

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi injektiopullo sisältää bortetsomibin mannitoliboronihappoesteriä vastaten 1 mg bortetsomibia.

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai melkein valkoinen kylmäkuivattu jauhe tai kakku.

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

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

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

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

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

### **4.2 Annostus ja antotapa**

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

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

#### *Monoterapia*

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, annetaan injektiona laskimoon suositeltuna annoksena 1,3 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alaa kohden kahdesti viikossa kahden viikon ajan 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 4, 8 ja 11. Tämä yhteensä 3 viikon jakso on yksi hoitosykli. Potilaille suositellaan antamaan kaksi bortetsomibi-hoitosykliä täydellisen hoitovasteen varmistumisen jälkeen. Hoitoon vastaaville potilaille, jotka eivät saavuta täydellistä remissiota, suositellaan yhteensä 8 bortetsomibi-hoitosykliä. Peräkkäisten bortetsomibiannosten välillä tulee pitää vähintään 72 tunnin tauko.

### *Annoksen muuttaminen hoidon aikana ja monoterapiaa uudelleenaloitettaessa*

Bortetsomibihoito tulee keskeyttää, jos ilmenee mikä tahansa 3. asteen ei-hematologinen tai 4. asteen hematologinen häiritsevä vaikutus lukuun ottamatta alla mainittua neuropatiaa (ks. myös kohta 4.4). Häiritsevä vaikutusoireiden häviyttyä voidaan bortetsomibihoito aloittaa uudelleen 25 % pienemmällä annoksella (1,3 mg/m<sup>2</sup> pienennetty tasolle 1,0 mg/m<sup>2</sup>; 1,0 mg/m<sup>2</sup> pienennetty tasolle 0,7 mg/m<sup>2</sup>). Jos häiritsevä vaikutus ei häviä tai toistuu pienintä annosta käytettäessä, tulee bortetsomibihoiton keskeyttämistä harkita, ellei hoidosta saatava hyöty ole selkeästi vaaroja suurempi.

### *Neuropaattinen kipu ja/tai perifeerinen neuropatia*

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

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

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

\* Perustuu annostuksen muutoksiin vaiheen II ja III multipppelin myelooman tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeiseen käyttökokemukseen.

Asteikko perustuu NCI:n yleisiin toksisuuskriteereihin (NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0).

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

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

### *Yhdistelmähoito yhdistettynä doksorubisiiniin pegyloidussa liposomaalisessa muodossa*

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, annetaan injektiona laskimoon suositeltuna annoksena 1,3 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alaa kohden kahdesti viikossa kahden viikon ajan 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 4, 8 ja 11. Tämä yhteensä 3 viikon jakso on yksi hoitosykli. Peräkkäisten bortetsomibiannosten välin on oltava vähintään 72 tuntia.

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

Ks. lisätietoja doksorubisiinia pegyloidussa liposomaalisessa muodossa koskevasta valmisteyhteenvedosta.

### *Yhdistelmähoito deksametasonin kanssa*

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, annetaan injektiona laskimoon suositeltuna annoksena 1,3 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alaa kohden kahdesti viikossa kahden viikon ajan 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 4, 8 ja 11. Tämä yhteensä 3 viikon jakso on yksi hoitosykli. Peräkkäisten bortetsomibiannosten välin on oltava vähintään 72 tuntia.

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

Ks. lisätietoja deksametasonin valmisteyhteenvedosta.

### *Annosmuutokset etenevää multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden yhdistelmähoidossa*

Yhdistelmähoidossa tehtävissä bortetsomibin annosmuutoksissa noudatetaan edellä annettuja ohjeita monoterapian annosmuutoksista.

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

#### *Hoito melfalaanin ja prednisonin yhdistelmällä*

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

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

Tätä yhdistelmähoitoa annetaan yhdeksän hoitosykliä.

*Taulukko 2: Bortetsomibin annostussuositukset yhdistelmähoidossa melfalaanin ja prednisonin kanssa*

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

B = bortetsomibi; M = melfalaani, P = prednisoni

### *Melfalaanilla ja prednisonilla toteutettavan yhdistelmähoidon annoksen muuttaminen hoidon aikana ja hoidon uudelleenaloittaminen*

Ennen uuden hoitosyklin aloitusta:

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

Taulukko 3: Annostuksen muuttaminen seuraavien bortetsomibi-hoitosyklien aikana yhdistelmähoidossa melfalaanin ja prednisonin kanssa

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

Lisätietoa melfalaanista ja prednisonista löytyy niiden valmisteyhteenvedosta.

Annostus aiemmin hoitamattomalla multipelillä myeloomalla sairastaville potilaille, joille hematopoeettinen kantasolusiirto soveltuu (induktiohoito)

*Yhdistelmähoito deksametasonin kanssa*

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, annetaan injektiona laskimoon suositusannoksena 1,3 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alan perusteella kahdesti viikossa kahden viikon ajan 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 4, 8 ja 11. Tämä kolmen viikon pituinen jakso on yksi hoitosykli. Peräkkäisten bortetsomibiannosten välillä on pidettävä vähintään 72 tunnin tauko. Deksametasonia annetaan 40 mg suun kautta bortetsomibi-hoitosyklin päivinä 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 ja 11.

Tätä yhdistelmähoitoa annetaan neljä hoitosykliä.

*Yhdistelmähoito deksametasonin ja talidomidin kanssa*

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, annetaan injektiona laskimoon suositusannoksena 1,3 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alan perusteella kahdesti viikossa kahden viikon ajan 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 4, 8 ja 11. Tämä neljän viikon pituinen jakso on yksi hoitosykli. Peräkkäisten bortetsomibiannosten välillä on pidettävä vähintään 72 tunnin tauko. Deksametasonia annetaan 40 mg suun kautta bortetsomibi-hoitosyklin päivinä 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 ja 11. Talidomidia annetaan 50 mg vuorokaudessa suun kautta päivinä 1–14, ja jos potilas tänä aikana sietää hoidon, annos suurennetaan 100 mg:aan päivinä 15–28, ja annos voidaan tämän jälkeen suurentaa edelleen hoitosyklistä 2 lähtien 200 mg:aan vuorokaudessa (ks. taulukko 4).

Tätä yhdistelmähoitoa annetaan neljä hoitosykliä. Jos potilas saa vähintään osittaisen vasteen, hoitoa suositellaan antamaan vielä 2 hoitosykliä.

Taulukko 4: Annostus bortetsomibi-yhdistelmähoidossa potilaille, joilla on aiemmin hoitamaton multipple myelooma ja joille hematopoeettinen kantasolusiirto soveltuu

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

B = bortetsomibi; Dx = deksametasoni; T = talidomidi

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

<sup>b</sup> Jos potilas saa 4 hoitosyklin jälkeen vähintään osittaisen vasteen, enimmillään voidaan antaa 6 hoitosykliä.

#### Annostuksen muuttaminen potilaille, joille kantasolusiirto soveltuu

Bortetsomibiannostuksen muuttamisessa pitää noudattaa monoterapiaa koskevia ohjeita annosmuutoksista.

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

#### Annostus potilaille, joilla on aiemmin hoitamaton manttelisolulymfooma (MCL)

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

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, annetaan injektiona laskimoon suositusannoksena 1,3 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alan perusteella kahdesti viikossa kahden viikon ajan päivinä 1, 4, 8 ja 11. Tämän jälkeen pidetään 10 päivän hoitotauko päivinä 12–21. Tämä kolmen viikon pituinen jakso on yksi hoitosykli. Bortetsomibihoitoa suositellaan antamaan kuusi hoitosykliä, mutta jos potilaalla todetaan vaste vasta hoitosyklistä 6, voidaan antaa vielä kaksi bortetsomibi-hoitosykliä. Peräkkäisten bortetsomibiannosten välillä on pidettävä vähintään 72 tunnin tauko.

Jokaisen kolmen viikon bortetsomibi-hoitosyklin päivänä 1 annetaan seuraavia lääkevalmisteita infusioina laskimoon: rituksimabia annoksena 375 mg/m<sup>2</sup>, syklofosfamidia annoksena 750 mg/m<sup>2</sup> ja doksorubisiinia annoksena 50 mg/m<sup>2</sup>.

Prednisonia annetaan suun kautta annoksina 100 mg/m<sup>2</sup> kunkin bortetsomibi-hoitosyklin päivinä 1, 2, 3, 4 ja 5.

#### Aiemmin hoitamaton manttelisolulymfoomaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen hoidon aikana

Ennen uuden hoitosyklin aloitusta:

- trombosyyttimäärän tulee olla  $\geq 100 \times 10^9/l$  ja neutrofiilien absoluuttisen määrän (ANC) tulee olla  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- trombosyyttimäärän tulee olla  $\geq 75 \times 10^9/l$ , jos potilaalla on luuydininfiltatio tai haiman sekvestraatio

- hemoglobiinipitoisuus  $\geq 80$  g/l
- ei-hematologisten häiritsevien vaikutusoireiden tulee lieventyä vaikeusasteelle 1 tai lähtötilanteen tasolle.

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

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

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

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

Häiritsevä vaikutus	Annostuksen muuttaminen tai siirtäminen
<i>Hematologiset häiritsevät vaikutukset</i>	
- $\geq 3$ . asteen neutropenia, johon liittyy kuumetta, yli 7 päivää kestävä 4. asteen neutropenia, trombosyyttimäärä $< 10 \times 10^9/l$	Bortetsomibihoito pitää keskeyttää enintään 2 viikoksi, kunnes potilaan ANC on $\geq 0,75 \times 10^9/l$ ja trombosyyttimäärä on $\geq 25 \times 10^9/l$ . <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jos häiritsevä vaikutus ei häviä bortetsomibihoitoon keskeyttämisen jälkeen edellä kuvatusti, bortetsomibihoito on lopetettava.</li> <li>- Jos häiritsevä vaikutus häviää eli potilaan ANC on <math>\geq 0,75 \times 10^9/l</math> ja trombosyyttimäärä on <math>\geq 25 \times 10^9/l</math>, bortetsomibihoito voidaan aloittaa uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella (1,3 mg/m<sup>2</sup> pienennetty tasolle 1 mg/m<sup>2</sup>; 1 mg/m<sup>2</sup> pienennetty tasolle 0,7 mg/m<sup>2</sup>).</li> </ul>
- Jos trombosyyttimäärä on $< 25 \times 10^9/l$ tai ANC $< 0,75 \times 10^9/l$ bortetsomibihoitoon valmisteen antopäivänä (muu kuin hoitosyklin päivä 1)	Bortetsomibihoito pitää keskeyttää.
<i>Bortetsomibihoitoon liittyviksi katsottujen ei-hematologisten häiritsevien vaikutusoireiden vaikeusaste <math>\geq 3</math></i>	Bortetsomibihoito pitää keskeyttää, kunnes häiritsevien vaikutusoireiden oireet ovat lieventyneet asteelle 2 tai lievemmäksi. Tämän jälkeen bortetsomibihoito voidaan aloittaa uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella (1,3 mg/m <sup>2</sup> pienennetty tasolle 1 mg/m <sup>2</sup> ; 1 mg/m <sup>2</sup> pienennetty tasolle 0,7 mg/m <sup>2</sup> ). Potilailla, joilla on bortetsomibihoitoon liittyvää neuropaattista kipua ja/tai perifeeristä neuropatiaa, bortetsomibihoito keskeytetään ja/tai annosta muutetaan taulukon 1 mukaisesti.

