

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VELCADE 1 mg süstelahuse pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 viaal sisaldab 1 mg bortesomiibi (mannitooli boorestrina) (*bortezomibum*).

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber.

Valge kuni valkjas kook või pulber.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

VELCADE on näidustatud monoterapiana või kombinatsioonis pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini või deksametasooniga progresseeruva hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kelle raviks on rakendatud vähemalt 1 eelnevat raviskeemi ning kellele on juba tehtud hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsioon või on see vastunäidustatud.

VELCADE on kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga näidustatud eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kellele ei sobi suurte annustega kemoteraapia koos hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsiooniga.

VELCADE kombinatsioonis deksametasooniga või deksametasooni ja talidomiidiga on näidustatud induktsioonraviks eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kellele sobib suurte annustega kemoteraapia koos hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsiooniga.

VELCADE kombinatsioonis rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooniga on näidustatud raviks eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga täiskasvanud patsientidel, kellele ei sobi hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsioon.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

VELCADE-ravi peab alustama vähipatsientide ravi kogemusega arsti järelevalve all, kuid VELCADE't tohib manustada ka kemoterapeutiliste ainete kasutamise kogemusega tervishoiutöötaja. VELCADE't tohib lahustada ainult tervishoiutöötaja (vt lõik 6.6).

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

#### *Monoterapia*

VELCADE 1 mg süstelahuse pulber manustatakse intravenoosse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m<sup>2</sup> kehapiina 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 VELCADE'ga pärast täieliku ravivastuse kinnitamist. Nende patsientide puhul, kellel

saavutatakse ravivastus, kuid mitte täielik remissioon, on soovitatav läbi viia kokku 8 VELCADE-ravikuuri. VELCADE järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi.

#### *Annuse kohandamine ravi ajal ja ravi taasalgustamisel monoteraapia korral*

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

#### *Neuropaatilise valu ja/või perifeerne neuropaatia*

Bortesomiib-raviga seotud neuropaatilise valu ja/või perifeerse neuropaatia korral on soovitatav annuse kohandamine tabeli 1 järgi (vt lõik 4.4). Patsientidel, kellel esines juba raviga seotud raskekujuline neuropaatia, võib VELCADE-ravi alustada vaid pärast hoolikat riski/kasu vahekorra hindamist.

*Tabel 1: Soovitatav\* annustamise kohandamine bortesomiib-raviga seotud neuropaatia esinemisel.*

| <b>Neuropaatia raskusaste</b>                                                                                         | <b>Annustamise muutus</b>                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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))** | Vähendada VELCADE annust kuni 1,0 mg/m <sup>2</sup> -ni või<br>Muuta VELCADE raviskeemi 1,3 mg/m <sup>2</sup> -ni üks kord nädalas                              |
| 2. aste koos kaasuva valuga või 3. aste (rasked sümptomid; piiratud enesehooldus ADL ***)                             | Katkestada VELCADE-ravi kuni toksilisusnähtude taandumiseni. Siis taasalgustada VELCADE-ravi, vähendades annust kuni 0,7 mg/m <sup>2</sup> -ni üks kord nädalas |
| 4. aste (eluohhtlikud tagajärjed; näidustatud on kiire sekkumine) ja/või raske autonoomne neuropaatia.                | Lõpetada VELCADE-ravi                                                                                                                                           |

\* põhineb annustamise kohandamisel hulgmüeloomi II ja III faasi uuringutes ja turustamisjärgsel 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*

VELCADE 1 mg süstelahuse pulber manustatakse intravenoosse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m<sup>2</sup> kehapiina kohta 2 korda nädalas 2 nädala vältel, 21-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravitsüklikuks. VELCADE järjestikuste annuste vahe peab olema vähemalt 72 tundi.

Pegüleeritud liposomaalne doksorubitsiin manustatakse annuses 30 mg/m<sup>2</sup> VELCADE ravitsükli 4. päeval 1-tunnise intravenoosse infusioonina, mis manustatakse pärast VELCADE süstimist.

Sellist kombineeritud ravi võib teha kuni 8 tsükli, tingimusel, et patsient talub ravi ning haigus ei ole progresseerunud. Täieliku ravivastuse saavutanud patsientidel jätkatakse ravi vähemalt 2 tsükli pärast täieliku ravivastuse esimesi tunnuseid, isegi juhul kui selleks tuleb teha rohkem kui 8 ravitsükli. Ka neil patsientidel, kellel pärast 8 ravitsükli 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*

VELCADE 1 mg süstelahuse pulber manustatakse intravenoosse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m<sup>2</sup> kehapinna kohta 2 korda nädalas 2 nädala vältel, 21-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravitsükliks. VELCADE järjestikuste annuste vahe peab olema vähemalt 72 tundi.

Deksametasooni annus 20 mg manustatakse suukaudselt VELCADE ravitsükli 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 hulgemüeloomiga patsientidel*

Kombineeritud ravi korral toimub VELCADE annuste kohandamine vastavalt annuse muutmise juhiste, mida on kirjeldatud eespool monoterapia lõigus.

### Annustamine eelnevalt ravimata hulgemüeloomiga patsientidele, kellele ei sobi hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsioon

#### *Kombinatsioonravi melfalaani ja prednisooniga*

VELCADE 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 VELCADE't kaks korda nädalas, 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. ja 32. päeval. Tsüklite 5...9 jooksul manustatakse VELCADE't üks kord nädalas, 1., 8., 22. ja 29. päeval. VELCADE järjestikuste annuste vahe peab olema vähemalt 72 tundi.

Nii melfalaan kui ka prednisoon tuleb manustada suukaudselt iga VELCADE ravitsükli esimese nädala 1., 2., 3. ja 4. päeval. Sellist kombineeritud ravi manustatakse üheksa ravitsükli.

*Tabel 2: Soovitatav VELCADE annustamine kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga*

| VELCADE kaks korda nädalas (tsüklid 1...4) |            |      |      |            |            |             |          |             |             |             |             |          |
|--------------------------------------------|------------|------|------|------------|------------|-------------|----------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------|
| Nädal                                      | 1          |      |      |            | 2          |             | 3        | 4           |             | 5           |             | 6        |
| Vc<br>(1,3 mg/m <sup>2</sup> )             | 1.<br>päev | --   | --   | 4.<br>päev | 8.<br>päev | 11.<br>päev | ravivaba | 22.<br>päev | 25.<br>päev | 29.<br>päev | 32.<br>päev | ravivaba |
| M (9 mg/m <sup>2</sup> )                   | 1.         | 2.   | 3.   | 4.         | --         | --          | ravivaba | --          | --          | --          | --          | ravivaba |
| P (60 mg/m <sup>2</sup> )                  | päev       | päev | päev | päev       |            |             |          |             |             |             |             |          |
| VELCADE üks kord nädalas (tsüklid 5...9)   |            |      |      |            |            |             |          |             |             |             |             |          |
| Nädal                                      | 1          |      |      |            | 2          | 3           | 4        | 5           | 6           |             |             |          |
| Vc<br>(1,3 mg/m <sup>2</sup> )             | 1.<br>päev | --   | --   | --         | 8. päev    | ravivaba    | 22. päev | 29. päev    | ravivaba    |             |             |          |
| M (9 mg/m <sup>2</sup> )                   | 1.         | 2.   | 3.   | 4.         | --         | ravivaba    | --       | --          | ravivaba    |             |             |          |
| P (60 mg/m <sup>2</sup> )                  | päev       | päev | päev | päev       |            |             |          |             |             |             |             |          |

Vc = VELCADE; 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  $\geq 70 \times 10^9/l$  ja absoluutne neutrofiilide arv (*Absolute neutrophil count* - ANC) peab olema  $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Mittehematoloogiline toksilisus peab olema taandunud 1. raskusastmeni või ravieelse algtasemeni

Tabel 3: Annustamise muutmine järgnevate VELCADE ravitsüklike jooksul kombineeritud ravi korral melfalaani ning prednisooniga

| Toksilisus                                                                                                                                                                                                                                              | Annustamise muutmine või edasilükkamine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Hematoloogiline toksilisus tsükli jooksul</i>                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Kui eelneva tsükli jooksul täheldatakse pikaajalist 4. astme neutropeeniat või trombotsütopeeniat või trombotsütopeeniat koos veritsusega</li> </ul>                                                             | Kaaluge melfalaani annuse vähendamist 25% järgmise tsükli ajal.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Kui trombotsüütide arv VELCADE annustamispäeval <math>\leq 30 \times 10^9/l</math> või ANC <math>\leq 0,75 \times 10^9/l</math> (erinev 1. päevast)</li> </ul>                                                   | VELCADE-ravi tuleb edasi lükata                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Kui mitmed VELCADE annused on jäänud tsükli jooksul manustamata (<math>\geq 3</math> annust kaks korda nädalas manustamise korral või <math>\geq 2</math> annust üks kord nädalas manustamise korral)</li> </ul> | VELCADE annust tuleb vähendada 1 annuse taseme võrra (annuselt 1,3 mg/m <sup>2</sup> annuseni 1 mg/m <sup>2</sup> või annuselt 1 mg/m <sup>2</sup> annuseni 0,7 mg/m <sup>2</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| $\geq 3$ . astme mittehematoloogiline toksilisus                                                                                                                                                                                                        | VELCADE-ravi tuleb edasi lükata kuni toksilisuse sümptomite taandumiseni astmeni 1 või ravieelse algtasemeni. Seejärel võib VELCADE-ravi uuesti alustada, kasutades üks tase madalamat annust (annuselt 1,3 mg/m <sup>2</sup> annusele 1 mg/m <sup>2</sup> või annuselt 1 mg/m <sup>2</sup> annusele 0,7 mg/m <sup>2</sup> ). VELCADE'ga seotud neuropaatilise valu ja/või perifeerse neuropaatia korral kasutage ja/või muutke VELCADE annuseid, nagu on näidatud tabelis 1. |

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

Annustamine eelnevalt ravimata hulgimüeloomiaga patsientidele, kellele sobib hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsioon (induktsioonravi)

*Kombinatsioonravi deksametasooniga*

VELCADE 1 mg süstelahuse pulber manustatakse intravenoosse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m<sup>2</sup> kehapiina kohta 2 korda nädalas 2 nädala vältel, 21-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravitsüklikuks. VELCADE järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi.

Deksametasooni suukaudne annus 40 mg manustatakse VELCADE ravitsükli päevadel 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 ja 11.

Sellist kombineeritud ravi manustatakse neli ravitsükli.

*Kombinatsioonravi deksametasooni ja talidomiidiga*

VELCADE 1 mg süstelahuse pulber manustatakse intravenoosse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m<sup>2</sup> kehapiina kohta 2 korda nädalas 2 nädala vältel, 28-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 4-nädalast perioodi nimetatakse ravitsüklikuks. VELCADE järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi.

Deksametasooni suukaudne annus 40 mg manustatakse VELCADE ravitsükli päevadel 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 ja 11.

Talidomiidi suukaudne annus 50 mg manustatakse päevadel 1...14 ning hea 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 ravitsükli. Vähemalt osalise ravivastusega patsientidele on soovitatav manustada veel 2 ravitsükli.

**Tabel 4:** Annustamine VELCADE kombinatsioonravi korral eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientidele, kellele sobib hematopoeetiliste tiivirakkude transplantatsioon

|          |                                |                  |                     |                  |                  |
|----------|--------------------------------|------------------|---------------------|------------------|------------------|
| Vc+Dx    | Tsükliid 1 kuni 4              |                  |                     |                  |                  |
|          | Nädal                          | 1                | 2                   | 3                |                  |
|          | Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )    | Päevad 1, 4      | Päevad 8, 11        | Ravivaba periood |                  |
|          | Dx 40 mg                       | Päevad 1,2, 3, 4 | Päevad 8, 9, 10, 11 | -                |                  |
| Vc+Dx +T | Tsükkel 1                      |                  |                     |                  |                  |
|          | Nädal                          | 1                | 2                   | 3                | 4                |
|          | Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )    | Päevad 1, 4      | Päevad 8, 11        | Ravivaba periood | Ravivaba periood |
|          | T 50 mg                        | Ööpäevas         | Ööpäevas            | -                | -                |
|          | T 100 mg <sup>a</sup>          | -                | -                   | Ööpäevas         | Ööpäevas         |
|          | Dx 40 mg                       | Päevad 1,2, 3, 4 | Päevad 8, 9, 10, 11 | -                | -                |
|          | Tsükliid 2 kuni 4 <sup>b</sup> |                  |                     |                  |                  |
|          | Nädal                          | 1                | 2                   | 3                |                  |
|          | Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )    | Päevad 1, 4      | Päevad 8, 11        | Ravivaba periood | Ravivaba periood |
|          | T 200 mg <sup>a</sup>          | Ööpäevas         | Ööpäevas            | Ööpäevas         | Ööpäevas         |
|          | Dx 40 mg                       | Päevad 1,2, 3, 4 | Päevad 8, 9, 10, 11 |                  |                  |

Vc = VELCADE; Dx = deksametasoon; T = talidomiid

<sup>a</sup> 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

<sup>b</sup> Patsientidele, kellel pärast 4 ravitsükli on saavutatud vähemalt osaline ravivastus, manustatakse kuni 6 ravikuuri.

#### Annuse kohandamine transplantatsiooniks sobivatele patsientidele

VELCADE annuse kohandamisel tuleb järgida monoteraapia puhul kirjeldatud annuse kohandamise juhiseid.

Toksilisuse esinemisel tuleb VELCADE manustamisel kombinatsioonis teiste kemoterapeutiliste ravimitega lisaks kaaluda nende teiste ravimite annuste vastavat vähendamist, lähtudes ravimi omaduste kokkuvõtetes antud soovistest.

#### Annustamine eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga (MRL) patsientidele

Kombinatsioonravi rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooniga (VcR-CAP)

VELCADE 1 mg süstelahuse pulber manustatakse intravenoosse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m<sup>2</sup> kehapiina 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 ravitsüklik. Soovitatav on teha kuus VELCADE ravitsükli, kuid patsientidele, kelle ravivastus dokumenteeritakse esmakordselt 6. tsükli ajal, võib teha veel kaks VELCADE ravitsükli. VELCADE järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi.

Järgmised ravimid manustatakse iga VELCADE 3-nädalase ravitsükli 1. päeval intravenoossete infusioonidena järgmistes annustes: rituksimab 375 mg/m<sup>2</sup>, tsüklofosfamiid 750 mg/m<sup>2</sup> ja doksorubitsiin 50 mg/m<sup>2</sup>.

Prednisooni manustatakse suukaudselt annuses 100 mg/m<sup>2</sup> iga VELCADE ravitsükli 1., 2., 3., 4. ja 5. päeval.

#### Annuste kohandamised ravi ajal eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga patsientidel

Enne uue ravitsükli alustamist:

- Trombotsüütide arv peab olema  $\geq 100\ 000$  rakku/ $\mu$ l ja absoluutne neutrofiilide arv (ANC) peab olema  $\geq 1500$  rakku/ $\mu$ l;
- Luuüdi infiltraatidega või põrna sekvestratsiooniga patsientidel peab trombotsüütide arv olema  $\geq 75\ 000$  rakku/ $\mu$ l;
- Hemoglobiin  $\geq 8$  g/dl;

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

VELCADE-ravi tuleb peatada, kui tekib mis tahes VELCADE-raviga seotud  $\geq 3$ . raskusastme mittehematoloogiline toksilisus (välja arvatud neuropaatia) või  $\geq 3$ . 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 ravitsükli manustamist on tulnud korduvalt edasi lükata, tuleb kaaluda granulotsüütide kolooniaid stimuleerivate faktorite profülaktilist kasutamist. Kliinilise sobivuse korral tuleb kaaluda trombotsütoopenia ravi trombotsüütide transfusiooniga.

*Tabel 5: Raviaegsed annuste kohandamised eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga patsientidel*

| <b>Toksilisus</b>                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Annuste muutmine või ravi edasilükkamine</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Hematoloogiline toksilisus</i>                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 3</math>. raskusastme neutropeenია palavikuga, 4. raskusastme neutropeenია, mis kestab üle 7 päeva, trombotsüütide hulk <math>&lt; 10\,000</math> rakku/<math>\mu\text{l}</math></li> </ul>                    | <p>VELCADE-ravi tuleb edasi lükata kuni 2 nädala võrra, kuni patsiendi ANC on <math>\geq 750</math> rakku/<math>\mu\text{l}</math> ja trombotsüütide hulk on <math>\geq 25\,000</math> rakku/<math>\mu\text{l}</math>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kui pärast VELCADE ärajätmist toksilisus ei taandu eespool defineeritud tasemeni, siis tuleb ravi VELCADE'ga lõpetada.</li> <li>• Kui toksilisus taandub, st patsiendi ANC on <math>\geq 750</math> rakku/<math>\mu\text{l}</math> ja trombotsüütide hulk on <math>\geq 25\,000</math> rakku/<math>\mu\text{l}</math>, võib ravi VELCADE'ga uuesti alustada annustega, mida on vähendatud ühe annusetaseme võrra (annuselt <math>1,3\text{ mg/m}^2</math> annuseni <math>1\text{ mg/m}^2</math> või annuselt <math>1\text{ mg/m}^2</math> annuseni <math>0,7\text{ mg/m}^2</math>).</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kui VELCADE annustamise päeval (välja arvatud iga tsükli 1. päev) on trombotsüütide hulk <math>&lt; 25\,000</math> rakku/<math>\mu\text{l}</math> või ANC <math>&lt; 750</math> rakku/<math>\mu\text{l}</math></li> </ul> | VELCADE-ravi tuleb edasi lükata                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| $\geq 3$ . raskusastme mittehematoloogilised toksilised toimed, mis on tõenäoliselt seotud VELCADE-raviga                                                                                                                                                          | VELCADE-ravi tuleb edasi lükata, kuni toksilisuse sümptomid on leevendunud vähemalt 2. raskusastmeni. Siis võib VELCADE-ravi uuesti alustada annustega, mida on vähendatud ühe annusetaseme võrra (annuselt $1,3\text{ mg/m}^2$ annuseni $1\text{ mg/m}^2$ või annuselt $1\text{ mg/m}^2$ annuseni $0,7\text{ mg/m}^2$ ). VELCADE-raviga seotud neuropaatilise valu ja/või perifeerse neuropaatia korral tuleb VELCADE-ravi peatada ja/või muuta nagu kirjeldatud tabelis 1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

Lisaks tuleb meeles pidada, et kui VELCADE't 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 VELCADE kasutamise kohta eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga eakatel patsientidel, kellele sobib suurte annustega kemoterapia koos hematopoeetiliste tüvirakkude transplantaatsiooniga. Seetõttu ei saa anda annustamissoovitusi selles populatsioonis. Uuringus eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga patsientidel olid 42,9% VELCADE-ravi saanud patsientidest vanuses 65...74 eluaastat ja 10,4% vanuses  $\geq 75$  eluaastat. Mõlemad raviskeemid, nii VcR-CAP kui ka R-CHOP olid  $\geq 75$ -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 VELCADE vähendatud annusega 0,7 mg/m<sup>2</sup> süste kohta esimese ravitsükli jooksul ning patsiendi taluvuse alusel võib kaaluda järgneva annuse suurendamist 1,0 mg/m<sup>2</sup>-ni või annuse täiendavat vähendamist 0,5 mg/m<sup>2</sup>-ni (vt tabel 6 ning lõigud 4.4 ja 5.2).

Tabel 6: VELCADE algannuse soovitatav modifitseerimine maksakahjustusega patsientidel

| Maksakahjustuse aste* | Bilirubiini tase                           | SGOT (ASAT) tase | Algannuse modifitseerimine                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------|--------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kerge                 | $\leq 1,0 \times \text{ULN}$               | $> \text{ULN}$   | Ei                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                       | $> 1,0 \times \dots 1,5 \times \text{ULN}$ | Iga tase         | Ei                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Mõõdukas              | $> 1,5 \times \dots 3 \times \text{ULN}$   | Iga tase         | Esimese ravitsükli ajal vähendada VELCADE annust 0,7 mg/m <sup>2</sup> -ni. Vastavalt patsiendi taluvusele kaaluda järgmiste tsüklite ajal annuse suurendamist 1,0 mg/m <sup>2</sup> -ni või annuse täiendavat vähendamist 0,5 mg/m <sup>2</sup> -ni. |
| Raske                 | $> 3 \times \text{ULN}$                    | Iga tase         |                                                                                                                                                                                                                                                       |

Lühendid: SGOT = seerumi glutamaat-oksalaadikhappe transaminaas;

ASAT = aspartaaminotransferaas; ULN = normi ülemine piirväärtus.

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

#### Neerukahjustus

Kerge kuni mõõdukas neerukahjustus (kreatiniini kliirens [CrCL]  $> 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ei mõjuta bortesomiibi farmakokineetikat, mistõttu ei ole neil patsientidel vajalik annust kohandada. On teadmata, kas raske neerukahjustus (CrCL  $< 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) patsientidel, kes ei saa dialüüsravi, mõjutab bortesomiibi farmakokineetikat. Kuna dialüüs võib vähendada bortesomiibi sisaldust, tuleb VELCADE't manustada pärast dialüüsi protseduuri (vt lõik 5.2).

#### Lapsed

VELCADE 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

VELCADE 1 mg süstelahuse pulber on saadaval ainult intravenosseks manustamiseks mõeldud ravimvormina.

VELCADE 3,5 mg süstelahuse pulber on saadaval intravenosseks või subkutaanseks manustamiseks mõeldud ravimvormina.

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

#### Intravenoosne süste

VELCADE 1 mg süstelahuse pulber on ainult intravenosseks manustamiseks. Valmislahus manustatakse 3...5-sekundilise intravenoosse boolussüstena läbi perifeerse või tsentraalse



intravenoosse kateetri; sellele järgneb loputus naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. VELCADE järjestikuste annuste vahe peab olema vähemalt 72 tundi.

