioonis võrreldes hulgimüeloomiga patsientide uuringutega olid järgmised: hematoloogiliste kõrvaltoimete (neutropeenia, trombotsütopeenia, leukopeenia, aneemia, lümfopeenia), perifeerse sensoorse neuropaatia, hüpertensiooni, püreksia, pneumoonia, stomatiidi ja juuste/kehakarvade kahjustuste ≥ 5 võrra suurem esinemissagedus.
Allpool on tabelis 8 loetletud uuringus identifitseeritud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus Br-CAP harus oli ≥ 1%, sarnane või suurem ja millel oli vähemalt võimalik või ilmne põhjuslik seos Br-CAP komponentidega. Lisatud on ka need kõrvaltoimed, mis tuvastati Br-CAP harus ja millel uurija hinnangul oli vähemalt võimalik või ilmne põhjuslik seos bortesomiibiga, tuginedes hulgimüeloomi uuringute varasematele andmetele.

Alljärgnevalt on loetletud kõrvaltoimed vastavalt organsüsteemi klassile ja esinemissagedusele. Esinemissagedused on määratletud kui: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras. Tabeli 8 koostamisel võeti aluseks MedDRA versioon 16.

Tabel 8: Kõrvaltoimed mantelrakulise lümfoomiga patsientidel, kes said Br-CAP ravi kliinilises uuringus

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Kopsupõletik*
	Sage	Sepsis (sh septiline šokk)*, *Herpes zoster* (sh dissemineeritud ja silmainfektsioon), herpesviirusinfektsioon*, bakteriaalsed infektsioonid*, ülemiste/alumiste hingamisteede infektsioon*, seeninfektsioon*, *Herpes simplex**
	Aeg-ajalt	B-hepatiit, infektsioon*, bronhopneumoonia
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Trombotsütopeenia*, palavikuga neutropeenia, neutropeenia*, leukopeenia*, aneemia*, lümfopeenia*
	Aeg-ajalt	Pantsütopeenia*
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkus*
	Aeg-ajalt	Anafülaktiline reaktsioon

Organsüsteemi klass	**Esinemissagedus**	**Kõrvaltoime**
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Söögiisu vähenemine
	Sage	Hüpokaleemia*, normist erinev vere glükoosisisaldus*, hüponatreemia*, diabeet*, vedelikupeetus
	Aeg-ajalt	Tuumori lüüsi sündroom
Psühhiaatrilised häired	Sage	Une- ja uinumishäired*
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Perifeerne sensoorne neuropaatia, düsesteesia*, neuralgia*
	Sage	Neuropaatiad*, motoorne neuropaatia*, teadvuse kaotus (sh minestus), entsefalopaatia*, perifeerne sensorimotoorne neuropaatia, pearinglus*, düsgeusia*, autonoomne neuropaatia
	Aeg-ajalt	Autonoomse närvisüsteemi tasakaalu häire
Silma kahjustused	Sage	Nägemishäire*
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Düsakuusia (sh tinnitus)*
	Aeg-ajalt	Peapööritus*, kuulmislangus kuni kurtuseni (kaasa arvatud)
Südame häired	Sage	Südame fibrillatsioon (sh kodade virvendus), arütmia*, südamepuudulikkus (sh vasaku ja parema vatsakese puudulikkus)*, müokardi isheemia, vatsakeste funktsiooni häire*
	Aeg-ajalt	Kardiovaskulaarne häire (sh kardiogeenne šokk)
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon*, hüpotensioon*, ortostaatiline hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Düspnoe*, köha*, luksumine
	Aeg-ajalt	Ägeda respiratoorse distressi sündroom, kopsuemboolia, pneumoniit, kopsu hüpertensioon, kopsuturse (sh akuutne)
Seedetrakti häired	Väga sage	Iivelduse ja oksendamise sümptomid*, kõhulahtisus*, stomatiit*, kõhukinnisus
	Sage	Seedetrakti veritsus (sh limaskestadelt)*, kõhupuhitus, düspepsia, orofarüngeaalne valu*, gastriit*, suuhaavandid*, ebamugavustunne kõhus, düsfaagia, mao-soolte põletik*, kõhuvalu (sh mao-soolte või põrna valu)*, suu kahjustused*
	Aeg-ajalt	Koliit (sh *clostridium difficile*)*
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hepatotoksilisus (sh maksakahjustus)
	Aeg-ajalt	Maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Juuste ja kehakarvade kahjustus*
	Sage	Kihelus*, dermatiit*, lööve*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Lihasspasmid*, lihas-skeleti valu*, valu jäsemetes
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Kuseteede infektsioon*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Püreksia*, kurnatus, jõuetus
	Sage	Tursed (sh perifeersed), külmavärinad, süstekoha reaktsioon*, halb enesetunne*
Uuringud	Sage	Hüperbilirubineemia*, kõrvalekalded proteiinide sisalduse analüüsides*, kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine

* Tähistab termineid, mis hõlmavad rohkem kui ühte MedDRA eelisterminit.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Herpes zoster viiruse reaktiveerumine

Hulgimüeloom

Viirusvastast profülaktilist ravi sai 26% B+M+P grupi patsientidest. *Herpes zoster* esines B+M+P grupis 17% patsientidel, kes ei saanud viirusvastast profülaktilist ravi, ja 3% patsientidel, kes said profülaktilisi viirusvastaseid aineid.

Mantelrakuline lümfoom

240-st Br-CAP haru patsiendist said viirusevastast profülaktikat 137 (57%). *Herpes zoster*'i esinemissagedus Br-CAP haru patsientide seas oli viirusevastast profülaktikat mitte saanud patsientidel 10,7% ja viirusevastast profülaktikat saanutel 3,6% (vt lõik 4.4).

B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktiveerumine ja infektsioon

Mantelrakuline lümfoom

Fataalse lõppega HBV infektsioon esines 0,8%-l (n=2) mitte-bortesomiibi ravirühma patsientidest (rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, vinkristiin ja prednisoon; R-CHOP) ja 0,4%-l (n=1) patsientidest, kes said bortesomiibi koos rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooniga (Br-CAP). B-hepatiidi infektsiooni üldine esinemus oli sarnane nii Br-CAP kui ka R-CHOP ravi saanud patsientidel (vastavalt 0,8% *vs.* 1,2%).

Perifeerne neuropaatia kombinatsioonraviskeemide korral

Hulgimüeloom

Alljärgnevas tabelis on esitatud andmed perifeerse neuropaatia esinemissageduse kohta uuringutes, kus bortesomiibi manustati induktsioonravimina kombinatsioonis deksametasooniga (uuring IFM-2005-01) või talidomiidi-deksametasooniga (uuring MMY-3010).

Tabel 9: Perifeerse neuropaatia esinemissagedused induktsioonravi ajal vastavalt toksilisusele ja ravi katkestamisele perifeerse neuropaatia tõttu

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BDx (N=239)	TDx (N=126)	BTDx (N=130)
PN esinemissagedus (%)				
PN igas astmes	3	15	12	45
≥ 2. astme PN	1	10	2	31
≥ 3. astme PN	< 1	5	0	5
Ravi lõpetamine seoses PN-ga	< 1	2	1	5

VDDx=vinkristiin, doksorubitsiin, deksametasoon; BDx=bortesomiib, deksametasoon; TDx=talidomiid, deksametasoon; BTDx = bortesomiib, talidomiid, deksametasoon; PN=perifeerne neuropaatia
Märkus: Perifeerne neuropaatia hõlmas järgmisi eelistermineid: perifeerne neuropaatia, motoorne perifeerne neuropaatia, sensoorne perifeerne neuropaatia ja polüneuropaatia.

Mantelrakuline lümfoom

Alljärgnevas tabelis on perifeerse neuropaatia esinemissagedused kombineeritud raviskeemide puhul uuringus LYM-3002, milles bortesomiibi manustati koos rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooniga (Br-CAP):

Tabel 10: Perifeerse neuropaatia esinemissagedus uuringus LYM-3002 vastavalt toksilisuse astmele ja ravi katkestamised perifeerse neuropaatia tõttu

	Br-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
PN esinemissagedus (%)		
Iga raskusastme PN	30	29
≥ 2. raskusastme PN	18	9
≥ 3. raskusastme PN	8	4
Ravi katkestamised PN tõttu	2	< 1

Br-CAP=bortesomiib, rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin ja prednisoon; R-CHOP=rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, vinkristiin ja prednisoon; PN=perifeerne neuropaatia
Perifeerse neuropaatia mõiste koondas järgmisi eelistermineid: perifeerne sensoorne neuropaatia, perifeerne neuropaatia, perifeerne motoorne neuropaatia ja perifeerne sensorimotoorne neuropaatia

Eakad MRL patsiendid
Br-CAP harus oli 42,9% patsientidest vanuses 65…74 eluaastat ja 10,4% vanuses ≥ 75 eluaastat. ≥ 75-aastased patsiendid talusid nii Br-CAP kui ka R-CHOP ravi halvemini, kuid tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus oli Br-CAP rühmas 68%, võrreldes 42%-ga R-CHOP rühmas.

Märkimisväärsed erinevused bortesomiibi monoravi ohutusprofiilis subkutaansel versus intravenoossel manustamisel
III faasi uuringus osalenud patsientidel, kellele manustati bortesomiibi subkutaanselt, oli ravist tingitud vähemalt 3. astme toksilisusega kõrvaltoimete üldine esinemissagedus 13% võrra väiksem kui intravenoossel manustamisel ning ravi katkestamist bortesomiibiga esines 5% võrra vähem. Subkutaanses rühmas oli kõhulahtisuse, seedetrakti- ja kõhuvalu, asteeniliste seisundite, ülemiste hingamisteede infektsioonide ja perifeersete neuropaatiate üldine esinemissagedus 12%...15% võrra väiksem kui intravenoosses rühmas. Lisaks oli vähemalt 3. astme perifeersete neuropaatiate esinemissagedus 10% väiksem ning perifeersete neuropaatiate tõttu ravi katkestamist esines subkutaanses rühmas 8% vähem kui intravenoosses rühmas.

Kuuel protsendil patsientidest esines kõrvaltoimena lokaalne reaktsioon subkutaansele manustamisele, milleks oli enamasti punetus. Nähud taandusid keskmiselt 6 päevaga, mõnedel patsientidel oli vaja annust kohandada. Kahel patsiendil (1%) esinesid rasked reaktsioonid; 1 juhul kihelus ja 1 juhul punetus.

Raviaegne suremus oli subkutaanses rühmas 5% ja intravenoosse ravi rühmas 7%. 18%-l subkutaanses rühmas ja 9%-l intravenoosses rühmas oli surma põhjuseks „progresseeruv haigus“.

Retsidiveerunud hulgimüeloomiga patsientide kordusravi
Uuringus, kus bortesomiibi kordusravi manustati 130 retsidiveerunud hulgimüeloomiga patsiendile, kes varem olid saanud vähemalt osalise ravivastuse bortesomiibi sisaldava raviskeemiga, olid kõige levinumad kõikide raskusastmetega kõrvaltoimetest, mis esinesid vähemalt 25% patsientidest, trombotsütopeenia (55%), neuropaatia (40%), aneemia (37%), kõhulahtisus (35%) ja kõhukinnisus (28%). Kõikide raskusastmetega perifeerset neuropaatiat ja ≥ 3. raskusastme perifeerset neuropaatiat täheldati vastavalt 40% ja 8,5% patsientidest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Patsientidel, kes on saanud bortesomiibi kaks korda suuremas annuses kui ette nähtud, on esinenud sümptomaatilist hüpotensiooni ja letaalse lõppega trombotsütopeeniat. Prekliinilised kardiovaskulaarse ohutuse farmakoloogilised uuringud, vt lõik 5.3.

Bortesomiibi üleannustamise puhuks pole teada spetsiifilist antidooti. Üleannustamise korral jälgida patsiendi elulisi näitajaid, vererõhku ja kehatemperatuuri ning sellele vastavalt määrata sümptomaatiline ravi (vedelike manustamine, vasopressorid ja/või inotroopsed ravimid) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, teised kasvajavastased ained, ATC-kood: L01XG01.

Toimemehhanism
Bortesomiib on proteasoomi inhibiitor. Ravim inhibeerib spetsiifiliselt 26S proteasoomi kümotrüpsiinisarnast aktiivsust imetajarakkudes. 26S proteasoom on suur valgukompleks, mis lagundab ubikitineeritud valke. Ubikitiini-proteasoomi rada omab olulist osa spetsiifiliste proteiinide metabolismis, säilitades rakkudes homeostaasi. 26S proteasoomi inhibeerimine väldib nimetatud spetsiifiliste valkude proteolüüsi ja mõjutab mitmeid rakusiseseid signaalkaskaade, mille tulemusena vähirakk hävib.

Bortesomiib on proteasoomi suhtes kõrge selektiivsusega. Kontsentratsioonide 10 μM juures ei inhibeeri bortesomiib ühtegi paljudest skriinitud retseptoritest ja proteaasidest ning on proteasoomi suhtes üle 1500 korra selektiivsem kui järgneva seostuva ensüümi suhtes. Proteasoomi inhibeerimise kineetikat hinnati *in vitro* ning leiti, et bortesomiib dissotsieerub proteasoomilt poolväärtusajaga $t_{1/2}$ 20 minutit, mis näitab, et proteasoomi inhibeerimine bortesomiibi poolt on pöörduv.

Bortesomiibi poolt vahendatud proteasoomi inhibeerimine mõjutab vähirakku mitmel viisil, sealhulgas (kuid mitte ainult) regulatoorsete valkude kaudu, mis kontrollivad rakutsükli progressiooni ja nukleaarfaktor kappa B (NF-kB) aktivatsiooni. Proteasoomi inhibeerimine peatab rakutsükli ja põhjustab raku apoptoosi. NF-kB on transkriptsioonifaktor, mille aktivatsioon on vajalik erinevates tumorogeneesi etappides nagu rakkude kasv ja elulemus, angiogenees, rakkudevahelised interaktsioonid ja metastaseerumine. Müeloomi puhul mõjutab bortesomiib müeloomiraku interakteerumisvõimet luuüdi mikrokeskkonnaga.

Uuringud on näidanud, et bortesomiib toimib tsütotoksiliselt erinevatele vähirakkude tüüpidele ning et vähirakud on proteasoomi inhibeerimise pro-apoptootilisele toimele tundlikumad kui normaalsed rakud. Mitmetest prekliinilistest tuumorimudelitest, sh hulgimüeloomi korral, on selgunud, et bortesomiib põhjustab tuumori kasvu peatumist *in vivo*.

Andmed *in vitro*, *ex vivo* ja loommudelitest näitavad, et bortesomiib suurendab osteoblastide diferentseerumist ja aktiivsust ning inhibeerib osteoklastide funktsiooni. Neid toimeid on täheldatud hulgimüeloomiga ja kaasuva kaugelearenenud osteolüütilise haigusega patsientidel, keda raviti bortesomiibiga.

Kliiniline efektiivsus eelnevalt ravimata hulgimüeloomi korral:
682 patsiendiga prospektiivne III faasi rahvusvaheline randomiseeritud (1:1) avatud kliiniline uuring (MMY-3002 VISTA) viidi läbi eesmärgiga kindlaks teha, kas bortesomiibi (1,3 mg/m^2 intravenoosse süstena) kasutamisel kombinatsioonis melfalaani (9 mg/m^2) ja prednisooniga (60 mg/m^2) paraneb aeg progresseerumiseni (*time to progression*, TTP), võrreldes melfalaani (9 mg/m^2) ja prednisooni (60 mg/m^2) kasutamisega eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientidel. Ravi kestis maksimaalselt 9 tsüklit (ligikaudu 54 nädalat) ja lõpetati varem kas haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tõttu. Uuringus osalenud patsientide vanuse mediaan oli 71 aastat, 50% olid meessoost, 88% europiidsest rassist ning Karnofsky sooritusvõime skoori mediaan oli neil patsientidel 80. IgG/IgA/Kergahela müeloom oli 63%/25%/8% juhtudest, hemoglobiini mediaanväärtus oli 105 g/l ning trombotsüütide hulga mediaan oli 221,5 x 10^9/l. Patsientide hulk, kellel oli kreatiniini kliirens ≤ 30 ml/min, oli mõlemas ravirühmas ühesugune (3%).