Lisäksi jos potilaalle ilmaantuu häiritseviä vaikutuksia käytettäessä bortetsomibihoitoon yhdistelmänä muiden kemoterapeuttisten lääkevalmisteiden kanssa, näiden lääkevalmisteiden annoksen pienentämistä tarkoituksenmukaisesti pitää harkita kyseisen valmisteen valmisteyhteenvedossa annettujen suositusten mukaisesti.

## Erityispotilasryhmät

### *Iäkkäät potilaat*

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

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

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

### *Maksan vajaatoiminta*

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

*Taulukko 6: Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden bortetsomibihoiton aloitusannoksen muutossuositukset*

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

Lyhenteet: SGOT = seerumin transaminaasi,

ASAT = aspartaattiaminotransferaasi, ULN = viitevälin yläraja (upper limit of the normal range).

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

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $[\text{CrCL}] > 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ei vaikuta bortetsomibin farmakokinetiikkaan. Tämän vuoksi annosta ei tarvitse muuttaa näillä potilailla. Ei tiedetä, vaikuttaako vaikea munuaisten vajaatoiminta ( $\text{CrCL} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) bortetsomibin farmakokinetiikkaan potilailla, jotka eivät saa dialyysihoitoa. Koska dialyysi saattaa alentaa bortetsomibin pitoisuuksia, bortetsomibivalmiste annetaan dialyysihoidon jälkeen (ks. kohta 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

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



## Antotapa

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

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg injektiokuiva-ainetta, liuosta varten, on saatavana annettavaksi laskimoon tai ihon alle.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg injektiokuiva-ainetta, liuosta varten, on saatavana annettavaksi laskimoon tai ihon alle.

Bortezomibivalmistetta ei saa antaa minkään muun antoreitin kautta. Intratekaalinen anto on johtanut potilaan kuolemaan.

### *Injektiona laskimoon*

Käyttövalmiiksi saatettu Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg liuos annetaan 3–5 sekunnin bolusinjektiona perifeeriseen laskimoon tai keskuslaskimokatettrin kautta, minkä jälkeen huuhtelu 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä. Peräkkäisten bortezomibiannosten välin on oltava vähintään 72 tuntia.

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

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, boorille tai kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle. Akuutti diffuusi keuhkoinfiltraatio tai perikardiaalinen sairaus.

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

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

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

### Intratekaalinen anto

Bortezomibivalmisteen tahaton anto intratekaalisesti on johtanut kuolemaan. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon, kun taas Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ja 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten on tarkoitettu annettavaksi laskimoon tai ihon alle. Bortezomibivalmistetta ei saa antaa intratekaalisesti.

### Ruoansulatuskanavaan kohdistuvat haittavaikutukset

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

### Hematologiset haittavaikutukset

Bortezomibihoidon liittyy hyvin yleisesti hematologisia haittavaikutuksia (trombosytopenia, neutropenia ja anemia). Yksi yleisimmistä hematologisista haittavaikutuksista tutkimuksissa, joissa oli mukana relapsoitunutta multippelia myeloomaa sairastavia bortezomibihoidoa saaneita potilaita sekä aiemmin hoitamattomia manttelisolulyymfoomia sairastavia bortezomibihoidoa yhdistelmänä rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin kanssa (BR-CAP) saaneita potilaita, oli ohimenevä trombosytopenia. Trombosyyttimäärät olivat pienimmillään kunkin bortezomibi-

hoitosyklin päivänä 11 ja ne korjautuivat lähtötilanteeseen tyypillisesti seuraavaan hoitosykliin mennessä. Kumulatiivisesta trombositopeniasta ei ollut näyttöä. Trombosyyttimäärän pienin arvo multippelin myelooman hoitoon annettua monoterapiaa koskeneissa tutkimuksissa oli keskimäärin noin 40 % lähtötilanteen arvosta ja manttelisolulymfoomaa koskeneissa tutkimuksissa noin 50 % lähtötilanteen arvosta. Pitkälle edennyttä myeloomaa sairastavilla potilailla trombositopenian vaikeusaste oli yhteydessä hoitoa edeltäneeseen trombosyyttimäärään: trombosyyttimäärän ollessa  $< 75\,000/\mu\text{l}$  lähtötilanteessa 21 potilaasta 90 prosentilla trombosyyttimäärä oli tutkimuksen aikana  $\leq 25\,000/\mu\text{l}$  ja 14 prosentilla se oli  $< 10\,000/\mu\text{l}$ , sitä vastoin trombosyyttimäärän ollessa  $> 75\,000/\mu\text{l}$  lähtötilanteessa 309 potilaasta vain 14 prosentilla trombosyyttimäärä oli tutkimuksen aikana  $\leq 25\,000/\mu\text{l}$ .

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

Bortetsomibihoiton yhteydessä on raportoitu maha-suolikanavan ja aivojensisäisiä verenvuotoja. Trombosyyttimäärää on siksi seurattava aina ennen jokaista bortetsomibiannosta. Bortetsomibihoito on keskeytettävä, jos trombosyyttimäärä on  $< 25\,000/\mu\text{l}$ , samoin kuin annettaessa bortetsomibihoitoa yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa, jos trombosyyttimäärä on  $\leq 30\,000/\mu\text{l}$  (ks. kohta 4.2). Hoidosta mahdollisesti saatavaa hyötyä on punnittava huolellisesti riskien suhteen, erityisesti keskivaikean tai vaikean trombositopenian ja verenvuodon riskitekijöiden yhteydessä.

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

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

#### Herpes zoster -viruksen aktivoituminen uudelleen

Bortetsomibihoitoa saaville potilaille suositellaan antiviraalisen estohoidon antamista.

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

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

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

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

kliinisten ja laboratoriolöydösten havaitsemiseksi. Antiviraalista estohoitoa pitää harkita. Ks. lisätietoja rituksimabin valmisteyhteenvedosta.

#### Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

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

#### Perifeerinen neuropatia

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

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

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

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

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

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

#### Kouristuskohtaukset

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

#### Hypotensio

Bortetsomibihoitoon liittyy yleisesti ortostaattista/posturaalista hypotensiota. Useimmiten nämä häirtävikäikutukset ovat luonteeltaan lieviä tai kohtalaisia ja ne esiintyvät läpi koko hoidon. Potilailla, joille ilmaantui bortetsomibihoitoa (injektiona laskimoon) aikana ortostaattista hypotensiota, ei ollut esiintynyt ortostaattista hypotensiota ennen bortetsomibihoitoa aloittamista. Useimmat potilaat tarvitsivat ortostaattisen hypotension hoitoa. Pienellä osalla ortostaattisesta hypotensiosta kärsivistä potilaista esiintyi pyörtymisiä. Ortostaattinen/posturaalinen hypotensio ei liittynyt välittömästi

bortetsomibin bolusinjektioihin. Tämän tapahtuman mekanismia ei tunneta, vaikkakin osasyynä voi olla autonominen neuropatia. Autonominen neuropatia voi liittyä bortetsomibiin tai bortetsomibi voi pahentaa taustalla olevaa sairautta, kuten diabeettista tai amyloidoottista neuropatiaa. Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joille tunnetusti hypotensiiviset lääkkeet ovat aiemmin aiheuttaneet pyörtymisiä tai jotka kärsivät kuivumisesta toistuvan ripulin tai oksentelun seurauksena. Ortostaattisen/posturaalisen hypotension hoitoon voi kuulua verenpainelääkityksen muuttaminen, nesteytys tai mineralokortikoidien ja/tai sympatomimeettien antaminen. Potilaita tulee kehottaa hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heillä esiintyy huimausta, pyörtymistä tai pyörtymisiä.

#### Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

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

#### Sydämen vajaatoiminta

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

#### Elektrokardiografiatutkimus

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

#### Keuhkosairaudet

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

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

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

#### Maksan vajaatoiminta

Bortetsomibi metaboloituu maksaentsyymien välityksellä. Keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden altistus bortetsomibille on suurentunut, joten näiden

potilasryhmien bortetsomibiannosta on pienennettävä ja toksisuutta on seurattava tarkoin (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

#### Maksareaktiot

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

#### Tuumorinhajoamisoireyhtymä

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

#### Samanaikaisesti käytettävät valmisteet

Potilaita tulee seurata huolellisesti, kun bortetsomibia annetaan yhdessä voimakkaiden CYP3A4-estäjien kanssa. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos bortetsomibia annetaan yhdessä CYP3A4- tai CYP2C19-entsyymien substraattien kanssa (ks. kohta 4.5).

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

#### Mahdollisesti immunokompleksivälitteiset reaktiot

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

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa arvioitiin voimakkaan CYP3A4-estäjän ketokonatsolin vaikutusta (injektiona laskimoon annetun) bortetsomibin farmakokinetiikkaan, 12 potilaan tietojen perusteella todettiin bortetsomibin AUC-arvon nousseen keskimäärin 35 % (CI<sub>90%</sub> [1,032–1,772]). Siksi potilaita tulee seurata huolellisesti, kun bortetsomibia annetaan yhdessä voimakkaiden CYP3A4-estäjien (esim. ketokonatsoli, ritonaviiri) kanssa.

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

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

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

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

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

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Ehkäisy miehille ja naisille

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

##### Raskaus

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

Ei-kliinisissä tutkimuksissa bortetsomibi ei vaikuttanut alkion- eikä sikiönkehitykseen rotalla eikä kaniinilla, kun käytettiin suurinta emon sietämää annosta. Bortetsomibin vaikutusta synnytykseen ja syntymänjälkeiseen kehitykseen selvittäviä eläintutkimuksia ei ole tehty (ks. kohta 5.3). Bortetsomibivalmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tila edellytä hoitoa bortetsomibivalmisteella.

Jos bortetsomibia käytetään raskauden aikana tai raskaus alkaa tämän lääkevalmisteen käytön aikana, pitää potilaalle kertoa mahdollisesta sikiövaurioiden vaarasta.

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

##### Imetys

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

##### Hedelmällisyys

Bortetsomibivalmisteella ei ole tehty fertiliteettitutkimuksia (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Bortetsomibihoidon aikana melko harvoin raportoituja vakavia haittavaikutuksia ovat sydämen vajaatoiminta, tuumorinhajoamisoireyhtymä, kohonnut keuhkoverenpaine, posteriorinen reversiibeli

enkefalopatiaoireyhtymä, akuutit diffuusit keuhkoinfiltraatit ja harvoin ilmaantuva autonominen neuropatia.

Bortetsomibioidon yhteydessä yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat pahoinvointi, ripuli, ummetus, oksentelu, väsymys, kuume, trombosytopenia, anemia, neutropenia, perifeerinen neuropatia (sensorinen mukaan lukien), päänsärky, parestesiat, heikentynyt ruokahalu, hengenahdistus, ihottuma, vyöruusu (*Herpes zoster*) ja lihassärky.