Kui VELCADE't 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 abiainete suhtes.  
Äge difuusne infiltratiivne pulmonaalne ja perikardiaalne haigus.

Kui VELCADE't kasutatakse kombinatsioonis teiste ravimpreparaatidega, vaadake nende ravimite omaduste kokkuvõtetest täiendavaid vastunäidustusi.

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Kui VELCADE't kasutatakse kombinatsioonis teiste ravimpreparaatidega, tuleb enne VELCADE-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

VELCADE tahtmatul intratekaalsel manustamisel on esinenud surmajuhtumeid. VELCADE 1 mg süstelahuse pulber on ette nähtud ainult intravenoosseks manustamiseks, VELCADE 3,5 mg süstelahuse pulber intravenoosseks või subkutaanseks manustamiseks. VELCADE't ei tohi manustada intratekaalselt.

##### Gastrointestinaalne toksilisus

VELCADE-ravi ajal esineb väga sageli gastrointestinaalset toksilisust, sh iiveldust, kõhulahtisust, oksendamist ja kõhukinnisust. Kõhukinnisusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida, kuna aeg-ajalt on kirjeldatud ileuse teket (vt lõik 4.8).

##### Hematoloogiline toksilisus

VELCADE-ravi põhjustab väga sageli hematoloogilist toksilisust (trombotsütopeenia, neutropeenia ja aneemia). Uuringutes retsidiveerunud hulgimüeloomiga, VELCADE-ravi saanud patsientidel ja eelnevalt ravimata MRL-ga, VELCADE ja rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ning prednisooni kombinatsiooniga (VcR-CAP) ravitud patsientidel oli üheks kõige tavalisemaks hematoloogiliseks toksilisuseks mõõduv trombotsütopeenia. Trombotsüütide hulk oli madalaim iga VELCADE ravitsükli 11. päeval ja tüüpiliselt taastus ravieelsele tasemele järgmise tsükli alguseks. Kumulatiivse trombotsütopeenia juhte ei esinenud. Keskmise trombotsüütide hulga mõõdetud alampiir oli ligikaudu 40% trombotsüütide arvust enne ravi alustamist hulgimüeloomi monoterapia uuringutes ja 50% MRL uuringus. Kaugelearenenud müeloomiga patsientidel oli trombotsütopeenia raskusaste seotud ravieelse trombotsüütide arvuga: 90%-l 21-st patsiendist, kelle ravieelse 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 ravieelse 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%) VELCADE ravirühmas (VcR-CAP) võrreldes mitte-VELCADE ravirühmaga (rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, vinkristiin ja prednisoon [R-CHOP]). Mõlemas ravirühmas oli üldine esinemissagedus samasugune iga raskusastme veritsuste puhul (6,3% VcR-CAP rühmas ja 5,0% R-CHOP rühmas) ja ka 3. või suurema raskusastme veritsuste puhul (VcR-CAP: 4 patsienti [1,7%]; R-CHOP: 3 patsienti [1,2%]). Trombotsüütide transfusiooni sai VcR-CAP rühmas 22,5% patsientidest, võrreldes 2,9%-ga R-CHOP rühmas.

Seoses VELCADE-raviga on teatatud seedetrakti ja intratserebraalsetest veritsustest. Seepärast tuleb enne iga VELCADE annust määrata trombotsüütide hulk. Kui trombotsüütide hulk on < 25 000/μl või,

juhul kui kombineeritud ravi korral melfalaani ja prednisooniga on trombotsüütide hulk  $\leq 30\,000/\mu\text{l}$ , tuleb VELCADE-ravi katkestada (vt lõik 4.2). Ravist saadavat potentsiaalset kasu tuleb hoolikalt kaaluda, võrreldes seda võimalike ohtudega, eriti mõõduka või tõsise trombotsütoopenia ja verejooksuriski korral.

VELCADE-ravi ajal tuleb teha regulaarselt täisvereanalüüsi koos valgeverevalemiga, sh trombotsüütide arvu määramine. Kliinilise vajaduse korral tuleb kaaluda trombotsüütide transfusiooni (vt lõik 4.2).

MRL patsientidel täheldati mõõduvat neutropeeniat, mis tsüklite vahelisel ajal taandus ning neil ei esinenud kumulatiivset neutropeeniat. Neutrofiilide hulk oli väikseim iga VELCADE ravitsükli 11. päeval ja tüüpiliselt taastus algtasemeni järgmiseks ravitsükliks. Uuringus LYM-3002 said toetusravi kolooniat stimuleeriva faktoriga (CSF) 78% patsientidest VcR-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

VELCADE ravi saavatel patsientidel on soovitatav kasutada viirusevastast profülaktikat. III faasi uuringus eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientidel oli *herpes zoster*'i reaktiveerumise üldine esinemissagedus suurem VELCADE+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 VcR-CAP harus 6,7% ja R-CHOP harus 1,2% (vt lõik 4.8).

#### B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktiveerumine ja infektsioon

VELCADE 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 VELCADE ja rituksimabi kombinatsiooniga. Kaaluda võib viirusevastast profülaktikat. Rohkem infot vt rituksimabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

#### Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

VELCADE-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 esimese VELCADE 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 VELCADE-ravi lõpetada.

#### Perifeerne neuropaatia

VELCADE-ravi põhjustab väga sageli perifeerset neuropaatiat, mis on domineerivalt 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 VELCADE annust ja manustamisskeemi (vt lõik 4.2). Neuropaatia leevendamiseks rakendati toetavat ravi ja teisi ravimeetmeid.

Patsientide puhul, kes saavad VELCADE't 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.

#### Krambid

Krampide teket on aeg-ajalt kirjeldatud patsientidel, kel eelnevalt ei ole esinenud krampihooge ega epilepsiat. Ravi ajal tuleb ettevaatusega suhtuda patsientidesse, kel esinevad riskifaktorid krampihoogude tekkeks.

#### Hüpotensioon

VELCADE-ravi ajal on sageli täheldatud ortostaatilist/posturaalset hüpotensiooni. Enamus kõrvaltoimetest on olnud kerge kuni keskmise raskusega ning esinenud kogu ravikuuri ajal. Patsientidel, kellel intravenoosselt süstitava VELCADE-ravi ajal ilmnes ortostaatiline hüpotensioon, polnud seda enne VELCADE-ravi kirjeldatud. Enamus patsientidest vajas ortostaatilise hüpotensiooni ravi. Vähestel ortostaatilise hüpotensiooniga patsientidest esines minestamist. Ortostaatilise/posturaalse hüpotensiooni teke ei olnud akuutselt seotud VELCADE 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)

VELCADE't saavatel patsientidel on teatatud PRES (*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 VELCADE-ravi lõpetada.

#### Südamepuudulikkus

Bortesomiibravi ajal on kirjeldatud südame ägeda paispuudulikkuse teket või süvenemist ja/või vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni taasvähenemist. 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

VELCADE't 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 kopsu muutuste hindamiseks.

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

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

#### 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 VELCADE vähendatud annustega ning jälgida hoolikalt toksiliste toimete suhtes (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

#### Maksafunktsiooni häired

Harva on esinenud maksapuudulikkuse juhud patsientidel, kes saavad VELCADE't ja samaaegselt manustatavaid ravimeid ja kelle üldseisund on raske. Lisaks on kirjeldatud järgmisi maksufunktsiooni häireid: maksaensüümide taseme 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 pahaloolumulisi plasmarakke ja MRL rakke, on võimalik tuumori lüüsi sündroomiga seotud tüsistuste teke. Tuumori lüüsi sündroomi risk on suurem patsientidel, kel enne ravi esineb kaugelearenenud kasvaja 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 hüpopglükeemilisi ravimeid, on vaja kontrollida, et maksafunktsioon oleks normis (vt lõik 4.5).

#### Potentsiaalsed immuunkompleksidega seotud reaktsioonid

Harva on esinenud 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, milles hinnati 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, milles hinnati 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 rifampitsiini, karbamasepiini, fenütoiini, fenobarbitaali ja naistepunaürdiga), 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. Sellistel patsientidel, kes kasutavad suukaudseid hüpoglükeemilisi ravimeid, võib olla VELCADE-ravi ajal 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 VELCADE'ga ja 8 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Meespatsiendid peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit ja neil on soovitatav mitte eostada last VELCADE 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). VELCADE't tohib raseduse ajal kasutada vaid juhul, kui naise kliiniline seisund nõuab ravi VELCADE'ga.

Kui VELCADE't 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 VELCADE't 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 VELCADE-ravi ajal rinnaga toitmine lõpetada.

## Fertiilsus

VELCADE'ga 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

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

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

VELCADE-ravi ajal 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 VELCADE-ravi ajal on iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, oksendamine, väsimus, pürektsia, trombotsütopeenia, aneemia, neutropeenia, perifeerne neuropaatia (sh sensoorne), peavalu, paresteesia, vähenenud söögiisu, düspnoe, lööve, *herpes zoster* ja müalgia.

### Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

#### Hulgimüeloom

Tabelis 7 on esitatud kõrvaltoimed, millel oli uuringu läbiviijate hinnangul vähemalt võimalik või tõenäoline põhjuslik seos VELCADE kasutamisega. Kõrvaltoimed on saadud 5476 patsiendi koondandmetest, kellest 3996 patsienti said raviks VELCADE't annuses 1,3 mg/m<sup>2</sup> ja toodud tabelis 7.

Kokku manustati VELCADE't hulgimüeloomi raviks 3974 patsiendile.

Järgnevalt on toodud kõrvaltoimed organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järjekorras.

Esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\,000$  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 kõrvaltoimed, mida kliinilistes uuringutes ei esinenud.

Tabel 7: Kõrvaltoimed, mis esinesid kliinilistes uuringutes VELCADE'ga ravi saanud hulgimüeloomiga patsientidel, ning kõik turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed, sõltumata näidustusest<sup>#</sup>

| Organsüsteemi klass              | Esinemissagedus | Kõrvaltoime                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Sage            | <i>Herpes zoster</i> (sh dissemineeritud & silma), kopsupõletik*, <i>Herpes simplex</i> *, seeninfektsioon*                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                  | Aeg-ajalt       | Infektsioon*, bakteriaalsed infektsioonid*, viirusinfektsioonid*, sepsis (sh septiline šokk)*, bronhopneumoonia, herpesviirusinfektsioon*, herpesmeningoentsefaliit <sup>#</sup> , bakteeremia (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 kasvaja (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*, febrilne neutropeenia, koagulopaatia*, leukotsütoos*, lümfadenopaatia, hemolüütiline aneemia <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                               | Harv      | Dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon, trombotsütoos*, hüperviskoossuse sündroom, MK trombotsüütide häire, trombootiline mikroangiopaatia (sh trombotsütopeeniline purpur) <sup>#</sup> , MK verehäire, hemorraagiline diatees, lümfotsütaarne infiltratsioon                                                                                                                                       |
| Immuunsüsteemi häired                                                         | Aeg-ajalt | Angioödeem <sup>#</sup> , ülitundlikkus*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                               | Harv      | Anafülaktiline šokk, amüloidoos, III tüüpi immuunkompleksi poolt vahendatud reaktsioon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Endokriinsüsteemi häired                                                      | Aeg-ajalt | Cushing'i sündroom*, hüpertüreoidism*, antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                               | Harv      | Hüpötüreoidism                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 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*, kusiha sisalduse kõrvalekalded*, suhkurtõbi*, vedelikupeetus                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                               | Harv      | Hüpermagneseemia*, atsidoos, elektrolüütide tasakaalu häired*, tursed, hüpokloreemia*, hüповoleemia, hüperkloreemia*, hüperfosfateemia*, metaboolne häire, vitamiin B kompleksi puudus, vitamiin B12 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), peeringlus*, düsgeusia*, letargia, peavalu*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                               | Aeg-ajalt | Treemor, perifeerne sensorimotoorne neuropaatia, düskineesia*, tserebellaarsed koordinatsiooni- ja tasakaaluhäired*, mälukaotus (v.a dementsus)*, entsefalopaatia*, posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom <sup>#</sup> , neurotoksilisus, krambivalmidus*, post-herpeetiline 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*, presüünkoop, 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 <sup>#</sup> , demüeliniseeriv polüneuropaatia <sup>#</sup> |
| Silma kahjustused              | Sage      | Silma turse*, nägemishäired*, konjunktiviit*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                | Aeg-ajalt | Silmaverejooks*, silmalau infektsioon*, rahetera <sup>#</sup> , blefariit <sup>#</sup> , 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 <sup>#</sup> , nägemiskahjustus erinevas astmes (kuni pimeduseni)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Kõrva ja labürindi kahjustused | Sage      | Peapööritus*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                | Aeg-ajalt | Düsakuusia (sh tinnitus)*, kuulmiskahjustus (kuni kurtuseni, k.a.), ebamugavustunne kõrvas*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                | Harv      | Kõrva verejooks, vestibulaarne neuronit, MK kõrva kahjustus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Südame häired                  | Aeg-ajalt | Südame tamponaad <sup>#</sup> , kardiopulmonaarne seiskus*, südame fibrillatsioon (sh atriaalne), südamepuudulikkus (sh vasaku ja parema vatsakese puudulikkus)*, arütmia*, tahhükardia*, palpitatsioonid, stenokardia, perikardiit (sh perikardi efusioon)*, kardiomiopaatia*, ventrikulaarne funktsioonihäire*, bradükardia                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                | Harv      | Kodade laperdus, müokardiinfarkt*, atrioventrikulaarne blokaad*, kardiovaskulaarne häire (nt kardiogeenne šokk), <i>Torsade de pointes</i> , ebastabiilne stenokardia, südameklapirikked*, pärgarterite puudulikkus, siinusseiskus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                | Sage      | Hüpotensioon*, ortostaatiline hüpotensioon, hüpertensioon*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Vaskulaarsed häired            | Aeg-ajalt | Tserebrovaskulaarne tüsistus <sup>#</sup> , 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                | Sage      | Düspnoe*, ninaverejooks, ülemiste/alumiste hingamisteede infektsioon*, köha*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |



|                                                  |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Aeg-ajalt | Kopsuemboolia, pleuraefusioon, kopsuturse (sh akuutne), kopsu alveolaarne hemorraagia <sup>#</sup> , 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, tahhünoe, kopsufibroos, bronhiaalsed häired*, hüpokapnia*, interstitsiaalne kopsuhaigus, kopsuinfiltmaat, pigistus kurgus, kurgu kuivus, suurenenud sekretsioon ülemistes hingamisteedes, kurguärritus, ülemiste hingamisteede kõhasündroom                                 |
| Seedetrakti häired                               | Väga sage | Iiveldus- ja oksendamissümptomid*, kõhulahtisus*, kõhukinnisus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                  | Sage      | Seedetrakti verejooks (sh limaskestast)*, 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 <i>Clostridium difficile</i> koliit)*. isheemiline koliit <sup>#</sup> , 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, hepatomegalia, Budd-Chiari sündroom, tsütomegaloviirus-hepatiit, maksaverejooks, kolelitiis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused                  | Sage      | Lööve*, kihelus*, erüteem, kuiv nahk                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                  | Aeg-ajalt | Multiformne erüteem, urtikaaria, akuutne febrilne neutrofiilne dermatoos, toksiline nahalööve, toksiline epidermise nekrolüüs <sup>#</sup> , Stevensi-Johnsoni sündroom <sup>#</sup> , dermatiit*, juuste kahjustused*, petehhiad, ekhümoos, nahakahjustus, purpur, naha mass*, psoriaas, hüperhidroos, öine higistamine, lamatishaavand <sup>#</sup> , 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 | Lihask-skeleti valu*                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                     | Sage      | Lihasspasmid*, valu jäsemetes, lihasnõrkus                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                     | Aeg-ajalt | Lihastõmbused, liigeste turse, artriit*, liigeste jäikus, müopaatid*, raskustunne                                                                                                                                                                                                               |
|                                                     | Harv      | Rabdomüolüüs, temporomandibulaarse liigese sündroom, fistul, liigese efusioon, valu lõualuus, luukahjustus, lihas-skeleti 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*, proteiinuuria, 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      | Aplasia, kaasasündinud väärareng, ihtüoos                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid       | Väga sage | Pürekia*, väsimus, astenia                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                     | Sage      | Ödem (sh perifeerne), külmavärinad, valu*, halb enesetunne*                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                     | Aeg-ajalt | Üldise füüsilise tervise halvenemine*, näo turse*, süstekoha reaktsioon*, limaskestast kahjustus*, valu rinnus, kõnnaku häire, külmatunne, ekstrasvatsioon*, kanüüliga seotud tüsistused*, janutunde muutused*, ebamugavustunne rinnus, kehatemperatuuri muutuste tunnetamine*, süstekoha valu* |
|                                                     | Harv      | Surm (sh äkksurm), multiorganpuudulikkus, süstekoha verejooks*, song (sh <i>hernia hiatus</i> )*, aeglustunud paranemine*, põletik, flebiit süstekohal*, hellus, haavand, ärrituvus, südamega mitte seotud valu rinnus, kanüülikoha valu, võõrkehatus                                           |
| 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 eelistermin

# Turuletulekujärgsed teated, sõltumata näidustusest

### Mantelrakuline lümfoom (MRL)

VELCADE ohutusprofiil 240-l MRL patsiendil, kes said ravi VELCADE'ga annuses 1,3 mg/m<sup>2</sup> ja rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ning prednisooni kombinatsiooniga (VcR-CAP) ja 242-l patsiendil, kes said ravi rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini, vinkristiini ja prednisooniga [R-CHOP], oli suhteliselt samasugune hulgemüeloomiga patsientidel täheldatuga, mõnede erinevustega, mida järgnevalt käsitleme. Seoses kombinatsiooniraviga (VcR-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 VELCADE. Märgatavad erinevused MRL patsiendipopulatsioonis võrreldes hulgemüeloomiga patsientide uuringutega olid järgmised: hematoloogiliste kõrvaltoimete (neutropeenia, trombotsütopeenia, leukopeenia, aneemia, lümfopeenia), perifeerse sensoorse neuropaatia, hüpertensiooni, pürektsia, pneumoonia, stomatiidi ja juuste/kehakarvade kahjustuste  $\geq 5$  võrra suurem esinemissagedus.

Allpool on tabelis 8 loetletud uuringus identifitseeritud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus VcR-CAP harus oli  $\geq 1\%$ , sarnane või suurem ja millel oli vähemalt võimalik või ilmne põhjuslik seos VcR-CAP komponentidega. Lisatud on ka need kõrvaltoimed, mis tuvastati VcR-CAP harus ja millel uurija hinnangul oli vähemalt võimalik või ilmne põhjuslik seos VELCADE'ga, tuginedes hulgemüeloomi uuringute varasematele andmetele.

Alljärgnevalt on loetletud kõrvaltoimed vastavalt organsüsteemi klassile ja esinemissagedusele. Esinemissagedused on määratletud kui: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\,000$  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 VcR-CAP ravi kliinilises uuringus

| Organsüsteemi klass              | Esinemissagedus | Kõrvaltoime                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Väga sage       | Kopsupõletik*                                                                                                                                                                                                                               |
|                                  | Sage            | Sepsis (sh septiline šokk)*, <i>Herpes zoster</i> (sh dissemineeritud ja silmainfektsioon), herpesviirusinfektsioon*, bakteriaalsed infektsioonid*, ülemiste/alumiste hingamisteede infektsioon*, seeninfektsioon*, <i>Herpes simplex</i> * |
|                                  | 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*, kõha*, 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 <i>clostridium difficile</i> )*                                                                                                                                                                                            |
| 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 | Püreeksia*, 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 celistermiinit.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Herpes zoster viiruse reaktiveerumine*

##### Hulgimüeloom

Viirusevastast profülaktilist ravi sai 26% Vc+M+P grupi patsientidest. *Herpes zoster* esines Vc+M+P grupis 17% patsientidel, kes ei saanud viirusevastast profülaktilist ravi, ja 3% patsientidel, kes said profülaktilisi viirusevastaseid aineid.

##### Mantelrakuline lümfoom

240-st VcR-CAP haru patsiendist said viirusevastast profülaktikat 137 (57%). *Herpes zoster*'i esinemissagedus VcR-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-VELCADE ravirühma patsientidest (rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubiitsiin, vinkristiin ja prednisoon; R-CHOP) ja 0,4%-l (n = 1) patsientidest, kes said VELCADE't koos rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubiitsiini ja

prednisooniga (VcR-CAP). B-hepatiidi infektsiooni üldine esinemus oli sarnane nii VcR-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 VELCADE't 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<br>(N = 239) | VcDx<br>(N = 239) | TDx<br>(N = 126) | VcTDx<br>(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; VcDx = VELCADE, deksametasoon; TDx = talidomiid, deksametasoon; VcTDx = VELCADE, 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 VELCADE't manustati koos rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooniga (R-CAP):

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

|                                 | VcR-CAP<br>(N = 240) | R-CHOP<br>(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                 |

VcR-CAP = VELCADE, 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*

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

#### *Retsidiveerunud hulgimüeloomiga patsientide kordusravi*

Uuringus, kus VELCADE kordusravi manustati 130 retsidiveerunud hulgimüeloomiga patsiendile, kes varem olid saanud vähemalt osalise ravivastuse VELCADE't 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 VELCADE't 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 vereanalüüsi(de) 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 põhjustatud proteasoomi inhibeerimine mõjutab vähirakku mitmel viisil, sealhulgas (kuid mitte ainult) regulaatorsete valkude kaudu, mis kontrollivad rakutsükli progressiooni ja nukleaarfaktor *kappa* B (NF-κB) aktivatsiooni. Proteasoomi inhibeerimine peatab rakutsükli ja põhjustab raku apoptoosi. NF-κB on transkriptsioonifaktor, mille aktivatsioon on vajalik erinevates tumorigeneesi 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 on selgunud, et bortesomiib põhjustab tuumori kasvu peatumist *in vivo*, sh hulgimüeloomi korral.