Etteplaneeritud vaheanalüüsi ajal saabus esmane tulemusnäitaja (aeg progresseerumiseni) ning M+P grupi patsiendid viidi üle B+M+P ravile. Uuringuperioodi mediaan oli 16,3 kuud. Lõplikku elulemust hinnati uuesti pärast uuringuperioodi, mille mediaanne pikkus oli 60,1 kuud. B+M+P ravigrupis täheldati statistiliselt olulist kasu elulemusele (riskimäär=0,695; p=0,00043), vaatamata järgnevatele ravidele, sealhulgas bortesomiibi-põhistele raviskeemidele. B+M+P ravigrupis oli elulemuse mediaan 56,4 kuud, võrreldes 43,1 kuuga M+P ravigrupis. Efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 11:

Tabel 11: Efektiivsuse tulemused pärast lõpliku elulemuse andmete ajakohastamist VISTA uuringus

Efektiivsuse tulemusnäitaja	**B+M+P n=344**	**M+P n=338**
Aeg progresseerumiseni Juhud n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediaan[a] (95% CI)	20,7 kuud (17,6; 24,7)	15,0 kuud (14,1; 17,9)
Riskitiheduste suhe[b] (95% CI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-väärtus[c]	0,000002	
Progresseerumisvaba elulemus Juhud n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediaan[a] (95% CI)	18,3 kuud (16,6; 21,7)	14,0 kuud (11,1; 15,0)
Riskitiheduste suhe[b] (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-väärtus[c]	0,00001	
Üldine elulemus* Juhud (surmad) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediaan[a] (95% CI)	56,4 kuud (52,8; 60,9)	43,1 kuud (35,3; 48,3)
Riskitiheduste suhe[b] (95% CI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p-väärtus[c]	0,00043	
Ravivastuse määr populatsioon[e] n=668	n=337	n=331
CR[f] n (%)	102 (30)	12 (4)
PR[f] n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR[f] n (%)	238 (71)	115 (35)
p-väärtus[d]	$< 10^{-10}$	
Seerumi M-proteiini taseme langus populatsioon[g] n=667	n=336	n=331
≥ 90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Aeg esimese vastuseni CR + PR korral		
Mediaan	1,4 kuud	4,2 kuud
Mediaanne[a] vastuse kestus		
CR[f]	24,0 kuud	12,8 kuud
CR+PR[f]	19,9 kuud	13,1 kuud
Aeg järgmise ravini Juhud n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediaan[a] (95% CI)	27,0 kuud (24,7; 31,1)	19,2 kuud (17,0; 21,0)
Riskitiheduste suhe[b] (95% CI)	0,557 (0,462; 0,671)	
p-väärtus[c]	< 0,000001	

[a] Kaplan-Meieri hinnang

[b] Riskitiheduste suhe põhineb Coxi proportsionaalsel riskimudelil ja on kohandatud stratifitseerimistegurite jaoks: beeta$_2$-mikroglobuliin, albumiin ning piirkond. Riskimäär väiksem kui 1 näitab eelist VMP-le

[c] Nominaalne p-väärtus, mis põhineb stratifitseeritud log-ranki analüüsile ja on kohandatud stratifitseerimistegurite jaoks: beeta$_2$-mikroglobuliin, albumiin ning piirkond
[d] p-väärtus ravivastuse määrale (CR+PR), mis on saadud Cochran-Mantel-Haenszel chi-square'i analüüsist ja kohandatud stratifitseerimistegurite jaoks
[e] Ravivastuse aspektist hinnati osalejaid, kellel oli uuringusse lülitamisel mõõdetav haigus
[f] CR=täielik ravivastus; PR=osaline ravivastus. EBMT kriteeriumid
[g] Kõik sekretoorse haigusega randomiseeritud patsiendid
* Uus elulemuse hinnang põhines mediaaniga 60,1 kuud kestnud uurimisperioodil
CI=usaldusintervall

Patsiendid, kellele sobib tüvirakkude siirdamine
Kaks avatud mitmekeskuselist randomiseeritud III faasi uuringut (IFM-2005-01, MMY-3010) viidi läbi bortesomiibi ohutuse ja efektiivsuse tõestamiseks eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientide induktsioonravina kahe- ja kolmekomponentse kemoterapeutikumide kombinatsiooniga enne tüvirakkude siirdamist.

Uuringus IFM-2005-01 võrreldi bortesomiibi kombinatsiooni deksametasooniga (BDx, n=240) vinkristiin-doksorubitsiin-deksametasooni kombinatsiooniga (VDDx, n=242). BDx rühma patsiendid said neli 21-päevast ravikuuri, iga tsükkel koosnes bortesomiibist (1,3 mg/m^2 manustati intravenoosselt kaks korda nädalas päevadel 1, 4, 8 ja 11) ja suukaudsest deksametasoonist (40 mg ööpäevas, esimese ja teise tsükli ajal päevadel 1 kuni 4 ja päevadel 9 kuni 12, kolmanda ja neljanda tsükli ajal päevadel 1 kuni 4).
Autoloogsete tüvirakkude siirdamine teostati 198 (82%) VDDx rühma patsiendil ja 208 (87%) BDx rühma patsiendil; enamusel patsientidest teostati üksainus siirdamise protseduur. Patsientide demograafilised ja ravieelsed haiguse näitajad olid ravirühmades sarnased. Uuringupatsientide vanuse mediaanväärtus oli 57 aastat, neist 55% olid meessoost ja 48% patsientidest olid kõrgriski tsütogeneetilised markerid. Ravi kestuse mediaanväärtus oli VDDx rühmas 13 nädalat ja BDx rühmas 11 nädalat. Mõlemas rühmas oli teostatud ravitsüklite mediaanväärtus 4 tsüklit.
Uuringu esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli induktsioonijärgne ravivastuse määr (CR+nCR). Statistiliselt olulist CR+nCR erinevust täheldati bortesomiibi ja deksametasooni kombinatsiooni rühma kasuks. Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad olid induktsioonijärgse ja siirdamisejärgse ravivastuse määrad, (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), progresseerumisvaba elulemus ja üldine elulemus. Peamised efektiivsuse tulemused on kokku võetud tabelis 12.

Tabel 12: Efektiivsuse tulemused uuringus IFM-2005-01

Tulemusnäitaja	**BDx**	**VDDx**	**OR; 95% CI; P väärtus[a]**
IFM-2005-01	N=240 (ITT populatsioon)	N=242 (ITT populatsioon)	
RR (induktsioonijärgne)			
*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 % (95% CI)	77,1 (71,2; 82,2)	60,7 (54,3; 66,9)	2,18 (1,46; 3,24); < 0,001
RR (siirdamisejärgne)[b]			
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 % (95% CI)	79,6 (73,9; 84,5)	74,4 (68,4; 79,8)	1,34 (0,87; 2,05); 0,179

CI=usaldusintervall; CR=täielik ravivastus; nCR=peaaegu täielik ravivastus; ITT=(*Intent to treat*) ravikavatsuslik; RR=ravivastuse määr; B=bortesomiib; BDx=bortesomiib, deksametasoon; VDDx=vinkristiin, doksorubitsiin, deksametasoon; VGPR=väga hea osaline ravivastus; PR=osaline ravivastus, OR=šansside suhe
* Esmane tulemusnäitaja
[a] Ravivastuse määrade OR põhineb Mantel-Haenszel üldiste riski suhete määradel stratifitseeritud tabelites; p-väärtused tuginevad Cochran-Mantel-Haenszel analüüsile.
[b] Viitab ravivastusele pärast teist siirdamist patsientidel, kellel teostati teine siirdamine (42/240 [18%] BDx grupis ja 52/242 [21%] VDDx grupis).
Märkus: OR > 1 näitab B-d sisaldavast induktsioonravist saadavat kasu

Uuringus MMY-3010 võrreldi bortesomiibi kombinatsioonravi talidomiidi ja deksametasooniga [BTDx, n=130] talidomiid-deksametasoonraviga [TDx, n=127]. BTDx rühma patsiendid said kuus

4-nädalast ravikuuri, mille koosseisu kuulusid bortesomiib (1,3 mg/m^2 kaks korda nädalas päevadel 1, 4, 8 ja 11, seejärel 17-päevane ravivaba periood päevast 12 kuni päevani 28), deksametasoon (40 mg suukaudselt päevadel 1 kuni 4 ja päevadel 8 kuni 11) ja talidomiid (suukaudselt 50 mg ööpäevas päevadel 1…14, suurendades annust 100 mg-ni päevadel 15…28 ja seejärel kuni annuseni 200 mg ööpäevas).
Üks ühekordne tüvirakkude siirdamine teostati 105 (81%) BTDx rühma patsiendil ja 78 (61%) TDx rühma patsiendil. Patsientide demograafilised ja ravieelsed haiguse näitajad olid ravirühmades sarnased. BTDx ja TDx rühma patsientide vanuse mediaanväärtus oli vastavalt 57 *versus* 56 aastat, valgest rassist oli 99% *versus* 98% patsientidest, meessoost patsiente oli 58% *versus* 54%. 12% BTDX rühma patsientidest klassifitseerus tsütogeneetiliselt kõrgriskipatsientideks, võrreldes 16%-ga TDx rühma patsientidest. Ravi kestuse mediaanväärtus oli 24,0 nädalat ja manustatud ravitsüklite mediaanväärtus oli 6,0 ja see oli sarnane kõigis ravirühmades.
Uuringu esmasteks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid induktsioonijärgsed ja siirdamisejärgsed ravivastuse määrad (CR+nCR). Statistiliselt olulist CR+nCR erinevust täheldati selle ravirühma kasuks, milles rakendati bortesomiibi kombinatsioonravi deksametasooni ja talidomiidiga. Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad olid progresseerumisvaba elulemus ja üldine elulemus. Peamised efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 13.

Tabel 13: Efektiivsuse tulemused uuringus MMY-3010

Tulemusnäitaja	**BTDx**	**TDx**	**OR; 95% CI; P väärtus[a]**
MMY-3010	N=130 (ITT populatsioon)	N=127 (ITT populatsioon)	
**RR (induktsioonijärgne)*			
CR+nCR	49,2 (40,4; 58,1)	17,3 (11,2; 25,0)	4,63 (2,61; 8,22); < 0,001[a]
CR+nCR +PR % (95% CI)	84,6 (77,2; 90,3)	61,4 (52,4; 69,9)	3,46 (1,90; 6,27); < 0,001[a]
**RR (siirdamisejärgne)*			
CR+nCR	55,4 (46,4; 64,1)	34,6 (26,4; 43,6)	2,34 (1,42; 3,87); 0,001[a]
CR+nCR +PR % (95% CI)	77,7 (69,6; 84,5)	56,7 (47,6; 65,5)	2,66 (1,55; 4,57); < 0,001[a]

CI=usaldusintervall; CR=täielik ravivastus; nCR=peaaegu täielik ravivastus; ITT=(*Intent to treat*) ravikavatsuslik; RR=ravivastuse määr; BTDx=bortesomiib, talidomiid, deksametasoon; TDx=talidomiid, deksametasoon; PR=osaline ravivastus, OR=šansside suhe
* Esmane tulemusnäitaja
[a] Ravivastuse määrade OR põhineb Mantel-Haenszel üldistel erinevuste suhete määradel stratifitseeritud tabelites; p-väärtused tuginevad Cochran-Mantel-Haenszel analüüsile.
Märkus: OR > 1 näitab bortesomiibi sisaldavast induktsioonravist saadavat kasu

<u>Kliiniline efektiivsus retsidiveerunud või refraktaarse hulgimüeloomi korral</u>
Bortesomiibi (intravenoosse süstena) ohutust ja efektiivsust soovituslikes annustes on uuritud soovitusliku annuse 1,3 mg/m^2 juures kahes uuringus: III faasi randomiseeritud, võrdlevas uuringus (APEX) deksametasooniga 669 patsiendil retsidiveerunud või refraktaarse hulgimüeloomiga, kes olid eelnevalt saanud ravi 1...3 skeemi järgi, ja II faasi ilma võrdlusgrupita uuringus 202 patsiendil retsidiveerunud või refraktaarse hulgimüeloomiga, kes olid eelnevalt saanud ravi vähemalt 2 skeemi järgi ning kelle haigus pärast viimast ravi progresseerus.

III faasi uuringus oli bortesomiibi ravi järgselt oluliselt pikem aeg progresseerumiseni, elulemus pikenes oluliselt ja ravivastusega patsientide hulk oli märksa suurem deksametasooniga võrreldes (vt tabel 14). Need tulemused esinesid nii kõigi patsientide osas kui ka nende patsientide osas, kes olid saanud eelnevalt ravi 1 skeemi järgi. Uuringueelselt planeeritud tulemuste vaheanalüüsi ajal otsustas uuringut jälgiv komitee lõpetada deksametasoonravi ja kõigile patsientidele, kes said deksametasooni, pakuti ravi bortesomiibiga, sõltumata nende haiguse senisest kulust. Seoses sellise varase ravi ümberlülitamisega on patsientide uuringujärgne elulemuse mediaan 8,3 kuud. Üldine elulemus oli oluliselt pikem ja ravivastus oluliselt parem bortesomiibi raviga nii eelneva ravi suhtes refraktaarsetel patsientidel kui ka neil, kes seda polnud.

669-st kaasatud patsiendist olid 245 (37%) 65-aastased või vanemad. Ravivastuse parameetrid ja TTP (aeg progresseerumiseni) jäid bortesomiibi grupis oluliselt paremaks sõltumata vanusest. Sõltumata

ravieelsest beeta$_2$-mikroglobuliini kontsentratsioonist olid bortesomiibi grupis kõik efektiivsuse näitajad (TTP ja üldine elulemus, samuti ravivastus) oluliselt paremad.

II faasi refraktaarsete patsientide ravivastust hindas sõltumatu komitee ning selle kriteeriumid vastasid Euroopa Luuüdi Siirdamise Grupi (*European Bone Marrow Transplant Group*) poolt kehtestatutele. Keskmine elulemus kõigi uuringus osalenud patsientide lõikes oli 17 kuud (vahemik < 1 kuni 36+ kuud). Elulemuse mediaan oli pikem, kui eeldasid konsultantideks olnud kliinilised uurijad, kes hindasid eeldatavaks elulemuse pikkuseks sarnasel patsientide kontingendil kuus kuni üheksa kuud. Hinnates tulemusi mitmemuutujalise analüüsi metoodikat kasutades selgus, et ravivastuse saavutamine osutus sõltumatuks müeloomi tüübist, patsiendi seisundist, 13. kromosoomi deletsiooni olemasolust ning eelnevate raviskeemide arvust ja tüübist. Patsientidel, kellel oli eelnevalt kasutatud 2...3 raviskeemi, ilmnes ravivastus 32% (10/32), ning neil, kellel kasutati enam kui 7 raviskeemi, ilmnes vastus 31% (21/67).

Tabel 14: Haiguse lõpete ülevaade III faasi (APEX) ja II faasi uuringutes

	III faas		**III faas**		**III faas**		**II faas**
	Kõik patsiendid		**1 eelnev raviskeem**		**> 1 eelnev raviskeem**		**≥ 2 eelnevat raviskeemi**
Ajaga seotud sündmused	**B n=333[a]**	**Dex n=336[a]**	**B n=132[a]**	**Dex n=119[a]**	**B n=200[a]**	**Dex n=217[a]**	**B n=202[a]**
TTP, päevades [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]
1 aasta elulemus, % [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
Parim ravivastus (%)	**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+ R+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Kestuse mediaan päevi (kuid)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Aeg ravivastuseni CR + PR (päevi)	43	43	44	46	41	27	38*

[a] ITT (*Intent to treat*, ravikavatsuslik) populatsioon
[b] p-väärtus, mis on saadud stratifitseeritud log-ranki analüüsist; ravigrupi järgi analüüsimine välistab eelneva ravi alusel stratifitseerimise, p < 0,0001.
[c] Ravivastuse aspektist hinnati osalejaid, kellel oli uuringusse lülitamisel mõõdetav haigus ja kes said vähemalt ühe annuse uuritavat ravimit.
[d] p-väärtus, mis on saadud Cochran-Mantel-Haenszel chi-square'i analüüsist ja kohandatud stratifitseerimistegurite jaoks; ravigrupi järgi analüüsimine välistab eelneva ravi alusel stratifitseerimise.
* CR+PR+MR **CR=CR, (IF-); nCR=CR (IF+)
NA: *Not applicable*=ei ole kohaldatav, NE: *Not estimated*=ei ole hinnatav
TTP=aeg progresseerumiseni
CI=usaldusintervall
B=bortesomiib; Dex=deksametasoon
CR=täielik ravivastus; nCR=peaaegu täielik ravivastus
PR=osaline ravivastus; MR=minimaalne ravivastus

II faasi uuringus manustati neile patsientidele, kes ei saanud ainult bortesomiibiga optimaalset ravivastust, lisaks suurtes annustes deksametasooni. Uuringuprotokoll lubas patsientidele manustada deksametasooni juhtudel, kui neil üksnes bortesomiibi raviga ei saavutatud piisavat ravivastust. Lisaks bortesomiibile manustati sellise skeemi järgi deksametasooni kokku 74 patsiendile ja saavutatud ravivastust hinnati. Kombinatsioonraviga saavutati täielik ravivastus või vastuse paranemine [MR (11%) või PR (7%)] 18% patsientidest.