### Haittavaikutustaulukko

#### *Multippeli myelooma*

Taulukossa 7 esitetyillä haittavaikutuksilla oli tutkijoiden arvion mukaan vähintään mahdollinen tai todennäköinen syy-yhteys bortetsomibivalmisteseen. Nämä haittavaikutukset perustuvat 5 476 potilaan yhdistettyyn tietoaineistoon. Näistä potilaista 3 996 sai bortetsomibiannoksia 1,3 mg/m<sup>2</sup>. Nämä haittavaikutukset esitetään taulukossa 7.

Bortetsomibia annettiin multippelin myelooman hoitoon yhteensä 3 974 potilaalle.

Haittavaikutukset on ryhmitelty alla elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden perusteella.

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

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

*Taulukko 7: Bortetsomibihoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneilla multippelia myeloomaa sairastaneilla potilailla ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen käyttöaiheesta riippumatta<sup>#</sup> esiintyneet haittavaikutukset*

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Ilmaantuvuus</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Infektiot	Yleinen	Herpes zoster (hajapesäkkeinen tautimuoto sekä silmän infektio mukaan lukien), keuhkokuume*, Herpes simplex*, sieni-infektio*
	Melko harvinainen	Infektio*, bakteeri-infektiot*, virusinfektiot*, sepsis (septinen sokki mukaan lukien)*, bronkopneumonia, herpesvirusinfektio*, herpesksen aiheuttama meningoencefaliitti <sup>#</sup> , bakteremia (stafylokokkibakteremia mukaan lukien), näärännäppy, influenssa, selluliitti, antolaitteeseen liittyvä infektio, ihotulehdus*, korvatulehdus*, stafylokokki-infektio, hammastulehdus*
	Harvinainen	Meningiitti (bakteerimeningiitti mukaan lukien), Epstein-Barr-virusinfektio, genitaalierpes, tonsilliitti, mastoidiitti, virusinfektion jälkeinen väsymysoireyhtymä
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Harvinainen	Pahanlaatuinen kasvain, plasmamoluleukemia, munuaissolukarsinoma, kyhmy, mycosis fungoides, hyvänlaatuinen kasvain*
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Trombosytopenia*, neutropenia*, anemia*
	Yleinen	Leukopenia*, lymfopenia*
	Melko harvinainen	Pansytopenia*, kuumeinen neutropenia, koagulopatia*, leukosytoosi*, lymfadenopatia, hemolyyttinen anemia <sup>#</sup>
	Harvinainen	Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio, trombosytoosi*, hyperviskositeettioireyhtymä,

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Ilmaantuvuus</b>	<b>Haittavaikutus</b>
		määrittelemätön trombosyyttihäiriö, tromboottinen mikroangiopatia (mukaan lukien trombosytopeeninen purppura) <sup>#</sup> , määrittelemätön verenkuvan häiriö, verenvuototaipumus, lymfosyytti-infiltraatio
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Angioedeema <sup>#</sup> , yliherkkyys*
	Harvinainen	Anafylaktinen sokki, amyloidoosi, tyypin III immuunikompleksivälitteinen reaktio
Umpieritys	Melko harvinainen	Cushingin oireyhtymä*, hypertyreosi*, antidiureettisen hormonin (ADH) epätarkoituksenmukainen erittyminen
	Harvinainen	Hypotyreoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Ruokahalun heikentyminen
	Yleinen	Kuivuminen, hypokalemia*, hyponatremia*, poikkeava veren glukoosipitoisuus*, hypokalsemia*, entsyymien poikkeavuudet*
	Melko harvinainen	Tuumorinhajoamisoireyhtymä, imeväisikäisen huono kasvu ja kehittyminen*, hypomagnesemia*, hypofosfatemia*, hyperkalemia*, hyperkalsemia*, hypernatremia*, poikkeava virtsahappopitoisuus*, diabetes mellitus*, nesteen kertyminen elimistöön
	Harvinainen	Hypermagnesemia*, asidoosi, elektrolyyttitasapainon häiriö*, nesteylikuormitus, hypokloremia*, hypovolemia, hyperkloremia*, hyperfosfatemia*, aineenvaihduntahäiriö, B-vitamiiniryhmän puutos, B12-vitamiinin puutos, kihti, ruokahalun lisääntyminen, alkoholin sietokyvyttömyys
Psykkiset häiriöt	Yleinen	Mielialahäiriöt*, ahdistuneisuushäiriö*, unihäiriöt*
	Melko harvinainen	Mielenterveyden häiriö*, hallusinaatiot*, psykoottinen häiriö*, sekavuus*, levottomuus
	Harvinainen	Itsemurha-ajatukset*, sopeutumishäiriö, sekavuustila, heikentynyt sukupuolinen halu
Hermosto	Hyvin yleinen	Neuropatiat*, perifeerinen sensorinen neuropatia, dysestesia*, hermosärky*
	Yleinen	Motorinen neuropatia*, tajunnanmenetyk (pyörtyminen mukaan lukien), heitehuimaus*, makuhäiriöt*, letargia, päänsärky*
	Melko harvinainen	Vapina, perifeerinen sensomotorinen neuropatia, pakkoliikkeet*, pikkuaivoperäiset koordinaatio- ja tasapainohäiriöt*, muistamattomuus (ei dementia)*, enkefalopatia*, posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä <sup>#</sup> , neurotoksisuus, kouristuskohtaukset*, herpesvirusinfektion jälkeinen hermosärky, puhehäiriöt*, levottomat jalat -oireyhtymä, migreeni, iskiaskipu, huomiokyvyn häiriöt, refleksien poikkeavuudet*, hajuharhat



Elinjärjestelmä	Ilmaantuvuus	Haittavaikutus
	Harvinainen	Aivoverenvuoto*, kallonsisäinen verenvuoto (subaraknoidaalivuoto mukaan lukien)*, aivojen turvotus, TIA-kohtaus, kooma, autonomisen hermoston epätasapaino, autonomisen hermoston sairaus, aivohermoalvaus*, halvaus*, pareesi*, pyörtymistä enteilevät oireet, aivorungon oireyhtymä, aivoverisuonten häiriö, hermojuurivaurio, psykomotorinen yliaktiivisuus, selkäytimen puristustila, määrittelemättömät kognitiiviset häiriöt, motorinen toimintahäiriö, määrittelemättömät hermoston häiriöt, hermojuuritulehdus, kuolaaminen, hypotonia, Guillain-Barrén oireyhtymä#, demyelinoiva polyneuropatia#
Silmät	Yleinen	Silmän turvotus*, epänormaali näkökyky*, sidekalvotulehdus*
	Melko harvinainen	Silmän verenvuoto*, silmäluomen infektio*, luomirakkula#, luomitulehdus#, silmätulehdus*, kahtena näkeminen, kuivat silmät*, silmä-ärsytys*, silmäkipu, lisääntynyt kyynelvuoto, silmien rähmiminen
	Harvinainen	Sarveiskalvon vaurio*, silmän ulospullistuminen, retiniitti, skotooma, määrittelemätön silmän (mukaan lukien silmäluomen) häiriö, hankinnainen kyynelrauhaseen tulehdus, valonarkuus, valonvälähdyksen näkeminen, optikusneuropatia#, eriasteinen näön heikkeneminen (sokeuteen saakka)*
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	Kiertohuimaus*
	Melko harvinainen	Dysakusia (tinnitus mukaan lukien)*, kuulon heikkeneminen (kuurouteen saakka), epämukava tunne korvassa*
	Harvinainen	Verenvuoto korvasta, vestibulaarineuriitti, määrittelemätön korvahäiriö
Sydän	Melko harvinainen	Sydäntamponaatio#, sydän-keuhkopysähdys*, sydänvärinä (eteisvärinä mukaan lukien), sydämen vajaatoiminta (vasemman ja oikean kammion vajaatoiminta mukaan lukien)*, rytmihäiriö*, takykardia*, sydämentykytys, angina pectoris, perikardiitti (perikardiumeffuusio mukaan lukien)*, sydänlihassairaus*, kammion toimintahäiriö*, bradykardia
	Harvinainen	Eteislepatus, sydäninfarkti*, eteis-kammiokatkos*, sydämen ja verisuoniston häiriö (kardiogeeninen sokki mukaan lukien), kääntyvien kärkien takykardia (torsade de pointes), epästabili angina pectoris, sydämen läppäsairaus*, sepelvaltimon vajaatoiminta, sinuspysähdys
Verisuonisto	Yleinen	Hypotensio*, ortostaattinen hypotensio, hypertensio*
	Melko harvinainen	Aivohalvaus#, syvä laskimotukos*, verenvuoto*, laskimontukotulehdus (pinnallinen mukaan

Elinjärjestelmä	Ilmaantuvuus	Haittavaikutus
		lukien), verenkiertokollapsi (hypovoleeminen sokki mukaan lukien), laskimotulehdus, kasvojen ja kaulan punastelu*, hematooma (perirenaalinen mukaan lukien)*, heikko ääreisverenkierto*, verisuonitulehdus, hyperemia (silmän hyperemia mukaan lukien)*
	Harvinainen	Veritulppa raajassa, lymfedeema, kalpeus, erytromelalgia, vasodilataatio, laskimon värinmuutos, laskimoiden vajaatoiminta
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus*, nenäverenvuoto, ylempien/alempien hengitysteiden tulehdus*, yskä*
	Melko harvinainen	Keuhkoembolia, nestettä keuhkopussissa, keuhkoedeema (akuutti mukaan lukien), keuhkojen alveolaarinen verenvuoto <sup>#</sup> , bronkospasmi, keuhkohtaumatauti*, veren vähähappisuus*, hengitystiekongestio*, hypoksia, keuhkopussin tulehdus*, hikka, nuha, dysfonia, hengityksen vinkuminen
	Harvinainen	Hengityslama, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, apnea, ilmarinta, atelektaasi, kohonnut keuhkoverenpaine, veren yskiminen, hyperventilaatio, makuuasentoon liittyvä hengenahdistus, pneumoniitti, respiratorinen alkaloosi, takypnea, keuhkofibroosi, keuhkoputkisairaus*, hypokapnia*, interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkoinfiltraatio, kurkun ahtausta, kurkun kuivuminen, ylempien hengitysteiden lisääntyneet eritteet, kurkun ärsytys, takanielun limaisuus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi- ja oksenteluoireet*, ripuli*, ummetus
	Yleinen	Ruoansulatuskanavan (limakalvot mukaan lukien) verenvuoto*, dyspepsia, stomatiitti*, vatsan turvotus, suunielun kipu*, vatsakipu (maha-suolikanavan ja pernan kipu mukaan lukien)*, suun häiriöt*, ilmavaivat
	Melko harvinainen	Haimatulehdus (krooninen mukaan lukien)*, verioksennus, huulen turpoaminen*, maha-suolikanavan tukos (ohutsuolitukos, ileus mukaan lukien)*, epämiellyttävä tunne vatsassa, suun haavaumat*, suolitulehdus*, gastriitti*, verenvuoto ikenistä, ruokatorven refluksisairaus*, koliitti ( <i>Clostridium difficile</i> -peräinen koliitti mukaan lukien)*, iskeeminen koliitti <sup>#</sup> , ruoansulatuselimistön tulehdus*, nielemishäiriö, ärtyvän suolen oireyhtymä, määrittelemätön ruoansulatuskanavan häiriö, katekieli, ruoansulatuskanavan motiliteetin häiriöt*, sylkirauhasen häiriö*
	Harvinainen	Akuutti haimatulehdus, peritoniitti*, kielen turvotus*, askites, esofagiitti, huulitulehdus, ulosteen pidätyskyvyttömyys, peräaukon sulkijalihaksen velttous, ulostekovettuma*, maha-suolikanavan haavat ja perforaatio*, ikenien