Andmed *in vitro*, *ex vivo* ja loomudelitest 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 hulгимüeloomi korral:

682 patsiendiga prospektiivne III faasi rahvusvaheline randomiseeritud (1:1) avatud kliiniline uuring (MMY-3002 VISTA) viidi läbi eesmärgiga kindlaks teha, kas VELCADE (1,3 mg/m<sup>2</sup> intravenoosse süstena) kasutamisel kombinatsioonis melfalaani (9 mg/m<sup>2</sup>) ja prednisooniga (60 mg/m<sup>2</sup>) paraneb aeg progresseerumiseni (*time to progression*, TTP), võrreldes melfalaani (9 mg/m<sup>2</sup>) ja prednisooni (60 mg/m<sup>2</sup>) kasutamisega eelnevalt ravimata hulгимüeloomiga patsientidel. Ravi kestis maksimaalselt 9 tsüklit (ligikaudu 54 nädalat) ja lõpetati varem kas haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tõttu. Uuringus osalenud patsientide keskmine vanus oli 71 aastat, 50% olid meessoost, 88% europiidest rassist ning keskmine Karnofsky sooritusvõime skoor oli neil patsientidel 80. IgG/IgA/Kergahela müeloom oli 63%/25%/8% juhtudest, keskmine hemoglobiini väärtus oli 105 g/l ning keskmine trombotsüütide hulk oli 221,5 x 10<sup>9</sup>/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 Vc+M+P ravile. Keskmine uuringuperiood oli 16,3 kuud. Lõplikku elulemust hinnati uuesti pärast keskmiselt 60,1 kuu pikkust uuringuperioodi. Vc+M+P ravigrupis täheldati statistiliselt olulist kasu elulemusele (riskimäär = 0,695; p = 0,00043), vaatamata järgnevatele ravidele, sealhulgas VELCADE-põhistele raviskeemidele. Vc+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*

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

| <b>Mediaanne<sup>a</sup> vastuse kestus</b> |                           |                           |
|---------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| CR <sup>f</sup>                             | 24,0 kuud                 | 12,8 kuud                 |
| CR+PR <sup>f</sup>                          | 19,9 kuud                 | 13,1 kuud                 |
| <b>Aeg järgmise ravini</b>                  |                           |                           |
| Juhud n (%)                                 | 224 (65,1)                | 260 (76,9)                |
| Mediaan <sup>a</sup> (95% CI)               | 27,0 kuud<br>(24,7, 31,1) | 19,2 kuud<br>(17,0, 21,0) |
| Riskimäär <sup>b</sup><br>(95% CI)          | 0,557<br>(0,462, 0,671)   |                           |
| p-väärtus <sup>c</sup>                      | < 0,000001                |                           |

<sup>a</sup> Kaplan-Meieri hinnang.

<sup>b</sup> Riskimäära hinnang põhineb Coxi proportsionaalsel riskimudelil ja on kohandatud stratifitseerimistegurite jaoks:  $\beta_2$ -mikroglobuliin, albumiin ning piirkond. Riskimäär väiksem kui 1 näitab eelist VMP-le

<sup>c</sup> Nominaalne p-väärtus, mis põhineb stratifitseeritud *log-ranki* analüüsile ja on kohandatud stratifitseerimistegurite jaoks:  $\beta_2$ -mikroglobuliin, albumiin ning piirkond

<sup>d</sup> p-väärtus ravivastuse määrale (CR+PR), mis on saadud Cochran-Mantel-Haenszel *chi-square*'i analüüsist ja kohandatud stratifitseerimistegurite jaoks

<sup>e</sup> Ravivastuse aspektist hinnati osalejaid, kellel oli uuringusse lülitamisel mõõdetav haigus

<sup>f</sup> CR = täielik ravivastus; PR = osaline ravivastus. EBMT kriteeriumid

<sup>g</sup> Kõik sekretoorse haigusega randomiseeritud patsiendid

\* Uus elulemuse hinnang põhines keskmiselt 60,1 kuud kestnud uurimisperioodil

CI = usaldusintervall

### *Patsiendid, kellele sobib tüvirakkude transplantatsioon*

Kaks avatud mitmekeskuselist randomiseeritud III faasi uuringut (IFM-2005-01, MMY-3010) viidi läbi VELCADE ohutuse ja efektiivsuse tõestamiseks eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientidel induktsioonravina kahe- ja kolmekomponentse kemoterapeutikumide kombinatsiooniga enne tüvirakkude transplantatsiooni.

Uuringus IFM-2005-01 VELCADE kombinatsiooni deksametasooniga (VcDx, n = 240) võrreldi vinkristiini-doksorubiini-deksametasooniga (VDDx, n = 242). VcDx rühma patsiendid said neli 21-päevast ravikuuri, iga tsükkel koosnes VELCADE'st (1,3 mg/m<sup>2</sup> 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 transplantatsioon teostati 198 (82%) VDDx rühma patsiendil ja 208 (87%) VcDx rühma patsiendil; enamusel patsientidest teostati üksainus transplantatsiooni 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 VcDx rühmas 11 nädalat. Mõlemas rühmas oli teostatud ravitsükli mediaanväärtus 4 tsükli.

Uuringu esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli induktsioonijärgne ravivastuse määr (CR+nCR). Statistiliselt olulist CR+nCR erinevust täheldati VELCADE ja deksametasooni kombinatsiooni rühma kasuks. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid transplantatsioonijärgse 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*

| <b>Tulemusnäitaja</b>                      | <b>VcDx</b>                | <b>VDDx</b>                | <b>OR; 95% CI; P väärtus<sup>a</sup></b> |
|--------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------------------|
| <b>IFM-2005-01</b>                         | N = 240 (ITT populatsioon) | N = 242 (ITT populatsioon) |                                          |
| Ravivastuse määr (RR) (induktsioonijärgne) | 14,6 (10,4; 19,7)          | 6,2 (3,5; 10,0)            | 2,58 (1,37; 4,85); 0,003                 |
| *CR+nCR                                    | 77,1 (71,2; 82,2)          | 60,7 (54,3; 66,9)          | 2,18 (1,46; 3,24);                       |
| CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)                  |                            |                            | < 0,001                                  |



|                                                                                                            |                                        |                                        |                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Ravivastuse määr (RR)<br>(transplantatsioonijärgne) <sup>b</sup><br>CR+nCR<br>CR+nCR+VGPR+PR %<br>(95% CI) | 37,5 (31,4; 44,0)<br>79,6 (73,9; 84,5) | 23,1 (18,0; 29,0)<br>74,4 (68,4; 79,8) | 1,98 (1,33; 2,95); 0,001<br>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; Vc = VELCADE; VcDx = VELCADE, deksametasoon; VDDx = vinkristiin, doksorubitsiin, deksametasoon; VGPR = väga hea osaline ravivastus; PR = osaline ravivastus, OR = riski suhe

\* Esmane tulemusnäitaja

<sup>a</sup> Ravivastuse määrade OR põhineb Mantel-Haenszel üldiste riski suhete määradel stratifitseeritud tabelites; p-väärtused tuginevad Cochran-Mantel-Haenszel analüüsile.

<sup>b</sup> Viitab ravivastusele pärast teist transplantatsiooni patsientidel, kellel teostati teine transplantatsioon (42/240 [18%] VcDx grupis ja 52/242 [21%] VDDx grupis).

Märkus: OR > 1 näitab Vc-t sisaldavast induktatsioonravist saadavat kasu

Uuringus MMY-3010 võrreldi VELCADE kombinatsioonravi talidomiidi ja deksametasooniga [VcTDx, n = 130] talidomiid-deksametasoonraviga [TDx, n = 127]. VcTDx rühma patsiendid said kuus 4-nädalast ravikuuri, mille koosseisu kuulusid VELCADE (1,3 mg/m<sup>2</sup> kaks korda nädalas päeval 1, 4, 8 ja 11, seejärel 17-päevane ravivaba periood päevast 12 kuni päevani 28), deksametasoon (40 mg suukaudselt päeval 1 kuni 4 ja päeval 8 kuni 11) ja talidomiid (suukaudselt 50 mg ööpäevas päeval 1...14, suurendades annust 100 mg-ni päeval 15...28 ja seejärel kuni annuseni 200 mg ööpäevas).

Üks ühekordne tüvirakkude transplantatsioon teostati 105 (81%) VcTDx rühma patsiendil ja 78 (61%) TDx rühma patsiendil. Patsientide demograafilised ja ravieelsed haiguse näitajad olid ravirühmades sarnased. VcTDx 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% VcTDx rühma patsientidest klassifitseerus tsütogeneetiliselt kõrgriskipatsientideks, võrreldes 16%-ga TDx rühma patsientidest. Ravi kestuse mediaanväärtus oli 24,0 nädalat ja manustatud ravitsüklike mediaanväärtus oli 6,0 ja see oli sarnane kõigis ravirühmades.

Uuringu esmasteks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid induktatsioonijärgsed ja transplantatsioonijärgsed ravivastuse määrad (CR+nCR). Statistiliselt olulist CR+nCR erinevust täheldati selle ravirühma kasuks, milles rakendati VELCADE kombinatsioonravi deksametasooni ja talidomiidiga. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid progresseerumisvaba elulemus ja üldine elulemus. Peamised efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 13.

Tabel 13: Efektiivsuse tulemused uuringus MMY-3010

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

CI = usaldusintervall; CR = täielik ravivastus; nCR = peaaegu täielik ravivastus; ITT = (*Intent to treat*) ravikavatsuslik; RR = ravivastuse määr; Vc = VELCADE; VcTDx = VELCADE, talidomiid, deksametasoon; TDx = talidomiid, deksametasoon; PR = osaline ravivastus, OR = erinevuste suhe

\* Esmane tulemusnäitaja

<sup>a</sup> Ravivastuse määrade OR põhineb Mantel-Haenszel üldistel erinevuste suhete määradel stratifitseeritud tabelites; p-väärtused tuginevad Cochran-Mantel-Haenszel analüüsile.

Märkus: OR > 1 näitab Vc-t sisaldavast induktatsioonravist saadavat kasu

### Kliiniline efektiivsus retsidiveerunud või refraktaarse hulgimüeloomi korral

VELCADE (intravenoosse süstena) ohutust ja efektiivsust soovituslikes annustes on uuritud soovitusliku annuse 1,3 mg/m<sup>2</sup> 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 hulgemüeloomiga, kes olid eelnevalt saanud ravi vähemalt 2 skeemi järgi ning kelle haigus pärast viimast ravi progresseerus.

III faasi uuringus oli VELCADE-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 VELCADE-ravi sõltumata nende haiguse senisest kulust. Seoses sellise varase ravi ümberlülitamisega on patsientide uuringujärgne keskmine elulemus 8,3 kuud. Üldine elulemus oli oluliselt pikem ja ravivastus oluliselt parem VELCADE-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 VELCADE grupis oluliselt paremaks sõltumata vanusest. Sõltumata ravieelsest  $\beta_2$ -mikroglobuliini kontsentratsioonist, olid VELCADE 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 Transplantatsiooni Grupi (*European Bone Marrow Transplant Group*) poolt kehtestatud. Lisaks kasutati CR IF+ kategooriat. Ravivastus saavutati 35% patsientidest ja keskmine aeg selle saavutamiseni oli 38 päeva. Keskmine elulemus kõigi uuringus osalenud patsientide lõikes oli 17 kuud (vahemik < 1 kuni 36+ kuud). Keskmine elulemus oli pikem, kui eeldasid konsultantideks olnud kliinilised uurijad, kes hindasid eeldatavaks elulemuse pikkuseks sarnasel patsientide kontingendil kuus kuni üheksa kuud. Hinnates tulemusi mitmemuutujalise analüüsi meetodikat 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 pt                        |                               | 1 eelnev raviskeem             |                                | > 1 eelnev raviskeem           |                              | ≥ 2 eelnevat raviskeemi    |
| Ajaga seotud sündmused          | Vc<br>n = 333 <sup>a</sup>     | Dex<br>n = 336 <sup>a</sup>   | Vc<br>n = 132 <sup>a</sup>     | Dex<br>n = 119 <sup>a</sup>    | Vc<br>n = 200 <sup>a</sup>     | Dex<br>n = 217 <sup>a</sup>  | Vc<br>n = 202 <sup>a</sup> |
| TTP, päevades<br>[95% CI]       | 189 <sup>b</sup><br>[148, 211] | 106 <sup>b</sup><br>[86, 128] | 212 <sup>d</sup><br>[188, 267] | 169 <sup>d</sup><br>[105, 191] | 148 <sup>b</sup><br>[129, 192] | 87 <sup>b</sup><br>[84, 107] | 210<br>[154, 281]          |
| 1 aasta elulemus, %<br>[95% CI] | 80 <sup>d</sup><br>[74,85]     | 66 <sup>d</sup><br>[59,72]    | 89 <sup>d</sup><br>[82,95]     | 72 <sup>d</sup><br>[62,83]     | 73<br>[64,82]                  | 62<br>[53,71]                | 60                         |
| Parim ravivastus (%)            | Vc<br>n = 315 <sup>c</sup>     | Dex<br>n = 312 <sup>c</sup>   | Vc<br>n = 128                  | Dex<br>n = 110                 | Vc<br>n = 187                  | Dex<br>n = 202               | Vc n = 193                 |
| CR                              | 20 (6) <sup>b</sup>            | 2 (< 1) <sup>b</sup>          | 8 (6)                          | 2 (2)                          | 12 (6)                         | 0 (0)                        | (4)**                      |
| CR + nCR                        | 41 (13) <sup>b</sup>           | 5 (2) <sup>b</sup>            | 16 (13)                        | 4 (4)                          | 25 (13)                        | 1 (< 1)                      | (10)**                     |
| CR+ nCR + PR                    | 121 (38) <sup>b</sup>          | 56 (18) <sup>b</sup>          | 57 (45) <sup>d</sup>           | 29 (26) <sup>d</sup>           | 64 (34) <sup>b</sup>           | 27 (13) <sup>b</sup>         | (27)**                     |
| CR+ nCR+ R+MR                   | 146 (46)                       | 108 (35)                      | 66 (52)                        | 45 (41)                        | 80 (43)                        | 63 (31)                      | (35)**                     |
| Keskmine kestus päevi (kuid)    | 242 (8,0)                      | 169 (5,6)                     | 246 (8,1)                      | 189 (6,2)                      | 238 (7,8)                      | 126 (4,1)                    | 385*                       |

|                                                      |    |    |    |    |    |    |     |
|------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|----|-----|
| <b>Aeg<br/>ravivastuseni<br/>CR + PR<br/>(päevi)</b> | 43 | 43 | 44 | 46 | 41 | 27 | 38* |
|------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|----|-----|

<sup>a</sup> ITT (*Intent to treat*, ravikavatsuslik) populatsioon

<sup>b</sup> p-väärtus, mis on saadud stratifitseeritud *log-ranki* analüüsist; ravigrupi järgi analüüsimine välistab eelneva ravi alusel stratifitseerimise,  $p < 0,0001$ .

<sup>c</sup> Ravivastuse aspektist hinnati osalejaid, kellel oli uuringusse lülitamisel mõõdetav haigus ja kes said vähemalt ühe annuse uuritavat ravimit.

<sup>d</sup> 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* = pole kohaldatav, NE: *Not estimated* = pole hinnatav

TTP = aeg progresseerumiseni

CI = usaldusintervall

Vc = VELCADE; 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 VELCADE'ga optimaalset ravivastust, lisaks suurtes annustes deksametasooni. Uuringuprotokoll lubas patsientidele manustada deksametasooni juhtudel, kui neil üksnes VELCADE-raviga ei saavutatud piisavat ravivastust. Lisaks VELCADE'le 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.

#### *VELCADE kombineeritud ravi pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga (uuring DOXIL-MMY-3001)*

III faasi randomiseeritud, paralleelrühmadega, avatud mitmekeskuselises uuringus, mis hõlmas 646 patsienti, võrreldi VELCADE pluss pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini ja VELCADE monoterapiat 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 VELCADE ja pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga, vähenes TTP risk 45% (95% CI; 29...57%,  $p < 0,0001$ ). VELCADE monoterapiat saanud patsientidel oli TTP mediaanväärtus 6,5 kuud, VELCADE't 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 määrahes. Üldise elulemuse mediaan VELCADE monoterapiat patsientide seas oli 30,8 kuud (95% CI; 25,2...36,5 kuud) ja VELCADE pluss pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini kombineeritud ravi rühmas 33,0 kuud (95% CI; 28,9...37,1 kuud).

#### *VELCADE kombineeritud ravi deksametasooniga*

Kuna puudus vahetu võrdlus VELCADE ja VELCADE ning deksametasooni kombinatsiooni vahel progresseeruva hulgimüeloomiga patsientidel, siis viidi läbi statistiliselt sobitatud paaride analüüs, et võrrelda uuringutulemusi, mis pärinesid VELCADE ja deksametasooni kombinatsiooni mitterandomiseeritud harust (II faasi avatud uuring MMY-2045), tulemustega, mis saadi VELCADE monoterapiat 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 VELCADE kombinatsioonis deksametasooniga) ja võrdlusrühma patsiente (nt VELCADE) 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 VELCADE monoterapiaga võrreldes paranesid VELCADE 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;  $p = 0,001$ ).

VELCADE 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 VELCADE kordusravi ohutust ja efektiivsust. Sada kolmkümmend hulgimüeloomiga patsienti ( $\geq 18$ -aastased), kes varem olid saanud vähemalt osalise ravivastuse VELCADE't sisaldava raviskeemiga, said kordusravi haiguse progresseerumisel. Vähemalt 6 kuud pärast eelnevat ravi alustati VELCADE viimase talutava annusega  $1,3 \text{ mg/m}^2$  ( $n = 93$ ) või  $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$  ( $n = 37$ ) manustatuna päeval 1, 4, 8 ja 11 iga 3 nädala järel kuni 8 tsükli, kas monoravina või kombinatsioonis deksametasooniga vastavalt ravijuhisele. Deksametasooni manustati kombinatsioonis VELCADE'ga 83 patsiendile 1. ravitsükli ja täiendavalt 11 patsiendile, kes said deksametasooni VELCADE kordusravitsükli 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 VELCADE, rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooni kombinatsiooni (VcR-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). VcR-CAP haru patsiendid said raviks VELCADE't ( $1,3 \text{ mg/m}^2$  1., 4., 8. ja 11. päeval, puhkeperiood 12. kuni 21. päeval), rituksimabi  $375 \text{ mg/m}^2$  i.v. 1. päeval, tsüklofosfamiidi  $750 \text{ mg/m}^2$  i.v. 1. päeval, doksorubitsiini  $50 \text{ mg/m}^2$  i.v. 1. päeval ja suukaudselt prednisooni  $100 \text{ mg/m}^2$  VELCADE 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 ravigeelsed haigusnäitajad olid üldiselt kahes ravirühmas hästi tasakaalustatud: patsientide keskmine vanus oli 66 aastat, 74% olid meessoost, 66% europiidest 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  $\geq 3$  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% VcR-CAP rühma isikutest ja 17% R-CHOP rühma patsientidest said ravi veel täiendavalt 2 tsükli jooksul. Mõlemas ravirühmas läbis täieliku ravi enamus patsientidest: VcR-CAP rühmas 80% ja R-CHOP rühmas 82%. Efektiivsustulemused on esitatud tabelis 15.

Tabel 15: Efektiivsustulemused uuringus LYM-3002

| Efektiivsuse tulemusnäitaja                     | VcR-CAP              | R-CHOP             |                                              |  |
|-------------------------------------------------|----------------------|--------------------|----------------------------------------------|--|
| n: ITT patsiendid                               | 243                  | 244                |                                              |  |
| Progresseerumisvaba elulemus (IRC) <sup>a</sup> |                      |                    |                                              |  |
| Sündmused n (%)                                 | 133 (54,7%)          | 165 (67,6%)        | HR <sup>b</sup> (95% CI) = 0,63 (0,50; 0,79) |  |
| Mediaan <sup>c</sup> (95% CI) (kuudes)          | 24,7<br>(19,8; 31,8) | 14,4<br>(12; 16,9) | p-väärtus <sup>d</sup> < 0,001               |  |
| Ravivastuse määr                                |                      |                    |                                              |  |
| n: hinnatava ravivastusega patsiendid           | 229                  | 228                |                                              |  |

|                                                         |             |             |                                                                                      |
|---------------------------------------------------------|-------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Üldine täielik ravivastus<br>(CR+CRu) <sup>f</sup> n(%) | 122 (53,3%) | 95(41,7%)   | OR <sup>e</sup> (95% CI) = 1,688<br>(1,148; 2,481)<br>p-väärtus <sup>g</sup> = 0,007 |
| Üldine ravivastus<br>(CR+CRu+PR) <sup>h</sup> n(%)      | 211 (92,1%) | 204 (89,5%) | OR <sup>e</sup> (95% CI) = 1,428<br>(0,749; 2,722)<br>p-väärtus <sup>g</sup> = 0,275 |

<sup>a</sup> Sõltumatu uuringukomitee (IRC) hinnangul (ainult radioloogilised andmed).

<sup>b</sup> Riskimäära hinnangu aluseks on Cox'i mudel, mis on stratifitseeritud vastavalt IPI riskile ja haiguse staadiumile. Riski määr < 1 näitab VcR-CAP paremust.

<sup>c</sup> Kaplan-Meieri hinnangu piirväärtuste järgi

<sup>d</sup> Vastavalt logaritmilisele astaktestile, mis on stratifitseeritud IPI riski ja haiguse staadiumi järgi.