Kliiniline efektiivsus bortesomiibi subkutaansel manustamisel retsidiveerunud/refraktaarse hulgimüeloomiga patsientidel
Avatud juhuvalikuga III faasi mitte-halvemuse uuringus võrreldi subkutaanselt ja intravenoosselt manustatud bortesomiibi ohutust ja efektiivsust. Uuringus osales 222 retsidiveerunud/refraktaarse hulgimüeloomiga patsienti, kellele manustati 8 tsükli jooksul juhuvaliku alusel bortesomiibi annuses 1,3 mg/m^2 kas subkutaanselt või intravenoosselt, suhtega 2:1. Patsiendid, kellel ei saavutatud bortesomiibi monoteraapiaga 4 tsükli jooksul optimaalset ravivastust (see oli täielikust ravivastusest [*Complete Response*, CR] väiksem), lubati manustada 20 mg deksametasooni ööpäevas bortesomiibi manustamise päeval ja sellele järgnenud päeval. Uuringust välistati patsiendid, kellel ravieelselt oli perifeerse neuropaatia aste ≥ 2 või trombotsüütide hulk < 50 000/µl. Ravivastust oli võimalik hinnata kokku 218 patsiendil.

Selle uuringu tulemused vastasid esmasele eesmärgile, ravivastuse määra mittehalvemusele (CR+PR) pärast bortesomiibi monoteraapia 4 tsüklit nii subkutaansel kui intravenoossel manustamisel, mõlemas rühmas oli see 42%. Ka ravivastusega ja tüsistuseni kulunud ajaga sekundaarsed tulemusnäitajad olid subkutaansel ja intravenoossel manustamisel ühesugused (tabel 15).

Tabel 15: Subkutaanselt ja intravenoosselt manustatud bortesomiibi efektiivsuse võrdleva analüüsi kokkuvõtte

	Bortesomiibi intravenoosne haru	**Bortesomiibi subkutaanne haru**
Hinnatava ravivastusega populatsioon	**n=73**	**n=145**
Ravivastuse määr pärast 4 tsüklit n (%)		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-väärtus[a]	0,00201	
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Ravivastuse määr pärast 8 tsüklit n (%)		
ORR (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
p-väärtus[a]	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Ravikavatsuslik populatsioon[b]	**n=74**	**n=148**
Aeg progresseerumiseni (TTP), kuudes	9,4	10,4
(95% CI)	(7,6; 10,6)	(8,5; 11,7)
Riskimäär (95% CI)[c]	0,839 (0,564; 1,249)	
p-väärtus[d]	0,38657	
Progresseerumisvaba elulemus, kuudes	8,0	10,2
(95% CI)	(6,7; 9,8)	(8,1; 10,8)
Riskimäär (95% CI)[c]	0,824 (0,574; 1,183)	
p-väärtus[d]	0,295	
1-aastane üldine elulemus (%)[e]	76,7	72,6
(95% CI)	(64,1; 85,4)	(63,1; 80,0)

[a] p-väärtus on mittehalvemuse hüpoteesi hindamiseks, mille järgi s.c.-harus säilib vähemalt 60% ulatuses i.v.-haru ravivastuse määr.
[b] Uuringus osales 222 uuritavat; bortesomiibi manustati raviks 221 uuritavale
[c] Riskimäära hinnang põhineb Coxi mudelil ja on kohandatud stratifitseerimistegurite jaoks: ISS klassifikatsioon ja eelnevate raviskeemide arv.
[d] Stratifikatsioonitegurite kohandatud logaritmiline astaktest: ISS klassifikatsioon ja eelnevate raviskeemide arv.
[e] Jälgimisperioodi keskmine kestus oli 11,8 kuud

Bortesomiibi kombineeritud ravi pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga (uuring DOXIL-MMY-3001)
III faasi randomiseeritud, paralleelrühmadega, avatud mitmekeskuselises uuringus, mis hõlmas 646 patsienti, võrreldi bortesomiibi pluss pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini ja bortesomiibi monoteraapia ohutust ja efektiivsust hulgimüeloomiga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud ravi vähemalt 1 korral ning kelle haigus ei olnud progresseerunud antratsükliinipõhise ravi ajal. Esmaseks tulemusnäitajaks oli TTP (aeg progresseerumiseni), teisesteks tulemusnäitajateks OS ja ORR (CR+PR), vastavalt EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) kriteeriumitele. Protokollitud vaheanalüüs (249 TTP juhu alusel) sai põhjuseks lõpetada efektiivsuse uuring varakult. Selles vaheanalüüsis selgus, et patsientidel, kes said kombineeritud ravi bortesomiibi ja pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga, vähenes TTP risk 45% (95% CI; 29…57%, p < 0,0001). Bortesomiibi monoteraapiat saanud patsientidel oli TTP mediaanväärtus 6,5 kuud, bortesomiibi koos pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga saanud patsientidel aga 9,3 kuud. Nende tulemuste alusel, ehkki need ei olnud täielikud, koostati protokollitud lõplik analüüs.
Üldise elulemuse lõplikul analüüsil, mis viidi läbi pärast jälgimisperioodi mediaani 8,6 aastat, ei leitud olulisi erinevusi kahe raviharu üldise elulemuse määrades. Üldise elulemuse mediaan bortesomiibi monoteraapia patsientide seas oli 30,8 kuud (95% CI; 25,2…36,5 kuud) ja bortesomiibi pluss pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini kombineeritud ravi rühmas 33,0 kuud (95% CI; 28,9…37,1kuud).

Bortesomiibi kombineeritud ravi deksametasooniga
Kuna puudus vahetu võrdlus bortesomiibi ja bortesomiibi ning deksametasooni kombinatsiooni vahel progresseeruva hulgimüeloomiga patsientidel, siis viidi läbi statistiliselt sobitatud paaride analüüs, et võrrelda uuringutulemusi, mis pärinesid bortesomiibi ja deksametasooni kombinatsiooni mitterandomiseeritud harust (II faasi avatud uuring MMY-2045), tulemustega, mis saadi bortesomiibi monoteraapia harudest erinevates III faasi randomiseeritud uuringutes (M34101-039 [APEX] ja DOXIL MMY-3001) sama näidustuse korral.
Sobitatud paaride analüüs on statistiline meetod, mille korral ravirühma patsiente (nt bortesomiib kombinatsioonis deksametasooniga) ja võrdlusrühma patsiente (nt bortesomiib) võrreldakse paarikaupa, kusjuures paaride moodustamisel võetakse aluseks segavad tegurid. See võimaldab minimeerida segavate tegurite mõju ravitoime hindamisel mitterandomiseeritud andmete alusel. Uuringu käigus identifitseeriti sada kakskümmend seitse sobitatud paari. Analüüs näitas, et bortesomiibi monoteraapiaga võrreldes paranesid bortesomiibi ja deksametasooni kombineeritud ravi korral ORR (CR+PR) (erinevuste suhe 3,769; 95% CI 2,045…6,947; p < 0,001), PFS (riskisuhe 0,511; 95% CI 0,309…0,845; p = 0,008) ja TTP (riskisuhe 0,385; 95% CI 0,212…0,698; p=0,001).

Bortesomiibi kordusravi kohta retsidiveerunud hulgimüeloomi korral on olemas piiratud andmed.
II faasi uuring MMY-2036 (RETRIEVE) oli ühe rühmaga avatud uuring, mis viidi läbi tegemaks kindlaks bortesomiibi kordusravi ohutust ja efektiivsust. Sada kolmkümmend hulgimüeloomiga patsienti (≥ 18-aastased), kes varem olid saanud vähemalt osalise ravivastuse bortesomiibi sisaldava raviskeemiga, said kordusravi haiguse progresseerumisel. Vähemalt 6 kuud pärast eelnevat ravi alustati bortesomiibi viimase talutava annusega 1,3 mg/m^2 (n=93) või ≤ 1,0 mg/m^2 (n=37) manustatuna päevadel 1, 4, 8 ja 11 iga 3 nädala järel kuni 8 tsüklit, kas monoravina või kombinatsioonis deksametasooniga vastavalt ravijuhisele. Deksametasooni manustati kombinatsioonis bortesomiibiga 83 patsiendile 1. ravitsüklis ja täiendavalt 11 patsiendile, kes said deksametasooni bortesomiibi kordusravitsüklite käigus.
Esmane tulemusnäitaja oli parim kinnitatud ravivastus kordusravile hinnatuna EBMT kriteeriumite järgi. Üldine parim ravivastus (CR+PR) kordusravile 130 patsiendil oli 38,5% (95% CI: 30,1, 47,4).

<u>Kliiniline efektiivsus eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga (MRL) patsientidel</u>
Uuring LYM-3002 oli avatud randomiseeritud III faasi uuring, milles võrreldi bortesomiibi, rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooni kombinatsiooni (Br-CAP; n=243) ohutust ja efektiivsust rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini, vinkristiini ja prednisooni kombinatsiooniga (R-CHOP; n=244) eelnevalt ravimata täiskasvanud MRL patsientidel (staadiumid II, III või IV). Br-CAP haru patsiendid said raviks bortesomiibi (1,3 mg/m^2 1., 4., 8. ja 11. päeval, puhkeperiood 12. kuni 21. päeval), rituksimabi 375 mg/m^2 i.v. 1. päeval, tsüklofosfamiidi 750 mg/m^2 i.v. 1. päeval, doksorubitsiini 50 mg/m^2 i.v. 1. päeval ja suukaudselt prednisooni

100 mg/m^2 bortesomiibi 21-päevase tsükli 1. kuni 5. päeval. Patsiendid, kelle ravivastus dokumenteeriti esmakordselt 6. ravitsükli ajal, said ravi veel kahe täiendava ravitsükli ulatuses. Esmaseks tulemusnäitajaks oli progresseerumisvaba elulemus sõltumatu uuringukomitee (IRC, *Independent Review Committee*) hinnangul. Sekundaarsed tulemusnäitajad olid aeg haiguse progresseerumiseni (TTP, *time to progression*), aeg järgmise lümfoomivastase ravini (TNT, *time to next anti-lymphoma treatment*), ravivaba intervalli kestus (TFI, *duration of treatment free interval*), üldine ravivastus (ORR, *overall response rate*) ja täieliku ravivastuse (CR/CRu, *complete response*) määr, üldine elulemus (OS, *overall survival*) ja ravivastuse kestus.

Demograafilised omadused ja ravieelsed haigusnäitajad olid üldiselt kahes ravirühmas hästi tasakaalustatud: patsientide keskmine vanus oli 66 aastat, 74% olid meessoost, 66% europiidsest rassist ja 32% asiaadid, 69%-l patsientidest olid MRL suhtes positiivsed luuüdi aspiraadi uuringutulemused ja/või MRL suhtes positiivsed luuüdi biopsia uuringutulemused, 54% patsientidest oli rahvusvahelise prognostilise indeksi (IPI, *International Prognostic Index*) skoor ≥ 3 ja 76%-l oli IV staadiumi haigus. Ravi kestus (keskmine=17 nädalat) ja jälgimisperioodi kestus (keskmine=40 kuud) olid mõlemas raviharus võrreldavad. Mõlemas ravirühmas said patsiendid ravi keskmiselt 6 tsükli jooksul, kusjuures 14% Br-CAP rühma isikutest ja 17% R-CHOP rühma patsientidest said ravi veel täiendavalt 2 tsükli jooksul. Mõlemas ravirühmas läbis täieliku ravi enamus patsientidest: Br-CAP rühmas 80% ja R-CHOP rühmas 82%. Efektiivsustulemused on esitatud tabelis 16.

Tabel 16: Efektiivsustulemused uuringus LYM-3002

Efektiivsuse tulemusnäitaja	**Br-CAP**	**R-CHOP**	
n: ITT patsiendid	243	244	
Progresseerumisvaba elulemus (IRC)[a]			
Sündmused n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR[b] (95% CI)=0,63 (0,50; 0,79) p-väärtus[d] < 0,001
Mediaan[c] (95% CI) (kuudes)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	
Ravivastuse määr			
n: hinnatava ravivastusega patsiendid	229	228	
Üldine täielik ravivastus (CR+Cru)[f] n(%)	122 (53,3%)	95(41,7%)	OR[e] (95% CI)=1,688 (1,148; 2,481) p-väärtus[g]=0,007
Üldine ravivastus (CR+Cru+PR)[h] n(%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR[e] (95% CI)=1,428 (0,749; 2,722) p-väärtus[g]=0,275

[a] Sõltumatu uuringukomitee (IRC) hinnangul (ainult radioloogilised andmed).
[b] Riskimäära hinnangu aluseks on Cox'i mudel, mis on stratifitseeritud vastavalt IPI riskile ja haiguse staadiumile. Riski määr < 1 näitab Br-CAP paremust.
[c] Kaplan-Meieri hinnangu piirväärtuste järgi
[d] Vastavalt logaritmilisele astaktestile, mis on stratifitseeritud IPI riski ja haiguse staadiumi järgi.
[e] Kasutati Mantel-Haenszel üldiste riski suhete määrade stratifitseeritud tabeleid, stratifikatsioonitegurid olid IPI risk ja haiguse staadium. Šansside suhe (OR) > 1 näitab Br-CAP paremust.
[f] Kaasa arvatud kõik CR+Cru, vastavalt IRC hinnangule, luuüdi uuringule ja LDH-le.
g P-väärtus Cochran-Mantel-Haenszel hi-ruut testidest, stratifikatsioonitegurid olid IPI ja haiguse staadium.
h Kaasa arvatud kõik radioloogilised CR+Cru+PR vastavalt IRC hinnangule, vaatamata luuüdi uuringule ja LDH kinnitusele.
CR=täielik ravivastus; Cru=kinnitamata täielik ravivastus; PR=osaline ravivastus; CI=usaldusintervall, HR=riskimäär; OR=šansside suhe; ITT=ravikavatsuslik

Progresseerumisvaba elulemuse mediaan (PFS, *progression free survival*) oli Br-CAP rühmas 30,7 kuud ja R-CHOP rühmas 16,1 kuud (riskimäär [HR]=0,51; p < 0,001). Statistiliselt olulist paremust (p < 0,001) Br-CAP ravirühma kasuks võrreldes R-CHOP rühmaga täheldati TTP (mediaan 30,5 *versus* 16,1 kuud), TNT (mediaan 44,5 *versus* 24,8 kuud) ja TFI (mediaan 40,6 *versus* 20,5 kuud) puhul. Täieliku ravivastuse kestuse mediaan oli Br-CAP rühmas 42,1 kuud võrreldes 18 kuuga R-

CHOP rühmas. Üldise ravivastuse kestus oli Br-CAP rühmas 21,4 kuu võrra pikem (mediaan 36,5 kuud *versus* 15,1 kuud R-CHOP rühmas). Üldise elulemuse (OS, *overall survival*) lõppanalüüs viidi läbi pärast jälgimisperioodi mediaanse kestusega 82 kuud. OS mediaan oli 90,7 kuud Br-CAP rühmas, võrreldes 55,7 kuuga R-CHOP rühmas (HR=0,66; p=0,001). Täheldatud lõplik mediaanne erinevus 2 ravirühma üldistes elulemustes oli 35 kuud.

Patsiendid, kellel on eelnevalt ravitud kerge ahela (AL) amüloidoosi
Patsientidel, kellel on eelnevalt ravitud kerge ahela (AL) amüloidoosi, viidi bortesomiibi ohutuse ja efektiivsuse määramiseks läbi avatud, mitterandomiseeritud I/II faasi uuring. Uuringu jooksul ei täheldatud ohutuse suhtes midagi uut ja eeskätt ei halvendanud bortesomiib sihtorganite (süda, neerud ja maks) kahjustust. 49-st hinnatavast patsiendist, keda raviti maksimaalsete lubatud annustega 1,6 mg/m^2 nädalas või 1,3 mg/m^2 kaks korda nädalas, teatati ravivastusest 67,3%-l (sh 28,6% CR-määr), mõõdetuna hematoloogilise vastusena (M-proteiin). Nendes annusekohortides oli kombineeritud 1-aastase elulemuse määr 88,1%.