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Ilmaantuvuus</b>	<b>Haittavaikutus</b>
		liikakasvu, megakoolon, eritteet peräsuolesta, suunielun rakkulat*, huulen kipu, hampaan kiinnityskudoksen tulehdus, peräaukon haavauma, vatsan toiminnan muutokset, peräsuolikipu, ulosteiden poikkeavuudet
Maksa ja sappi	Yleinen	Maksaentsyymien poikkeavuudet*
	Melko harvinainen	Maksatoksisuus (maksan häiriöt mukaan lukien), hepatiitti*, kolestaasi
	Harvinainen	Maksan vajaatoiminta, maksan suurentuma, Budd-Chiarin oireyhtymä, sytomegalovirusperäinen hepatiitti, maksan verenvuoto, kolelitiaasi
Iho ja ihonalainen kudus	Yleinen	Ihottuma*, kutina*, ihon punoitus, ihon kuivuminen
	Melko harvinainen	Erythema multiforme, nokkosihottuma, akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi, toksinen ihottuma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi <sup>#</sup> , Stevens–Johnsonin oireyhtymä <sup>#</sup> , dermatiitti*, hiusten häiriöt*, petekiat, ekkymoosit, ihovaurio, purppura, kyhmy ihossa*, psoriaasi, liihakikoiilu, yöhikoilu, makuuhaavat <sup>#</sup> , akne*, rakkulat*, pigmenttihäiriö*
	Harvinainen	Ihoreaktiot, Jessnerin lymfosyyttinen infiltraatio, käsi-jalkaoireyhtymä, ihonalainen verenvuoto, marmor-iho (livedo reticularis), ihon kovettuma, näppylät, valoherkkyysoireyhtymä, seborrea, kylmänhiki, määrittelemätön ihon häiriö, ihon ja limakalvojen punoitus, haavat ihossa, kynsisairaus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Muskuloskeletaalinen kipu*
	Yleinen	Lihasspasmit*, raajakipu, lihasheikkous
	Melko harvinainen	Lihasnäykäykset, nivelten turvotus, niveltulehdus*, nivelten jäykkyys, lihassairaudet*, painavuuden tunne
	Harvinainen	Rabdomyolyysi, temporomandibulaarinen dysfunktio, fisteli, niveleffuusio, leukakipu, luuhäiriö, luustolihas- ja sidekudoksen infektiot ja inflammaatiot*, nivelkalvokysta
Munuaiset ja virtsatie	Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta*
	Melko harvinainen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, krooninen munuaisten vajaatoiminta*, virtsatieinfektio*, virtsateiden oireet ja löydökset*, hematuria*, virtsaumpi, virtsaamishäiriöt*, proteinuria, atotemia, niukkavirtsaisuus*, tiheävirtsaisuus
	Harvinainen	Virtsarakon ärsytys
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	Verenvuoto emättimestä, sukupuolielinten kipu*, erektiohäiriö
	Harvinainen	Kiveshäiriö*, eturauhastulehdus, naisten rintojen häiriöt, lisäkivesten arkuus, lisäkivestulehdus, lantion alueen kipu, ulkosynnyttimen haavat
Synnyttäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt	Harvinainen	Aplasia, ruoansulatuselimistön epämuodostumat, kalansuomutauti

Elinjärjestelmä	Ilmaantuvuus	Haittavaikutus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kuume*, väsymys, voimattomuus
	Yleinen	Turvotus (ääreisosien turvotus mukaan lukien), vilunväreet, kipu*, sairautentunne*
	Melko harvinainen	Yleisen fyysisen terveydentilan heikkeneminen*, kasvojen turvotus*, pistoskohdan reaktio*, limakalvojen häiriö*, rintakipu, kävelyn häiriö, viluisuus, ekstravasaatio*, katetriin liittyvät komplikaatiot*, janon muutokset*, epämiellyttävä tunne rinnassa, tunne ruumiinlämmön muutoksista*, pistoskohdan kipu*
	Harvinainen	Kuolema (äkkikuolema mukaan lukien), monielinhäiriö, verenvuoto pistoskohdassa*, tyrä (hiatustyrä mukaan lukien)*, hidas paraneminen*, tulehdus, laskimotulehdus pistoskohdassa*, arkuus, haavauma, ärtyisyys, sydämeen liittymätön rintakipu, katetrikohtaan kipu, vierasesineen tunne
Tutkimukset	Yleinen	Painonlasku
	Melko harvinainen	Hyperbilirubinemia*, poikkeavuudet proteiinianalyyseissä*, painonnousu, poikkeavuudet verikokeissa*, suurentunut CRP-arvo
	Harvinainen	Poikkeava veren kaasupitoisuus*, poikkeavuudet sydänsähkökäyrässä (QT-ajan piteneminen mukaan lukien)*, poikkeava INR-arvo*, pienentynyt mahan pH, lisääntynyt trombosyyttiaggregaatio, suurentunut troponiini I -arvo, virusten toteaminen ja serologia*, poikkeavuudet virtsan analyyseissä*
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Melko harvinainen	Kaatuminen, ruhjevamma
	Harvinainen	Verensiirtoreaktio, luunmurtumat*, jäykkyys*, kasvojen vamma, nivelvamma*, palovammat, laseraatio, toimenpiteeseen liittyvä kipu, säteilyvamma*
Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet	Harvinainen	Makrofagien aktivoituminen

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

# Markkinoille tulon jälkeinen raportointi käyttöaiheesta riippumatta

### Manttelisolulymfooma

Bortetsomibihoiton turvallisuusprofiilia 240 manttelisolulymfoomaa sairastavalla bortetsomibihoitoa annoksina 1,3 mg/m<sup>2</sup> yhdistelmänä rituksimabin, syklofosamidin, doksorubisiinin ja prednisonin kanssa (BR-CAP) saaneella potilaalla verrattiin 242 potilaaseen, jotka saivat rituksimabia, syklofosamidia, doksorubisiinia, vinkristiiniä ja prednisonia [R-CHOP], ja se oli suhteellisen yhdenmukainen multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden turvallisuusprofiilin kanssa. Keskeiset erot kuvataan jäljempänä. Muita yhdistelmähoidon (BR-CAP) käyttöön liittyviksi tunnistettuja haittavaikutuksia olivat hepatiitti B -infektio (< 1 %) ja sydänlihaskemia (1,3 %). Näiden tapahtumien samankaltainen ilmaantuvuus kummassakin hoitoryhmässä osoitti, että nämä haittavaikutukset eivät liity pelkästään bortetsomibihoitoon. Manttelisolulymfoomaa sairastavan potilasjoukon ja multippelia myeloomaa koskeneissa tutkimuksissa mukana olleiden potilaiden välillä huomioitavia eroja olivat hematologisten haittavaikutusten (neutropenia, trombosytopenia, leukopenia, anemia, lymfopenia), perifeerisen sensorisen neuropatian, hypertension, kuumeen, keuhkokuumeen, stomatiitin ja hiusten häiriöiden  $\geq 5$  % suurempi ilmaantuvuus.

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

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

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

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Ilmaantuvuus</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Infektiot	Hyvin yleinen	Keuhkokuume*
	Yleinen	Sepsis (septinen sokki mukaan lukien)*, Herpes zoster (hajapesäkkeinen tautimuoto sekä silmän infektio mukaan lukien), herpesvirusinfektio*, bakteeri-infektiot*, ylempien/alempien hengitysteiden infektio*, sieni-infektio*, Herpes simplex*
	Melko harvinainen	Hepatiitti B -infektio, infektio*, bronkopneumonia
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Trombosytopenia*, kuumeinen neutropenia, neutropenia*, leukopenia*, anemia*, lymfopenia*
	Melko harvinainen	Pansytopenia*
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Yliherkkyys*
	Melko harvinainen	Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Ruokahalun heikentyminen
	Yleinen	Hypokalemia*, poikkeava veren glukoosipitoisuus*, hyponatremia*, diabetes mellitus*, nesteiden kertyminen elimistöön
	Melko harvinainen	Tuumorinhajoamisoireyhtymä
Psykkiset häiriöt	Yleinen	Unihäiriöt*
Hermosto	Hyvin yleinen	Perifeerinen sensorinen neuropatia, dysestesia*, hermosärky*
	Yleinen	Neuropatiat*, motorinen neuropatia*, tajunnanmenetys (pyörtyminen mukaan lukien), enkefalopatia*, perifeerinen sensomotorinen neuropatia, heitehuimaus*, makuhäiriöt*, autonomisen hermoston sairaus
	Melko harvinainen	Autonomisen hermoston epätasapaino
Silmät	Yleinen	Epänormaali näkökyky*
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	Dysakusia (tinnitus mukaan lukien)*

Elinjärjestelmä	Ilmaantuvuus	Haittavaikutus
	Melko harvinainen	Kiertohuimaus*, kuulon heikkeneminen (kuurouteen saakka)
Sydän	Yleinen	Sydänvärinä (eteisvärinä mukaan lukien), rytmihäiriö*, sydämen vajaatoiminta (vasemman ja oikean kammion vajaatoiminta mukaan lukien)*, sydänlihaskemia, kammion toimintahäiriö*
	Melko harvinainen	Sydämen ja verisuoniston häiriö (kardiogeeninen sokki mukaan lukien)
Verisuonisto	Yleinen	Hypertensio*, hypotensio*, ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus*, yskä*, hikka
	Melko harvinainen	Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, keuhkoembolia, pneumoniitti, kohonnut keuhkoverenpaine, keuhkoedeema (akuutti mukaan lukien)
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi- ja oksenteluoireet*, ripuli*, stomatiitti*, ummetus
	Yleinen	Ruoansulatuskanavan (limakalvot mukaan lukien) verenvuoto*, vatsan turvotus, dyspepsia, suunielun kipu*, gastriitti*, suun haavaumat*, epämiellyttävä tunne vatsassa, nielemishäiriö, ruoansulatuselimistön tulehdus*, vatsakipu (maha-suolikanavan ja pernan kipu mukaan lukien)*, suun häiriöt*
	Melko harvinainen	Koliitti ( <i>clostridium difficile</i> -peräinen koliitti mukaan lukien)*
Maksa ja sappi	Yleinen	Maksatoksisuus (maksan häiriöt mukaan lukien)
	Melko harvinainen	Maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleinen	Hiusten häiriöt*
	Yleinen	Kutina*, dermatiitti*, ihottuma*
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihasspasmit*, muskuloskeletaalin kipu*, raajakipu
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Virtsatieinfektio*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kuume*, väsymys, voimattomuus
	Yleinen	Turvotus (ääreisosien turvotus mukaan lukien), vilunväreet, pistoskohdan reaktio*, sairautentunne*
Tutkimukset	Yleinen	Hyperbilirubinemia*, poikkeavuudet proteiini-analyyseissä*, painonlasku, painonnousu