<sup>e</sup> Kasutati Mantel-Haenszel üldiste riski suhete määrade stratifitseeritud tabeleid, stratifikatsioonitegurid olid IPI risk ja haiguse staadium. Riskisuhe (OR) > 1 näitab VcR-CAP paremust.

<sup>f</sup> Kaasa arvatud kõik CR+CRu, vastavalt IRC hinnangule, luuüdi uuringule ja LDH-le.

<sup>g</sup> P-väärtus Cochran-Mantel-Haenszel hi-ruut testidest, stratifikatsioonitegurid olid IPI ja haiguse staadium.

<sup>h</sup> 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 = riskisuhe; ITT = ravikavatsuslik

Progresseerumisvaba elulemuse mediaan (PFS, *progression free survival*) oli VcR-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) VcR-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 VcR-CAP rühmas 42,1 kuud võrreldes 18 kuuga R-CHOP rühmas. Üldise ravivastuse kestus oli VcR-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 VcR-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 VELCADE ohutuse ja efektiivsuse määramiseks läbi avatud, mitterandomiseeritud I/II faasi uuring. Uuringu jooksul ei täheldatud ohutuse suhtes midagi uut ja eeskätt ei halvendanud VELCADE sihtorganite (südame, neerude ja maksa) kahjustust. 49-st hinnatavast patsiendist, keda raviti maksimaalsete lubatud annustega 1,6 mg/m<sup>2</sup> nädalas või 1,3 mg/m<sup>2</sup> 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 VELCADE'ga läbi viidud uuringute tulemusi hulгимüeloomiga 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 reinduktsioonkemoterapiale lisatud bortesomiibi toimet pahaloomuliste lümfoidsete kasvajatega (pre-B-rakuline äge lümfoblastleukeemia [ALL], T-rakuline äge lümfoblastleukeemia ja T-rakuline lümfoblastlümfoom [LL]) lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel. Efektiivset mitme toimeainega reinduktsioon-kemoterapiat manustati kolmes blokis. VELCADE't 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). VELCADE lisamisel standardsele pediaatrilisele pre-B-rakulise ALL kemoteraapia põhiraviskeemile ei täheldatud uusi ohutusalasid probleeme. Võrreldes varasema kontrolluuringuga, milles patsientidele manustati ainult põhiraviskeemi, esines VELCADE't sisaldava raviskeemi korral suurema esinemissagedusega järgmisi ( $\geq 3$ . 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  $\geq 3$ . 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<sup>2</sup> ja 1,3 mg/m<sup>2</sup> manustamist boolusena 11-le hulgimüeloomiga ja kreatiniini kliirensi väärtustega üle 50 ml/min patsiendile, olid esmasannuse maksimaalsed bortesomiibi kontsentratsioonid plasmas vastavalt 57 ja 112 ng/ml. Järgnevate annuste puhul jäi maksimaalne kontsentratsioon plasmas annuse 1,0 mg/m<sup>2</sup> puhul vahemikku 67...106 ng/ml ning annuse 1,3 mg/m<sup>2</sup> puhul 89...120 ng/ml.

### Jaotumine

Pärast ühe- või mitmekordse 1,0 mg/m<sup>2</sup> või 1,3 mg/m<sup>2</sup> 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 inimaksa mikrosoomide ja inim-cDNA-ekspressseeritud 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<sup>2</sup> ja 1,3 mg/m<sup>2</sup> ning oli vahemikus 15...32 l/h ja 18...32 l/h järgnevate annuste järgselt (vastavalt 1,0 mg/m<sup>2</sup> ja 1,3 mg/m<sup>2</sup>).

### 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<sup>2</sup>.

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 ( $\text{CrCL} \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ,  $n = 12$ ), kerge ( $\text{CrCL} = 40 \dots 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ,  $n = 10$ ), mõõdukas ( $\text{CrCL} = 20 \dots 39 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ,  $n = 9$ ) ja raske ( $\text{CrCL} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ,  $n = 3$ ). Samuti lülitati uuringusse dialüüsitud patsiendid, kes said ravimit pärast dialüüsi protseduuri ( $n = 8$ ). Patsientidele manustati VELCADE't intravenoosselt  $0,7 \dots 1,3 \text{ mg/m}^2$  kaks korda nädalas. VELCADE annus (annus-normaliseeritud AUC ja  $C_{\text{max}}$ ) 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  $1,3 \text{ mg/m}^2$ . Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal suurenes bortesomiibi kliirens koos kehapindala (KP) suurenemisega. Kliirensi geomeetriline keskmine (%CV) oli  $7,79 \text{ l/h/m}^2$  (25%), tasakaalukontsentratsiooni jaotusruumala oli  $834 \text{ l/m}^2$  (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 ovariaalarakkude kultuuril positiivse tulemuse kontsentratsioonis  $3,125 \text{ } \mu\text{g/ml}$ , 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 kudede. 6-kuulistest 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  $\text{mg/m}^2$  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)  
Lämmastik

### **6.2 Sobimatus**

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

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Avamata viaal  
3 aastat

#### Manustamiskõlblikuks muudetud lahus

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimid tuleb kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 8 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C, kui ravimit hoitakse enne manustamist originaalviaalis ja/või süstlas. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse säilitamisaeg ei tohi enne manustamist ületada kokku 8 tundi.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

I tüüpi klaasist 5 ml viaal, millel on alumiiniumplommiga hall bromobutüülist kork ja roheline kaas. Viaal sisaldab 1 mg bortesomiibi.

Viaal on pakendatud läbipaistvasse blisterpakendisse koos aluse ja selle kattega. Üks pakend sisaldab 1 viaali ühekordseks kasutamiseks.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

#### Üldised hoiatused

Bortesomiib on tsütotoksiline aine. Seetõttu tuleb VELCADE't käsitseda ettevaatusega. Soovitav on kinnaste ja teiste kaitseriiete kasutamine, vältimaks preparaadi kokkupuudet nahaga.

Kuna VELCADE ei sisalda säilitusaineid, tuleb preparaadi käsitlemisel **aseptikanõuetest** rangelt kinni pidada.

VELCADE tahtmatul intratekaalsel manustamisel on esinenud surmajuhte. VELCADE 1 mg süstelahuse pulber on ette nähtud ainult intravenoosseks manustamiseks, VELCADE 3,5 mg süstelahuse pulber intravenoosseks ja subkutaanseks manustamiseks. VELCADE't ei tohi manustada intratekaalselt.

#### Manustamiskõlblikuks muutmise juhend

VELCADE't tohib lahustada ainult tervishoiutöötaja.



Iga 5 ml VELCADE viaali sisu tuleb ettevaatlikult lahustada 1 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, kasutades 1 ml 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

VELCADE on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

### **8. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/04/274/002

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. aprill 2004

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10. jaanuar 2014

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VELCADE 3,5 mg süstelahuse pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 viaal sisaldab 3,5 mg bortesomiibi (mannitooli boorestrina) (*bortezomibum*).

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

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber.

Valge kuni valkjas kook või pulber.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

VELCADE on näidustatud monoterapiana või kombinatsioonis pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini või deksametasooniga progresseeruva hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kelle raviks on rakendatud vähemalt 1 eelnevat raviskeemi ning kellele on juba tehtud hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsioon või on see vastunäidustatud.

VELCADE on kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga näidustatud eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kellele ei sobi suurte annustega kemoteraapia koos hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsiooniga.

VELCADE kombinatsioonis deksametasooniga või deksametasooni ja talidomiidiga on näidustatud induktsioonraviks eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kellele sobib suurte annustega kemoteraapia koos hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsiooniga.

VELCADE kombinatsioonis rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooniga on näidustatud raviks eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga täiskasvanud patsientidel, kellele ei sobi hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsioon.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

VELCADE-ravi peab alustama vähipatsientide ravi kogemusega arsti järelevalve all, kuid VELCADE't tohib manustada ka kemoterapeutiliste ainete kasutamise kogemusega tervishoiutöötaja. VELCADE't tohib lahustada ainult tervishoiutöötaja (vt lõik 6.6).

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

*Monoterapia*

VELCADE 3,5 mg süstelahuse pulber manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m<sup>2</sup> kehapiina 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 VELCADE'ga pärast täieliku ravivastuse kinnitamist. Nende patsientide puhul, kellel saavutatakse ravivastus, kuid mitte täielik remissioon, on soovitatav läbi viia kokku 8 VELCADE-ravikuuri. VELCADE järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi.

#### *Annuse kohandamine ravi ajal ja ravi taasalgustamisel monoteraapia korral*

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

#### *Neuropaatiline valu ja/või perifeerne neuropaatia*

Bortesomiib-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 raskekujuline neuropaatia, võib VELCADE-ravi alustada vaid pärast hoolikat riski/kasu vahekorra hindamist.

*Tabel 1: Soovitatav\* annustamise kohandamine bortesomiib-raviga seotud neuropaatia esinemisel.*

| <b>Neuropaatia raskusaste</b>                                                                                          | <b>Annustamise muutus</b>                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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)) ** | Vähendada VELCADE annust kuni 1,0 mg/m <sup>2</sup> -ni või<br>Muuta VELCADE raviskeemi 1,3 mg/m <sup>2</sup> -ni üks kord nädalas                              |
| 2. aste koos kaasuva valuga või 3. aste (rasked sümptomid; piiratud enesehooldus ADL ***)                              | Katkestada VELCADE-ravi kuni toksilisusnähtude taandumiseni. Siis taasalgustada VELCADE-ravi, vähendades annust kuni 0,7 mg/m <sup>2</sup> -ni üks kord nädalas |
| 4. aste (eluohhtlikud tagajärjed; näidustatud on kiire sekkumine) ja/või raske autonoomne neuropaatia.                 | Lõpetada VELCADE-ravi                                                                                                                                           |

\* põhineb annustamise kohandamisel hulgmüeloomi II ja III faasi uuringutes ja turustamisjärgsel 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*

VELCADE 3,5 mg süstelahuse pulber manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m<sup>2</sup> kehapiinna kohta 2 korda nädalas 2 nädala vältel, 21-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravitsüklikuks. VELCADE järjestikuste annuste vahe peab olema vähemalt 72 tundi.

Pegüleeritud liposomaalne doksorubitsiin manustatakse annuses 30 mg/m<sup>2</sup> VELCADE ravitsükli 4. päeval 1-tunnise intravenoosse infusioonina, mis manustatakse pärast VELCADE süstimist.

Sellist kombineeritud ravi võib teha kuni 8 tsükli, tingimusel, et patsient talub ravi ning haigus ei ole progresseerunud. Täieliku ravivastuse saavutanud patsientidel jätkatakse ravi vähemalt 2 tsükli pärast täieliku ravivastuse esimesi tunnuseid, isegi juhul kui selleks tuleb teha rohkem kui 8 ravitsükli. Ka neil patsientidel, kellel pärast 8 ravitsükli 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*

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

Deksametasooni annus 20 mg manustatakse suukaudselt VELCADE ravitsükli 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. ja 12. päeval.

Patsientidel, kellel pärast 4 tsükli 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 VELCADE annuste kohandamine vastavalt annuse muutmise juhiste, mida on kirjeldatud eespool monoterapia lõigus.

#### Annustamine eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientidele, kellele ei sobi hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsioon

##### *Kombinatsioonravi melfalaani ja prednisooniga*

VELCADE 3,5 mg süstelahus 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 VELCADE't kaks korda nädalas, 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. ja 32. päeval. Tsüklite 5...9 jooksul manustatakse VELCADE't üks kord nädalas, 1., 8., 22. ja 29. päeval. VELCADE järjestikuste annuste vahe peab olema vähemalt 72 tundi.

Nii melfalaan kui ka prednisoon tuleb manustada suukaudselt iga VELCADE ravitsükli esimese nädala 1., 2., 3. ja 4. päeval.

Sellist kombineeritud ravi manustatakse üheksa ravitsükli.

*Tabel 2: Soovitatav VELCADE annustamine kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga*

| VELCADE kaks korda nädalas (tsüklid 1...4) |         |         |         |         |         |          |          |          |          |          |          |
|--------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Nädal                                      | 1       |         |         |         | 2       |          | 3        | 4        |          | 5        | 6        |
| Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )                | 1. päev | --      | --      | 4. päev | 8. päev | 11. päev | ravivaba | 22. päev | 25. päev | 29. päev | 32. päev |
| M (9 mg/m <sup>2</sup> )                   | 1. päev | 2. päev | 3. päev | 4. päev | --      | --       | ravivaba | --       | --       | --       | --       |
| P (60 mg/m <sup>2</sup> )                  | 1. päev | 2. päev | 3. päev | 4. päev | --      | --       | ravivaba | --       | --       | --       | --       |
| VELCADE üks kord nädalas (tsüklid 5...9)   |         |         |         |         |         |          |          |          |          |          |          |
| Nädal                                      | 1       |         |         |         | 2       |          | 3        | 4        |          | 5        | 6        |
| Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )                | 1. päev | --      | --      | --      | 8. päev |          | ravivaba | 22. päev |          | 29. päev |          |
| M (9 mg/m <sup>2</sup> )                   | 1. päev | 2. päev | 3. päev | 4. päev | --      |          | ravivaba | --       |          | --       |          |
| P (60 mg/m <sup>2</sup> )                  | 1. päev | 2. päev | 3. päev | 4. päev | --      |          | ravivaba | --       |          | --       |          |

Vc = VELCADE; M = melfalaan, P = prednisoon

#### *Annuste kohandamine ravi ajal ja ravi taasalustamine kombineeritud ravi korral melfalaani ja prednisooniga*

Enne uue ravitsükli alustamist:

- Trombotsüütide arv peab olema  $\geq 70 \times 10^9/l$  ja absoluutne neutrofiilide arv (*Absolute neutrophil count* - ANC) peab olema  $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Mittehmatoloogiline toksilisus peab olema taandunud 1. raskusastmeni või ravieelse algtasemeni

Tabel 3: Annustamise muutmine järgnevate VELCADE ravitsüklike jooksul kombineeritud ravi korral melfalaani ning prednisooniga

| Toksilisus                                                                                                                                                                                                                                              | Annustamise muutmine või edasilükkamine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Hematoloogiline toksilisus tsükli jooksul</i>                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Kui eelneva tsükli jooksul täheldatakse pikaajalist 4. astme neutropeeniat või trombotsütopeeniat või trombotsütopeeniat koos veritsusega</li> </ul>                                                             | Kaaluge melfalaani annuse vähendamist 25% järgmise tsükli ajal.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Kui trombotsüütide arv VELCADE annustamispäeval <math>\leq 30 \times 10^9/l</math> või ANC <math>\leq 0,75 \times 10^9/l</math> (erinev 1. päevast)</li> </ul>                                                   | VELCADE-ravi tuleb edasi lükata                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Kui mitmed VELCADE annused on jäänud tsükli jooksul manustamata (<math>\geq 3</math> annust kaks korda nädalas manustamise korral või <math>\geq 2</math> annust üks kord nädalas manustamise korral)</li> </ul> | VELCADE annust tuleb vähendada 1 annuse taseme võrra (annuselt 1,3 mg/m <sup>2</sup> annuseni 1 mg/m <sup>2</sup> või annuselt 1 mg/m <sup>2</sup> annuseni 0,7 mg/m <sup>2</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| $\geq 3$ . astme mittehematoloogiline toksilisus                                                                                                                                                                                                        | VELCADE-ravi tuleb edasi lükata kuni toksilisuse sümptomite taandumiseni astmeni 1 või ravieelse algtasemeni. Seejärel võib VELCADE-ravi uuesti alustada, kasutades üks tase madalamat annust (annuselt 1,3 mg/m <sup>2</sup> annusele 1 mg/m <sup>2</sup> või annuselt 1 mg/m <sup>2</sup> annusele 0,7 mg/m <sup>2</sup> ). VELCADE'ga seotud neuropaatilise valu ja/või perifeerse neuropaatia korral kasutage ja/või muutke VELCADE annuseid, nagu on näidatud tabelis 1. |

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

#### Annustamine eelnevalt ravimata hulgimüeloomiaga patsientidele, kellele sobib hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsioon (induktsioonravi)

##### *Kombinatsioonravi deksametasooniga*

VELCADE 3,5 mg süstelahuse pulber manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m<sup>2</sup> kehapiina kohta 2 korda nädalas 2 nädala vältel, 21-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravitsüklikuks. VELCADE järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi.

Deksametasooni suukaudne annus 40 mg manustatakse VELCADE ravitsükli päevadel 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 ja 11.

Sellist kombineeritud ravi manustatakse neli ravitsükli.

##### *Kombinatsioonravi deksametasooni ja talidomiidiga*

VELCADE 3,5 mg süstelahuse pulber manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m<sup>2</sup> kehapiina kohta 2 korda nädalas 2 nädala vältel, 28-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 4-nädalast perioodi nimetatakse ravitsüklikuks. VELCADE järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi.

Deksametasooni suukaudne annus 40 mg manustatakse VELCADE 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 ravitsükli. Vähemalt osalise ravivastusega patsientidele on soovitatav manustada veel 2 ravitsükli.

**Tabel 4:** Annustamine VELCADE kombinatsioonravi korral eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientidele, kellele sobib hematopoeetiliste tiivirakkude transplantatsioon

|          |                                |                  |                     |                  |                  |
|----------|--------------------------------|------------------|---------------------|------------------|------------------|
| Vc+Dx    | Tsükliid 1 kuni 4              |                  |                     |                  |                  |
|          | Nädal                          | 1                | 2                   | 3                |                  |
|          | Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )    | Päevad 1, 4      | Päevad 8, 11        | Ravivaba periood |                  |
|          | Dx 40 mg                       | Päevad 1,2, 3, 4 | Päevad 8, 9, 10, 11 | -                |                  |
| Vc+Dx +T | Tsükkel 1                      |                  |                     |                  |                  |
|          | Nädal                          | 1                | 2                   | 3                | 4                |
|          | Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )    | Päevad 1, 4      | Päevad 8, 11        | Ravivaba periood | Ravivaba periood |
|          | T 50 mg                        | Ööpäevas         | Ööpäevas            | -                | -                |
|          | T 100 mg <sup>a</sup>          | -                | -                   | Ööpäevas         | Ööpäevas         |
|          | Dx 40 mg                       | Päevad 1,2, 3, 4 | Päevad 8, 9, 10, 11 | -                | -                |
|          | Tsükliid 2 kuni 4 <sup>b</sup> |                  |                     |                  |                  |
|          | Nädal                          | 1                | 2                   | 3                |                  |
|          | Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )    | Päevad 1, 4      | Päevad 8, 11        | Ravivaba periood | Ravivaba periood |
|          | T 200 mg <sup>a</sup>          | Ööpäevas         | Ööpäevas            | Ööpäevas         | Ööpäevas         |
|          | Dx 40 mg                       | Päevad 1,2, 3, 4 | Päevad 8, 9, 10, 11 |                  |                  |

Vc = VELCADE; Dx = deksametasoon; T = talidomiid

<sup>a</sup> 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

<sup>b</sup> Patsientidele, kellel pärast 4 ravitsükli on saavutatud vähemalt osaline ravivastus, manustatakse kuni 6 ravikuuri.

#### Annuse kohandamine transplantatsiooniks sobivatele patsientidele

VELCADE annuse kohandamisel tuleb järgida monoteeraapia puhul kirjeldatud annuse kohandamise juhiseid.

Toksilisuse esinemisel tuleb VELCADE manustamisel kombinatsioonis teiste kemoterapeutiliste ravimitega lisaks kaaluda nende teiste ravimite annuste vastavat vähendamist, lähtudes ravimi omaduste kokkuvõtetes antud soovistest.

#### Annustamine eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga (MRL) patsientidele

Kombinatsioonravi rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubiitsiini ja prednisooniga (VcR-CAP)

VELCADE 3,5 mg süstelahuse pulber manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m<sup>2</sup> kehapiina 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 VELCADE ravitsükli, kuid patsientidele, kelle ravivastus dokumenteeritakse esmakordselt 6. tsükli ajal, võib teha veel kaks VELCADE ravitsükli. VELCADE järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi.

Järgmised ravimid manustatakse iga VELCADE 3-nädalase ravitsükli 1. päeval intravenoosete infusioonidena järgmistes annustes: rituksimab 375 mg/m<sup>2</sup>, tsüklofosfamiid 750 mg/m<sup>2</sup> ja doksorubiitsiin 50 mg/m<sup>2</sup>.

Prednisooni manustatakse suukaudselt annuses 100 mg/m<sup>2</sup> iga VELCADE ravitsükli 1., 2., 3., 4. ja 5. päeval.

#### Annuste kohandamised ravi ajal eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga patsientidel

Enne uue ravitsükli alustamist:

- Trombotsüütide arv peab olema  $\geq 100\ 000$  rakku/ $\mu$ l ja absoluutne neutrofiilide arv (ANC) peab olema  $\geq 1500$  rakku/ $\mu$ l;
- Luuüdi infiltraatidega või põrna sekvestratsiooniga patsientidel peab trombotsüütide arv olema  $\geq 75\ 000$  rakku/ $\mu$ l;
- Hemoglobiin  $\geq 8$  g/dl;
- Mittehmatoloogiline toksilisus peab olema taandunud 1. raskusastmeni või ravieelse algtasemeni.

VELCADE-ravi tuleb peatada, kui tekib mis tahes VELCADE-raviga seotud  $\geq 3$ . raskusastme mittehematoloogiline toksilisus (välja arvatud neuropaatia) või  $\geq 3$ . 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 ravitsükli manustamist on tulnud korduvalt edasi lükata, tuleb kaaluda granulotsüütide kolooniaid stimuleerivate faktorite profülaktilist kasutamist. Kliinilise sobivuse korral tuleb kaaluda trombotsütopeeniat ravi trombotsüütide transfusiooniga.