Lapsed
Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama bortesomiibiga läbi viidud uuringute tulemusi hulgimüeloomiga ja mantelrakulise lümfoomiga laste kõikide alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Lasteonkoloogia grupi (*Children's Oncology Group*) poolt läbi viidud II faasi üheharulises toime, ohutuse ja farmakokineetika uuringus hinnati mitme toimeainega reinduktsioonkemoteraapiale lisatud bortesomiibi toimet pahaloomuliste lümfoidsete kasvajatega (B-eellasrakuline äge lümfoblastleukeemia [ALL], T-rakuline äge lümfoblastleukeemia ja T-rakuline lümfoblastlümfoom [LL]) lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel. Efektiivset mitme toimeainega reinduktsioon-kemoteraapiat manustati kolmes blokis. Bortesomiibi manustati ainult 1. ja 2. blokis, et ära hoida võimalikku kumuleeruvat toksilisust samaaegselt 3. blokis manustatavate ravimitega.

1. bloki lõpus hinnati täielikku ravivastust (CR). B-ALL patsientidel, kellel esines haiguse retsidiiv 18 kuu jooksul pärast diagnoosi saamist (n=27), oli täieliku ravivastuse määr 67% (95% CI: 46; 84); 4 kuu haigusevaba elulemuse määr oli 44% (95% CI: 26; 62). B-ALL patsientidel, kellel esines haiguse retsidiiv 18...36 kuud pärast diagnoosi saamist (n=33), oli täieliku ravivastuse määr 79% (95% CI: 61; 91) ja 4 kuu haigusevaba elulemuse määr oli 73% (95% CI: 54; 85). T-rakulise ALL esmakordse retsidiiviga patsientide seas (n=22) oli täieliku ravivastuse määr 68% (95% CI: 45; 86) ja 4 kuu haigusevaba elulemuse määr oli 67% (95% CI: 42; 83). Esitatud efektiivsusandmeid ei loeta ammendavaks (vt lõik 4.2).

Ohutusuuring hõlmas 140 ALL või LL diagnoosiga patsienti mediaanvanusega 10 aastat (vahemikus 1 kuni 26 aastat). Bortesomiibi lisamisel standardsele laste B-eellasrakulise ALL kemoteraapia põhiraviskeemile ei täheldatud uusi ohutusalaseid probleeme. Võrreldes varasema kontrolluuringuga, milles patsientidele manustati ainult põhiraviskeemi, esines bortesomiibi sisaldava raviskeemi korral suurema esinemissagedusega järgmisi (≥ 3. aste) kõrvaltoimeid: 1. blokis perifeerne sensoorne neuropaatia (3% *versus* 0%); iileus (2,1% *versus* 0%); hüpoksia (8% *versus* 2%). Selles uuringus puudus informatsioon võimalike kaugtagajärgede või perifeerse neuropaatia juhtumite lahenemise sageduse kohta. Suurema esinemissagedusega täheldati ka ≥ 3. astme neutropeeniaga infektsioone (1. blokis 24% *versus* 19% ja 2. blokis 22% *versus* 11%), ALAT tõusu (2. blokis 17% *versus* 8%), hüpokaleemiat (1. blokis 18% *versus* 6% ja 2. blokis 21% *versus* 12%) ja hüponatreemiat (1. blokis 12% *versus* 5% ja 2. blokis 4% *versus* 0).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine
Pärast intravenoosse annuse 1,0 mg/m^2 ja 1,3 mg/m^2 manustamist boolusena 11-le hulgimüeloomiga ja kreatiniini kliirensi väärtustega üle 50 ml/min patsiendile, olid esmasannuse keskmised maksimaalsed bortesomiibi kontsentratsioonid plasmas vastavalt 57 ja 112 ng/ml. Järgnevate annuste puhul jäi keskmine maksimaalne kontsentratsioon plasmas annuse 1,0 mg/m^2 puhul vahemikku 67...106 ng/ml ning annuse 1,3 mg/m^2 puhul 89...120 ng/ml.

Pärast intravenoosse booluse või subkutaanse süstena manustamist (1,3 mg/m^2) hulgimüeloomiga patsientidele (intravenoosses rühmas n=14, subkutaanses rühmas n=17) oli korduva annustamise järgne kogu süsteemne ekspositsioon (AUC_{last}) subkutaansel ja intravenoossel manustamisel võrdväärne. Subkutaanse manustamise järgne C_{max} (20,4 ng/ml) oli väiksem kui intravenoosse manustamise järel (223 ng/ml). AUC_{last} geomeetriline keskmine suhe oli 0,99 ja 90% usaldusintervalliks oli 80,18% kuni 122,8%.

Jaotumine
Pärast ühe- või mitmekordse 1,0 mg/m^2 või 1,3 mg/m^2 annuse intravenoosset manustamist hulgimüeloomiga patsientidele jäi bortesomiibi keskmine jaotusruumala (V_d) vahemikku 1659...3294 l. See näitab bortesomiibi laialdast levikut perifeersetesse kudedesse. Bortesomiibi kontsentratsioonide vahemikus 0,01...1,0 µg/ml korral on aine *in vitro* seonduvuse alusel seonduvus plasmavalkudega keskmiselt 82,9%. Bortesomiibifraktsiooni seonduvus plasmavalkudega ei olnud kontsentratsioonist sõltuv.

Biotransformatsioon
In vitro uuringud inimmaksa mikrosoomide ja inim-cDNA-ekspresseeritud tsütokroom P450 ensüümidega on näidanud, et bortesomiib on algselt oksüdatiivselt metaboliseeritud läbi tsütokroom P450 ensüümide 3A4, 2C19 ja 1A2. Peamine metaboolne rada on deboroniseerumine kaheks deboroniseeritud metaboliidi vormiks, mis järgnevalt hüdroksüülitakse mitmeks metaboliidiks. Deboroneeritud bortesomiibi metaboliidid on inaktiivsed kui 26S proteasoomi inhibiitorid.

Eritumine
Bortesomiibi keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) mitmekordsel manustamisel oli vahemikus 40...193 tundi. Bortesomiib eritub pärast esimest annust kiiresti, võrreldes järgnevate annustega. Keskmine totaalne kliirens oli 102 ja 112 l/h esimese annuse järgselt (vastavalt 1,0 mg/m^2 ja 1,3 mg/m^2 ning oli vahemikus 15...32 l/h ja 18...32 l/h järgnevate annuste järgselt (vastavalt 1,0 mg/m^2 ja 1,3 mg/m^2).

Patsientide erirühmad
Maksakahjustus
Maksakahjustuse mõju bortesomiibi farmakokineetikale hinnati I faasi uuringusse värvatud 61 patsiendil, kellel esines peamiselt soliidtuumor koos erinevas astmes maksakahjustusega; esimese ravitsükli jooksul kasutati bortesomiibi annuseid vahemikus 0,5…1,3 mg/m^2.

Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega ei muutnud kerge maksakahjustus bortesomiibi annuse suhtes normaliseeritud AUC-d. Kuid mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel suurenesid keskmised annuse suhtes normaliseeritud AUC väärtused ligikaudu 60% võrra. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel on soovitatavad väiksemad algannused ning neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.2, tabel 6).

Neerukahjustus
Viidi läbi farmakokineetiline uuring neerukahjustuse erineva astmega patsientide hulgas; patsiendid jagati vastavalt kreatiniini kliirensi (CrCL) väärtustele järgmistesse gruppidesse: normaalne (CrCL≥ 60 ml/min/1,73 m^2, n=12), kerge (CrCL=40…59 ml/min/1,73 m^2, n=10), mõõdukas (CrCL=20…39 ml/min/1,73 m^2, n=9) ja raske (CrCL< 20 ml/min/1,73 m^2, n=3). Samuti lülitati uuringusse dialüüsitud patsiendid, kes said ravimit pärast dialüüsi protseduuri (n=8). Patsientidele manustati bortesomiibi intravenoosselt 0,7...1,3 mg/m^2 kaks korda nädalas. Bortesomiibi ekspositsioon (annusnormaliseeritud AUC ja C_{max}) oli kõigis gruppides samaväärne (vt lõik 4.2).

Vanus
Bortesomiibi farmakokineetikat kirjeldati pärast seda, kui 104-le ägeda lümfoblastleukeemia (ALL) või ägeda müeloidse leukeemiaga (AML) lapsele (vanuses 2 kuni 16 aastat) manustati kaks korda nädalas bortesomiibi intravenoosseid boolusannuseid 1,3 mg/m^2. Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal suurenes bortesomiibi kliirens koos kehapindala (KP) suurenemisega. Kliirensi geomeetriline keskmine (%CV) oli 7,79 l/h/m^2 (25%), tasakaalukontsentratsiooni jaotusruumala oli

834 l/m^2 (39%) ja eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 100 tundi (44%). Pärast KP efekti järgi korrigeerimist ei omanud teised demograafilised näitajad nagu vanus, kehakaal ja sugu kliiniliselt olulist toimet bortesomiibi kliirensile. Bortesomiibi KP-normaliseeritud kliirens oli lastel sarnane täiskasvanutel täheldatuga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Bortesomiibil on tõestatud genotoksiline potentsiaal. Bortesomiib andis klastogeense (kromosoomide struktuurimuutusi põhjustava) aktiivsuse uuringus Hiina hamstri ovariaalrakkude kultuuril positiivse tulemuse kontsentratsioonis 3,125 µg/ml, mis oli madalaim hinnatud kontsentratsioon. Bortesomiib ei andnud positiivset tulemust in vitro mutageensustestis (Amesi test) ja in vivo hiire mikronukleuste testis.

Toksilisusuuringud rottide ja küülikutega on näidanud embrüofetaalset letaalsust emasloomale toksiliste annuste kasutamisel, kuid otsest toimet lootele ei leitud. Fertiilsusuuringuid ei ole läbi viidud, kuid üldistes toksilisusuuringutes hinnati ka ravimi mõju reproduktiivsetele kudedele. 6-kuulistes uuringutes rottidega leiti degeneratiivseid muutusi nii munandites kui ka munasarjades, mis viitab bortesomiibi võimalikule ebasoodsale mõjule nii meeste kui ka naiste fertiilsusele. Peri- ja postnataalse arengu uuringuid ei ole läbi viidud.

Rottide ja ahvidega läbi viidud üldiste mitmetsükliliste toksilisusuuringute andmetel on toksilisuse sihtelunditeks seedetrakt, väljendudes oksendamise ja/või kõhulahtisusena; vereloome- ja lümfikoed, väljendudes perifeerse vere tsütopeenias, lümfaatilise koe atroofias ja luuüdi rakuvaesuses; perifeerne neuropaatia (ahvidel, hiirtel, koertel), mis haarab sensoorsete närvide aksoneid; ning neerud, kus esines kergeid muutusi. Kõigi nimetatud elundite funktsioon on ravi lõppedes osaliselt või täielikult taastuv.
Loomkatsete andmetel läbib bortesomiib hematoentsefaalbarjääri vaid vähesel määral, kui üldse. Selle kliiniline olulisus inimestele pole teada.

Kardiovaskulaarse ohutuse alased farmakoloogilised uuringud ahvidel ja koertel näitavad, et bortesomiibi manustamine intravenoosselt kaks kuni kolm korda suuremas annuses kui kliiniliselt soovitatavad annused mg/m^2 kohta põhjustab südame löögisageduse tõusu, kontraktiilsuse vähenemist, hüpotensiooni ja surma. Koertel oli vähenenud südame kontraktiilsuse ja hüpotensiooni korral abi positiivsete inotroopsete ravimite ja vasopressorite manustamisest. Koertel läbi viidud uuringutes täheldati ka korrigeeritud QT-intervalli vähest pikenemist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
2 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus
Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus kontsentratsioonidel 1 mg/ml ja 2,5 mg/ml on tõestatud 96 tunni jooksul temperatuuril 25°C ja 8 päeva jooksul temperatuuril 2°C...8°C, säilitamisel originaalviaalis ja/või süstlas.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahus ära kasutada kohe pärast valmistamist. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi säilitamisaeg ei tohi enne manustamist ületada kokku 96 tundi (säilitamisel temperatuuril 25°C) või 8 päeva (säilitamisel temperatuuril 2°C...8°C).

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg süstelahuse pulber
10 ml selgest I tüüpi klaasist viaal, millel on klorobutüülist hall kummikork ja äratõmmatava kollase kaanega alumiiniumplomm. Viaal sisaldab 2,5 mg bortesomiibi.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg süstelahuse pulber
10 ml selgest I tüüpi klaasist viaal, millel on klorobutüülist hall kummikork ja äratõmmatava sinise kaanega alumiiniumplomm. Viaal sisaldab 3,5 mg bortesomiibi.

Viaal on pakendatud termokahanevasse kilesse (ilma aluseta) või asetatud kaanega alusele. Üks pakend sisaldab 1 viaali ühekordseks kasutamiseks.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üldised hoiatused
Bortesomiib on tsütotoksiline aine. Seetõttu tuleb bortesomiibi käsitseda ettevaatusega. Soovitatav on kinnaste ja teiste kaitseriiete kasutamine, vältimaks preparaadi kokkupuudet nahaga.

Kuna bortesomiib ei sisalda säilitusaineid, tuleb preparaadi käsitsemisel **aseptikanõuetest** rangelt kinni pidada.

Bortesomiibi tahtmatul intratekaalsel manustamisel on esinenud surmajuhtumeid. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg süstelahuse pulber on ette nähtud ainult intravenoosseks manustamiseks, Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ja 3,5 mg süstelahuse pulber intravenoosseks või subkutaanseks manustamiseks. Bortesomiibi ei tohi manustada intratekaalselt.

Manustamiskõlblikuks muutmise juhend
Bortesomiibi tohib lahustada ainult tervishoiutöötaja.

Intravenoosne süste

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg süstelahuse pulber
Iga 10 ml Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg süstelahuse pulbri viaali sisu tuleb ettevaatlikult lahustada 2,5 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, kasutades sobiva suurusega süstalt, ilma viaalilt korki eemaldamata. Lüofiliseeritud pulber lahustub täielikult vähem kui 2 minutiga.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab iga ml lahust 1 mg bortesomiibi. Valmis süstelahus on selge ja värvitu, lõplik pH on 4…7. Manustamiskõlblikuks muudetud süstelahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida, et selles ei leiduks lahustumata osakesi ega esineks värvuse muutusi. Kui lahuses esineb loetletud muutusi, tuleb valmislahus hävitada.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg süstelahuse pulber
Iga 10 ml Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg süstelahuse pulbri viaali sisu tuleb ettevaatlikult lahustada 3,5 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, kasutades sobiva suurusega süstalt, ilma viaalilt korki eemaldamata. Lüofiliseeritud pulber lahustub täielikult vähem kui 2 minutiga.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab iga ml lahust 1 mg bortesomiibi. Valmis süstelahus on selge ja värvitu, lõplik pH on 4…7.

Manustamiskõlblikuks muudetud süstelahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida, et selles ei leiduks lahustumata osakesi ega esineks värvuse muutusi. Kui lahuses esineb loetletud muutusi, tuleb valmislahus hävitada.

Subkutaanne süste

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg süstelahuse pulber
Iga 10 ml Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg süstelahuse pulbri viaali sisu tuleb ettevaatlikult lahustada 1 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, kasutades sobiva suurusega süstalt, ilma viaalilt korki eemaldamata. Lüofiliseeritud pulber lahustub täielikult vähem kui 2 minutiga.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab iga ml lahust 2,5 mg bortesomiibi. Valmis süstelahus on selge ja värvitu, lõplik pH on 4...7. Manustamiskõlblikuks muudetud süstelahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida, et selles ei leiduks lahustumata osakesi ega esineks värvuse muutusi. Kui lahuses esineb loetletud muutusi, tuleb valmislahus hävitada.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg süstelahuse pulber
Iga 10 ml bortesomiibi viaali sisu tuleb ettevaatlikult lahustada 1,4 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, kasutades sobiva suurusega süstalt, ilma viaalilt korki eemaldamata. Lüofiliseeritud pulber lahustub täielikult vähem kui 2 minutiga.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab iga ml lahust 2,5 mg bortesomiibi. Valmis süstelahus on selge ja värvitu, lõplik pH on 4...7. Manustamiskõlblikuks muudetud süstelahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida, et selles ei leiduks lahustumata osakesi ega esineks värvuse muutusi. Kui lahuses esineb loetletud muutusi, tuleb valmislahus hävitada.

Hävitamine
Bortesomiib on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1397/003
EU/1/19/1397/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14.11.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Saksamaa

Või

Fresenius Kabi Polska Sp. z.o.o.,
ul. Sienkiewicza 25, Kutno,
99-300, Poola

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg süstelahuse pulber
bortezomibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 1 mg bortesomiibi (mannitooli boorestrina).