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

#### Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

##### *Herpes zoster -viruksen uudelleenaktivoituminen*

##### *Multipeli myelooma*

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

##### *Manttelisolulymfooma*

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

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

##### *Manttelisolulymfooma*

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

#### Perifeerinen neuropatia yhdistelmähoitojen yhteydessä

##### *Multipple myelooma*

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

*Taulukko 9: Perifeerisen neuropatian ilmaantuvuus induktiohoidon aikana toksisuuden ja perifeerisen neuropatian vuoksi lopetetun hoidon mukaan esitettynä*

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

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

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

##### *Manttelisolulymfooma*

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

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

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

BR-CAP = bortetsomibi, rituksimabi, syklofosfamidi, doksorubisiini ja prednisoni; R-CHOP = rituksimabi, syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini ja prednisoni  
Huom. Perifeeriseen neuropatiaan sisältyy seuraavat preferred terms -termit: perifeerinen sensorinen neuropatia, perifeerinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia ja perifeerinen sensomotorinen neuropatia

#### *Läikkäät manttelisolulymfoomaa sairastavat potilaat*

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

#### *Potilaan uusintahoido multipplein myelooman relapsin jälkeen*

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

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

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

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

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



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

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

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

#### Kliininen teho aiemmin hoitamattomassa multipelissa myeloomassa:

Kansainvälisessä, satunnaistetussa (1:1), avoimessa vaiheen III seurantatutkimuksessa (MMY-3002 VISTA), johon osallistui 682 potilasta, selvitettiin, pidensikö bortetsomibi (1,3 mg/m<sup>2</sup> injektiona laskimoon) käytettynä yhdessä melfalaanin (9 mg/m<sup>2</sup>) ja prednisonin (60 mg/m<sup>2</sup>) kanssa aikaa taudin etenemiseen verrattuna melfalaaniin (9 mg/m<sup>2</sup>) ja prednisoniin (60 mg/m<sup>2</sup>) potilailla, joilla oli aiemmin hoitamaton multipeli myelooma. Hoitoa annettiin korkeintaan 9 hoitosykliä (noin 54 viikkoa) ja hoito keskeytettiin ennen aikaisesti, kun tauti eteni tai potilaalla esiintyi sietämättömiä haittavaikutuksia. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden iän mediaani oli 71 vuotta, 50 % oli miehiä, 88 % oli valkoihoisia ja potilaiden Karnofsky-toimintakyky mittarin pisteiden mediaani oli 80. Potilaista 63 % sairasti IgG-myeloomaa, 25 % sairasti IgA-myeloomaa ja 8 % sairasti kevytketjumuylomaa. Potilaiden hemoglobiiniarvon mediaani oli 105 g/l ja trombosyyttimäärän mediaani oli 221,5 x 10<sup>9</sup>/l. Vastaavalla osuudella potilaista kreatiniinipuhdistuma oli  $\leq$  30 ml/min (3 % kummassakin ryhmässä).

Ennalta sovitun välianalyysin ajankohtana ensisijainen päätemuuttuja, aika taudin etenemiseen, oli saavutettu ja melfalaani–prednisoni-hoitoryhmän potilaille tarjottiin bortetsomibia yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa. Keskimääräinen seurantajakson pituus oli 16,3 kuukautta. Lopullinen elossaoloajan päivitys tehtiin 60,1 kuukautta (mediaani) kestäneen seurannan yhteydessä. Bortetsomibi–melfalaani–prednisoni-hoitoryhmän todettiin hyötynneen hoidosta elossaoloajan kannalta tilastollisesti merkitsevästi paremmin (riskisuhde = 0,695, p = 0,00043) huolimatta tämän jälkeen annetusta hoidosta, myös bortetsomibipohjaisesta hoidosta. Bortetsomibi–melfalaani–prednisoni-hoitoryhmän elossaoloajan mediaani oli 56,4 kuukautta verrattuna melfalaani–prednisoni-hoitoryhmän 43,1 kuukauteen. Tehokkuustulokset on esitetty taulukossa 11:

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

<b>Tehokkuuspäätemuuttuja</b>	<b>B + M + P n = 344</b>	<b>M + P n = 338</b>
<b>Aika taudin etenemiseen</b>		
Potilaat n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediaani <sup>a</sup> (95 % luottamusväli)	20,7 kk (17,6, 24,7)	15,0 kk (14,1, 17,9)
Riskisuhde (hazard ratio) <sup>b</sup> (95 % luottamusväli)	0,54 (0,42, 0,70)	
p-arvo <sup>c</sup>	0,000002	
<b>Aika ilman merkkejä taudin etenemisestä</b>		
Potilaat n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediaani <sup>a</sup> (95 % luottamusväli)	18,3 kk (16,6, 21,7)	14,0 kk (11,1, 15,0)

<b>Tehokkuuspäätemuuttuja</b>	<b>B + M + P n = 344</b>	<b>M + P n = 338</b>
Riskisuhde (hazard ratio) <sup>b</sup> (95 % luottamusväli)	0,61 (0,49, 0,76)	
p-arvo <sup>c</sup>	0,00001	
<b>Kokonaiselossaoloaika*</b> Potilaat (kuolemat) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediaani <sup>a</sup> (95 % luottamusväli)	56,4 kk (52,8, 60,9)	43,1 kk (35,3, 48,3)
Riskisuhde (hazard ratio) <sup>b</sup> (95 % luottamusväli)	0,695 (0,567, 0,852)	
p-arvo <sup>c</sup>	0,00043	
<b>Vasteluku</b> potilaspopulaatio <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-arvo <sup>d</sup>	< 10 <sup>-10</sup>	
<b>Seerumin M-proteiinimäärän vähentyminen</b> potilaspopulaatio <sup>g</sup> n = 667	n = 336	n = 331
≥ 90 % n (%)	151 (45)	34 (10)
<b>Aika ensimmäiseen vasteeseen CR + PR</b>		
Mediaani	1,4 kk	4,2 kk
<b>Vasteen keston mediaani<sup>a</sup></b>		
CR <sup>f</sup>	24,0 kk	12,8 kk
CR + PR <sup>f</sup>	19,9 kk	13,1 kk
<b>Aika seuraavaan hoitoon</b> Potilaat n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediaani <sup>a</sup> (95 % luottamusväli)	27,0 kk (24,7, 31,1)	19,2 kk (17,0, 21,0)
Riskisuhde (hazard ratio) <sup>b</sup> (95 % luottamusväli)	0,557 (0,462, 0,671)	
p-arvo <sup>c</sup>	< 0,000001	

<sup>a</sup> Kaplan-Meier-arvio.

<sup>b</sup> Riskisuhteen arvio perustuu Coxin suhteellisen riskin malliin, jota on vakioitu stratifikaatiotekijöillä: β<sub>2</sub>-mikroglobuliini, albumiini ja alue. Alle 1 suuruinen riskisuhde ilmaisee VMP-hoidon paremmuutta.

<sup>c</sup> Nimellinen p-arvo perustuu ositettuun log rank -testiin, jota on vakioitu stratifikaatiotekijöillä: β<sub>2</sub>-mikroglobuliini, albumiini ja alue.

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

<sup>e</sup> Vasteen saavuttanut populaatio sisältää potilaat, joilla oli mitattavissa oleva tauti lähtötilanteessa.

<sup>f</sup> CR = täydellinen vaste, PR = osittainen vaste. EBMT-kriteerit.

<sup>g</sup> Kaikki satunnaistetut potilaat, joilla oli sekretoinen tauti.

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

kk: kuukautta.

CI = luottamusväli

*Kantasolusiirtoon soveltuvat potilaat*

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

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

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

Taulukko 12: Tutkimuksen IFM-2005-01 tehotulokset

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

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

\* Ensisijainen päätetapahtuma

<sup>a</sup> Vastelukujen OR ositetujen taulukoiden yhteisen ristitulosuhteen Mantel–Haenszelin estimaatin perusteella; p-arvot Cochran–Mantel–Haenszelin testin perusteella.

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

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

Tutkimuksessa MMY-3010 induktiohoitoa bortetsomibilla yhdistelmänä talidomidin ja deksametasonin kanssa [BTDx, n = 130] verrattiin talidomidin ja deksametasonin yhdistelmään [TDx, n = 127]. BTDx-ryhmän potilaat saivat kuusi 4 viikon hoitosykliä, joista jokainen sisälsi bortetsomibia (1,3 mg/m<sup>2</sup> kahdesti viikossa päivinä 1, 4, 8 ja 11, jota seurasi 17 päivän taukojakso päivästä 12 päivään 28), deksametasonia (40 mg suun kautta päivinä 1–4 ja päivinä 8–11) sekä talidomidia (50 mg

suun kautta päivinä 1–14, minkä jälkeen annos suurennettiin 100 mg:aan päiviksi 15–28 ja sen jälkeen 200 mg:aan päivässä).

Yhden autologisen kantasolusiirron sai 105 (81 %) BTDX-ryhmän potilaista ja 78 (61 %) TDx-ryhmän potilaista. Potilaiden demografiset ominaisuudet ja sairauden ominaisuudet tutkimuksen alkaessa olivat samankaltaiset kummassakin hoitoryhmässä. Potilaiden iän mediaani oli BTDX-ryhmässä 57 vuotta ja TDx-ryhmässä 56 vuotta, valkoihoisia oli 99 % BTDX-ryhmän potilaista ja 98 % TDx-ryhmän potilaista, ja miehiä oli 58 % BTDX-ryhmän potilaista ja 54 % TDx-ryhmän potilaista. 12 % potilaista BTDX-ryhmässä ja 16 % potilaista TDx-ryhmässä oli luokiteltu sytogeneettisesti suuren riskin luokkaan. Hoidon keston mediaani oli 24,0 viikkoa ja annettujen hoitosykliden lukumäärän mediaani oli 6,0; luvut olivat vastaavat kaikissa hoitoryhmissä.

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

Taulukko 13: Tutkimuksen MMY-3010 tehotulokset

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

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

\* Ensisijainen päätetapahtuma

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

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

### Kliininen teho uusiutuneessa tai hoitoon vastaamattomassa multipplissa myeloomassa

Bortetsomibin (injektiona laskimoon) tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa tutkimuksessa suositusannostuksella 1,3 mg/m<sup>2</sup>: vaiheen III satunnaistettu, deksametasoniin (Dex) nähden vertaava, vertailututkimus (APEX), johon osallistui 669 relapsoivaa tai hoitoresistenttiä multipplia myeloomaa sairastavaa potilasta, jotka olivat aiemmin saaneet 1–3 hoitoa, sekä vaiheen II yhden haaran tutkimus, johon osallistui 202 relapsoivaa ja hoitoresistenttiä multipplia myeloomaa sairastavaa potilasta, jotka olivat aiemmin saaneet vähintään kahta hoitoa ja joilla sairaus oli edennyt viimeisen hoidon aikana.