Tabel 5: Raviaegsed annuste kohandamised eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga patsientidel

| Toksilisus                                                                                                                                                                                                                                                       | Annuste muutmine või ravi edasilükkamine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Hematoloogiline toksilisus</i>                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 3</math>. raskusastme neutropeeniat palavikuga, 4. raskusastme neutropeeniat, mis kestab üle 7 päeva, trombotsüütide hulk <math>&lt; 10\,000</math> rakku/<math>\mu\text{l}</math></li> </ul>                  | <p>VELCADE-ravi tuleb edasi lükata kuni 2 nädala võrra, kuni patsiendi ANC on <math>\geq 750</math> rakku/<math>\mu\text{l}</math> ja trombotsüütide hulk on <math>\geq 25\,000</math> rakku/<math>\mu\text{l}</math>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kui pärast VELCADE ärajätmist toksilisus ei taandu eespool defineeritud tasemeni, siis tuleb ravi VELCADE'ga lõpetada.</li> <li>Kui toksilisus taandub, st patsiendi ANC on <math>\geq 750</math> rakku/<math>\mu\text{l}</math> ja trombotsüütide hulk on <math>\geq 25\,000</math> rakku/<math>\mu\text{l}</math>, võib ravi VELCADE'ga uuesti alustada annustega, mida on vähendatud ühe annusetaseme võrra (annuselt <math>1,3\text{ mg/m}^2</math> annuseni <math>1\text{ mg/m}^2</math> või annuselt <math>1\text{ mg/m}^2</math> annuseni <math>0,7\text{ mg/m}^2</math>).</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Kui VELCADE annustamise päeval (välja arvatud iga tsükli 1. päev) on trombotsüütide hulk <math>&lt; 25\,000</math> rakku/<math>\mu\text{l}</math> või ANC <math>&lt; 750</math> rakku/<math>\mu\text{l}</math></li> </ul> | VELCADE-ravi tuleb edasi lükata                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| $\geq 3$ . raskusastme mittehematoloogilised toksilised toimed, mis on tõenäoliselt seotud VELCADE-raviga                                                                                                                                                        | VELCADE-ravi tuleb edasi lükata, kuni toksilisuse sümptomid on leevendunud vähemalt 2. raskusastmeni. Siis võib VELCADE-ravi uuesti alustada annustega, mida on vähendatud ühe annusetaseme võrra (annuselt $1,3\text{ mg/m}^2$ annuseni $1\text{ mg/m}^2$ või annuselt $1\text{ mg/m}^2$ annuseni $0,7\text{ mg/m}^2$ ). VELCADE-raviga seotud neuropaatilise valu ja/või perifeerse neuropaatia korral tuleb VELCADE-ravi peatada ja/või muuta nagu kirjeldatud tabelis 1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

Lisaks tuleb meeles pidada, et kui VELCADE't 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 VELCADE kasutamise kohta eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga eakatel patsientidel, kellele sobib suurte annustega kemoterapia koos hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsiooniga. Seetõttu ei saa anda annustamissoovitust selles populatsioonis.

Uuringus eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga patsientidel olid 42,9% VELCADE ravi saanud patsientidest vanuses 65...74 eluaastat ja 10,4% vanuses  $\geq 75$  eluaastat. Mõlemad raviskeemid, nii VcR-CAP kui ka R-CHOP olid  $\geq 75$ -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 VELCADE vähendatud annusega 0,7 mg/m<sup>2</sup> süste kohta esimese ravitsükli jooksul ning patsiendi taluvuse alusel võib kaaluda järgneva annuse suurendamist 1,0 mg/m<sup>2</sup>-ni või annuse täiendavat vähendamist 0,5 mg/m<sup>2</sup>-ni (vt tabel 6 ning lõigud 4.4 ja 5.2).

Tabel 6: VELCADE algannuse soovitatav modifitseerimine maksakahjustusega patsientidel

| Maksakahjustuse aste* | Bilirubiini tase                           | SGOT (ASAT) tase | Algannuse modifitseerimine                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------|--------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kerge                 | $\leq 1,0 \times \text{ULN}$               | $> \text{ULN}$   | Ei                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                       | $> 1,0 \times \dots 1,5 \times \text{ULN}$ | Iga tase         | Ei                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Mõõdukas              | $> 1,5 \times \dots 3 \times \text{ULN}$   | Iga tase         | Esimese ravitsükli ajal vähendada VELCADE annust 0,7 mg/m <sup>2</sup> -ni. Vastavalt patsiendi taluvusele kaaluda järgmiste tsüklite ajal annuse suurendamist 1,0 mg/m <sup>2</sup> -ni või annuse täiendavat vähendamist 0,5 mg/m <sup>2</sup> -ni. |
| Raske                 | $> 3 \times \text{ULN}$                    | Iga tase         |                                                                                                                                                                                                                                                       |

Lühendid: SGOT = seerumi glutamaat-oksalaadikhappe transaminaas;

ASAT = aspartaaminotransferaas; 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<sup>2</sup>) ei mõjuta bortesomiibi farmakokineetikat, mistõttu ei ole neil patsientidel vajalik annust kohandada. On teadmata, kas raske neerukahjustus (CrCL  $< 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidel, kes ei saa dialüüsravi, mõjutab bortesomiibi farmakokineetikat. Kuna dialüüs võib vähendada bortesomiibi sisaldust, tuleb VELCADE't manustada pärast dialüüsi protseduuri (vt lõik 5.2).

#### Lapsed

VELCADE 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

VELCADE 3,5 mg süstelahuse pulber on saadaval intravenoosseks või subkutaanseks manustamiseks mõeldud ravimvormina.

VELCADE 1 mg süstelahuse pulber on saadaval ainult intravenoosseks manustamiseks mõeldud ravimvormina.

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

#### Intravenoosne süste

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



#### *Subkutaanne süste*

VELCADE 3,5 mg 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 VELCADE subkutaanset süstet esineb lokaalseid manustamiskoha kõrvaltoimeid, on edaspidi soovitatav kas manustada subkutaanselt madalama kontsentratsiooniga VELCADE lahust (VELCADE 3,5 mg tuleb lahjendada kontsentratsioonini 1 mg/ml senise 2,5 mg/ml asemel) või minna üle intravenoossetele süstetele.

Kui VELCADE't 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 VELCADE't kasutatakse kombinatsioonis teiste ravimpreparaatidega, vaadake nende ravimite omaduste kokkuvõtetest täiendavaid vastunäidustusi.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Kui VELCADE't kasutatakse kombinatsioonis teiste ravimpreparaatidega, tuleb enne VELCADE-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

VELCADE tahtmatul intratekaalsel manustamisel on esinenud surmajuhtumeid. VELCADE 1 mg süstelahuse pulber on ette nähtud ainult intravenoosseks manustamiseks, VELCADE 3,5 mg süstelahuse pulber intravenoosseks või subkutaanseks manustamiseks. VELCADE't ei tohi manustada intratekaalselt.

#### Gastrointestinaalne toksilisus

VELCADE-ravi ajal 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

VELCADE-ravi põhjustab väga sageli hematoloogilist toksilisust (trombotsütopeenia, neutropeenia ja aneemia). Uuringutes retsidiveerunud hulgimüeloomiga, VELCADE-ravi saanud patsientidel ja eelnevalt ravimata MRL-ga, VELCADE ja rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ning prednisooni kombinatsiooniga (VcR-CAP) ravitud patsientidel oli üheks kõige tavalisemaks hematoloogiliseks toksilisuseks mõõduv trombotsütopeenia. Trombotsüütide hulk oli madalaim iga VELCADE ravitsükli 11. päeval ja tüüpiliselt taastus ravieelsele tasemele järgmise tsükli alguseks. Kumulatiivse trombotsütopeenia juhte ei esinenud. Keskmise trombotsüütide hulga mõõdetud alampiir oli ligikaudu 40% trombotsüütide arvust enne ravi alustamist hulgimüeloomi monoterapia uuringutes ja 50% MRL uuringus. Kaugelearenenud müeloomiga patsientidel oli trombotsütopeenia raskusaste seotud ravieelse trombotsüütide arvuga: 90%-l 21-st patsiendist, kelle ravieelse 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 ravieelse trombotsüütide arv oli > 75 000/μl, ainult 14%-l 309-st patsiendist uuringu kestel trombotsüütide arv ≤ 25 000<sup>9</sup>/μl.

MRL patsientidel (uuring LYM-3002) esines ≥ 3. raskusastme trombotsütopeeniat suurema sagedusega (56,7% versus 5,8%) VELCADE ravirühmas (VcR-CAP) võrreldes mitte-VELCADE ravirühmaga (rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, vinkristiin ja prednisoon [R-CHOP]).

Mõlemas ravirühmas oli üldine esinemissagedus samasugune iga raskusastme veritsuste puhul (6,3% VcR-CAP rühmas ja 5,0% R-CHOP rühmas) ja ka 3. või suurema raskusastme veritsuste puhul (VcR-CAP: 4 patsienti [1,7%]; R-CHOP: 3 patsienti [1,2%]). Trombotsüütide transfusiooni sai VcR-CAP rühmas 22,5% patsientidest, võrreldes 2,9%-ga R-CHOP rühmas.

Seoses VELCADE-raviga on teatatud seedetrakti ja intratserebraalsetest veritsustest. Seepärast tuleb enne iga VELCADE annust määrata trombotsüütide hulk. Kui trombotsüütide hulk on  $< 25\,000/\mu\text{l}$  või, juhul kui kombineeritud ravi korral melfalaani ja prednisooniga on trombotsüütide hulk  $\leq 30\,000/\mu\text{l}$ , tuleb VELCADE-ravi katkestada (vt lõik 4.2). Ravist saadavat potentsiaalset kasu tuleb hoolikalt kaaluda, võrreldes seda võimalike ohtudega, eriti mõõduka või tõsise trombotsütoopenia ja verejooksuriski korral.

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

MRL patsientidel täheldati mõõduvat neutropeeniat, mis tsüklite vahelisel ajal taandus ning neil ei esinenud kumulatiivset neutropeeniat. Neutrofiilide hulk oli väikseim iga VELCADE ravitsükli 11. päeval ja tüüpiliselt taastus algtasemeni järgmiseks ravitsükliks. Uuringus LYM-3002 said toetusravi kolooniat stimuleeriva faktoriga (CSF) 78% patsientidest VcR-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 profülaktikalist kasutamist (vt lõik 4.2).

#### Herpes zoster viiruse reaktiveerumine

VELCADE ravi saavatel patsientidel on soovitatav kasutada viirusevastast profülaktikat.

III faasi uuringus eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientidel oli *herpes zoster*'i reaktiveerumise üldine esinemissagedus suurem VELCADE+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 VcR-CAP harus 6,7% ja R-CHOP harus 1,2% (vt lõik 4.8).

#### B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktiveerumine ja infektsioon

VELCADE 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 VELCADE ja rituksimabi kombinatsiooniga. Kaaluda võib viirusevastast profülaktikat. Rohkem infot vt rituksimabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

#### Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

VELCADE-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 esimese VELCADE 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 VELCADE-ravi lõpetada.

#### Perifeerne neuropaatia

VELCADE-ravi põhjustab väga sageli perifeerset neuropaatiat, mis on domineerivalt 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 VELCADE't (MMY-3021), oli vähemalt 2. astme perifeersete neuropaatiade 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 neuropaatiade esinemissagedus intravenoosselt manustatud VELCADE rühmas oli varasemates intravenoosselt manustatud VELCADE 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 VELCADE't 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.

#### Krambid

Krampide teket on aeg-ajalt kirjeldatud patsientidel, kel eelnevalt ei ole esinenud krampihooge ega epilepsiat. Ravi ajal tuleb ettevaatusega suhtuda patsientidesse, kel esinevad riskifaktorid krampihoogude tekkeks.

#### Hüpotensioon

VELCADE-ravi ajal on sageli täheldatud ortostaatilist/posturaalset hüpotensiooni. Enamus kõrvaltoimetest on olnud kerge kuni keskmise raskusega ning esinenud kogu ravikuuri ajal. Patsientidel, kellel intravenoosselt süstitava VELCADE-ravi ajal ilmnes ortostaatiline hüpotensioon, polnud seda enne VELCADE-ravi kirjeldatud. Enamus patsientidest vajab ortostaatilise hüpotensiooni ravi. Vähestel ortostaatilise hüpotensiooniga patsientidest esines minestamist. Ortostaatilise/posturaalse hüpotensiooni teke ei olnud akuutselt seotud VELCADE 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 sümptomimeetikumide manustamises. Patsiente tuleb nõustada meditsiinilist abi otsima, kui neil tekib uimasus, joobnud tunne või minestushoog.

#### Pöörduv posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom (PRES)

VELCADE't 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 VELCADE-ravi lõpetada.

### Südamepuudulikkus

Bortesomiibravi ajal on kirjeldatud südame ägeda paispuudulikkuse teket või süvenemist ja/või vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni taasvähenemist. 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

VELCADE't 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 VELCADE'ga tuleb hinnata kasu/riski suhet.

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

### 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 VELCADE vähendatud annustega ning jälgida hoolikalt toksiliste toimete suhtes (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

### Maksafunktsiooni häired

Harva on esinenud maksapuudulikkuse juhud patsientidel, kes saavad VELCADE't ja samaaegselt manustatavaid ravimeid ja kelle üldseisund on raske. Lisaks on kirjeldatud järgmisi maksafunktsiooni häireid: maksaensüümide taseme 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 kasvaja 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 hüpoplükeemilisi ravimeid, on vaja kontrollida, et maksafunktsioon oleks normis (vt lõik 4.5).

#### Potentsiaalsed immuunkompleksidega seotud reaktsioonid

Harva on esinenud 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<sub>90%</sub> [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 rifampitsiini, karbamasepiini, fenütoiini, fenobarbitaali ja naistepunaürdiga), 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. Sellistel patsientidel, kes kasutavad suukaudseid hüpoglükeemilisi ravimeid, võib olla VELCADE-ravi ajal 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 VELCADE'ga ja 8 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Meespatsiendid peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit ja neil on soovitatav mitte eostada last VELCADE 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). VELCADE't tohib raseduse ajal kasutada vaid juhul, kui naise kliiniline seisund nõuab ravi VELCADE'ga.

Kui VELCADE't 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 VELCADE't 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 VELCADE-ravi ajal rinnaga toitmine lõpetada.

#### Fertiilsus

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

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofili kokkuvõte

VELCADE-ravi ajal 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 VELCADE-ravi ajal on iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, oksendamine, väsimus, pürektsia, trombotsütopeenia, aneemia, neutropeenia, perifeerne neuropaatia (sh sensoorne), peavalu, paresteesia, vähenenud söögiisu, düspnoe, lööve, *herpes zoster* ja müalgia.

#### Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelis

##### Hulgimüeloom

Tabelis 7 on esitatud kõrvaltoimed, millel oli uuringu läbiviijate hinnangul vähemalt võimalik või tõenäoline põhjuslik seos VELCADE kasutamisega. Kõrvaltoimed on saadud 5476 patsiendi koondandmetest, kellest 3996 patsienti said raviks VELCADE't annuses 1,3 mg/m<sup>2</sup> ja toodud tabelis 7.

Kokku manustati VELCADE't hulgimüeloomi raviks 3974 patsiendile.

Järgnevalt on toodud kõrvaltoimed organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järjekorras.

Esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\,000$  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 kõrvaltoimed, mida kliinilistes uuringutes ei esinenud.

Tabel 7: Kõrvaltoimed, mis esinesid kliinilistes uuringutes VELCADE'ga ravi saanud hulgimüeloomiga patsientidel, ning kõik turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed, sõltumata näidustusest<sup>#</sup>

| Organsüsteemi klass                                                           | Esinemissagedus | Kõrvaltoime                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid                                              | Sage            | <i>Herpes zoster</i> (sh dissemineeritud & silma), kopsupõletik*, <i>Herpes simplex</i> *, seeninfektsioon*                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                               | Aeg-ajalt       | Infektsioon*, bakteriaalsed infektsioonid*, viirusinfektsioonid*, sepsis (sh septiline šokk)*, bronhopneumoonia, herpesviirusinfektsioon*, herpesmeningoentsefaliit <sup>#</sup> , 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 kasvaja (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*, febriline neutropeenia, koagulopaatia*, leukotsütoos*, lümfadenopaatia, hemolüütiline aneemia <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                               | Harv            | Dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon, trombotsütoos*, hüperviskoossuse sündroom, MK trombotsüütide häire, trombootiline mikroangiopaatia (sh trombotsütopeeniline purpur) <sup>#</sup> , MK verehäire, hemorraagiline diatees, lümfotsütaarne infiltratsioon                                                                                        |
| Immuunsüsteemi häired                                                         | Aeg-ajalt       | Angioödeem <sup>#</sup> , ülitundlikkus*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                               | Harv            | Anafülaktiline šokk, amüloidoos, III tüüpi immuunkompleksi poolt vahendatud reaktsioon                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Endokriinsüsteemi häired                                                      | Aeg-ajalt       | Cushing'i sündroom*, hüpertüreoidism*, antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                               | Harv            | Hüpötüreoidism                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 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*, kusiha sisalduse kõrvalekalded*, suhkurtõbi*, vedelikupeetus                                                                                                                                                                     |
|                                                                               | Harv            | Hüpermagneseemia*, atsidoos, elektrolüütide tasakaalu häired*, tursed, hüpokloreemia*, hüpovoleemia, hüperkloreemia*, hüperfosfateemia*, metaboolne häire, vitamiin B kompleksi puudus, vitamiin B12 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 <sup>#</sup> , neurotoksilisus, krambivalmidus*, post-herpeetiline 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*, presüünkoop, 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 <sup>#</sup> , demüeliniseeriv polüneuropaatia <sup>#</sup> |
| Silma kahjustused              | Sage      | Silma turse*, nägemishäired*, konjunktiviit*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                | Aeg-ajalt | Silmaverejooks*, silmalau infektsioon*, rahetera <sup>#</sup> , blefariit <sup>#</sup> , 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 <sup>#</sup> , nägemiskahjustus erinevas astmes (kuni pimeduseni)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Kõrva ja labürindi kahjustused | Sage      | Peapööritus*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                | Aeg-ajalt | Düsakuusia (sh tinnitus)*, kuulmiskahjustus (kuni kurtuseni, k.a.), ebamugavustunne kõrvas*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                | Harv      | Kõrva verejooks, vestibulaarne neuronit, MK kõrva kahjustus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Südame häired                  | Aeg-ajalt | Südame tamponaad <sup>#</sup> , kardiopulmonaarne seiskus*, südame fibrillatsioon (sh atriaalne), südamepuudulikkus (sh vasaku ja parema vatsakese puudulikkus)*, arütmia*, tahhükardia*, palpitatsioonid, stenokardia, perikardiit (sh perikardi efusioon)*, kardiomiopaatia*, ventrikulaarne funktsioonihäire*, bradükardia                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                | Harv      | Kodade laperdus, müokardiinfarkt*, atrioventrikulaarne blokaad*, kardiovaskulaarne häire (nt kardiogeenne šokk), <i>Torsade de pointes</i> , ebastabiilne stenokardia, südameklapirikked*, pärgarterite puudulikkus, siinusseiskus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |



|                                                  |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vaskulaarsed häired                              | Sage      | Hüpotensioon*, ortostaatiline hüpotensioon, hüpertensioon*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                  | Aeg-ajalt | Tserebrovaskulaarne tüsistus <sup>#</sup> , 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 <sup>#</sup> , 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, tahhüpnöe, kopsufibroos, bronhiaalsed häired*, hüpokapnia*, interstitsiaalne kopsuhaigus, kopsuinfiltiraat, 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 limaskestast)*, 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 <i>clostridium difficile</i> koliit)*. isheemiline koliit <sup>#</sup> , 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, hepatomegalia, Budd-Chiari sündroom, tsütomegaloviirus-hepatiit, maksaverejooks, kolelitiaas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                                                     |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused                     | Sage      | Lööve*, kihelus*, erüteem, kuiv nahk                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                     | Aeg-ajalt | Multiformne erüteem, urtikaaria, akuutne febrilne neutrofiilne dermatoos, toksiline nahalööve, toksiline epidermise nekrolüüs <sup>#</sup> , Stevensi-Johnsoni sündroom <sup>#</sup> , dermatiit*, juuste kahjustused*, petehhiad, ekhümoos, nahakahjustus, purpur, naha mass*, psoriaas, hüperhidroos, öine higistamine, lamatishaavand <sup>#</sup> , 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 | Lihaskoe valu*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                     | Sage      | Lihasspasmid*, valu jäsemetes, lihasnõrkus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                     | Aeg-ajalt | Lihastõmbused, liigeste turse, artriit*, liigeste jäikus, müopaatiad*, raskustunne                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                     | Harv      | Rabdomüolüüs, temporomandibulaarse liigese sündroom, fistul, liigese efusioon, valu lõualuus, luukahjustus, lihas-skeleti 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 | Pürekia*, väsimus, astenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                     | Sage      | Ödeem (sh perifeerne), külmavärinad, valu*, halb enesetunne*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                     | Aeg-ajalt | Üldise füüsilise tervise halvenemine*, näo turse*, süstekoha reaktsioon*, limaskestast kahjustus*, valu rinnus, kõnnaku häire, külmatunne, ekstrasvatsioon*, kanüüliga seotud tüsistused*, janutunde muutused*, ebamugavustunne rinnus, kehatemperatuuri muutuste tunnetamine*, süstekoha valu*                                                                                               |
|                                                     | Harv      | Surm (sh äkksurm), multiorganpuudulikkus, süstekoha verejooks*, song (sh <i>hernia hiatus</i> )*, aeglustunud paranemine*, põletik, flebiit süstekohal*, hellus, haavand, ärrituvus, südamega mitte seotud valu rinnus, kanüülikoha valu, võõrkehatus                                                                                                                                         |

|                                               |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 eelistermit

# Turuletulekujärgsed teated, sõltumata näidustusest

#### Mantelrakuline lümfoom (MRL)

VELCADE ohutusprofiil 240-l MRL patsiendil, kes said ravi VELCADE'ga annuses 1,3 mg/m<sup>2</sup> ja rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ning prednisooni kombinatsiooniga (VcR-CAP) ja 242-l patsiendil, kes said ravi rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini, vinkristiini ja prednisooniga [R-CHOP], oli suhteliselt samasugune hulgemüeloomiga patsientidel täheldatuga, mõnede erinevustega, mida järgnevalt käsitleme. Seoses kombinatsiooniraviga (VcR-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 VELCADE. Märgatavad erinevused MRL patsiendipopulatsioonis võrreldes hulgemüeloomiga patsientide uuringutega olid järgmised: hematoloogiliste kõrvaltoimete (neutropeenia, trombotsütopeenia, leukopeenia, aneemia, lümfopeenia), perifeerse sensoorse neuropaatia, hüpertensiooni, pürektsia, pneumoonia, stomatiidi ja juuste/kehakarvade kahjustuste  $\geq 5$  võrra suurem esinemissagedus.