3. ABIAINED

Mannitool (E421)

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast lahustamist.
Ühekordseks kasutamiseks.
Võib olla surmav teiste manustamisteede kasutamisel.
Intravenoosne: 1 mg/ml lõpliku kontsentratsiooni saamiseks lisage 1 ml 0,9% naatriumkloriidi.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütostaatikum.
Käsitseda ettevaatusega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1397/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg süstelahuse pulber
bortezomibum
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 mg

6. MUU

Tsütostaatikum
Võib olla surmav teiste manustamisteede kasutamisel.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg süstelahuse pulber
bortezomibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 2,5 mg bortesomiibi (mannitooli boorestrina).

3. ABIAINED

Mannitool (E421)

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne või intravenoosne pärast lahustamist.
Ühekordseks kasutamiseks.
Võib olla surmav teiste manustamisteede kasutamisel.
Subkutaanne: 2,5 mg/ml lõpliku kontsentratsiooni saamiseks lisage 1 ml 0,9% naatriumkloriidi.
Intravenoosne: 1 mg/ml lõpliku kontsentratsiooni saamiseks lisage 2,5 ml 0,9% naatriumkloriidi.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütostaatikum.
Käsitseda ettevaatusega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1397/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg süstelahuse pulber
bortezomibum
s.c. või i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2,5 mg

6. MUU

Tsütostaatikum
Võib olla surmav teiste manustamisteede kasutamisel.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg süstelahuse pulber
bortezomibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 3,5 mg bortesomiibi (mannitooli boorestrina).

3. ABIAINED

Mannitool (E421)

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne või intravenoosne pärast lahustamist.
Ühekordseks kasutamiseks.
Võib olla surmav teiste manustamisteede kasutamisel.
Subkutaanne: 2,5 mg/ml lõpliku kontsentratsiooni saamiseks lisage 1,4 ml 0,9% naatriumkloriidi.
Intravenoosne: 1 mg/ml lõpliku kontsentratsiooni saamiseks lisage 3,5 ml 0,9% naatriumkloriidi.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütostaatikum.
Käsitseda ettevaatusega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1397/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg süstelahuse pulber
bortezomibum
s.c. või i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

3,5 mg

6. MUU

Tsütostaatikum
Võib olla surmav teiste manustamisteede kasutamisel.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg süstelahuse pulber
bortesomiib (*bortezomibum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Bortezomib Fresenius Kabi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Bortezomib Fresenius Kabi kasutamist
3. Kuidas Bortezomib Fresenius Kabi’t kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Bortezomib Fresenius Kabi’t säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Bortezomib Fresenius Kabi ja milleks seda kasutatakse

See ravim sisaldab toimeainena bortesomiibi, nn proteasoomi inhibiitorit. Proteasoomid mängivad olulist rolli rakkude funktsiooni ja kasvu kontrollis. Sekkudes nende funktsiooni, võib bortesomiib hävitada vähirakke.

Bortesomiibi kasutatakse hulgimüeloomi (luuüdikasvaja) raviks üle 18-aastastel patsientidel:
- eraldi või koos selliste ravimitega nagu pegüleeritud liposomaalne doksorubitsiin või deksametasoon, patsientidel, kelle haigus on pärast vähemalt üht eelnevat ravi halvenenud (progresseerunud) ning kellel vereloome tüvirakkude siirdamine ei olnud edukas või kellele see ei sobi.
- kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga patsientidel, kelle haigust ei ole eelnevalt ravitud ja kellele ei sobi suurte annustega kemoteraapia koos vereloome tüvirakkude siirdamisega.
- kombinatsioonis deksametasooniga või deksametasooni ja talidomiidiga patsientidel, kellel haigust ei ole eelnevalt ravitud, enne suurte annustega kemoteraapiat ja vereloome tüvirakkude siirdamist (induktsioonravi).

Bortesomiibi kasutatakse mantelrakulise lümfoomi (teatud tüüpi vähk, mis haarab lümfisõlmi) raviks vähemalt 18-aastastel patsientidel kombinatsioonis ravimitega rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin ja prednisoon, kui patsient ei ole eelnevalt selle haiguse tõttu ravi saanud ja vere tüvirakkude ülekanne talle ei sobi.

2. Mida on vaja teada enne Bortezomib Fresenius Kabi kasutamist

Bortezomib Fresenius Kabi’t ei tohi kasutada
- kui olete bortesomiibi, boori või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on teatud rasked kopsu- või südameprobleemid.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Te peate rääkima oma arstile, kui teil esineb midagi järgnevast:
- punaliblede või valgeliblede väike arv veres
- veritsused ja/või vereliistakute väike arv veres
- kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus või oksendamine
- kui teil on esinenud minestust, pearinglust või peapööritust

- neeruprobleemid
- mõõdukad kuni rasked maksaprobleemid
- kui teil on esinenud käte või jalgade tuimust, surisemist või valu (neuropaatia)
- probleemid südame või vererõhuga
- hingeldamine või köha
- krambihood
- vöötohatis (lokaliseerunud, sh silmade ümbruses või levinud üle kogu keha)
- tuumorilahustussündroomi sümptomid, nt lihaskrambid, lihasnõrkus, segasus, nägemishäired või nägemise kaotus ja hingeldus
- mälukaotus, mõtlemishäired, kõndimisraskus või nägemiskaotus. Need nähud võivad viidata tõsisele ajuinfektsioonile ja teie arst võib soovitada täpsustavaid uuringuid ning teie jälgimist.

Te peate enne ravi ja ravi ajal bortesomiibiga tegema regulaarselt vereanalüüse, et kontrollida verenäitajaid.

Kui teil on mantelrakuline lümfoom ja te saate raviks rituksimabi ja bortesomiibi, siis te peate arstile rääkima:
- kui arvate, et teil on praegu hepatiidi infektsioon või teil on see olnud kunagi varem. Vähestel juhtudel võib patsientidel, kes kunagi põdesid B-hepatiiti, tekkida hepatiidi taasägenemine, mis võib lõppeda surmaga. Kui teil on kunagi olnud B-hepatiidi infektsioon, siis kontrollib arst hoolikalt, ega teil ei ole aktiivse B-hepatiidi nähtusid.

Kui bortesomiibi kasutatakse kombinatsioonis teiste ravimpreparaatidega, peate lugema nende ravimite pakendite infolehtedest teavet nende ravimite kohta enne bortesomiibiga ravi alustamist. Kui kasutatakse talidomiidi, on vajalik pöörata erilist tähelepanu raseduse kindlakstegemisele ja sellest hoidumise nõuetele (vt lõik „Rasedus ja imetamine“).

Lapsed ja noorukid
Seda ravimit ei tohi kasutada lastel ja noorukitel, sest ei ole teada, kuidas see neile mõjub.

Muud ravimid ja Bortezomib Fresenius Kabi
Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.
Informeerige kindlasti oma arsti, kui te kasutate ravimeid, mis sisaldavad mõnda järgmistest toimeainetest:
- ketokonasool, kasutatakse seeninfektsioonide ravis
- ritonaviir, kasutatakse HIV-infektsiooni ravis
- rifampitsiin – antibiootikum, mida kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide ravis
- karbamasepiin, fenütoiin või fenobarbitaal, mida kasutatakse epilepsia ravis
- naistepunaürt (*Hypericum perforatum*), mida kasutatakse depressiooni ja teiste seisundite puhul
- suukaudsed diabeedivastased ravimid.

Rasedus ja imetamine
Te ei tohi kasutada seda ravimit raseduse ajal, välja arvatud juhul kui see on selgelt hädavajalik.

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja 8 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Rääkige oma arstiga, kui soovite enne ravi alustamist lasta oma munarakke külmutada. Mehed ei tohi eostada last bortesomiibi kasutamise ajal ja peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja 5 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Rääkige oma arstiga, kui soovite enne ravi alustamist lasta oma spermat konserveerida.

Bortesomiibi kasutamise ajal ei tohi te last rinnaga toita. Arutage oma arstiga, millal on pärast ravi lõppu ohutu taasalustada imetamist.

Talidomiid põhjustab sünnidefekte ja loote surma. Kui teile manustatakse bortesomiibi kombinatsioonis talidomiidiga, peate te järgima talidomiidi rasedusest hoidumise programmi (vt talidomiidi pakendi infolehte).

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Bortesomiib võib põhjustada väsimust, pearinglust, minestust või nägemise ähmaseks muutumist. Ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu, kui teil esineb nimetatud häireid; isegi kui teil loetletud häireid ei esine, peate siiski olema ettevaatlik.

3. Kuidas Bortezomib Fresenius Kabi’t kasutada

Teie arst arvutab välja teie bortesomiibi annuse vastavalt teie pikkusele ja kehakaalule (kehapindala). Bortesomiibi tavaline algannus on 1,3 mg/m^2 kehapindala kohta kaks korda nädalas.
Sõltuvalt teie ravivastusest, teatud kõrvaltoimete ilmnemisest ning teie olemasolevatest haigustest (nt maksaprobleemid) võib arst teie annust ja ravitsüklite koguarvu muuta.

Progresseeruv hulgimüeloom
Kui bortesomiibi manustatakse eraldi, manustatakse teile intravenoosselt 4 bortesomiibi annust päevadel 1, 4, 8 ja 11, millele järgneb 10-päevane ravivaba periood. See 21-päevane periood (3 nädalat) vastab ühele ravitsüklile. Teie ravi võib kesta kuni 8 tsüklit (24 nädalat).

Bortesomiibi võidakse teile manustada ka koos pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga või deksametasooniga.

Kui bortesomiibi manustatakse koos pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga, siis manustatakse teile bortesomiibi intravenoosselt 21-päevase ravitsüklina ning pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini manustatakse annuses 30 mg/m^2 bortesomiibi 21-päevase ravitsükli 4. päeval intravenoosse infusioonina pärast bortesomiibi süstimist.
Teie ravi võib kesta kuni 8 tsüklit (24 nädalat).

Kui bortesomiibi manustatakse koos deksametasooniga, siis manustatakse teile bortesomiibi intravenoosselt 21-päevase ravitsüklina ja deksametasooni annus 20 mg manustatakse bortesomiibi 21-päevase ravitsükli päevadel 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ja 12.
Teie ravi võib kesta kuni 8 tsüklit (24 nädalat).

Eelnevalt ravimata hulgimüeloom
Kui teil ei ole hulgimüeloomi eelnevalt ravitud ja teile ei sobi vereloome tüvirakkude siirdamine, saate te bortesomiibi intravenoosselt koos kahe teise ravimi, melfalaani ja prednisooniga.
Sel juhul on ravitsükli kestus 42 päeva (6 nädalat). Teie ravi kestab 9 tsüklit (54 nädalat).

- 1. kuni 4. tsüklil manustatakse bortesomiibi kaks korda nädalas: päevadel 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 ja 32.
- 5. kuni 9. tsüklil manustatakse bortesomiibi üks kord nädalas: päevadel 1, 8, 22 ja 29.

Melfalaani (9 mg/m^2) ja prednisooni (60 mg/m^2) manustatakse suukaudselt päevadel 1, 2, 3 ja 4 iga tsükli esimesel nädalal.

Kui teil ei ole hulgimüeloomi eelnevalt ravitud ja teile sobib vereloome tüvirakkude siirdamine, manustatakse teile bortesomiibi intravenoosselt kas koos deksametasooniga või koos deksametasooni ja talidomiidiga, nn induktsioonravina.

Kui bortesomiibi manustatakse koos deksametasooniga, manustatakse teile bortesomiibi intravenoosselt 21-päevase ravitsüklina ja deksametasooni annus 40 mg manustatakse suukaudselt bortesomiibi 21-päevase ravitsükli päevadel 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 ja 11.
Teie ravi kestab 4 tsüklit (12 nädalat).

Kui bortesomiibi manustatakse koos talidomiidi ja deksametasooniga, on ravitsükli pikkuseks 28 päeva (4 nädalat).

Deksametasooni annus 40 mg manustatakse suukaudselt bortesomiibi 28-päevase ravitsükli päevadel 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 ja 11 ning talidomiidi manustatakse suukaudselt annuses 50 mg kuni esimese ravitsükli 14. päevani ning kui ravim on talutav, suurendatakse annust 100 mg-ni päevadel 15…28 ning seejärel võidakse alates teisest ravitsüklist annust suurendada 200 mg-ni ööpäevas.
Teie ravi võib kesta kuni 6 tsüklit (24 nädalat).

Eelnevalt ravimata mantelrakuline lümfoom
Kui te ei ole varem saanud mantelrakulise lümfoomi ravi, siis manustatakse bortesomiibi teile intravenoosselt koos ravimitega rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin ja prednisoon. Bortesomiibi manustatakse intravenoosselt 1., 4., 8. ja 11. päeval ning sellele järgneb puhkeperiood, mil te ravi ei saa. Ravitsükli kestus on 21 päeva (3 nädalat). Teile võidakse teha kuni 8 ravitsüklit (24 nädalat).
21-päevase bortesomiibi ravitsükli esimesel päeval manustatakse teile intravenoossete infusioonidena järgmised ravimid:
Rituksimab 375 mg/m^2, tsüklofosfamiid 750 mg/m^2 ja doksorubitsiin 50 mg/m^2.
Prednisooni antakse suu kaudu annuses 100 mg/m^2 bortesomiibi ravitsükli 1., 2., 3., 4. ja 5. päeval.

Kuidas Bortezomib Fresenius Kabi’t manustatakse
Seda ravimit manustatakse ainult intravenoosselt. Bortesomiibi manustab teile tsütotoksilise ravimite kasutamise kogemusega tervishoiutöötaja.
Bortesomiibi pulber tuleb enne manustamist lahustada. Seda teeb tervishoiutöötaja. Valmislahus süstitakse kiirelt, 3...5 sekundi jooksul, veeni.

Kui teile manustatakse Bortezomib Fresenius Kabi’t rohkem, kui ette nähtud
Kuna seda ravimit manustab teile arst või õde, siis on ebatõenäoline, et seda manustatakse teile liiga palju.
Ebatõenäolise üleannustamise korral jälgib arst teid kõrvaltoimete suhtes.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised.
Kui te saate bortesomiibi hulgimüeloomi või mantelrakulise lümfoomi raviks, siis rääkige koheselt oma arstile, kui te märkate mõnda järgmistest sümptomitest:
- lihaskrambid, lihasnõrkus
- segasus, nägemishäired või nägemise kaotus, pimedus, krambid, peavalu
- hingeldus, labajalgade tursed või muutused südame rütmis, kõrge vererõhk, väsimus, minestus
- köha ja hingamisraskus või pigistustunne rinnus.

Ravi bortesomiibiga võib väga sageli põhjustada puna- ja valgeliblede ja vereliistakute arvu vähenemist veres. Seetõttu peate te enne ravi ja ravi ajal bortesomiibiga tegema regulaarselt vereanalüüse, et kontrollida verenäitajaid. Teil võib tekkida järgmiste vere vormelementide arvu vähenemine:
- vereliistakud, mistõttu võib suureneda kalduvus verevalumite tekkele või veritsemisele ilma nähtava vigastuseta (nt soolte, mao, suu ja igemete veritsemine või ajuverejooks või maksa verejooks)
- punalibled, mis võib põhjustada aneemiat, mille sümptomiteks on väsimus ja kahvatus
- valgelibled, mis võib teid teha vastuvõtlikumaks infektsioonide või külmetushaiguste suhtes.