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

ja vasteen saaneiden määrä oli merkitsevästi suurempi bortetsomibi-tutkimushaarassa sekä niillä potilailla, joiden tauti oli hoitoresistentti edelliselle hoidolle, että niillä potilailla, joiden tauti ei ollut hoitoresistentti.

Tutkimukseen mukaan otetuista 669 potilaasta 245 (37 %) oli 65-vuotiaita tai vanhempia. Vastemuuttajat sekä aika taudin etenemiseen olivat bortetsomibin osalta merkitsevästi paremmat iästä riippumatta. Lähtötilanteen  $\beta_2$ -mikroglobuliiniarvoista riippumatta kaikki tehon parametrit (aika taudin etenemiseen ja kokonaiselossaolo sekä vasteen saaneiden määrä) paranivat merkitsevästi bortetsomibi-tutkimushaarassa.

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

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

	Vaihe III		Vaihe III		Vaihe III		Vaihe II
	Kaikki potilaat		1 aiempi hoito		> 1 aiempaa hoitoa		≥ 2 aiempaa hoitoa
Aikariippuvaiset tapahtumat	B n = 333 <sup>a</sup>	Dex n = 336 <sup>a</sup>	B n = 132 <sup>a</sup>	Dex n = 119 <sup>a</sup>	B n = 200 <sup>a</sup>	Dex n = 217 <sup>a</sup>	B n = 202 <sup>a</sup>
Aika taudin etenemiseen, päivää [95 % CI]	189 <sup>b</sup> [148, 211]	106 <sup>b</sup> [86, 128]	212 <sup>d</sup> [188, 267]	169 <sup>d</sup> [105, 191]	148 <sup>b</sup> [129, 192]	87 <sup>b</sup> [84, 107]	210 [154, 281]
Elossaolo vuoden kuluttua, % [95 % CI]	80 <sup>d</sup> [74,85]	66 <sup>d</sup> [59,72]	89 <sup>d</sup> [82,95]	72 <sup>d</sup> [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Paras vaste (%)	B n = 315 <sup>c</sup>	Dex n = 312 <sup>c</sup>	B n = 128	Dex n = 110	B n = 187	Dex n = 202	B 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 + PR + MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Keston mediaani Päivää (kuukautta)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Aika vasteeseen CR + PR (päivää)	43	43	44	46	41	27	38*

<sup>a</sup> Intent to Treat (ITT) -populaatio

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

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

<sup>d</sup> Ositustekijöillä vakioitun Cochran–Mantel–Haenszelin khi-neliö-testin p-arvo, analyysi hoidoittain ei huomioi hoitohistorian ositusta

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

NA = ei soveltu, NE = ei arvioitu

CI = luottamusväli

B = bortetsomibi, Dex = deksametasoni

CR = täydellinen vaste, nCR = lähes täydellinen vaste

PR = osittainen vaste, MR = minimaalinen vaste

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

*Ihon alle annetun bortetsomibihoiton kliininen teho uusiutunutta/hoitoon vastaamatonta multipplela myeloomaa sairastavilla potilailla*

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

Tässä tutkimuksessa saavutettiin sen ensisijainen tavoite, hoidon samanveroisuus (non-inferiority) hoitovasteen saaneiden (CR + PR) osalta 4 hoitosyklin jälkeen sekä ihon alle että laskimoon ainoana lääkkeenä annetun bortetsomibihoiton yhteydessä, kun hoitovasteen sai 42 % kummassakin ryhmässä. Lisäksi toissijaisten hoitovasteeseen liittyneiden ja tapahtumaan kuluneeseen aikaan liittyneiden tehon päätetapahtumien tulokset olivat yhdenmukaiset ihon alle ja laskimoon tapahtuneen annon yhteydessä (taulukko 15).

*Taulukko 15. Ihon alle ja laskimoon annetun bortetsomibihoiton tehon analyysien yhteenveto*

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

	<b>Bortetsomibi laskimoon</b>	<b>Bortetsomibi ihon alle</b>
<b>Potilaat, joiden vaste oli arvioitavissa</b>	<b>n = 73</b>	<b>n = 145</b>
<b>Elossaolo vuoden kuluttua (%)<sup>e</sup></b>	76,7	72,6
(95 % CI)	(64,1, 85,4)	(63,1, 80,0)

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

<sup>b</sup> Tutkimukseen otettiin mukaan 222 tutkimuspotilasta; 221 tutkimuspotilasta sai bortetsomibihoitoa.

<sup>c</sup> Riskisuhteen estimaatti perustuu stratifikaatiotekijöiden mukaisesti korjattuun Coxin malliin: ISS-levinneisyys ja aiempien hoitojen lukumäärä.

<sup>d</sup> Stratifikaatiotekijöiden mukaisesti korjattu log rank -testi: ISS-levinneisyys ja aiempien hoitojen lukumäärä.

<sup>e</sup> Seurannan kestoajan mediaani on 11,8 kuukautta.

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

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

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

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

### *Bortetsomibi yhdistelmähoitona deksametasonin kanssa*

Bortetsomibia ja bortetsomibia yhdistelmänä deksametasonin kanssa ei ole vertailtu suoraan etenevää multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden hoidossa, joten kaltaistetuista pareista tehtiin tilastollinen analyysi, jossa bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmällä hoidetusta satunnaistamattomasta ryhmästä saatuja tuloksia (vaiheen II avoin tutkimus MMY-2045) verrattiin tuloksiin, jotka saatiin muissa vaiheen III satunnaistetuissa tutkimuksissa (M34101-039 [APEX] ja DOXIL MMY-3001) bortetsomibi-monoterapiaa samaan käyttöaiheeseen saaneista ryhmistä.

Kaltaistettujen parien analyysi on tilastollinen menetelmä, jossa hoitoryhmän potilaat (esim. bortetsomibi yhdistelmänä deksametasonin kanssa) ja vertailuryhmän potilaat (esim. bortetsomibi) on kaltaistettu sekoittavien tekijöiden suhteen muodostamalla tutkittavista yksilölliset parit. Tämä minimoi havaittujen sekoittavien tekijöiden vaikutukset, kun hoidon vaikutuksia arvioidaan satunnaistamattoman tiedon perusteella.

Satakaksikymmentäseitsemän kaltaistettua potilasparia tunnistettiin. Analyysi osoitti, että kokonaisvasteluku (täydellinen vaste + osittainen vaste) (ristitulosuhde 3,769; 95 %:n luottamusväli 2,045–6,947;  $p < 0,001$ ), aika ilman taudin etenemistä (progression-free survival, PFS) (riskisuhde 0,511; 95 %:n luottamusväli 0,309–0,845;  $p = 0,008$ ), aika taudin etenemiseen (TTP) (riskisuhde 0,385; 95 %:n luottamusväli 0,212–0,698;  $p = 0,001$ ) olivat bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoitossa paremmat kuin bortetsomibi-monoterapiassa.

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

Vaiheen II yhden hoitoryhmän avoin tutkimus MMY-2036 (RETRIEVE) tehtiin bortetsomibi-uusintahoidon turvallisuuden ja tehon tutkimiseksi. Satakolmekymmentä ( $\geq 18$ -vuotiasta) multippelellä myeloomaa sairastavaa potilasta, jotka olivat aiemmin saaneet vähintään osittaisen vasteen bortetsomibivalmistetta sisältäneeseen hoitoon, saivat hoitoa uudelleen taudin edetessä.

Bortetsomibihoito aloitettiin vähintään 6 kuukautta aiemman hoidon jälkeen potilaan viimeksi sietämällä annoksella,  $1,3 \text{ mg/m}^2$  ( $n = 93$ ) tai  $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$  ( $n = 37$ ), jota annettiin kolmen viikon välein päivinä 1, 4, 8 ja 11 enintään 8 hoitosyklin ajan joko ainoana lääkevalmisteena tai yhdistelmänä deksametasonin kanssa tavanomaisen hoitotavan mukaan. Deksametasonin ja bortetsomibin yhdistelmää annettiin 83 potilaalle hoitosykliä 1, ja lisäksi 11 potilasta sai deksametasonia bortetsomibi-uusintahoitosyklien aikana.

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

#### Kliininen teho aiemmin hoitamattomassa manttelisolulymfoomassa

Tutkimus LYM-3002 oli vaiheen III, satunnaistettu, avoin tutkimus, jossa bortetsomibivalmisteen, rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin yhdistelmän (BR-CAP;  $n = 243$ ) tehoa ja turvallisuutta verrattiin rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin, vinkristiinin ja prednisonin yhdistelmän (R-CHOP;  $n = 244$ ) tehoon ja turvallisuuteen aiemmin hoitamattomassa manttelisolulymfoomassa (levinneisyysaste II, III tai IV) sairastavilla aikuispotilailla.

BR-CAP-hoitoryhmän potilaat saivat bortetsomibihoitoa ( $1,3 \text{ mg/m}^2$  päivinä 1, 4, 8, 11, hoitotauko päivinä 12–21), rituksimabia  $375 \text{ mg/m}^2$  laskimoon päivänä 1; syklofosfamidia  $750 \text{ mg/m}^2$  laskimoon päivänä 1; doksorubisiinia  $50 \text{ mg/m}^2$  laskimoon päivänä 1 ja prednisonia  $100 \text{ mg/m}^2$  suun kautta 21 päivän pituisen bortetsomibi-hoitosyklin päivästä 1 päivään 5. Jos potilaalla todettiin vaste vasta hoitosykliä 6, annettiin vielä kaksi hoitosykliä.

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

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

Taulukko 16: Tutkimuksen LYM-3002 tehon tulokset

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



n: vasteen suhteen arvioitavissa olleita potilaita	229	228	
Täydellisen vasteen saaneita yhteensä (CR + CRu) <sup>f</sup> n(%)	122 (53,3 %)	95 (41,7 %)	Ristitulosuhde <sup>e</sup> (95 %:n luottamusväli) = 1,688 (1,148; 2,481) p-arvo <sup>g</sup> = 0,007
Radiologinen kokonaisvaste (CR + CRu + PR) <sup>h</sup> n(%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	Ristitulosuhde <sup>e</sup> (95 %:n luottamusväli) = 1,428 (0,749; 2,722) p-arvo <sup>g</sup> = 0,275

<sup>a</sup> Perustuu riippumattoman arviointikomitean (Independent Review Committee, IRC) arvioon (vain radiologiset tiedot).

<sup>b</sup> Riskisuhteen estimaatti perustuu IPI-riskin ja taudin levinneisyysasteen mukaan ositettuun Coxin malliin. Riskisuhde < 1 osoittaa edun BR-CAP-hoidon suhteen.

<sup>c</sup> Perustuu Kaplan-Meier-menetelmän estimaatteihin.