Allpool on tabelis 8 loetletud uuringus identifitseeritud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus VcR-CAP harus oli  $\geq 1\%$ , sarnane või suurem ja millel oli vähemalt võimalik või ilmne põhjuslik seos VcR-CAP komponentidega. Lisatud on ka need kõrvaltoimed, mis tuvastati VcR-CAP harus ja millel uurija hinnangul oli vähemalt võimalik või ilmne põhjuslik seos VELCADE'ga, tuginedes hulgemüeloomi uuringute varasematele andmetele.

Alljärgnevalt on loetletud kõrvaltoimed vastavalt organsüsteemi klassile ja esinemissagedusele. Esinemissagedused on määratletud kui: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  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 VcR-CAP ravi kliinilises uuringus

| Organsüsteemi klass              | Esinemissagedus | Kõrvaltoime                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Väga sage       | Kopsupõletik*                                                                                                                                                                                                                               |
|                                  | Sage            | Sepsis (sh septiline šokk)*, <i>Herpes zoster</i> (sh dissemineeritud ja silmainfektsioon), herpesviirusinfektsioon*, bakteriaalsed infektsioonid*, ülemiste/alumiste hingamisteede infektsioon*, seeninfektsioon*, <i>Herpes simplex</i> * |
|                                  | 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, mao-soolte põletik*, kõhuvalu (sh mao-soolte või põrna valu)*, suu kahjustused* |
|                                                  | Aeg-ajalt | Koliit (sh <i>Clostridium difficile</i> )*                                                                                                                                                                                            |
| 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 eelistermiini.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Herpes zoster viiruse reaktiveerumine*

##### Hulgimüeloom

Viirusevastast profülaktiilist ravi sai 26% Vc+M+P grupi patsientidest. *Herpes zoster* esines Vc+M+P grupis 17% patsientidel, kes ei saanud viirusevastast profülaktiilist ravi, ja 3% patsientidel, kes said profülaktiilisi viirusevastaseid aineid.

##### Mantelrakuline lümfoom

240-st VcR-CAP haru patsiendist said viirusevastast profülaktikat 137 (57%). *Herpes zoster*'i esinemissagedus VcR-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-VELCADE ravirühma patsientidest (rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, vinkristiin ja prednisoon; R-CHOP) ja 0,4%-l (n = 1) patsientidest, kes said VELCADE't koos rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooniga (VcR-CAP). B-hepatiidi infektsiooni üldine esinemus oli sarnane nii VcR-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 VELCADE't 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<br>(N = 239) | VcDx<br>(N = 239) | TDx<br>(N = 126) | VcTDx<br>(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; VcDx = VELCADE, deksametasoon; TDx = talidomiid, deksametasoon; VcTDx = VELCADE, 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 VELCADE't manustati koos rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooniga (R-CAP):

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

|                        | VcR-CAP<br>(N = 240) | R-CHOP<br>(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 |
|---------------------------------|---|-----|

VcR-CAP = VELCADE, rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubiin ja prednisoon; R-CHOP = rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubiin, vinkristiin ja prednisoon; PN = perifeerne neuropaatia

Perifeerse neuropaatia mõiste koondas järgmisi eelistamineid: perifeerne sensoorne neuropaatia, perifeerne neuropaatia, perifeerne motoorne neuropaatia ja perifeerne sensorimotoorne neuropaatia

#### *Eakad MRL patsiendid*

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

#### *Märkimisväärsed erinevused VELCADE monoravi ohutusprofiilis subkutaansel versus intravenoosel manustamisel*

III faasi uuringus osalenud patsientidel, kellele manustati VELCADE't subkutaanselt, oli ravist tingitud vähemalt 3. astme toksilisusega kõrvaltoimete üldine esinemissagedus 13% võrra väiksem kui intravenoosel manustamisel ning VELCADE-ravi katkestamist esines 5% võrra vähem. Subkutaanses rühmas oli kõhulahtisuse, seedetrakti- ja kõhuvalu, asteeniliste seisundite, ülemiste hingamisteede infektsioonide ja perifeersete neuropaatiade üldine esinemissagedus 12%...15% võrra väiksem kui intravenoosses rühmas. Lisaks oli vähemalt 3. astme perifeersete neuropaatiade esinemissagedus 10% väiksem ning perifeersete neuropaatiade 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 VELCADE kordusravi manustati 130 retsidiveerunud hulgimüeloomiga patsiendile, kes varem olid saanud vähemalt osalise ravivastuse VELCADE't 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  $\geq 3$ . 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 VELCADE't 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 vereanalüüsi(de) 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: kasvjavastased ained, teised kasvjavastased 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 põhjustatud 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 on selgunud, et bortesomiib põhjustab tuumori kasvu peatumist *in vivo*, sh hulgimüeloomi korral.

Andmed *in vitro*, *ex vivo* ja loomudelitest 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 VELCADE (1,3 mg/m<sup>2</sup> intravenoosse süstena) kasutamisel kombinatsioonis melfalaani (9 mg/m<sup>2</sup>) ja prednisooniga (60 mg/m<sup>2</sup>) paraneb aeg progresseerumiseni (*time to progression*, TTP), võrreldes melfalaani (9 mg/m<sup>2</sup>) ja prednisooni (60 mg/m<sup>2</sup>) 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 keskmine vanus oli 71 aastat, 50% olid meessoost, 88% europiidest rassist ning keskmine Karnofsky sooritusvõime skoor oli neil patsientidel 80. IgG/IgA/Kergahela müeloom oli 63%/25%/8% juhtudest, keskmine hemoglobiini väärtus oli 105 g/l ning keskmine trombotsüütide hulk oli 221,5 x 10<sup>9</sup>/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 Vc+M+P ravile. Keskmine uuringuperiood oli 16,3 kuud. Lõplikku elulemust hinnati uuesti pärast keskmiselt 60,1 kuu pikkust uuringuperioodi. Vc+M+P ravigrupis täheldati statistiliselt olulist kasu elulemusele (riskimäär = 0,695; p = 0,00043), vaatamata järgnevatele ravidele, sealhulgas VELCADE-põhistele raviskeemidele. Vc+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                 | Vc+M+P<br>n = 344         | M+P<br>n = 338            |
|---------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>Aeg progresseerumiseni</b>               |                           |                           |
| Juhud n (%)                                 | 101 (29)                  | 152 (45)                  |
| Mediaan <sup>a</sup> (95% CI)               | 20,7 kuud<br>(17,6, 24,7) | 15,0 kuud<br>(14,1, 17,9) |
| Riskimäär <sup>b</sup><br>(95% CI)          | 0,54<br>(0,42, 0,70)      |                           |
| p-väärtus <sup>c</sup>                      | 0,000002                  |                           |
| <b>Progresseerumisvaba elulemus</b>         |                           |                           |
| Juhud n (%)                                 | 135 (39)                  | 190 (56)                  |
| Mediaan <sup>a</sup> (95% CI)               | 18,3 kuud<br>(16,6, 21,7) | 14,0 kuud<br>(11,1, 15,0) |
| Riskimäär <sup>b</sup><br>(95% CI)          | 0,61<br>(0,49, 0,76)      |                           |
| p-väärtus <sup>c</sup>                      | 0,00001                   |                           |
| <b>Üldine elulemus*</b>                     |                           |                           |
| Juhud (surmad) n (%)                        | 176 (51,2)                | 211 (62,4)                |
| Mediaan <sup>a</sup><br>(95% CI)            | 56,4 kuud<br>(52,8; 60,9) | 43,1 kuud<br>(35,3; 48,3) |
| Riskimäär <sup>b</sup><br>(95% CI)          | 0,695<br>(0,567, 0,852)   |                           |
| p-väärtus <sup>c</sup>                      | 0,00043                   |                           |
| <b>Ravivastuse määr</b>                     | n = 337                   | n = 331                   |
| populatsioon <sup>e</sup> n = 668           |                           |                           |
| CR <sup>f</sup> n (%)                       | 102 (30)                  | 12 (4)                    |
| PR <sup>f</sup> n (%)                       | 136 (40)                  | 103 (31)                  |
| nCR n (%)                                   | 5 (1)                     | 0                         |
| CR+PR <sup>f</sup> n (%)                    | 238 (71)                  | 115 (35)                  |
| p-väärtus <sup>d</sup>                      | < 10 <sup>-10</sup>       |                           |
| <b>Seerumi M-proteiini taseme langus</b>    | n = 336                   | n = 331                   |
| populatsioon <sup>g</sup> n = 667           |                           |                           |
| ≥ 90% n (%)                                 | 151 (45)                  | 34 (10)                   |
| <b>Aeg esimese vastuseni CR + PR korral</b> |                           |                           |
| Mediaan                                     | 1,4 kuud                  | 4,2 kuud                  |
| <b>Mediaanne<sup>a</sup> vastuse kestus</b> |                           |                           |
| CR <sup>f</sup>                             | 24,0 kuud                 | 12,8 kuud                 |
| CR+PR <sup>f</sup>                          | 19,9 kuud                 | 13,1 kuud                 |
| <b>Aeg järgmise ravini</b>                  |                           |                           |
| Juhud n (%)                                 | 224 (65,1)                | 260 (76,9)                |
| Mediaan <sup>a</sup> (95% CI)               | 27,0 kuud<br>(24,7, 31,1) | 19,2 kuud<br>(17,0, 21,0) |
| Riskimäär <sup>b</sup><br>(95% CI)          | 0,557<br>(0,462, 0,671)   |                           |
| p-väärtus <sup>c</sup>                      | < 0,000001                |                           |



- <sup>a</sup> Kaplan-Meieri hinnang.
- <sup>b</sup> Riskimäära hinnang põhineb Coxi proportsionaalsel riskimudelil ja on kohandatud stratifitseerimistegurite jaoks:  $\beta_2$ -mikroglobuliin, albumiin ning piirkond. Riskimäär väiksem kui 1 näitab eelist VMP-le
- <sup>c</sup> Nominaalne p-väärtus, mis põhineb stratifitseeritud *log-ranki* analüüsile ja on kohandatud stratifitseerimistegurite jaoks:  $\beta_2$ -mikroglobuliin, albumiin ning piirkond
- <sup>d</sup> p-väärtus ravivastuse määrale (CR+PR), mis on saadud Cochran-Mantel-Haenszel *chi-square*'i analüüsist ja kohandatud stratifitseerimistegurite jaoks
- <sup>e</sup> Ravivastuse aspektist hinnati osalejaid, kellel oli uuringusse lülitamisel mõõdetav haigus
- <sup>f</sup> CR = täielik ravivastus; PR = osaline ravivastus. EBMT kriteeriumid
- <sup>g</sup> Kõik sekretoorse haigusega randomiseeritud patsiendid
- \* Uus elulemuse hinnang põhines keskmiselt 60,1 kuud kestnud uurimisperioodil
- CI = usaldusintervall

### *Patsiendid, kellele sobib tüvirakkude transplantatsioon*

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

Uuringus IFM-2005-01 VELCADE kombinatsiooni deksametasooniga (VcDx, n = 240) võrreldi vinkristiin-doksorubitsiin-deksametasooniga (VDDx, n = 242). VcDx rühma patsiendid said neli 21-päevast ravikuuri, iga tsükkel koosnes VELCADE'ist (1,3 mg/m<sup>2</sup> 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 transplantatsioon teostati 198 (82%) VDDx rühma patsiendil ja 208 (87%) VcDx rühma patsiendil; enamusel patsientidest teostati üksainus transplantatsiooni protseduur.

Patsientide demograafilised ja ravigeelsed 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 VcDx rühmas 11 nädalat. Mõlemas rühmas oli teostatud ravitsüklike mediaanväärtus 4 tsükli.

Uuringu esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli induktsioonijärgne ravivastuse määr (CR+nCR). Statistiliselt olulist CR+nCR erinevust täheldati VELCADE ja deksametasooni kombinatsiooni rühma kasuks. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid induktsioonijärgse ja transplantatsioonijärgse 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                                                                                       | VcDx                                   | VDDx                                   | OR; 95% CI; P väärtus <sup>a</sup>                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>IFM-2005-01</b>                                                                                   | N = 240 (ITT populatsioon)             | N = 242 (ITT populatsioon)             |                                                           |
| Ravivastuse määr (RR) (induktsioonijärgne)<br>*CR+nCR<br>CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)                   | 14,6 (10,4; 19,7)<br>77,1 (71,2; 82,2) | 6,2 (3,5; 10,0)<br>60,7 (54,3; 66,9)   | 2,58 (1,37; 4,85); 0,003<br>2,18 (1,46; 3,24);<br>< 0,001 |
| Ravivastuse määr (RR) (transplantatsioonijärgne) <sup>b</sup><br>CR+nCR<br>CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI) | 37,5 (31,4; 44,0)<br>79,6 (73,9; 84,5) | 23,1 (18,0; 29,0)<br>74,4 (68,4; 79,8) | 1,98 (1,33; 2,95); 0,001<br>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; Vc = VELCADE; VcDx = VELCADE, deksametasoon; VDDx = vinkristiin, doksorubiin, deksametasoon; VGPR = väga hea osaline ravivastus; PR = osaline ravivastus, OR = riski suhe

\* Esmane tulemusnäitaja

<sup>a</sup> Ravivastuse määrade OR põhineb Mantel-Haenszel üldiste riski suhete määradel stratifitseeritud tabelites; p-väärtused tuginevad Cochran-Mantel-Haenszel analüüsile.

<sup>b</sup> Viitab ravivastusele pärast teist transplantatsiooni patsientidel, kellel teostati teine transplantatsioon (42/240 [18%] VcDx grupis ja 52/242 [21%] VDDx grupis).

Märkus: OR > 1 näitab Vc-t sisaldavast induktatsioonravist saadavat kasu

Uuringus MMY-3010 võrreldi VELCADE kombinatsioonravi talidomiidi ja deksametasooniga [VcTDx, n = 130] talidomiid-deksametasoonraviga [TDx, n = 127]. VcTDx rühma patsiendid said kuus 4-nädalast ravikuuri, mille koosseisu kuulusid VELCADE (1,3 mg/m<sup>2</sup> kaks korda nädalas päeval 1, 4, 8 ja 11, seejärel 17-päevane ravivaba periood päevast 12 kuni päevani 28), deksametasoon (40 mg suukaudselt päeval 1 kuni 4 ja päeval 8 kuni 11) ja talidomiid (suukaudselt 50 mg ööpäevas päeval 1...14, suurendades annust 100 mg-ni päeval 15...28 ja seejärel kuni annuseni 200 mg ööpäevas).

Üks ühekordne tüvirakkude transplantatsioon teostati 105 (81%) VcTDx rühma patsiendil ja 78 (61%) TDx rühma patsiendil. Patsientide demograafilised ja ravieelsed haiguse näitajad olid ravirühmades sarnased. VcDx 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% VcTDx rühma patsientidest klassifitseerus tsütogeneetilisel kõrgriskipatsientideks, võrreldes 16%-ga TDx rühma patsientidest. Ravi kestuse mediaanväärtus oli 24,0 nädalat ja manustatud ravitsükli mediaanväärtus oli 6,0 ja see oli sarnane kõigis ravirühmades.

Uuringu esmasteks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid induktatsioonijärgsed ja transplantatsioonijärgsed ravivastuse määrad (CR+nCR). Statistiliselt olulist CR+nCR erinevust täheldati selle ravirühma kasuks, milles rakendati VELCADE kombinatsioonravi deksametasooni ja talidomiidiga. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid progresseerumisvaba elulemus ja üldine elulemus. Peamised efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 13.

Tabel 13: Efektiivsuse tulemused uuringus MMY-3010

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

CI = usaldusintervall; CR = täielik ravivastus; nCR = peaaegu täielik ravivastus; ITT = (*Intent to treat*) ravikavatsuslik; RR = ravivastuse määr; Vc = VELCADE; VcDx = VELCADE, talidomiid, deksametasoon; TDx = talidomiid, deksametasoon; PR = osaline ravivastus, OR = erinevuste suhe

\* Esmane tulemusnäitaja

<sup>a</sup> Ravivastuse määrade OR põhineb Mantel-Haenszel üldistel erinevuste suhete määradel stratifitseeritud tabelites; p-väärtused tuginevad Cochran-Mantel-Haenszel analüüsile.

Märkus: OR > 1 näitab Vc-t sisaldavast induktatsioonravist saadavat kasu

### Kliiniline efektiivsus retsidiveerunud või refraktaarse hulgimüeloomi korral

VELCADE (intravenoosse süstena) ohutust ja efektiivsust soovituslikes annustes on uuritud soovitusliku annuse 1,3 mg/m<sup>2</sup> 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 VELCADE-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 VELCADE-ravi sõltumata nende haiguse senisest kulust. Seoses sellise varase ravi ümberlülitamisega on patsientide uuringujärgne keskmine elulemus 8,3 kuud. Üldine elulemus oli oluliselt pikem ja ravivastus oluliselt parem VELCADE-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 VELCADE grupis oluliselt paremaks sõltumata vanusest. Sõltumata ravieelsest  $\beta_2$ -mikroglobuliini kontsentratsioonist, olid VELCADE 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 Transplantatsiooni Grupi (*European Bone Marrow Transplant Group*) poolt kehtestatud. Lisaks kasutati CR IF+ kategooriat. Ravivastus saavutati 35% patsientidest ja keskmine aeg selle saavutamiseni oli 38 päeva. Keskmine elulemus kõigi uuringus osalenud patsientide lõikes oli 17 kuud (vahemik < 1 kuni 36+ kuud). Keskmine elulemus oli pikem, kui eeldasid konsultantideks olnud kliinilised uurijad, kes hindasid eeldatavaks elulemuse pikkuseks sarnasel patsientide kontingendil kuus kuni üheksa kuud. Hinnates tulemusi mitmemuutujalise analüüsi meetodikat 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 pt                        |                               | 1 eelnev raviskeem             |                                | > 1 eelnev raviskeem           |                              | ≥ 2 eelnevat raviskeemi    |
| Ajaga seotud sündmused            | Vc<br>n = 333 <sup>a</sup>     | Dex<br>n = 336 <sup>a</sup>   | Vc<br>n = 132 <sup>a</sup>     | Dex<br>n = 119 <sup>a</sup>    | Vc<br>n = 200 <sup>a</sup>     | Dex<br>n = 217 <sup>a</sup>  | Vc<br>n = 202 <sup>a</sup> |
| TTP, päevades<br>[95% CI]         | 189 <sup>b</sup><br>[148, 211] | 106 <sup>b</sup><br>[86, 128] | 212 <sup>d</sup><br>[188, 267] | 169 <sup>d</sup><br>[105, 191] | 148 <sup>b</sup><br>[129, 192] | 87 <sup>b</sup><br>[84, 107] | 210<br>[154, 281]          |
| 1 aasta elulemus, %<br>[95% CI]   | 80 <sup>d</sup><br>[74,85]     | 66 <sup>d</sup><br>[59,72]    | 89 <sup>d</sup><br>[82,95]     | 72 <sup>d</sup><br>[62,83]     | 73<br>[64,82]                  | 62<br>[53,71]                | 60                         |
| Parim ravivastus (%)              | Vc<br>n = 315 <sup>c</sup>     | Dex<br>n = 312 <sup>c</sup>   | Vc<br>n = 128                  | Dex<br>n = 110                 | Vc<br>n = 187                  | Dex<br>n = 202               | Vc n = 193                 |
| CR                                | 20 (6) <sup>b</sup>            | 2 (< 1) <sup>b</sup>          | 8 (6)                          | 2 (2)                          | 12 (6)                         | 0 (0)                        | (4)**                      |
| CR + nCR                          | 41 (13) <sup>b</sup>           | 5 (2) <sup>b</sup>            | 16 (13)                        | 4 (4)                          | 25 (13)                        | 1 (< 1)                      | (10)**                     |
| CR+ nCR + PR                      | 121 (38) <sup>b</sup>          | 56 (18) <sup>b</sup>          | 57 (45) <sup>d</sup>           | 29 (26) <sup>d</sup>           | 64 (34) <sup>b</sup>           | 27 (13) <sup>b</sup>         | (27)**                     |
| CR+ nCR+ R+MR                     | 146 (46)                       | 108 (35)                      | 66 (52)                        | 45 (41)                        | 80 (43)                        | 63 (31)                      | (35)**                     |
| Keskmine kestus 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*                        |

- <sup>a</sup> ITT (*Intent to treat*, ravikavatsuslik) populatsioon
- <sup>b</sup> p-väärtus, mis on saadud stratifitseeritud *log-ranki* analüüsist; ravigrupi järgi analüüsimine välistab eelneva ravi alusel stratifitseerimise,  $p < 0,0001$ .
- <sup>c</sup> Ravivastuse aspektist hinnati osalejaid, kellel oli uuringusse lülitamisel mõõdetav haigus ja kes said vähemalt ühe annuse uuritavat ravimit.
- <sup>d</sup> 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* = pole kohaldatav, NE: *Not estimated* = pole hinnatav
- TTP = aeg progresseerumiseni
- CI = usaldusintervall
- Vc = VELCADE; 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 VELCADE'ga optimaalset ravivastust, lisaks suurtes annustes deksametasooni. Uuringuprotokoll lubas patsientidele manustada deksametasooni juhtudel, kui neil üksnes VELCADE-raviga ei saavutatud piisavat ravivastust. Lisaks VELCADE'le 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 VELCADE subkutaansel manustamisel retsidiveerunud/refraktaarse hulgimüeloomiga patsientidel*

Avatud juhuvalikuga III faasi mitte-halvemuse uuringus võrreldi subkutaanselt ja intravenoosselt manustatud VELCADE ohutust ja efektiivsust. Uuringus osales 222 retsidiveerunud/refraktaarse hulgimüeloomiga patsienti, kellele manustati 8 tsükli jooksul juhuvaliku alusel VELCADE't annuses 1,3 mg/m<sup>2</sup> kas subkutaanselt või intravenoosselt, suhtega 2:1. Patsiendid, kellel ei saavutatud VELCADE monoteeraapiaga 4 tsükli jooksul optimaalset ravivastust (see oli täielikust ravivastusest [*Complete Response*, CR] väiksem), lubati manustada 20 mg deksametasooni ööpäevas VELCADE manustamise päeval ja sellele järgnenud päeval. Uuringust välistati patsiendid, kellel ravieelselt oli perifeerse neuropaatia aste  $\geq 2$  või trombotsüütide hulk  $< 50\,000/\mu\text{l}$ . Ravivastust oli võimalik hinnata kokku 218 patsiendil.