Kui te saate bortesomiibi hulgimüeloomi raviks, siis võivad teil tekkida järgnevalt loetletud kõrvaltoimed:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad rohkem kui 1 inimesel 10st)
- naha tundlikkus, tuimus, surisemine või põletustunne, või valu kätes või jalgades – tuleneb närvikahjustusest
- vere punaliblede või valgeliblede arvu vähenemine (vt ülal)
- palavik
- iiveldus või oksendamine, isutus
- kõhukinnisus koos kõhupuhitusega või ilma (võib olla raske)
- kõhulahtisus: sel puhul on tähtis, et te jooksite tavalisest rohkem vett. Arst võib teile määrata mõne ravimi kõhulahtisuse vastu
- väsimus (kurnatus), nõrkustunne
- lihasvalu, luuvalu.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad kuni 1 inimesel 10st)
- madal vererõhk, järsk vererõhu langus püstiasendis, mis võib põhjustada minestamist
- kõrge vererõhk
- neerufunktsiooni langus
- peavalu
- üldine halb enesetunne, valu, peapööritus, joobnud tunne, nõrkustunne või teadvuskaotus
- külmavärinad
- infektsioonid, sh kopsupõletik, hingamisteede infektsioonid, bronhiit, seeninfektsioonid, rögaga köha, gripitaoline haigus
- vöötohatis (paikneb silmade ümbruses või levib kogu kehal)
- valu rinnus või hingeldus füüsilisel pingutusel
- erinevat tüüpi lööbed
- nahasügelus, nahamuhud või kuiv nahk
- näo õhetus või peenikeste kapillaaride lõhkemine
- naha punetus
- liigne vedeliku kadu organismist (dehüdratsioon)
- kõrvetised, kõhupuhitus, röhatised, liigsed soolegaasid, kõhuvalu, soolte või mao verejooks
- maksafunktsiooni muutused
- suuõõne ja huulte valulikkus, suukuivus, suuõõne haavandid või kurguvalu
- kaalulangus, maitsetundlikkuse kadu
- lihaskrambid, lihasspasmid, lihasnõrkus, valu jäsemetes
- hägune nägemine
- silma välimise kihi infektsioonid ja silmalau sisemise pinna infektsioonid (konjunktiviit)
- ninaveritsused
- unehäired või uinumisraskused, higistamine, ärevus, meeleolu kõikumine, masendustunne, rahutus või agiteeritus, vaimse seisundi muutused, düsorienteeritus
- tursed kehal, sh silmade ümber ja teistes kehaosades.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (esinevad kuni 1 inimesel 100st)
- südamepuudulikkus, südamerabandus, valu rinnus, ebamugavustunne rindkeres, südame löögisageduse kiirenemine või aeglustumine
- neerude töö lakkamine
- veenipõletik, verehüüvete moodustumine veenides või kopsudes
- vere hüübimise probleemid
- vereringehäired
- südamepauna põletik või vedeliku kogunemine südame ümber
- infektsioonid, sh kuseteede infektsioonid, gripp, herpesviirusinfektsioonid, kõrva infektsioonid ja tselluliit
- veri väljaheites, limaskestade veritsemine, nt suus, tupes
- tserebrovaskulaarsed häired

- halvatus, krambid, kukkumine, liigutushäired, meeleelundite tundlikkuse kõrvalekalded, muutunud või vähenenud tundlikkus (aistingud, kuulmine, maitsmine, lõhnataju), tähelepanuhäired, värisemine, tõmblused
- artriit, sh sõrme-, varba- ja lõualiigeste põletik
- kopsude häired, mille tõttu organism ei saa piisavalt hapnikku. Siia kuuluvad näiteks hingamisraskus, hingeldus, füüsilise koormuseta tekkiv hingeldus, pindmiseks, raskeks muutunud hingamine või hingamisseiskus, vilisev hingamine
- luksumine, kõnehäired
- suurenenud või vähenenud uriinieritus (tuleneb neerukahjustusest), urineerimise valulikkus või vere/valgu sisaldus uriinis, vedeliku peetus organismis
- teadvustaseme muutused, segasus, mäluhäired või mälukaotus
- ülitundlikkus
- kuulmislangus, kurtus või kohin kõrvades, ebamugavustunne kõrvades
- hormonaalsed häired, mis võivad mõjutada soolade ja vee imendumist
- kilpnäärme ületalitlus
- võimetus toota piisavalt insuliini või resistentsus normaalse insuliinitaseme juures
- silmaärritus või silmapõletik, liiga niisked silmad, silmade valulikkus, kuivsilmsus, silmainfektsioonid, kühm silmalaul (rahetera), punased ja paistes silmalaud, eritis silmast, nägemishäired, verevalum silmas
- lümfisõlmede turse
- liigeste või lihaste jäikus, raskustunne, valu kubemes
- juuste väljalangemine ja juuste tekstuursed muutused
- allergilised reaktsioonid
- punetus või valu süstekohas
- valu suuõõnes
- suu infektsioonid või põletik, haavandid suus, söögitorus, maos ja sooltes, millega mõnikord kaasnevad valu või verejooks, soole motoorika häired (sh soolesulgus), ebamugavustunne kõhus või söögitorus, neelamisraskused, veriokse
- nahainfektsioonid
- bakteriaalsed ja viirusinfektsioonid
- hambainfektsioon
- kõhunäärme põletik, sapijuha ummistus
- valu genitaalides, probleemid erektsiooniga
- kehakaalu suurenemine
- janu
- hepatiit
- süstekoha või süstevahendiga seotud kahjustused
- nahareaktsioonid ja nahakahjustused (mis võivad olla rasked ja eluohtlikud), nahahaavandid
- verevalumid, kukkumised ja vigastused
- veresoontepõletik või hemorraagia, mis võib ilmneda väikeste punaste või punakaslillade täppidena (tavaliselt jalgadel) kuni suurte sinikalaadsete laikudena kudedes või naha all
- healoomulised tsüstid
- raskekujuline pöörduv ajuhaigus, mille korral esinevad krambid, kõrge vererõhk, peavalud, väsimus, segasus, pimedaks jäämine või muud nägemishäired.

Harva esinevad kõrvaltoimed (esinevad kuni 1 inimesel 1000st)
- südameprobleemid, sh südameinfarkt, stenokardia
- tõsine närvipõletik, mis võib põhjustada halvatust ja hingamisraskust (Guillain-Barré sündroom)
- õhetus
- veenide värvuse muutus
- seljanärvipõletik
- kõrvaprobleemid, verejooks kõrvast
- kilpnäärme alatalitlus
- Budd-Chiari sündroom (kliinilised sümptomid, mis on tingitud maksaveeni ummistusest)

- sooletegevuse muutused või kõrvalekalded
- ajuverejooks
- naha ja silmade muutumine kollaseks (ikterus)
- tõsine allergiline reaktsioon (anafülaktiline šokk), mille nähtudeks võivad olla hingamisraskus, valu rinnus või pigistus rinnus ja/või pearinglus/minestustunne, tugev nahasügelus või kõrgenenud muhud nahal, näo, huulte, keele ja/või kurgu paistetus, mis võib põhjustada neelamisraskust, kollaps
- rinnanäärmete häired
- tuperebendid
- genitaalide tursed
- võimetus taluda tarbitud alkoholi
- kõhnumine või kehamassi langus
- suurenenud söögiisu
- fistul
- liigese efusioon
- liigesekapsli tsüstid (sünoviaaltsüstid)
- luumurrud
- lihaskiudude lagunemine, mis viib teiste tüsistusteni
- maksaturse, maksa verejooks
- neeruvähk
- psoriaasilaadne nahahaigus
- nahavähk
- naha kahvatus
- vereliistakute või plasmarakkude (teatud valgete vereliblede) hulga suurenemine
- verehüüve väikestes veresoontes (trombootiline mikroangiopaatia)
- ebanormaalne reaktsioon vereülekandele
- osaline või täielik nägemise kaotus
- vähenenud sugutung
- süljevool
- punnis silmad
- tundlikkus valguse suhtes
- kiire hingamine
- valu pärasooles
- sapikivid
- song
- vigastused
- rabedad või nõrgad küüned
- ebanormaalsed valguladestused elutähtsates organites
- kooma
- soole haavandid
- hulgiorganpuudulikkus
- surm.

Kui te saate bortesomiibi koos teiste ravimitega mantelrakulise lümfoomi raviks, siis võivad teil tekkida järgnevalt loetletud kõrvaltoimed:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad rohkem kui 1 inimesel 10st)
- kopsupõletik
- söögiisu kaotus
- naha tundlikkus, tuimus, surisemine või põletustunne või valu kätes/jalgades – tuleneb närvikahjustusest
- iiveldus ja oksendamine
- kõhulahtisus
- suuhaavandid

- kõhukinnisus
- lihasvalu, luuvalu
- juuste väljalangemine ja muutused juuste tekstuuris
- väsimus, nõrkustunne
- palavik.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad kuni 1 inimesel 10st)
- vöötohatis (kas silmade piirkonnas või kogu kehale levinud)
- herpesviirusinfektsioonid
- bakteriaalsed ja viirusinfektsioonid
- hingamisteede infektsioonid, bronhiit, rögane köha, gripilaadne haigus
- seeninfektsioonid
- ülitundlikkus (allergiline reaktsioon)
- võimetus toota piisavalt insuliini või resistentsus normaalse insuliinitaseme suhtes
- vedelikupeetus
- uinumisraskused või unehäired
- teadvuse kaotus
- muutunud teadvuse tase, segasus
- pearinglustunne
- kiirenenud südame löögisagedus, kõrge vererõhk, higistamine
- nägemishäired, hägune nägemine
- südamepuudulikkus, südameinfarkt, valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, kiirenenud või aeglustunud südame löögisagedus
- kõrge või madal vererõhk
- järsk vererõhu langus püsti tõusmisel, mis võib põhjustada minestamist
- hingeldus pingutusel
- köha
- luksumine
- helin kõrvus, ebamugavustunne kõrvas
- veritsus sooltest või maost
- kõrvetised
- kõhuvalu, puhitus
- neelamisraskus
- mao ja soole infektsioon või põletik
- maovalu
- suu või huulte valulikkus, kurguvalu
- maksafunktsiooni häired
- nahasügelus
- nahapunetus
- lööve
- lihasspasmid
- kuseteede infektsioon
- valu jäsemetes
- keha tursumine, kaasa arvatud silmad jm kehaosad
- külmavärinad
- punetus ja valu süstekohal
- üldine halb enesetunne
- kehakaalu langus
- kehakaalu suurenemine.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (esinevad kuni 1 inimesel 100st)
- hepatiit
- raske allergiline reaktsioon (anafülaktiline reaktsioon), mille nähtudeks võivad olla hingamisraskus, valu või pigistus rinnus ja/või minestus/pearinglustunne, tugev nahasügelus või

kublaline lööve nahal, näo, huulte, keele ja/või kurgu paistetus, mis võib põhjustada neelamisraskust, kollaps
- liigutushäired, halvatus, tõmblused
- peapööritus
- kuulmislangus, kurtus
- häired kopsudes, mistõttu keha ei saa piisavalt hapnikku; mõnikord tekivad hingamisraskus, hingeldus, hingeldus rahuolekus, pindmine hingamine, raske hingamine või hingamisseiskus, vilisev hingamine
- verehüübed kopsudes
- naha ja silmade kollasus (ikterus).
- kühm silmalaul (rahetera), punased ja paistes silmalaud.

Harva esinevad kõrvaltoimed (esinevad kuni 1 inimesel 1000st)
- verehüüve väikestes veresoontes (trombootiline mikroangiopaatia)
- tõsine närvipõletik, mis võib põhjustada halvatust ja hingamisraskust (Guillain-Barré sündroom).

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Bortezomib Fresenius Kabi’t säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaalil ja välispakendil pärast „EXP“.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus kontsentratsioonidel 1 mg/ml on tõestatud 96 tunni jooksul temperatuuril 25°C ja 8 päeva jooksul temperatuuril 2°C...8°C, säilitamisel originaalviaalis ja/või süstlas.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahus ära kasutada kohe pärast valmistamist. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi säilitamisaeg ei tohi enne manustamist ületada kokku 96 tundi (säilitamisel temperatuuril 25°C) või 8 päeva (säilitamisel temperatuuril 2°C...8°C).
Bortesomiib on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Bortezomib Fresenius Kabi sisaldab
- Toimeaine on bortesomiib. Iga viaal sisaldab 1 mg bortesomiibi (mannitooli boorestrina). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml valmis intravneoosset süstelahust 1 mg bortesomiibi.
- Teine koostisosa on mannitool (E421).

Kuidas Bortezomib Fresenius Kabi välja näeb ja pakendi sisu
Bortesomiibi süstelahuse pulber on valge kuni kollakasvalge lüofiliseeritud kook või pulber.

Iga Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg süstelahuse pulbri karp sisaldab 5 ml selgest klaasist viaali, millel on hall kummikork ja äratõmmatava rohelise kaanega alumiiniumplomm. Viaal sisaldab 1 mg bortesomiibi.

Viaal on pakendatud termokahanevasse kilesse (ilma aluseta) või asetatud kaanega alusele. Üks pakend sisaldab 1 viaali ühekordseks kasutamiseks.

Müügiloa hoidja
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksamaa

Tootja
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Saksamaa

või

Fresenius Kabi Polska Sp. z.o.o.,
ul. Sienkiewicza 25, Kutno,
99-300, Poola

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja poole.

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

1. ETTEVALMISTAMINE INTRAVENOOSSEKS MANUSTAMISEKS

Märkus: bortesomiib on tsütotoksiline aine. Ravimi käsitlemisel ja lahuse valmistamisel peab olema ettevaatlik. Soovitav on kasutada kindaid ja teisi kaitsvaid riideesemeid, takistamaks ravimi sattumist nahale.

RAVIMI KÄSITSEMISEL PEAB RANGELT JÄRGIMA ASEPTIKA NÕUDEID, KUNA BORTESOMIIB EI SISALDA SÄILITUSAINEID.

1.1 **1 mg viaali ettevalmistamine: lisage ettevaatlikult 1 ml** steriilset 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust bortesomiibi pulbrit sisaldavasse viaali, kasutades sobiva suurusega süstalt, ilma viaalilt korki eemaldamata. Lüofiliseeritud pulber lahustub täielikult vähem kui 2 minutiga.

Saadud valmislahuse kontsentratsioon on 1 mg/ml. Lahus on läbipaistev ja värvitu, lõplik pH 4...7. Valmislahuse pH-d ei ole vaja kontrollida.

1.2 Enne manustamist kontrollige visuaalselt lahust, et selles ei esineks mittelahustunud osakesi ja värvuse muutusi. Kui märkate värvuse muutust või mittelahustunud osakesi, peab lahuse minema viskama. Kontrollige viaalilt ravimi kontsentratsiooni, et intravenoosselt manustatav annus oleks korrektne (1 mg/ml).

1.3 Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus kontsentratsioonidel 1 mg/ml on tõestatud 96 tunni jooksul temperatuuril 25°C ja 8 päeva jooksul temperatuuril 2°C...8°C, säilitamisel originaalviaalis ja/või süstlas.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahus ära kasutada kohe pärast valmistamist. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi säilitamisaeg ei tohi enne manustamist ületada kokku 96 tundi (säilitamisel temperatuuril 25°C) või 8 päeva (säilitamisel temperatuuril 2°C...8°C).

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kaitsmine valguse eest ei ole vajalik.

2. MANUSTAMINE

- Pärast lahustamist tõmmake süstlasse sobiv kogus ettevalmistatud lahust vastavalt arvestuslikule annusele, mille aluseks on patsiendi kehapindala.
- Enne kasutamist kontrollige süstlas oleva ravimi annust ja kontsentratsiooni (kontrollige, et süstlal oleks märge intravenoosse manustamise kohta).
- Süstige lahus 3…5 sekundi jooksul veenisisese süstina (boolusena) läbi perifeerse või tsentraalse intravenoosse kateetri.
- Loputage veenisisest kateetrit steriilse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega.

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg süstelahuse pulber ON ETTE NÄHTUD INTRAVENOOSSEKS MANUSTAMISEKS. Ärge kasutage teisi manustamisteid. Intratekaalne manustamine on põhjustanud surma.

3. HÄVITAMINE

Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks ja kogu allesjäänud lahus tuleb ära visata.
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg süstelahuse pulber
Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg süstelahuse pulber
bortesomiib (*bortezomibum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Bortezomib Fresenius Kabi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Bortezomib Fresenius Kabi kasutamist
3. Kuidas Bortezomib Fresenius Kabi’t kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Bortezomib Fresenius Kabi’t säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Bortezomib Fresenius Kabi ja milleks seda kasutatakse

See ravim sisaldab toimeainena bortesomiibi, nn proteasoomi inhibiitorit. Proteasoomid mängivad olulist rolli rakkude funktsiooni ja kasvu kontrollis. Sekkudes nende funktsiooni, võib bortesomiib hävitada vähirakke.

Bortesomiibi kasutatakse hulgimüeloomi (luuüdikasvaja) raviks üle 18-aastastel patsientidel:
- eraldi või koos selliste ravimitega nagu pegüleeritud liposomaalne doksorubitsiin või deksametasoon, patsientidel, kelle haigus on pärast vähemalt ühte eelnevat ravi halvenenud (progresseerunud) ning kellel vereloome tüvirakkude siirdamine ei olnud edukas või kellele see ei sobi.
- kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga patsientidel, kelle haigust ei ole eelnevalt ravitud ja kellele ei sobi suurte annustega kemoteraapia koos vereloome tüvirakkude siirdamisega.
- kombinatsioonis deksametasooniga või deksametasooni ja talidomiidiga patsientidel, kellel haigust ei ole eelnevalt ravitud, enne suurte annustega kemoteraapiat ja vereloome tüvirakkude siirdamist (induktsioonravi).