<sup>d</sup> Perustuu IPI-riskin ja taudin levinneisyysasteen mukaan ositettuun log rank -testiin.

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

<sup>f</sup> Sisältää kaikki täydelliset vasteet (CR + CRu) riippumattoman arviointikomitean, luuydinnäytteen ja laktaattidehydrogenaasin perusteella.

<sup>g</sup> Cochran-Mantel-Haenszelin khiin neliö -testin p-arvo, missä ositustekijät ovat IPI-riski ja taudin levinneisyysaste.

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

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

Aika ilman merkkejä taudin etenemisestä (mediaani) oli tutkijan arvion mukaan BR-CAP-ryhmässä 30,7 kuukautta ja R-CHOP-ryhmässä 16,1 kuukautta (riskisuhde [HR] = 0,51; p < 0,001). Ajassa taudin etenemiseen (mediaani 30,5 versus 16,1 kuukautta), ajassa lymfooman seuraavaan hoitoon (mediaani 44,5 versus 24,8 kuukautta) ja hoitotauon kestoajassa (mediaani 40,6 versus 20,5 kuukautta) havaittiin BR-CAP-hoitoryhmässä R-CHOP-ryhmään verrattuna tilastollisesti merkitsevä hyöty (p < 0,001). Täydellisen vasteen kestoajan mediaani oli BR-CAP-ryhmässä 42,1 kuukautta verrattuna 18 kuukauteen R-CHOP-ryhmässä. Kokonaisvasteen kestoajaksi oli BR-CAP-ryhmässä 21,4 kuukautta pidempi (mediaani 36,5 kuukautta versus 15,1 kuukauteen R-CHOP-ryhmässä). Kokonaisuolosuhteiden lopputulokset tehtiin, kun seurannan keston mediaani oli 82 kuukautta. Kokonaisuolosuhteiden mediaani oli BR-CAP-ryhmässä 90,7 kuukautta verrattuna R-CHOP-ryhmän 55,7 kuukauteen (riskisuhde [HR] = 0,66; p = 0,001). Näiden kahden hoitoryhmän välillä havaitun kokonaisuolosuhteiden lopullisen eron mediaani oli 35 kuukautta.

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

Avoimessa, satunnaistamattomassa, vaiheen I/II tutkimuksessa selvitettiin bortetsomibihoidon tehoa ja turvallisuutta AL (light-chain) -amyloidoosiin hoitoa aiemmin saaneilla potilailla. Tutkimuksessa ei havaittu uusia turvallisuuteen liittyviä seikkoja eikä bortetsomibi etenkään pahentanut kohde-elinvaurioita (sydämessä, munuaisissa ja maksassa). Eksploratiivisessa tehon analyysissä vasteluvuksi raportoitiin 67,3 % (mukaan lukien täydellinen vaste 28,6 %:lla) hematologisen vasteen (M-proteiini) perusteella 49:llä arvioitavissa olleella potilaalla, jotka saivat hoitona suurimman sallitun annoksen 1,6 mg/m<sup>2</sup> kerran viikossa ja 1,3 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa viikossa. Vuoden kuluttua yhdistetty elossaoloprosentti oli näiden annoskohorttien osalta 88,1 %.

#### Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset bortetsomibin käytöstä multippelin myelooman ja manttelisolulyymfooman hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Lasten ja nuorten syöpää tutkiva järjestö Children's Oncology Group teki vaiheen II, yhdessä hoitoryhmässä hoidon aktiivisuutta, turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa selvittäneen tutkimuksen,

jossa arvioitiin bortetsomibin lisäämistä imukudossyöpiä sairastaville pediatriksille ja nuorille aikuisille potilaille uudelleen induktiohoitona annettuun useasta lääkeaineesta koostuvaan solunsalpaajahoitoon. Potilaiden sairastama imukudossyöpä oli varhaisten B-solujen akuutti lymfoblastileukemia [pre-B-ALL], T-soluinen akuutti lymfoblastileukemia [T-ALL] tai T-soluinen lymfoblastilymfooma [LL]. Tehokkaana uusittuna induktiohoitona annettu useasta lääkeaineesta koostuva solunsalpaajahoito annettiin kolmena hoitoblokkina. Bortetsomibia annettiin vain ensimmäisessä ja toisessa hoitoblokkissa, jotta vältettiin mahdollinen päällekkäinen toksisuus kolmannessa hoitoblokkissa samanaikaisesti annettujen lääkkeiden kanssa.

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

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Kun 11 multippelia myeloomaa sairastavalle potilaalle, joiden kreatiniinipuhdistuma oli yli 50 ml/min, annettiin 1,0 mg/m<sup>2</sup> ja 1,3 mg/m<sup>2</sup> bortetsomibia boluksena laskimoon, bortetsomibin huippupitoisuus plasmassa ensimmäisen annoksen jälkeen oli keskimäärin 57 ng/ml annoksen 1,0 mg/m<sup>2</sup> yhteydessä ja 112 ng/ml annoksen 1,3 mg/m<sup>2</sup> yhteydessä. Seuraavien annosten jälkeen havaitut plasman huippupitoisuudet olivat keskimäärin 67–106 ng/ml annoksen 1,0 mg/m<sup>2</sup> jälkeen ja 89–120 ng/ml annoksen 1,3 mg/m<sup>2</sup> jälkeen.

Kun multippelia myeloomaa sairastaville potilaille annettiin annos 1,3 mg/m<sup>2</sup> boluksena laskimoon tai injektiona ihon alle ( $n = 14$  valmisteen laskimoon saaneessa ryhmässä,  $n = 17$  valmisteen ihon alle saaneessa ryhmässä), systeeminen kokonaisaltistus oli toistuvien annosten jälkeen ( $AUC_{last}$ ) samanlainen ihon alle ja laskimoon tapahtuneen annon jälkeen.  $C_{max}$  oli ihon alle tapahtuneen annon jälkeen pienempi (20,4 ng/ml) kuin laskimoon tapahtuneen annon jälkeen (223 ng/ml).  $AUC_{last}$ -arvon geometrisen keskiarvon suhde oli 0,99 ja 90 %:n luottamusvälit olivat 80,18–122,80 %.

### Jakautuminen

Bortetsomibin keskimääräinen jakautumistilavuus ( $V_d$ ) oli multippelia myeloomaa sairastavilla 1 659–3 294 litraa kerta-annosten tai toistettujen laskimoon annettujen annosten 1,0 mg/m<sup>2</sup> ja 1,3 mg/m<sup>2</sup> jälkeen. Tämä viittaa siihen, että bortetsomibi jakautuu laajasti ääreiskudoksiin.

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

### Biotransformaatio

Ihmisen maksan mikrosomeilla ja ihmisen ekspresso-cDNA sytokromi P450 -isoentsyymeillä tehdyt tutkimukset *in vitro* osoittavat, että bortetsomibi metaboloituu pääasiassa hapettumalla sytokromi P450-entsyymien 3A4, 2C19 ja 1A2 kautta. Pääasiallinen metaboliareitti on deboronaatio kahden deboronoidun metaboliitin muodostamiseksi, jotka hydroksyloituvat sen jälkeen useiksi metaboliiteiksi. Deboronoidut bortetsomibimetaboliitit ovat 26S-proteasomin estäjinä inaktiivisia.

### Eliminaatio

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

### Erytisryhmät

#### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta bortetsomibin farmakokinetikkaan arvioitiin vaiheen I tutkimuksessa bortetsomibiannoksilla 0,5–1,3 mg/m<sup>2</sup> toteutetun ensimmäisen hoitosyklin ajan. Tutkimuksessa oli mukana 61 potilasta, joilla oli pääasiassa kiinteitä kasvaimia ja eriasteista maksan vajaatoimintaa.

Kun verrattiin potilaita, joiden maksan toiminta oli normaali ja joilla oli lievä maksan vajaatoiminta, lievä maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut bortetsomibin annosnormalisoituun AUC-arvoon. Annosnormalisoidut keskimääräiset AUC-arvot suurenivat kuitenkin noin 60 %, jos potilaalla oli keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta, ja näitä potilasryhmiä on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.2, taulukko 6).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla toteutettiin farmakokineettinen tutkimus. Potilaat jaettiin ryhmiin kreatiniinipuhdistuman (CrCL) mukaan seuraavasti: normaali munuaisten toimintakyky (CrCL  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 12), lievä munuaisten vajaatoiminta (CrCL 40–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 10), kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (CrCL 20–39 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 9) ja vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCL < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 3). Tutkimukseen otettiin mukaan myös ryhmä dialyysipotilaita (n = 8), joille lääke annettiin dialyysihoidon jälkeen. Potilaat saivat bortetsomibia 0,7–1,3 mg/m<sup>2</sup> kahdesti viikossa laskimoon. Bortetsomibialtistus (annosnormalisoitu AUC ja C<sub>max</sub>) oli verrannollinen kaikissa ryhmissä (ks. kohta 4.2).

#### *Ikä*

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Bortetsomibilla oli klastogeeninen vaikutus (rakenteelliset kromosomimuutokset) *in vitro* -kromosomipoikkeavuustestissä, jossa käytettiin kiinanhamsterin munasarjasoluja (CHO), jopa niin pieninä pitoisuuksina kuin 3,125 µg/ml (pienin tutkittu pitoisuus). Bortetsomibi ei ollut

genotoksinen, kun sitä tutkittiin *in vitro* -mutageenisuustestissä (Amesin testi) ja hiiressä *in vivo* (mikrotumatesti).

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

Monta hoitosykliä käsittäneissä yleistä toksisuutta koskevissa tutkimuksissa rotilla ja apinoilla pääasiallisia kohde-elimä olivat: ruoansulatuskanava, minkä seurauksena ilmeni oksentelua ja/tai ripulia; verta muodostavat kudokset ja imukudokset, seurauksena perifeerisiä sytopenioita, lymfakudoksen surkastumista ja verta muodostavan luuytimen solujen niukkuutta; hermosto, jossa perifeeristä neuropatiaa (havaittu apinoilla, hiirillä ja koirilla) kohdistuen sensoristen hermosolujen aksoneihin; sekä munuaiset, joissa vähäisiä muutoksia. Kaikissa näissä kohde-elimissä havaittiin osittainen tai täydellinen toipuminen hoidon lopettamisen jälkeen. Eläintutkimusten perusteella bortetsomibi näyttää läpäisevän veri-aivoesteen vain vähäisessä määrin, jos lainkaan, mutta tämän merkitystä ihmisen kannalta ei tiedetä.

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli (E421)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### **6.3 Kestoaika**

#### Avaamaton injektiopullo

2 vuotta

#### Käyttökuntoon saatettu liuos

Käyttökuntoon saatetun liuoksen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu pitoisuuksissa 1 mg/ml 96 tuntia +25 °C:n lämpötilassa ja 8 päivää +2–+8 °C:n lämpötilassa, kun liuos säilytetään alkuperäisessä injektiopullossa ja/tai injektioruiskussa.