Selle uuringu tulemused vastasid esmasele eesmärgile, ravivastuse määra mittehalvemusele (CR+PR) pärast VELCADE monoteeraapia 4 tsükli nii subkutaansel kui intravenoosselt manustamisel, mõlemas rühmas oli see 42%. Ka ravivastusega ja tüsistuseeni kulunud ajaga sekundaarsed tulemusnäitajad olid subkutaansel ja intravenoosselt manustamisel ühesugused (Tabel 15).

*Tabel 15: Subkutaanselt ja intravenoosselt manustatud VELCADE efektiivsuse võrdleva analüüsi kokkuvõtte*

|                                               | VELCADE<br>intravenoosne haru | VELCADE<br>subkutaanne haru |
|-----------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Hinnatava ravivastusega populatsioon          | n = 73                        | n = 145                     |
| <b>Ravivastuse määr pärast 4 tsükli n (%)</b> |                               |                             |
| ORR (CR+PR)                                   | 31 (42)                       | 61 (42)                     |
| p-väärtus <sup>a</sup>                        | 0,00201                       |                             |
| CR n (%)                                      | 6 (8)                         | 9 (6)                       |
| PR n (%)                                      | 25 (34)                       | 52 (36)                     |
| nCR n (%)                                     | 4 (5)                         | 9 (6)                       |
| <b>Ravivastuse määr pärast 8 tsükli n (%)</b> |                               |                             |
| ORR (CR+PR)                                   | 38 (52)                       | 76 (52)                     |
| p-väärtus <sup>a</sup>                        | 0,0001                        |                             |
| CR n (%)                                      | 9 (12)                        | 15 (10)                     |
| PR n (%)                                      | 29 (40)                       | 61 (42)                     |
| nCR n (%)                                     | 7 (10)                        | 14 (10)                     |

| <b>Ravikavatsuslik populatsioon<sup>b</sup></b>  | <b>n = 74</b>        | <b>n = 148</b> |
|--------------------------------------------------|----------------------|----------------|
| <b>Aeg progresseerumiseni (TTP), kuudes</b>      | 9,4                  | 10,4           |
| (95% CI)                                         | (7,6; 10,6)          | (8,5; 11,7)    |
| Riskimäär (95% CI) <sup>c</sup>                  | 0,839 (0,564; 1,249) |                |
| p-väärtus <sup>d</sup>                           | 0,38657              |                |
| <b>Progresseerumisvaba elulemus, kuudes</b>      | 8,0                  | 10,2           |
| (95% CI)                                         | (6,7; 9,8)           | (8,1; 10,8)    |
| Riskimäär (95% CI) <sup>c</sup>                  | 0,824 (0,574; 1,183) |                |
| p-väärtus <sup>d</sup>                           | 0,295                |                |
| <b>1-aastane üldine elulemus (%)<sup>e</sup></b> | 76,7                 | 72,6           |
| (95% CI)                                         | (64,1; 85,4)         | (63,1; 80,0)   |

<sup>a</sup> p-väärtus on mittehalvemuse hüpoteesi hindamiseks, mille järgi SC-harus säilib vähemalt 60% ulatuses IV-haru ravivastuse määr.

<sup>b</sup> Uuringus osales 222 uuritavat; VELCADE't manustati raviks 221 uuritavale

<sup>c</sup> Riskimäära hinnang põhineb Coxi mudelil ja on kohandatud stratifitseerimistegurite jaoks: ISS klassifikatsioon ja eelnevate raviskeemide arv.

<sup>d</sup> Stratifikatsiooniteguritele kohandatud logaritmiline astaktest: ISS klassifikatsioon ja eelnevate raviskeemide arv.

<sup>e</sup> Jälgimisperioodi keskmine kestus oli 11,8 kuud

### *VELCADE kombineeritud ravi pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga (uuring DOXIL-MMY-3001)*

III faasi randomiseeritud, paralleelrühmadega, avatud mitmekeskuselises uuringus, mis hõlmas 646 patsienti, võrreldi VELCADE pluss pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini ja VELCADE monoterapiat 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), teisteks 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 VELCADE ja pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga, vähenes TTP risk 45% (95% CI; 29...57%,  $p < 0,0001$ ). VELCADE monoterapiat saanud patsientidel oli TTP mediaanväärtus 6,5 kuud, VELCADE't 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 VELCADE monoterapiat saanud patsientide seas oli 30,8 kuud (95% CI; 25,2...36,5 kuud) ja VELCADE pluss pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini kombineeritud ravi rühmas 33,0 kuud (95% CI; 28,9...37,1 kuud).

### *VELCADE kombineeritud ravi deksametasooniga*

Kuna puudus vahetu võrdlus VELCADE ja VELCADE ning deksametasooni kombinatsiooni vahel progresseeruva hulgimüeloomiga patsientidel, siis viidi läbi statistiliselt sobitatud paaride analüüs, et võrrelda uuringutulemusi, mis pärinesid VELCADE ja deksametasooni kombinatsiooni mitterandomiseeritud harust (II faasi avatud uuring MMY-2045), tulemustega, mis saadi VELCADE monoterapiat 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 VELCADE kombinatsioonis deksametasooniga) ja võrdlusrühma patsiente (nt VELCADE) 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 VELCADE monoterapiaga võrreldes paranesid VELCADE 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;  $p = 0,001$ ).

VELCADE 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 VELCADE kordusravi ohutust ja efektiivsust. Sada kolmkümmend hulgimüeloomiga patsienti ( $\geq 18$ -aastased), kes varem olid saanud vähemalt osalise ravivastuse VELCADE't sisaldava raviskeemiga, said kordusravi haiguse progresseerumisel. Vähemalt 6 kuud pärast eelnevat ravi alustati VELCADE viimase talutava annusega  $1,3 \text{ mg/m}^2$  ( $n = 93$ ) või  $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$  ( $n = 37$ ) manustatuna päevadel 1, 4, 8 ja 11 iga 3 nädala järel kuni 8 tsükli, kas monoravina või kombinatsioonis deksametasooniga vastavalt ravijuhisele. Deksametasooni manustati kombinatsioonis VELCADE'ga 83 patsiendile 1. ravitsükli ja täiendavalt 11 patsiendile, kes said deksametasooni VELCADE kordusravitsükli 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 VELCADE, rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooni kombinatsiooni (VcR-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). VcR-CAP haru patsiendid said raviks VELCADE't ( $1,3 \text{ mg/m}^2$  1., 4., 8. ja 11. päeval, puhkeperiood 12. kuni 21. päeval), rituksimabi  $375 \text{ mg/m}^2$  i.v. 1. päeval, tsüklofosfamiidi  $750 \text{ mg/m}^2$  i.v. 1. päeval, doksorubitsiini  $50 \text{ mg/m}^2$  i.v. 1. päeval ja suukaudselt prednisooni  $100 \text{ mg/m}^2$  VELCADE 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% europiidest 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  $\geq 3$  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% VcR-CAP rühma isikutest ja 17% R-CHOP rühma patsientidest said ravi veel täiendavalt 2 tsükli jooksul. Mõlemas ravirühmas läbis täieliku ravi enamus patsientidest: VcR-CAP rühmas 80% ja R-CHOP rühmas 82%. Efektiivsustulemused on esitatud tabelis 16.

Tabel 16: Efektiivsustulemused uuringus LYM-3002

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

- <sup>a</sup> Sõltumatu uuringukomitee (IRC) hinnangul (ainult radioloogilised andmed).
- <sup>b</sup> Riskimäära hinnangu aluseks on Cox'i mudel, mis on stratifitseeritud vastavalt IPI riskile ja haiguse staadiumile. Riski määr < 1 näitab VcR-CAP paremust.
- <sup>c</sup> Kaplan-Meieri hinnangu piirväärtuste järgi
- <sup>d</sup> Vastavalt logaritmilisele astaktestile, mis on stratifitseeritud IPI riski ja haiguse staadiumi järgi.
- <sup>e</sup> Kasutati Mantel-Haenszel üldiste riski suhete määrade stratifitseeritud tabelleid, stratifikatsioonitegurid olid IPI risk ja haiguse staadium. Riskisuhe (OR) > 1 näitab VcR-CAP paremust.
- <sup>f</sup> Kaasa arvatud kõik CR+CRu, vastavalt IRC hinnangule, luuüdi uuringule ja LDH-le.
- <sup>g</sup> P-väärtus Cochran-Mantel-Haenszel hi-ruut testidest, stratifikatsioonitegurid olid IPI ja haiguse staadium.
- <sup>h</sup> 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 = riskisuhe; ITT = ravikavatsuslik

Progresseerumisvaba elulemuse mediaan (PFS, *progression free survival*) oli VcR-CAP rühmas 30,7 kuud ja R-CHOP rühmas 16,1 kuud (riskimäär [HR] = 0,51;  $p < 0,001$ ). Statistiliselt olulist paremust ( $p < 0,001$ ) VcR-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 VcR-CAP rühmas 42,1 kuud võrreldes 18 kuuga R-CHOP rühmas. Üldise ravivastuse kestus oli VcR-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 VcR-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 VELCADE ohutuse ja efektiivsuse määramiseks läbi avatud, mitterandomiseeritud I/II faasi uuring. Uuringu jooksul ei täheldatud ohutuse suhtes midagi uut ja eeskätt ei halvendanud VELCADE sihtorganite (südame, neerude ja maksa) kahjustust. 49-st hinnatavast patsiendist, keda raviti maksimaalsete lubatud annustega 1,6 mg/m<sup>2</sup> nädalas või 1,3 mg/m<sup>2</sup> 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 VELCADE'ga 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 (pre-B-rakuline 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. VELCADE't 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). VELCADE lisamisel standardsele pediaatrilisele pre-B-rakulise ALL kemoteraapia

põhiraviskeemile ei täheldatud uusi ohutusalseid probleeme. Võrreldes varasema kontrolluuringuga, milles patsientidele manustati ainult põhiraviskeemi, esines VELCADE't sisaldava raviskeemi korral suurema esinemissagedusega järgmisi ( $\geq 3$ . 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  $\geq 3$ . 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<sup>2</sup> ja 1,3 mg/m<sup>2</sup> manustamist boolusena 11-le hulgimüeloomiga ja kreatiniini kliirensi väärtustega üle 50 ml/min patsiendile, olid esmasannuse maksimaalsed bortesomiibi kontsentratsioonid plasmas vastavalt 57 ja 112 ng/ml. Järgnevate annuste puhul jäi maksimaalne kontsentratsioon plasmas annuse 1,0 mg/m<sup>2</sup> puhul vahemikku 67...106 ng/ml ning annuse 1,3 mg/m<sup>2</sup> puhul 89...120 ng/ml.

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

### Jaotumine

Pärast ühe- või mitmekordse 1,0 mg/m<sup>2</sup> või 1,3 mg/m<sup>2</sup> annuse intravenooset manustamist hulgimüeloomiga patsientidele jäi bortesomiibi keskmine jaotusruumala (V<sub>d</sub>) 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 inimaksa mikrosoomide ja inim-cDNA-ekspressseeritud 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<sub>1/2</sub>) 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<sup>2</sup> ja 1,3 mg/m<sup>2</sup> ning oli vahemikus 15...32 l/h ja 18...32 l/h järgnevate annuste järgselt (vastavalt 1,0 mg/m<sup>2</sup> ja 1,3 mg/m<sup>2</sup>).

### 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<sup>2</sup>.

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 ( $\text{CrCL} \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ,  $n = 12$ ), kerge ( $\text{CrCL} = 40 \dots 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ,  $n = 10$ ), mõõdukas ( $\text{CrCL} = 20 \dots 39 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ,  $n = 9$ ) ja raske ( $\text{CrCL} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ,  $n = 3$ ). Samuti lülitati uuringusse dialüüsitud patsiendid, kes said ravimit pärast dialüüsi protseduuri ( $n = 8$ ). Patsientidele manustati VELCADE't intravenoosselt  $0,7 \dots 1,3 \text{ mg/m}^2$  kaks korda nädalas. VELCADE annus (annus-normaliseeritud AUC ja  $C_{\text{max}}$ ) 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  $1,3 \text{ mg/m}^2$ . Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal suurenes bortesomiibi kliirens koos kehapindala (KP) suurenemisega. Kliirensi geomeetriline keskmine (%CV) oli  $7,79 \text{ l/h/m}^2$  (25%), tasakaalukontsentratsiooni jaotusruumala oli  $834 \text{ l/m}^2$  (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 ovariaalarakkude kultuuril positiivse tulemuse kontsentratsioonis  $3,125 \text{ } \mu\text{g/ml}$ , 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 kudede. 6-kuulistest 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  $\text{mg/m}^2$  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)  
Lämmastik

### **6.2 Sobimatus**

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

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Avamata viaal  
3 aastat

#### Manustamiskõlblikuks muudetud lahus

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimid tuleb kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 8 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C, kui ravimit hoitakse enne manustamist originaalviaalis ja/või süstlas. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse säilitamisaeg ei tohi enne manustamist ületada kokku 8 tundi.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

I tüüpi klaasist 10 ml viaal, millel on alumiiniumplommiga hall bromobutüülist kork ja sinine kaas. Viaal sisaldab 3,5 mg bortesomiibi.

Viaal on pakendatud läbipaistvasse blisterpakendisse koos aluse ja selle kattega. Üks pakend sisaldab 1 viaali ühekordseks kasutamiseks.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

#### Üldised hoiatused

Bortesomiib on tsütotoksiline aine. Seetõttu tuleb VELCADE't käsitseda ettevaatusega. Soovitatav on kinnaste ja teiste kaitseriiete kasutamine, vältimaks preparaadi kokkupuudet nahaga.

Kuna VELCADE ei sisalda säilitusaineid, tuleb preparaadi käsitlemisel **aseptikanõuetest** rangelt kinni pidada.

VELCADE tahtmatul intratekaalsel manustamisel on esinenud surmajuhte. VELCADE 1 mg süstelahuse pulber on ette nähtud ainult intravenoosseks manustamiseks, VELCADE 3,5 mg süstelahuse pulber intravenoosseks ja subkutaanseks manustamiseks. VELCADE't ei tohi manustada intratekaalselt.

#### Manustamiskõlblikuks muutmise juhend

VELCADE't tohib lahustada ainult tervishoiutöötaja.

#### *Intravenoosne süste*

Iga 10 ml VELCADE 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*

Iga 10 ml VELCADE 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

VELCADE on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/04/274/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. aprill 2004

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10. jaanuar 2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- 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 TOOTJA**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

## **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 Raviameti 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, VELCADE 1 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

VELCADE 1 mg süstelahuse pulber  
*bortezomibum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks viaal sisaldab 1 mg bortesomiibi (mannitooli boorestrina).

**3. ABIAINED**

Mannitool (E421), lämmastik

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahuse pulber  
1 viaal

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult intravenosseks kasutamiseks.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Ärge kasutage teisi manustamisteid.

**Intravenoosne:** 1 mg/ml lõpliku kontsentratsiooni saavutamiseks lisada 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)**

TSÜTOTOKSILINE. Erijuhised käsitlemiseks.

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:



**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/04/274/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**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**

**VIAAL, VELCADE 1 mg**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

VELCADE 1 mg süstelahuse pulber

*bortezomibum*

Ainult intravenoosseks kasutamiseks.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

1 mg

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND, VELCADE 3,5 mg

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VELCADE 3,5 mg süstelahuse pulber  
*bortezomibum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

#### 3. ABIAINED

Mannitool (E421), lämmastik

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber  
1 viaal

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult subkutaanne või intravenoosne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Ärge kasutage teisi manustamisteid.

**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)

TSÜTOTOKSILINE. Erijuhised käsitlemiseks.

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/04/274/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**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**

**VIAAL, VELCADE 3,5 mg RIBAETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

VELCADE 3,5 mg süstelahuse pulber  
*bortezomibum*  
Ainult subkutaanne või intravenoosne.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

3,5 mg

**6. MUU**

Ainult ühekordseks kasutamiseks  
Ärge kasutage teisi manustamisteid.

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.

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Rebige siit

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **VELCADE 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 VELCADE ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne VELCADE kasutamist
3. Kuidas VELCADE't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas VELCADE't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on VELCADE ja milleks seda kasutatakse**

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

VELCADE't 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 kemoterapia koos vereloome tüvirakkude siirdamisega.
- kombinatsioonis deksametasooniga või deksametasooni ja talidomiidiga patsientidel, kellel haigust ei ole eelnevalt ravitud, enne suurte annustega kemoterapiat ja vereloome tüvirakkude siirdamist (induktsioonravi).

VELCADE't 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 ülekande talle ei sobi.

#### **2. Mida on vaja teada enne VELCADE kasutamist**

##### **VELCADE'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**

Rääkige 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 kõha.
- krambid.
- võõtohatis (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 VELCADE-ravi ja ravi ajal tegema regulaarselt vereanalüüse, et kontrollida verenäitajaid.

Kui teil on mantelrakuline lümfoom ja te saate raviks rituksimabi ja VELCADE't, 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 VELCADE't kasutatakse kombinatsioonis teiste ravimpreparaatidega, peate lugema nende ravimite pakendite infolehtedest teavet nende ravimite kohta enne VELCADE-ravi alustamist. Kui kasutatakse talidomiidi, on vajalik pöörata erilist tähelepanu raseduse kindlakstegemisele ja sellest hoidumise nõuetele (vt lõik „Rasedus ja imetamine“).

### **Lapsed ja noorukid**

VELCADE't ei tohi kasutada lastel ja noorukitel, sest ei ole teada, kuidas ravim neile mõjub.

### **Muud ravimid ja VELCADE**

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
- naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*), mida kasutatakse depressiooni ja teiste seisundite puhul
- suukaudsed diabeedivastased ravimid.

### **Rasedus ja imetamine**

Ärge kasutage VELCADE't 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 VELCADE 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.

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

Talidomiid põhjustab sünnidefekte ja loote surma. Kui teile manustatakse VELCADE't kombinatsioonis talidomiidiga peate te järgima talidomiidi rasedusest hoidumise programmi (vt talidomiidi pakendi infolehte).



### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

VELCADE võib põhjustada väsimust, pearinglust, minestust või nägemise ähmaseks muutumist. Ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid, kui teil esineb nimetatud häireid; isegi kui teil loetletud häireid ei esine, olge siiski ettevaatlik.

### **3. Kuidas VELCADE't kasutada**

Teie arst arvutab välja teie VELCADE annuse vastavalt teie pikkusele ja kehakaalule (kehapindala). VELCADE tavaline algannus on 1,3 mg/m<sup>2</sup> kehapindala kohta kaks korda nädalas.

Sõltuvalt teie ravivastusest, teatud kõrvaltoimete ilmnemisest ning teie olemasolevatest haigustest (nt maksaprobleemid) võib arst teie annust ja ravitsükli kogu arvu muuta.

#### *Progresseeruv hulgimüeloom*

Kui VELCADE't manustatakse eraldi, manustatakse teile intravenoosselt 4 VELCADE annust päeval 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).

VELCADE't võidakse teile manustada ka koos pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga või deksametasooniga.

Kui VELCADE't manustatakse koos pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga, siis manustatakse teile VELCADE't intravenoosselt 21-päevase ravitsükliks ja pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini manustatakse annuses 30 mg/m<sup>2</sup> VELCADE 21-päevase ravitsükli 4. päeval intravenoosse infusioonina pärast VELCADE süstimist.

Teie ravi võib kesta kuni 8 tsüklit (24 nädalat).

Kui VELCADE't manustatakse koos deksametasooniga, siis manustatakse teile VELCADE't intravenoosselt 21-päevase ravitsükliks ja deksametasooni annus 20 mg manustatakse VELCADE 21-päevase ravitsükli päeval 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 VELCADE't intravenoosselt koos kahe teise ravimi, melfalaani ja prednisooniga.