Bortesomiibi kasutatakse mantelrakulise lümfoomi (teatud tüüpi vähk, mis haarab lümfisõlmi) raviks vähemalt 18-aastastel patsientidel kombinatsioonis ravimitega rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin ja prednisoon, kui patsient ei ole eelnevalt selle haiguse tõttu ravi saanud ja vere tüvirakkude ülekanne talle ei sobi.

2. Mida on vaja teada enne Bortezomib Fresenius Kabi kasutamist

Bortezomib Fresenius Kabi’t ei tohi kasutada
- kui olete bortesomiibi, boori või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on teatud rasked kopsu- või südameprobleemid.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Te peate rääkima oma arstile, kui teil esineb midagi järgnevast:
- punaliblede või valgeliblede väike arv veres
- veritsused ja/või vereliistakute väike arv veres
- kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus või oksendamine

- kui teil on esinenud minestust, pearinglust või peapööritust
- neeruprobleemid
- mõõdukad kuni rasked maksaprobleemid
- kui teil on esinenud käte või jalgade tuimust, surisemist või valu (neuropaatia)
- probleemid südame või vererõhuga
- hingeldamine või köha
- krambihood
- vöötohatis (lokaliseerunud, sh silmade ümbruses või levinud üle kogu keha)
- tuumorilahustussündroomi sümptomid, nt lihaskrambid, lihasnõrkus, segasus, nägemishäired või nägemise kaotus ja hingeldus
- mälukaotus, mõtlemishäired, kõndimisraskus või nägemiskaotus. Need nähud võivad viidata tõsisele ajuinfektsioonile ja teie arst võib soovitada täpsustavaid uuringuid ning teie jälgimist.

Te peate enne ravi ja ravi ajal bortesomiibiga tegema regulaarselt vereanalüüse, et kontrollida verenäitajaid.

Kui teil on mantelrakuline lümfoom ja te saate raviks rituksimabi ja bortesomiibi, siis te peate arstile rääkima:
- kui arvate, et teil on praegu hepatiidi infektsioon või teil on see olnud kunagi varem. Vähestel juhtudel võib patsientidel, kes kunagi põdesid B-hepatiiti, tekkida hepatiidi taasägenemine, mis võib lõppeda surmaga. Kui teil on kunagi olnud B-hepatiidi infektsioon, siis kontrollib arst hoolikalt, ega teil ei ole aktiivse B-hepatiidi nähtusid.

Kui bortesomiibi kasutatakse kombinatsioonis teiste ravimpreparaatidega, peate lugema nende ravimite pakendite infolehtedest teavet nende ravimite kohta enne bortesomiibiga ravi alustamist. Kui kasutatakse talidomiidi, on vajalik pöörata erilist tähelepanu raseduse kindlakstegemisele ja sellest hoidumise nõuetele (vt lõik „Rasedus ja imetamine“).

Lapsed ja noorukid
Seda ravimit ei tohi kasutada lastel ja noorukitel, sest ei ole teada, kuidas see neile mõjub.

Muud ravimid ja Bortezomib Fresenius Kabi
Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.
Informeerige kindlasti oma arsti, kui te kasutate ravimeid, mis sisaldavad mõnda järgmistest toimeainetest:
- ketokonasool, kasutatakse seeninfektsioonide ravis
- ritonaviir, kasutatakse HIV-infektsiooni ravis
- rifampitsiin – antibiootikum, mida kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide ravis
- karbamasepiin, fenütoiin või fenobarbitaal, mida kasutatakse epilepsia ravis
- naistepunaürt (*Hypericum perforatum*), mida kasutatakse depressiooni ja teiste seisundite puhul
- suukaudsed diabeedivastased ravimid.

Rasedus ja imetamine
Te ei tohi kasutada seda ravimit raseduse ajal, välja arvatud juhul kui see on selgelt hädavajalik.

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja 8 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Rääkige oma arstiga, kui soovite enne ravi alustamist lasta oma munarakke külmutada. Mehed ei tohi eostada last bortesomiibi kasutamise ajal ja peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja 5 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Rääkige oma arstiga, kui soovite enne ravi alustamist lasta oma spermat konserveerida.

Bortesomiibi kasutamise ajal ei tohi te last rinnaga toita. Arutage oma arstiga, millal on pärast ravi lõppu ohutu taasalustada imetamist.

Talidomiid põhjustab sünnidefekte ja loote surma. Kui teile manustatakse bortesomiibi

kombinatsioonis talidomiidiga, peate te järgima talidomiidi rasedusest hoidumise programmi (vt talidomiidi pakendi infolehte).

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Bortesomiib võib põhjustada väsimust, pearinglust, minestust või nägemise ähmaseks muutumist. Ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu, kui teil esineb nimetatud häireid; isegi kui teil loetletud häireid ei esine, peate siiski olema ettevaatlik.

3. Kuidas Bortezomib Fresenius Kabi’t kasutada

Teie arst arvutab välja teie bortesomiibi annuse vastavalt teie pikkusele ja kehakaalule (kehapindala). Bortesomiibi tavaline algannus on 1,3 mg/m^2 kehapindala kohta kaks korda nädalas.
Sõltuvalt teie ravivastusest, teatud kõrvaltoimete ilmnemisest ning teie olemasolevatest haigustest (nt maksaprobleemid) võib arst teie annust ja ravitsüklite koguarvu muuta.

Progresseeruv hulgimüeloom
Kui bortesomiibi manustatakse eraldi, manustatakse teile intravenoosselt või subkutaanselt 4 bortesomiibi annust päevadel 1, 4, 8 ja 11, millele järgneb 10-päevane ravivaba periood. See 21-päevane periood (3 nädalat) vastab ühele ravitsüklile. Teie ravi võib kesta kuni 8 tsüklit (24 nädalat).

Bortesomiibi võidakse teile manustada ka koos pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga või deksametasooniga.

Kui bortesomiibi manustatakse koos pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga, siis manustatakse teile bortesomiibi intravenoosselt või subkutaanselt 21-päevase ravitsüklina ning pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini manustatakse annuses 30 mg/m^2 bortesomiibi 21-päevase ravitsükli 4. päeval intravenoosse infusioonina pärast bortesomiibi süstimist.
Teie ravi võib kesta kuni 8 tsüklit (24 nädalat).

Kui bortesomiibi manustatakse koos deksametasooniga, siis manustatakse teile bortesomiibi intravenoosselt või subkutaanselt 21-päevase ravitsüklina ja deksametasooni annus 20 mg manustatakse bortesomiibi 21-päevase ravitsükli päevadel 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ja 12.
Teie ravi võib kesta kuni 8 tsüklit (24 nädalat).

Eelnevalt ravimata hulgimüeloom
Kui teil ei ole hulgimüeloomi eelnevalt ravitud ja teile ei sobi vereloome tüvirakkude siirdamine, saate te bortesomiibi koos kahe teise ravimi, melfalaani ja prednisooniga.
Sel juhul on ravitsükli kestus 42 päeva (6 nädalat). Teie ravi kestab 9 tsüklit (54 nädalat).

- 1. kuni 4. tsüklil manustatakse bortesomiibi kaks korda nädalas: päevadel 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 ja 32.
- 5. kuni 9. tsüklil manustatakse bortesomiibi üks kord nädalas: päevadel 1, 8, 22 ja 29.

Melfalaani (9 mg/m^2) ja prednisooni (60 mg/m^2) manustatakse suukaudselt päevadel 1, 2, 3 ja 4 iga tsükli esimesel nädalal.

Kui teil ei ole hulgimüeloomi eelnevalt ravitud ja teile sobib vereloome tüvirakkude siirdamine, manustatakse teile bortesomiibi intravenoosselt või subkutaanselt kas koos deksametasooniga või koos deksametasooni ja talidomiidiga, nn induktsioonravina.

Kui bortesomiibi manustatakse koos deksametasooniga, manustatakse teile bortesomiibi intravenoosselt või subkutaanselt 21-päevase ravitsüklina ja deksametasooni annus 40 mg manustatakse suukaudselt bortesomiibi 21-päevase ravitsükli päevadel 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 ja 11.
Teie ravi kestab 4 tsüklit (12 nädalat).

Kui bortesomiibi manustatakse koos talidomiidi ja deksametasooniga, on ravitsükli pikkuseks 28 päeva (4 nädalat).

Deksametasooni annus 40 mg manustatakse suukaudselt bortesomiibi 28-päevase ravitsükli päevadel 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 ja 11 ning talidomiidi manustatakse suukaudselt annuses 50 mg kuni esimese ravitsükli 14. päevani ning kui ravim on talutav, suurendatakse annust 100 mg-ni päevadel 15…28 ning seejärel võidakse alates teisest ravitsüklist annust suurendada 200 mg-ni ööpäevas.
Teie ravi võib kesta kuni 6 tsüklit (24 nädalat).

Eelnevalt ravimata mantelrakuline lümfoom
Kui te ei ole varem saanud mantelrakulise lümfoomi ravi, siis manustatakse bortesomiibi teile intravenoosselt või subkutaanselt koos ravimitega rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin ja prednisoon.
Bortesomiibi manustatakse intravenoosselt või subkutaanselt 1., 4., 8. ja 11. päeval ning sellele järgneb puhkeperiood, mil te ravi ei saa. Ravitsükli kestus on 21 päeva (3 nädalat). Teile võidakse teha kuni 8 ravitsüklit (24 nädalat).
21-päevase bortesomiibi ravitsükli esimesel päeval manustatakse teile intravenoossete infusioonidena järgmised ravimid:
Rituksimab 375 mg/m^2, tsüklofosfamiid 750 mg/m^2 ja doksorubitsiin 50 mg/m^2.
Prednisooni antakse suu kaudu annuses 100 mg/m^2 bortesomiibi ravitsükli 1., 2., 3., 4. ja 5. päeval.

Kuidas Bortezomib Fresenius Kabi’t manustatakse
Seda ravimit manustatakse intravenoosselt või subkutaanselt. Bortesomiibi manustab teile tsütotoksilise ravimite kasutamise kogemusega tervishoiutöötaja.
Bortesomiibi pulber tuleb enne manustamist lahustada. Seda teeb tervishoiutöötaja. Valmislahus süstitakse kas veeni või naha alla. Veenisisene süste on kiire, kestes 3...5 sekundit. Nahaalused süsted tehakse reide või kõhtu.

Kui teile manustatakse Bortezomib Fresenius Kabi’t rohkem, kui ette nähtud
Kuna seda ravimit manustab teile arst või õde, siis on ebatõenäoline, et seda manustatakse teile liiga palju.
Ebatõenäolise üleannustamise korral jälgib arst teid kõrvaltoimete suhtes.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised.
Kui te saate bortesomiibi hulgimüeloomi või mantelrakulise lümfoomi raviks, siis rääkige koheselt oma arstile, kui te märkate mõnda järgmistest sümptomitest:
- lihaskrambid, lihasnõrkus
- segasus, nägemishäired või nägemise kaotus, pimedus, krambid, peavalu
- hingeldus, labajalgade tursed või muutused südame rütmis, kõrge vererõhk, väsimus, minestus
- köha ja hingamisraskus või pigistustunne rinnus.

Ravi bortesomiibiga võib väga sageli põhjustada puna- ja valgeliblede ja vereliistakute arvu vähenemist veres. Seetõttu peate te enne ravi ja ravi ajal bortesomiibiga tegema regulaarselt vereanalüüse, et kontrollida verenäitajaid. Teil võib tekkida järgmiste vere vormelementide arvu vähenemine:
- vereliistakud, mistõttu võib suureneda kalduvus verevalumite tekkele või veritsemisele ilma nähtava vigastuseta (nt soolte, mao, suu ja igemete veritsemine või ajuverejooks või maksa verejooks)
- punalibled, mis võib põhjustada aneemiat, mille sümptomiteks on väsimus ja kahvatus
- valgelibled, mis võib teid teha vastuvõtlikumaks infektsioonide või külmetushaiguste suhtes.

Kui te saate bortesomiibi hulgimüeloomi raviks, siis võivad teil tekkida järgnevalt loetletud kõrvaltoimed:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad rohkem kui 1 inimesel 10st)
- naha tundlikkus, tuimus, surisemine või põletustunne, või valu kätes või jalgades – tuleneb närvikahjustusest
- vere punaliblede või valgeliblede arvu vähenemine (vt ülal)
- palavik
- iiveldus või oksendamine, isutus
- kõhukinnisus koos kõhupuhitusega või ilma (võib olla raske)
- kõhulahtisus: sel puhul on tähtis, et te jooksite tavalisest rohkem vett. Arst võib teile määrata mõne ravimi kõhulahtisuse vastu
- väsimus (kurnatus), nõrkustunne
- lihasvalu, luuvalu.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad kuni 1 inimesel 10st)
- madal vererõhk, järsk vererõhu langus püstiasendis, mis võib põhjustada minestamist
- kõrge vererõhk
- neerufunktsiooni langus
- peavalu
- üldine halb enesetunne, valu, peapööritus, joobnud tunne, nõrkustunne või teadvuskaotus
- külmavärinad
- infektsioonid, sh kopsupõletik, hingamisteede infektsioonid, bronhiit, seeninfektsioonid, rögaga köha, gripitaoline haigus
- vöötohatis (paikneb silmade ümbruses või levib kogu kehal)
- valu rinnus või hingeldus füüsilisel pingutusel
- erinevat tüüpi lööbed
- nahasügelus, nahamuhud või kuiv nahk
- näo õhetus või peenikeste kapillaaride lõhkemine
- naha punetus
- liigne vedeliku kadu organismist (dehüdratsioon)
- kõrvetised, kõhupuhitus, röhatised, liigsed soolegaasid, kõhuvalu, soolte või mao verejooks
- maksafunktsiooni muutused
- suuõõne ja huulte valulikkus, suukuivus, suuõõne haavandid või kurguvalu
- kaalulangus, maitsetundlikkuse kadu
- lihaskrambid, lihasspasmid, lihasnõrkus, valu jäsemetes
- hägune nägemine
- silma välimise kihi infektsioonid ja silmalau sisemise pinna infektsioonid (konjunktiviit)
- ninaveritsused
- unehäired või uinumisraskused, higistamine, ärevus, meeleolu kõikumine, masendustunne, rahutus või agiteeritus, vaimse seisundi muutused, düsorienteeritus
- tursed kehal, sh silmade ümber ja teistes kehaosades.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (esinevad kuni 1 inimesel 100st)
- südamepuudulikkus, südamerabandus, valu rinnus, ebamugavustunne rindkeres, südame löögisageduse kiirenemine või aeglustumine
- neerude töö lakkamine
- veenipõletik, verehüüvete moodustumine veenides või kopsudes
- vere hüübimise probleemid
- vereringehäired
- südamepauna põletik või vedeliku kogunemine südame ümber
- infektsioonid, sh kuseteede infektsioonid, gripp, herpesviirusinfektsioonid, kõrva infektsioonid ja tselluliit
- veri väljaheites, limaskestade veritsemine, nt suus, tupes
- tserebrovaskulaarsed häired

- halvatus, krambid, kukkumine, liigutushäired, meeleelundite tundlikkuse kõrvalekalded, muutunud või vähenenud tundlikkus (aistingud, kuulmine, maitsmine, lõhnataju), tähelepanuhäired, värisemine, tõmblused
- artriit, sh sõrme-, varba- ja lõualiigeste põletik
- kopsude häired, mille tõttu organism ei saa piisavalt hapnikku. Siia kuuluvad näiteks hingamisraskus, hingeldus, füüsilise koormuseta tekkiv hingeldus, pindmiseks, raskeks muutunud hingamine või hingamisseiskus, vilisev hingamine
- luksumine, kõnehäired
- suurenenud või vähenenud uriinieritus (tuleneb neerukahjustusest), urineerimise valulikkus või vere/valgu sisaldus uriinis, vedeliku peetus organismis
- teadvustaseme muutused, segasus, mäluhäired või mälukaotus
- ülitundlikkus
- kuulmislangus, kurtus või kohin kõrvades, ebamugavustunne kõrvades
- hormonaalsed häired, mis võivad mõjutada soolade ja vee imendumist
- kilpnäärme ületalitlus
- võimetus toota piisavalt insuliini või resistentsus normaalse insuliinitaseme juures
- silmaärritus või silmapõletik, liiga niisked silmad, silmade valulikkus, kuivsilmsus, silmainfektsioonid, kühm silmalaul (rahetera), punased ja paistes silmalaud, eritis silmast, nägemishäired, verevalum silmas
- lümfisõlmede turse
- liigeste või lihaste jäikus, raskustunne, valu kubemes
- juuste väljalangemine ja juuste tekstuursed muutused
- allergilised reaktsioonid
- punetus või valu süstekohas
- valu suuõõnes
- suu infektsioonid või põletik, haavandid suus, söögitorus, maos ja sooltes, millega mõnikord kaasnevad valu või verejooks, soole motoorika häired (sh soolesulgus), ebamugavustunne kõhus või söögitorus, neelamisraskused, veriokse
- nahainfektsioonid
- bakteriaalsed ja viirusinfektsioonid
- hambainfektsioon
- kõhunäärme põletik, sapijuha ummistus
- valu genitaalides, probleemid erektsiooniga
- kehakaalu suurenemine
- janu
- hepatiit
- süstekoha või süstevahendiga seotud kahjustused
- nahareaktsioonid ja nahakahjustused (mis võivad olla rasked ja eluohtlikud), nahahaavandid
- verevalumid, kukkumised ja vigastused
- veresoontepõletik või hemorraagia, mis võib ilmneda väikeste punaste või punakaslillade täppidena (tavaliselt jalgadel) kuni suurte sinikalaadsete laikudena kudedes või naha all
- healoomulised tsüstid
- raskekujuline pöörduv ajuhaigus, mille korral esinevad krambid, kõrge vererõhk, peavalud, väsimus, segasus, pimedaks jäämine või muud nägemishäired.