Sel juhul on ravitsükli kestus 42 päeva (6 nädalat). Teie ravi kestab 9 tsüklit (54 nädalat).

- kuni 4. tsükliks manustatakse VELCADE't kaks korda nädalas: päeval 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 ja 32.

- 5. kuni 9. tsükliks manustatakse VELCADE't üks kord nädalas: päeval 1, 8, 22 ja 29.

Melfalaani (9 mg/m<sup>2</sup>) ja prednisooni (60 mg/m<sup>2</sup>) manustatakse suukaudselt päeval 1, 2, 3 ja 4 iga tsükli esimesel nädalal.

Kui teil ei ole hulgimüeloomi eelnevalt ravitud ja **teile sobib** vereloome tüvirakkude siirdamine, manustatakse teile VELCADE't intravenoosselt kas koos deksametasooniga või koos deksametasooni ja talidomiidiga, nn induktsioonravina.

Kui VELCADE't manustatakse koos deksametasooniga, manustatakse teile VELCADE't intravenoosselt 21-päevase ravitsükliks ja deksametasooni annus 40 mg manustatakse suukaudselt VELCADE 21-päevase ravitsükli päeval 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 ja 11.

Teie ravi kestab 4 tsüklit (12 nädalat).

Kui VELCADE't manustatakse koos talidomiidi ja deksametasooniga, on ravitsükli pikkus 28 päeva (4 nädalat).

Deksametasooni annus 40 mg manustatakse suukaudselt VELCADE 28-päevase ravitsükli päeval 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 tsükli (24 nädalat).

#### *Eelnevalt ravimata mantelrakuline lümfoom*

Kui te ei ole varem saanud mantelrakulise lümfoomi ravi, siis manustatakse VELCADE't teile intravenoosselt koos ravimitega rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin ja prednisoon. VELCADE't 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 ravitsükli (24 nädalat).

21-päevase VELCADE ravitsükli esimesel päeval manustatakse teile intravenoossete infusioonidena järgmised ravimid:

Rituksimab 375 mg/m<sup>2</sup>, tsüklofosfamiid 750 mg/m<sup>2</sup> ja doksorubitsiin 50 mg/m<sup>2</sup>.

Prednisooni antakse suu kaudu annuses 100 mg/m<sup>2</sup> VELCADE ravitsükli 1., 2., 3., 4. ja 5. päeval.

#### **Kuidas VELCADE't manustatakse**

See ravim on ette nähtud ainult intravenoosseks manustamiseks. VELCADE't manustab teile tsütotoksilise ravimite kasutamise kogemusega tervishoiutöötaja.

VELCADE pulber tuleb enne manustamist lahustada. Seda teeb tervishoiutöötaja. Valmislahus süstitakse kiirelt, 3...5 sekundi jooksul, veeni.

#### **Kui teile manustatakse VELCADE'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 VELCADE't hulgimüeloomi või mantelrakulise lümfoomi raviks, siis rääkige koheselt oma arstile, kui te märkate mõnda järgmistest sümptomitest:

- lihaskrambid, lihasnõrkus
- segasus, nägemishäired või nägemise kaotus, pimesus, krambid, peavalu
- hingeldus, labajalgade tursed või muutused südame rütmis, kõrge vererõhk, väsimus, minestus
- köha ja hingamisraskus või pigistustunne rinnus.

VELCADE-ravi võib väga sageli põhjustada puna- ja valgeliblede ja vereliistakute arvu vähenemist veres. Seetõttu peate te enne VELCADE-ravi ja ravi ajal 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 VELCADE't 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
- neerutalitluse 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, rõhatised, liigsed soolegaasid, kõhuvalu, soolte või mao verejooks
- maksatalitluse 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 kõrvalekaldeid, muutunud või vähenenud tundlikkus (aistingud, kuulmine, maitsemine, 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 koormusega 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, külm 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 ilmned 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 halvatus 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 kõrgeenenud muhud nahal, näo, huulte, keele ja/või kurgu paistetuse, mis võib põhjustada neelamisraskust, kollaps
- rinnanäärmete häired
- tuperebendid
- genitaalide tursed

- võimetus taluda tarbitud alkoholi
- kõhnumine või kehamassi langus
- suurenenud söögiisu
- fistul
- liigese efusioon
- liigese kapsli 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
- multiorganpuudulikkus
- surm.

Kui te saate VELCADE't 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, luuvähi
- juuste väljalangemine ja kehakarvade tekstuuri kahjustus
- 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 soolte 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 paistetuse, mis võib põhjustada neelamisraskust, kollaps
- liigutushäired, halvatus, tõmbused
- 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 halvatusi 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 teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas VELCADE't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb ära kasutada kohe pärast valmistamist. Kui valmislahust ei kasutata ära koheselt, vastutab kasutamisaegse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Siiski on manustamiskõlblikuks muudetud lahus enne manustamist stabiilne kuni 8 tundi temperatuuril kuni 25°C, hoituna originaalviaalis ja/või süstlas. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse säilitusaeg ei tohi enne manustamist ületada kokku 8 tundi.

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

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida VELCADE sisaldab**

- Toimeaine on bortesomiib. Iga viaal sisaldab 1 mg bortesomiibi (mannitooli boorestrina). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml valmis süstelahust 1 mg bortesomiibi.
- Teised koostisosad on mannitool (E421) ja lämmastik.

### **Kuidas VELCADE välja näeb ja pakendi sisu**

VELCADE süstelahuse pulber on valge kuni kollakasvalge kook või pulber.

VELCADE 1 mg süstelahuse pulber on rohelist värvi korgiga klaasviaalis, mis asub läbipaistvas blisterpakendis.

### **Müügiloa hoidja**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

### **Tootja**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf.: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη  
Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com



**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02/2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444  
medinfo@its.jnj.com

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

## 1. ETTEVALMISTAMINE INTRAVENOOSSEKS MANUSTAMISEKS

Märkus: VELCADE on tsütotoksiline aine. Ravimi käsitlemisel ja lahuse valmistamisel tuleb olla ettevaatlik. Soovitav on kasutada kindaid ja teisi kaitsvaid riidesemeid, takistamaks ravimi sattumist nahale.

RAVIMI KÄSITSEMISEL PEAB RANGELT JÄRGIMA ASEPTIKA NÕUDEID, KUNA VELCADE EI SISALDA SÄILITUSAINET.

- 1.1 **1 mg viaali ettevalmistamine: lisage ettevaatlikult 1,0 ml** steriilset 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust VELCADE pulbrit sisaldavasse viaali, kasutades 1 ml 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, tuleb lahus minema visata. Kontrollige viaalilt ravimi kontsentratsiooni, et intravenoosselt manustatav annus oleks korrektne (1 mg/ml).
- 1.3 Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on säilitusainevaba ja seda tuleb kasutada kohe pärast valmistamist. Siiski on manustamiskõlblikuks muudetud lahuse keemilise ja füüsikalise stabiilsuse püsivust demonstreeritud 8 tunni vältel 25°C temperatuuri juures originaalviaalis ja/või süstlas. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse säilitusaeg ei tohi enne manustamist ületada kokku 8 tundi. Kui manustamiskõlblikuks muudetud lahus ei kasutata kohe, on valmislahuse säilitamisaeg ja -tingimused kasutaja vastutusel.

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 kehapiindala.
- Enne kasutamist kontrollige süstlas oleva ravimi annust ja kontsentratsiooni (kontrollige, et süstlal oleks märg intravenoosse manustamise kohta).
- Süstige lahus 3...5 sekundi jooksul veenisisesesse süstina (boolusena) läbi perifeerse või tsentraalse intravenoosse kateetri.
- Loputage veenisisesest kateetrit steriilse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega.

**VELCADE 1 mg süstelahuse pulber ON ETTE NÄHTUD AINULT INTRAVENOOSSEKS MANUSTAMISEKS. Ärge kasutage teisi manustamismeid. 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**

### **VELCADE 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 VELCADE ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne VELCADE kasutamist
3. Kuidas VELCADE't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas VELCADE't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on VELCADE ja milleks seda kasutatakse**

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

VELCADE't 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 kemoteeraapia koos vereloome tüvirakkude siirdamisega.
- kombinatsioonis deksametasooniga või deksametasooni ja talidomiidiga patsientidel, kelle haigust ei ole eelnevalt ravitud, enne suurte annustega kemoteeraapiat ja vereloome tüvirakkude siirdamist (induktsioonravi).

VELCADE't 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 ülekande talle ei sobi.

#### **2. Mida on vaja teada enne VELCADE kasutamist**

##### **VELCADE'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**

Rääkige 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 kõha.
- krambid.
- võõtohatis (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 VELCADE-ravi ja ravi ajal tegema regulaarselt vereanalüüse, et kontrollida verenäitajaid.

Kui teil on mantelrakuline lümfoom ja te saate raviks rituksimabi ja VELCADE't, 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 VELCADE't kasutatakse kombinatsioonis teiste ravimpreparaatidega, peate lugema nende ravimite pakendite infolehtedest teavet nende ravimite kohta enne VELCADE-ravi alustamist. Kui kasutatakse talidomiidi, on vajalik pöörata erilist tähelepanu raseduse kindlakstegemisele ja sellest hoidumise nõuetele (vt lõik „Rasedus ja imetamine“).

### **Lapsed ja noorukid**

VELCADE't ei tohi kasutada lastel ja noorukitel, sest ei ole teada, kuidas ravim neile mõjub.

### **Muud ravimid ja VELCADE**

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
- naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*), mida kasutatakse depressiooni ja teiste seisundite puhul
- suukaudsed diabeedivastased ravimid.

### **Rasedus ja imetamine**

Ärge kasutage VELCADE't 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 VELCADE 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.

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

Talidomiid põhjustab sünnidefekte ja loote surma. Kui teile manustatakse VELCADE't kombinatsioonis talidomiidiga peate te järgima talidomiidi rasedusest hoidumise programmi (vt talidomiidi pakendi infolehte).

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

VELCADE 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, olge siiski ettevaatlik.

### **3. Kuidas VELCADE't kasutada**

Teie arst arvutab välja teie VELCADE annuse vastavalt teie pikkusele ja kehakaalule (kehapindala). VELCADE tavaline algannus on 1,3 mg/m<sup>2</sup> kehapindala kohta kaks korda nädalas.

Sõltuvalt teie ravivastusest, teatud kõrvaltoimete ilmnemisest ning teie olemasolevatest haigustest (nt maksaprobleemid) võib arst teie annust ja ravitsükli kogu arvu muuta.

#### *Progresseeruv hulgimüeloom*

Kui VELCADE't manustatakse eraldi, manustatakse teile intravenoosselt või subkutaanselt 4 VELCADE 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 tsükli (24 nädalat).

VELCADE't võidakse teile manustada ka koos pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga või deksametasooniga.

Kui VELCADE't manustatakse koos pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga, siis manustatakse teile VELCADE't intravenoosselt või subkutaanselt 21-päevase ravitsükliks ning pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini manustatakse annuses 30 mg/m<sup>2</sup> VELCADE 21-päevase ravitsükli 4. päeval intravenoosse infusioonina pärast VELCADE süstimist. Teie ravi võib kesta kuni 8 tsükli (24 nädalat).

Kui VELCADE't manustatakse koos deksametasooniga, siis manustatakse teile VELCADE't intravenoosselt või subkutaanselt 21-päevase ravitsükliks ja deksametasooni annus 20 mg manustatakse VELCADE 21-päevase ravitsükli päevadel 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ja 12. Teie ravi võib kesta kuni 8 tsükli (24 nädalat).

#### *Eelnevalt ravimata hulgimüeloom*

Kui teil ei ole hulgimüeloomi eelnevalt ravitud ja **teile ei sobi** vereloome tüvirakkude siirdamine, saate te VELCADE't koos kahe teise ravimi, melfalaani ja prednisooniga.

Sel juhul on ravitsükli kestus 42 päeva (6 nädalat). Teie ravi kestab 9 tsükli (54 nädalat).

- kuni 4. tsükli manustatakse VELCADE't kaks korda nädalas: päevadel 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 ja 32.
- 5. kuni 9. tsükli manustatakse VELCADE't üks kord nädalas: päevadel 1, 8, 22 ja 29. Melfalaani (9 mg/m<sup>2</sup>) ja prednisooni (60 mg/m<sup>2</sup>) 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 VELCADE't intravenoosselt või subkutaanselt kas koos deksametasooniga või koos deksametasooni ja talidomiidiga, nn induktsioonravina

Kui VELCADE't manustatakse koos deksametasooniga, manustatakse teile VELCADE't intravenoosselt või subkutaanselt 21-päevase ravitsükliks ja deksametasooni annus 40 mg manustatakse suukaudselt VELCADE 21-päevase ravitsükli päevadel 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 ja 11. Teie ravi kestab 4 tsükli (12 nädalat).

Kui VELCADE't manustatakse koos talidomiidi ja deksametasooniga, on ravitsükli pikkus 28 päeva (4 nädalat).

Deksametasooni annus 40 mg manustatakse suukaudselt VELCADE 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 tsükli (24 nädalat).

#### *Eelnevalt ravimata mantelrakuline lümfoom*

Kui te ei ole varem saanud mantelrakulise lümfoomi ravi, siis manustatakse VELCADE't teile intravenoosselt või subkutaanselt koos ravimitega rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin ja prednisoon.

VELCADE't 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 ravitsükli (24 nädalat).

21-päevase VELCADE ravitsükli esimesel päeval manustatakse teile intravenoossete infusioonidena järgmised ravimid:

Rituksimab 375 mg/m<sup>2</sup>, tsüklofosfamiid 750 mg/m<sup>2</sup> ja doksorubitsiin 50 mg/m<sup>2</sup>.

Prednisooni antakse suu kaudu annuses 100 mg/m<sup>2</sup> VELCADE ravitsükli 1., 2., 3., 4. ja 5. päeval.

#### **Kuidas VELCADE't manustatakse**

Seda ravimit manustatakse intravenoosselt või subkutaanselt. VELCADE't manustab teile tsütotoksilise ravimite kasutamise kogemusega tervishoiutöötaja.

VELCADE 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 VELCADE'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 VELCADE't hulgimüeloomi või mantelrakulise lümfoomi raviks, siis rääkige koheselt oma arstile, kui te märkate mõnda järgmistest sümptomitest:

- lihaskrambid, lihaskrampid
- segasus, nägemishäired või nägemise kaotus, pimesus, krambid, peavalu
- hingeldus, labajalgade tursed või muutused südame rütmis, kõrge vererõhk, väsimus, minestus
- kõha ja hingamisraskus või pigistustunne rinnus.

VELCADE-ravi võib väga sageli põhjustada puna- ja valgeliblede ja vereliistakute arvu vähenemist veres. Seetõttu peate te enne VELCADE-ravi ja ravi ajal 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 VELCADE't 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
- neerutalitluse langus
- peavalu
- üldine halb enesetunne, valu, peapööritus, joobnud tunne, nõrkustunne või teadvuskaotus
- külmavärinad
- infektsioonid, sh kopsupõletik, hingamisteede infektsioonid, bronhiit, seeninfektsioonid, rögaga kõha, gripitaoline haigus
- võõtohatis (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, rõhatised, liigsed soolegaasid, kõhuvalu, soolte või mao verejooks
- maksatalitluse muutused
- suuõõne ja huulte valulikkus, suukuivus, suuõõne haavandid või kurguvalu
- kaalulangus, maitsetundlikkuse kadu
- lihaskrambid, lihasspasmid, lihasnõrkus, valu jäsemetes
- hägune nägemine
- silma välamise 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, meelelundite tundlikkuse kõrvalekalded, muutunud või vähenenud tundlikkus (aistingud, kuulmine, maitmine, lõhnataju), tähelepanuhäired, värisemine, tõmbused
- 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, külm 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 paistetuse, mis võib põhjustada neelamisraskust, kollaps



- rinnanäärmete häired
- tuperebendid
- genitaalide tursed
- võimetus taluda tarbitud alkoholi
- kõhnumine või kehamassi langus
- suurenenud söögiisu
- fistul
- liigese efusioon
- liigese kapsli 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
- multiorganpuudulikkus
- surm.

Kui te saate VELCADE't 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, luuvähi
- juuste väljalangemine ja kehakarvade tekstuuri kahjustus
- väsimus, nõrkustunne
- palavik.

**Sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad kuni 1 inimesel 10st)**

- võõtohatis (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 soolte 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 kubliline 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)
- külm silmalaul (rahetera), punased ja paistes silmalaud.

#### **Harva esinevad kõrvaltoimed (esinevad kuni 1 inimesel 1000st)**

- verehüüve väikestes veresoontes (trombootiline mikroangiopaatia)
- tõsine närvipõletik, mis võib põhjustada halvatus 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 teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### **5. Kuidas VELCADE't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb ära kasutada kohe pärast valmistamist. Kui valmislahust ei kasutata ära koheselt, vastutab kasutamisaegse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Siiski on manustamiskõlblikuks muudetud lahus enne manustamist stabiilne kuni 8 tundi temperatuuril kuni 25°C, hoituna originaalviaalis ja/või süstlas. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse säilitusaeg ei tohi enne manustamist ületada kokku 8 tundi.

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

### **6. Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida VELCADE sisaldab**

- Toimeaine on bortesomiib. Iga viaal sisaldab 3,5 mg bortesomiibi (mannitooli boorestrina).
- Teised koostisosad on mannitool (E421) ja lämmastik.

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 VELCADE välja näeb ja pakendi sisu**

VELCADE süstelahuse pulber on valge kuni kollakasvalge kook või pulber.

VELCADE 3,5 mg süstelahuse pulber on kuningsinist värvi korgiga 10 ml klaasviaalis, mis asub läbipaistvas blisterpakendis.

**Müügiloo hoidja**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

**Tootja**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

**България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf.: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955  
jancil@its.jnj.com

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη  
Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 /+39 02/2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444  
medinfo@its.jnj.com

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

## 1. ETTEVALMISTAMINE INTRAVENOOSSEKS MANUSTAMISEKS

Märkus: VELCADE on tsütotoksiline aine. Ravimi käsitlemisel ja lahuse valmistamisel tuleb olla ettevaatlik. Soovitatav on kasutada kindaid ja teisi kaitsvaid riideesemeid, takistamaks ravimi sattumist nahale.

RAVIMI KÄSITSEMISEL PEAB RANGELT JÄRGIMA ASEPTIKA NÕUDEID, KUNA VELCADE EI SISALDA SÄILITUSAINET.

- 1.1 **3,5 mg viaali ettevalmistamine: lisage ettevaatlikult 3,5 ml** steriilset 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust VELCADE pulbrit sisaldavasse viaali, kasutades sobiva suurusega süstalt, ilma viaalilt korki eemaldamata. Lüofiliseeritud pulber lahustub täielikult vähem kui 2 minutiga.

aadud 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, tuleb lahus minema visata. Kontrollige kindlasti viaalilt ravimi kontsentratsiooni, et **intravenoosselt manustatav** annus oleks korrektne (1 mg/ml).
- 1.3 Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on säilitusainevaba ja seda tuleb kasutada kohe pärast valmistamist. Siiski on manustamiskõlblikuks muudetud lahuse keemilise ja füüsikalise stabiilsuse püsivust demonstreeritud 8 tunni vältel 25°C temperatuuri juures originaalviaalis ja/või süstlas. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse säilitusaeg ei tohi enne manustamist ületada kokku 8 tundi. Kui manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei kasutata kohe, on valmislahuse säilitamisaeg ja -tingimused kasutaja vastutusel.

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 märged 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.

**VELCADE 3,5 mg süstelahuse pulber ON ETTE NÄHTUD SUBKUTAANSEKS VÕI INTRAVENOOSSEKS MANUSTAMISEKS. Ärge kasutage teisi manustamismeetodeid. 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 3,5 mg viaali võib manustada subkutaanselt nagu allpool kirjeldatud.

## 1. ETTEVALMISTAMINE SUBKUTAANSEKS MANUSTAMISEKS

Märkus: VELCADE on tsütotoksiline aine. Ravimi käsitlemisel ja lahuse valmistamisel tuleb olla ettevaatlik. Soovitatav on kasutada kindaid ja teisi kaitsvaid riideesemeid, takistamaks ravimi sattumist nahale.

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

- 1.1 **3,5 mg viaali ettevalmistamine: lisage ettevaatlikult 1,4 ml** steriilset 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust VELCADE 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, tuleb lahus minema visata. Kontrollige kindlasti viaalilt ravimi kontsentratsiooni, et **subkutaanselt** manustatav annus oleks korrektne (2,5 mg/ml).
- 1.3 Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on säilitusainevaba ja seda tuleb kasutada kohe pärast valmistamist. Siiski on manustamiskõlblikuks muudetud lahuse keemilise ja füüsilise stabiilsuse püsivust demonstreeritud 8 tunni vältel 25°C temperatuuri juures originaalviaalis ja/või süstlas. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse säilitusaeg ei tohi enne manustamist ületada kokku 8 tundi. Kui manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei kasutata kohe, on valmislahuse säilitamisaeg ja -tingimused kasutaja vastutusel.

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 märges 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, tuleb süstekohti pidevalt vahetada.
- Kui pärast VELCADE subkutaanset süstimist tekib lokaalne süstekoha reaktsioon, on soovitatav kas manustada subkutaanselt vähem kontsentreeritud VELCADE lahust (kontsentratsiooniga 1 mg/ml senise 2,5 mg/ml asemel) või minna üle intravenoossele manustamisele.

**VELCADE 3,5 mg süstelahuse pulber ON ETTE NÄHTUD SUBKUTAANSEKS VÕI INTRAVENOOSSEKS MANUSTAMISEKS. Ärge kasutage teisi manustamismeid. 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.