Harva esinevad kõrvaltoimed (esinevad kuni 1 inimesel 1000st)
- südameprobleemid, sh südameinfarkt, stenokardia
- tõsine närvipõletik, mis võib põhjustada halvatust ja hingamisraskust (Guillain-Barré sündroom)
- õhetus
- veenide värvuse muutus
- seljanärvipõletik
- kõrvaprobleemid, verejooks kõrvast
- kilpnäärme alatalitlus
- Budd-Chiari sündroom (kliinilised sümptomid, mis on tingitud maksaveeni ummistusest)

- sooletegevuse muutused või kõrvalekalded
- ajuverejooks
- naha ja silmade muutumine kollaseks (ikterus)
- tõsine allergiline reaktsioon (anafülaktiline šokk), mille nähtudeks võivad olla hingamisraskus, valu rinnus või pigistus rinnus ja/või pearinglus/minestustunne, tugev nahasügelus või kõrgenenud muhud nahal, näo, huulte, keele ja/või kurgu paistetus, mis võib põhjustada neelamisraskust, kollaps
- rinnanäärmete häired
- tuperebendid
- genitaalide tursed
- võimetus taluda tarbitud alkoholi
- kõhnumine või kehamassi langus
- suurenenud söögiisu
- fistul
- liigese efusioon
- liigesekapsli tsüstid (sünoviaaltsüstid)
- luumurrud
- lihaskiudude lagunemine, mis viib teiste tüsistusteni
- maksaturse, maksa verejooks
- neeruvähk
- psoriaasilaadne nahahaigus
- nahavähk
- naha kahvatus
- vereliistakute või plasmarakkude (teatud valgete vereliblede) hulga suurenemine
- verehüüve väikestes veresoontes (trombootiline mikroangiopaatia)
- ebanormaalne reaktsioon vereülekandele
- osaline või täielik nägemise kaotus
- vähenenud sugutung
- süljevool
- punnis silmad
- tundlikkus valguse suhtes
- kiire hingamine
- valu pärasooles
- sapikivid
- song
- vigastused
- rabedad või nõrgad küüned
- ebanormaalsed valguladestused elutähtsates organites
- kooma
- soole haavandid
- hulgiorganpuudulikkus
- surm.

Kui te saate bortesomiibi koos teiste ravimitega mantelrakulise lümfoomi raviks, siis võivad teil tekkida järgnevalt loetletud kõrvaltoimed:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad rohkem kui 1 inimesel 10st)
- kopsupõletik
- söögiisu kaotus
- naha tundlikkus, tuimus, surisemine või põletustunne või valu kätes/jalgades – tuleneb närvikahjustusest
- iiveldus ja oksendamine
- kõhulahtisus
- suuhaavandid

- kõhukinnisus
- lihasvalu, luuvalu
- juuste väljalangemine ja muutused juuste tekstuuris
- väsimus, nõrkustunne
- palavik.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad kuni 1 inimesel 10st)
- vöötohatis (kas silmade piirkonnas või kogu kehale levinud)
- herpesviirusinfektsioonid
- bakteriaalsed ja viirusinfektsioonid
- hingamisteede infektsioonid, bronhiit, rögane köha, gripilaadne haigus
- seeninfektsioonid
- ülitundlikkus (allergiline reaktsioon)
- võimetus toota piisavalt insuliini või resistentsus normaalse insuliinitaseme suhtes
- vedelikupeetus
- uinumisraskused või unehäired
- teadvuse kaotus
- muutunud teadvuse tase, segasus
- pearinglustunne
- kiirenenud südame löögisagedus, kõrge vererõhk, higistamine
- nägemishäired, hägune nägemine
- südamepuudulikkus, südameinfarkt, valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, kiirenenud või aeglustunud südame löögisagedus
- kõrge või madal vererõhk
- järsk vererõhu langus püsti tõusmisel, mis võib põhjustada minestamist
- hingeldus pingutusel
- köha
- luksumine
- helin kõrvus, ebamugavustunne kõrvas
- veritsus sooltest või maost
- kõrvetised
- kõhuvalu, puhitus
- neelamisraskus
- mao ja soole infektsioon või põletik
- maovalu
- suu või huulte valulikkus, kurguvalu
- maksafunktsiooni häired
- nahasügelus
- nahapunetus
- lööve
- lihasspasmid
- kuseteede infektsioon
- valu jäsemetes
- keha tursumine, kaasa arvatud silmad jm kehaosad
- külmavärinad
- punetus ja valu süstekohal
- üldine halb enesetunne
- kehakaalu langus
- kehakaalu suurenemine.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (esinevad kuni 1 inimesel 100st)
- hepatiit
- raske allergiline reaktsioon (anafülaktiline reaktsioon), mille nähtudeks võivad olla hingamisraskus, valu või pigistus rinnus ja/või minestus/pearinglustunne, tugev nahasügelus või

kublaline lööve nahal, näo, huulte, keele ja/või kurgu paistetus, mis võib põhjustada neelamisraskust, kollaps
- liigutushäired, halvatus, tõmblused
- peapööritus
- kuulmislangus, kurtus
- häired kopsudes, mistõttu keha ei saa piisavalt hapnikku; mõnikord tekivad hingamisraskus, hingeldus, hingeldus rahuolekus, pindmine hingamine, raske hingamine või hingamisseiskus, vilisev hingamine
- verehüübed kopsudes
- naha ja silmade kollasus (ikterus).
- kühm silmalaul (rahetera), punased ja paistes silmalaud.

Harva esinevad kõrvaltoimed (esinevad kuni 1 inimesel 1000st)
- verehüüve väikestes veresoontes (trombootiline mikroangiopaatia)
- tõsine närvipõletik, mis võib põhjustada halvatust ja hingamisraskust (Guillain-Barré sündroom).

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Bortezomib Fresenius Kabi’t säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaalil ja välispakendil pärast „EXP“.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus kontsentratsioonidel 1 mg/ml ja 2,5 mg/ml on tõestatud 96 tunni jooksul temperatuuril 25°C ja 8 päeva jooksul temperatuuril 2°C...8°C, säilitamisel originaalviaalis ja/või süstlas.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahus ära kasutada kohe pärast valmistamist. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi säilitamisaeg ei tohi enne manustamist ületada kokku 96 tundi (säilitamisel temperatuuril 25°C) või 8 päeva (säilitamisel temperatuuril 2°C...8°C).

Bortesomiib on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Bortezomib Fresenius Kabi sisaldab
- Toimeaine on bortesomiib.
- Teine koostisosa on mannitool (E421).

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg süstelahuse pulber
Iga viaal sisaldab 2,5 mg bortesomiibi (mannitooli boorestrina).

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg süstelahuse pulber
Iga viaal sisaldab 3,5 mg bortesomiibi (mannitooli boorestrina).

Lahus intravenoosseks manustamiseks:
Pärast lahustamist sisaldab 1 ml intravenoosset süstelahust 1 mg bortesomiibi.

Lahus subkutaanseks manustamiseks:
Pärast lahustamist sisaldab 1 ml subkutaanset süstelahust 2,5 mg bortesomiibi.

Kuidas Bortezomib Fresenius Kabi välja näeb ja pakendi sisu
Bortesomiibi süstelahuse pulber on valge kuni kollakasvalge lüofiliseeritud pulber või kook.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg süstelahuse pulber
Iga Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg süstelahuse pulbri karp sisaldab 10 ml selgest klaasist viaali, millel on hall kummikork ja äratõmmatava kollase kaanega alumiiniumplomm. Viaal sisaldab 2,5 mg bortesomiibi.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg süstelahuse pulber
Iga Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg süstelahuse pulbri karp sisaldab 10 ml selgest klaasist viaali, millel on hall kummikork ja äratõmmatava sinise kaanega alumiiniumplomm. Viaal sisaldab 3,5 mg bortesomiibi.

Viaal on pakendatud termokahanevasse kilesse (ilma aluseta) või asetatud kaanega alusele. Üks pakend sisaldab 1 viaali ühekordseks kasutamiseks.

Müügiloa hoidja
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksamaa

Tootja
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Saksamaa

või

Fresenius Kabi Polska Sp. z.o.o.,
ul. Sienkiewicza 25, Kutno,
99-300, Poola

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja poole.

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

1. ETTEVALMISTAMINE INTRAVENOOSSEKS MANUSTAMISEKS

Märkus: bortesomiib on tsütotoksiline aine. Ravimi käsitlemisel ja lahuse valmistamisel peab olema ettevaatlik. Soovitav on kasutada kindaid ja teisi kaitsvaid riideesemeid, takistamaks ravimi sattumist nahale.

RAVIMI KÄSITSEMISEL PEAB RANGELT JÄRGIMA ASEPTIKA NÕUDEID, KUNA BORTESOMIIB EI SISALDA SÄILITUSAINEID.

1.1 **2,5 mg viaali ettevalmistamine: lisage ettevaatlikult 2,5 ml** steriilset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust bortesomiibi pulbrit sisaldavasse viaali, kasutades sobiva suurusega süstalt, ilma viaalilt korki eemaldamata. Lüofiliseeritud pulber lahustub täielikult vähem kui 2 minutiga.

3,5 mg viaali ettevalmistamine: lisage ettevaatlikult 3,5 ml steriilset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust bortesomiibi pulbrit sisaldavasse viaali, kasutades sobiva suurusega süstalt, ilma viaalilt korki eemaldamata. Lüofiliseeritud pulber lahustub täielikult vähem kui 2 minutiga.

Saadud valmislahuse kontsentratsioon on 1 mg/ml. Lahus on läbipaistev ja värvitu, lõplik pH 4...7. Valmislahuse pH-d ei ole vaja kontrollida.

1.2 Enne manustamist kontrollige visuaalselt lahust, et selles ei esineks mittelahustunud osakesi ja värvuse muutusi. Kui märkate värvuse muutust või mittelahustunud osakesi, peab lahuse minema viskama. Kontrollige kindlasti viaalilt ravimi kontsentratsiooni, et intravenoosselt manustatav annus oleks korrektne (1 mg/ml).

1.3 Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus kontsentratsioonidel 1 mg/ml ja 2,5 mg/ml on tõestatud 96 tunni jooksul temperatuuril 25°C ja 8 päeva jooksul temperatuuril 2°C...8°C, säilitamisel originaalviaalis ja/või süstlas.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahus ära kasutada kohe pärast valmistamist. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi säilitamisaeg ei tohi enne manustamist ületada kokku 96 tundi (säilitamisel temperatuuril 25°C) või 8 päeva (säilitamisel temperatuuril 2°C...8°C).

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kaitsmine valguse eest ei ole vajalik.

2. MANUSTAMINE

- Pärast lahustamist tõmmake süstlasse sobiv kogus ettevalmistatud lahust vastavalt arvestuslikule annusele, mille aluseks on patsiendi kehapindala.
- Enne kasutamist kontrollige süstlas oleva ravimi annust ja kontsentratsiooni (kontrollige, et süstlal oleks märge intravenoosse manustamise kohta).
- Süstige lahus 3…5 sekundi jooksul veenisisese süstina (boolusena) läbi perifeerse või tsentraalse intravenoosse kateetri.
- Loputage veenisisest kateetrit steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ja 3,5 mg süstelahuse pulber ON ETTE NÄHTUD SUBKUTAANSEKS VÕI INTRAVENOOSSEKS MANUSTAMISEKS. Ärge kasutage teisi manustamisteid. Intratekaalne manustamine on põhjustanud surma.

3. HÄVITAMINE

Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks ja kogu allesjäänud lahus tuleb ära visata.
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Ainult 2,5 mg ja 3,5 mg viaali võib manustada subkutaanselt nagu allpool kirjeldatud.

1. ETTEVALMISTAMINE SUBKUTAANSEKS MANUSTAMISEKS

Märkus: bortesomiib on tsütotoksiline aine. Ravimi käsitlemisel ja lahuse valmistamisel peab olema ettevaatlik. Soovitav on kasutada kindaid ja teisi kaitsvaid riideesemeid, takistamaks ravimi sattumist nahale.

RAVIMI KÄSITSEMISEL PEAB RANGELT JÄRGIMA ASEPTIKA NÕUDEID, KUNA BORTESOMIIB EI SISALDA SÄILITUSAINEID.

1.1 **2,5 mg viaali ettevalmistamine: lisage ettevaatlikult 1 ml** steriilset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust bortesomiibi pulbrit sisaldavasse viaali, kasutades sobiva suurusega süstalt, ilma viaalilt korki eemaldamata. Lüofiliseeritud pulber lahustub täielikult vähem kui 2 minutiga.

3,5 mg viaali ettevalmistamine: lisage ettevaatlikult 1,4 ml steriilset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust bortesomiibi pulbrit sisaldavasse viaali, kasutades sobiva suurusega süstalt, ilma viaalilt korki eemaldamata. Lüofiliseeritud pulber lahustub täielikult vähem kui 2 minutiga.

Saadud valmislahuse kontsentratsioon on 2,5 mg/ml. Lahus on läbipaistev ja värvitu, lõplik pH 4...7. Valmislahuse pH-d ei ole vaja kontrollida.

1.2 Enne manustamist kontrollige visuaalselt lahust, et selles ei esineks mittelahustunud osakesi ja värvuse muutusi. Kui märkate värvuse muutust või mittelahustunud osakesi, peab lahuse minema viskama. Kontrollige kindlasti viaalilt ravimi kontsentratsiooni, et **subkutaanselt** manustatav annus oleks korrektne (2,5 mg/ml).

1.3 Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus kontsentratsioonidel 1 mg/ml ja 2,5 mg/ml on tõestatud 96 tunni jooksul temperatuuril 25°C ja 8 päeva jooksul temperatuuril 2°C...8°C, säilitamisel originaalviaalis ja/või süstlas.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahus ära kasutada kohe pärast valmistamist. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi säilitamisaeg ei tohi enne manustamist ületada kokku 96 tundi (säilitamisel temperatuuril 25°C) või 8 päeva (säilitamisel temperatuuril 2°C...8°C).

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kaitsmine valguse eest ei ole vajalik.

2. MANUSTAMINE

- Pärast lahustamist tõmmake süstlasse sobiv kogus ettevalmistatud lahust vastavalt arvestuslikule annusele, mille aluseks on patsiendi kehapindala.
- Enne kasutamist kontrollige süstlas oleva ravimi annust ja kontsentratsiooni (kontrollige, et süstlal oleks märge subkutaanse manustamise kohta).
- Süstige lahus 45…90-kraadise nurga all subkutaanselt.

- Ettevalmistatud lahus manustatakse subkutaanselt (vasemasse või paremasse) reide või kõhtu (vasakule või paremale).
- Et süsted õnnestuksid, peab süstekohti pidevalt vahetama.
- Kui pärast bortesomiibi subkutaanset süstimist tekib lokaalne süstekoha reaktsioon, on soovitatav kas manustada subkutaanselt vähem kontsentreeritud bortesomiibi lahust (kontsentratsiooniga 1 mg/ml senise 2,5 mg/ml asemel) või minna üle intravenoossele manustamisele.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ja 3,5 mg süstelahuse pulber ON ETTE NÄHTUD SUBKUTAANSEKS VÕI INTRAVENOOSSEKS MANUSTAMISEKS. Ärge kasutage teisi manustamisteid. Intratekaalne manustamine on põhjustanud surma.

3. HÄVITAMINE

Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks ja kogu allesjäänud lahus tuleb ära visata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.