Mikrobiologisista syistä käyttökuntoon saatettu liuos tulee käyttää välittömästi valmiiksi saattamisen jälkeen. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen valmisteen antoa ovat käyttäjän vastuulla. Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kokonaissäilytysaika ei saa ennen antoa ylittää 96:tä tuntia (jos säilytyslämpötila on +25 °C) ja 8:aa päivää (jos säilytyslämpötila on +2–+8 °C).

## 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpinäkyvästä tyypin I lasista valmistettu 5 ml:n injektiopullo, jossa on harmaa klorobutyylimuuttoluola ja vihreä alumiininen repäisyseinä ja joka sisältää 1 mg bortetsomibia.

Injektiopullo on kutistekalvossa (ilman alustapakkausta) tai kannellisessa alustapakkauksessa. Yksi pakkaus sisältää 1 kertakäyttöisen injektiopullon.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

### Yleiset varotoimet

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

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

Bortetsomibivalmisteen tahaton anto intratekaalisesti on johtanut kuolemaan. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon, kun taas Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ja 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten on tarkoitettu annettavaksi laskimoon tai ihon alle. Bortetsomibivalmistetta ei saa antaa intratekaalisesti.

### Ohjeet valmisteen käyttökuntoon saattamiseksi

Terveystieteiden ammattilaisen on saatettava bortetsomibi käyttökuntoon.

Käyttökuntoon saattaminen tapahtuu liuottamalla yhden 5 ml:n Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten -injektiopullon sisältö 1 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneestettä, joka lisätään varovasti sopivan kokoisen ruiskun avulla injektiopullon tulppaa poistamatta. Kylmäkuivattu jauhe liukenee alle 2 minuutissa. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi ml liuosta sisältää 1 mg bortetsomibia. Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkas ja väritön ja sen pH on 4–7.

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

### Hävittäminen

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

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/19/1397/002

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.11.2019

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten  
Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää bortetsomibin mannitoliboronihappoesteriä vastaten 2,5 mg bortetsomibia.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

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

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai melkein valkoinen kylmäkuivattu jauhe tai kakku.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

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

Bortetsomibi yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa on tarkoitettu aikuispotilaille, jotka sairastavat aiemmin hoitamatonla multipplelial myeloomaa ja joille suuriannoksinen solunsalpaajahoito tuettuna hematopoeettisella kantasolusiirrolla ei sovellu.

Bortetsomibi yhdessä deksametasonin tai deksametasonin ja talidomidin kanssa on tarkoitettu induktiohoitoon aikuispotilaille, jotka sairastavat aiemmin hoitamatonla multipplelial myeloomaa ja joille suuriannoksinen solunsalpaajahoito tuettuna hematopoeettisella kantasolusiirrolla soveltuu.

Bortetsomibi yhdessä rituksimabin, syklofosamidin, doksorubisiinin ja prednisonin kanssa on tarkoitettu aikuispotilaille, jotka sairastavat aiemmin hoitamatonla manttelisolulymfoomaa ja joille hematopoeettinen kantasolusiirto ei sovellu.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

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

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

### Monoterapia

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ja 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, annetaan injektiona laskimoon tai ihon alle suositeltuna annoksena 1,3 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alaa kohden kahdesti viikossa kahden viikon ajan 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 4, 8 ja 11. Tämä yhteensä 3 viikon jakso on yksi hoitosykli. Potilaille suositellaan antamaan kaksi bortetsomibi-hoitosykliä täydellisen hoitovasteen varmistumisen jälkeen. Hoitoon vastaaville potilaille, jotka eivät saavuta täydellistä remissiota, suositellaan yhteensä 8 bortetsomibi-hoitosykliä. Peräkkäisten bortetsomibiannosten välillä tulee pitää vähintään 72 tunnin tauko.

### Annoksen muuttaminen hoidon aikana ja monoterapiaa uudelleenaloitettaessa

Bortetsomibihoito tulee keskeyttää, jos ilmenee mikä tahansa 3. asteen ei-hematologinen tai 4. asteen hematologinen hättävähaittavaikutus lukuun ottamatta alla mainittua neuropatiaa (ks. myös kohta 4.4). Hättävähaittavaikutusoireiden hävittyä voidaan bortetsomibihoito aloittaa uudelleen 25 % pienemmällä annoksella (1,3 mg/m<sup>2</sup> pienennetty tasolle 1,0 mg/m<sup>2</sup>; 1,0 mg/m<sup>2</sup> pienennetty tasolle 0,7 mg/m<sup>2</sup>). Jos hättävähaittavaikutus ei häviä tai toistuu pienintä annosta käytettäessä, tulee bortetsomibihoiton keskeyttämistä harkita, ellei hoidosta saatava hyöty ole selkeästi vaaroja suurempi.

### Neuropaattinen kipu ja/tai perifeerinen neuropatia

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

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

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

\* Perustuu annostuksen muutoksiin vaiheen II ja III multippelin myelooman tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeiseen käyttökokemukseen.

Asteikko perustuu NCI:n yleisiin toksisuus-kriteereihin (NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0).

\*\* IADL-toiminnot: viittaavat päivittäisiin toimintoihin, kuten ruoanlaittoon, ruoka- tai vaateostokseen, puhelimen käyttöön, rahan käsittelyyn jne. (instrumental activities of daily life)

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

### Yhdistelmähoito yhdistettynä doksorubisiiniin pegyloidussa liposomaalisessa muodossa

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



infuusiona laskimoon. Tätä yhdistelmähoitoa voidaan antaa enintään 8 hoitosykliä, jos potilaan tauti ei etene ja hän sietää hoidon. Jos potilas saa täydellisen vasteen, hoitoa voidaan jatkaa vielä vähintään 2 hoitosykliä sen jälkeen, kun ensimmäinen osoitus täydellisestä vasteesta on saatu, vaikka tämä edellyttäisi useamman kuin 8 hoitosyklin antamista. Jos potilaan paraproteiinipitoisuudet pienenevät edelleen 8 hoitosyklin jälkeen, hoitoa voidaan myös tällöin jatkaa niin pitkään kuin potilas sietää hoidon ja vaste säilyy.

Ks. lisätietoja doksorubisiinia pegyloidussa liposomaalisessa muodossa koskevasta valmisteyhteenvedosta.

#### *Yhdistelmähoito deksametasonin kanssa*

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg tai 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, annetaan injektiona laskimoon tai ihon alle suositeltuna annoksena 1,3 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alaa kohden kahdesti viikossa kahden viikon ajan 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 4, 8 ja 11. Tämä yhteensä 3 viikon jakso on yksi hoitosykli. Peräkkäisten bortetsomibiannosten välin on oltava vähintään 72 tuntia. Deksametasonia annetaan 20 mg suun kautta bortetsomibi-hoitosyklin päivinä 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ja 12. Jos potilas saa vasteen tai tauti on vakaa tällä yhdistelmähoidolla annettujen 4 hoitosyklin jälkeen, hoitoa voidaan jatkaa samalla yhdistelmällä vielä enintään 4 hoitosyklin ajan.

Ks. lisätietoja deksametasonin valmisteyhteenvedosta.

#### *Annosmuutokset etenevää multippleliä myeloomaa sairastavien potilaiden yhdistelmähoidossa*

Yhdistelmähoidossa tehtävissä bortetsomibin annosmuutoksissa noudatetaan edellä annettuja ohjeita monoterapian annosmuutoksista.

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

##### *Hoito melfalaanin ja prednisonin yhdistelmällä*

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

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

Tätä yhdistelmähoitoa annetaan yhdeksän hoitosykliä.

Taulukko 2: *Bortetsomibin annostussuositukset yhdistelmähoidossa melfalaanin ja prednisonin kanssa*

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

B = bortetsomibi; M = melfalaani, P = prednisoni

#### *Melfalaanilla ja prednisonilla toteutettavan yhdistelmähoidon annoksen muuttaminen hoidon aikana ja hoidon uudelleenaloitaminen*

Ennen uuden hoitosyklin aloitusta:

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

Taulukko 3: Annostuksen muuttaminen seuraavien bortetsomibi-hoitosyklien aikana yhdistelmähoidossa melfalaanin ja prednisonin kanssa

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

Lisätietoa melfalaanista ja prednisonista löytyy niiden valmisteyhteenvedosta.

Annostus aiemmin hoitamattomaa multippleliä myeloomaa sairastaville potilaille, joille hematopoeettinen kantasolusiirto soveltuu (induktiohoito)

*Yhdistelmähoito deksametasonin kanssa*

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg tai 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, annetaan injektiona laskimoon tai ihon alle suositusannoksena 1,3 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alan perusteella kahdesti viikossa kahden viikon ajan 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 4, 8 ja 11. Tämä kolmen viikon pituinen jakso on yksi hoitosykli. Peräkkäisten bortetsomibiannosten välillä on pidettävä vähintään 72 tunnin tauko.

Deksametasonia annetaan 40 mg suun kautta bortetsomibi-hoitosyklin päivinä 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 ja 11.

Tätä yhdistelmähoitoa annetaan neljä hoitosykliä.

*Yhdistelmähoito deksametasonin ja talidomidin kanssa*

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg tai 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, annetaan injektiona laskimoon tai ihon alle suositusannoksena 1,3 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alan perusteella kahdesti viikossa kahden viikon ajan 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 4, 8 ja 11. Tämä neljän viikon pituinen jakso on yksi hoitosykli. Peräkkäisten bortetsomibiannosten välillä on pidettävä vähintään 72 tunnin tauko.

Deksametasonia annetaan 40 mg suun kautta bortetsomibi-hoitosyklin päivinä 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 ja 11.

Talidomidia annetaan 50 mg vuorokaudessa suun kautta päivinä 1–14, ja jos potilas tänä aikana sietää hoidon, annos suurennetaan 100 mg:aan päivinä 15–28, ja annos voidaan tämän jälkeen suurentaa edelleen hoitosyklistä 2 lähtien 200 mg:aan vuorokaudessa (ks. taulukko 4). Tätä yhdistelmähoitoa annetaan neljä hoitosykliä. Jos potilas saa vähintään osittaisen vasteen, hoitoa suositellaan antamaan vielä 2 hoitosykliä.

*Taulukko 4: Annostus bortetsomibi-yhdistelmähoidossa potilaille, joilla on aiemmin hoitamaton multippeli myelooma ja joille hematopoeettinen kantasolusiirto soveltuu*

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

B = bortetsomibi; Dx = deksametasoni; T = talidomidi

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

<sup>b</sup> Jos potilas saa 4 hoitosyklin jälkeen vähintään osittaisen vasteen, enimmillään voidaan antaa 6 hoitosykliä.

#### *Annostuksen muuttaminen potilaille, joille kantasolusiirto soveltuu*

Bortetsomibiannostuksen muuttamisessa pitää noudattaa monoterapiaa koskevia ohjeita annosmuutoksista.

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

#### Annostus potilaille, joilla on aiemmin hoitamaton manttelisolulymfooma (MCL)

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

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg tai 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, annetaan injektiona laskimoon tai ihon alle suositusannoksena 1,3 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alan perusteella kahdesti viikossa kahden viikon ajan päivinä 1, 4, 8 ja 11. Tämän jälkeen pidetään 10 päivän hoitotauko päivinä 12–21. Tämä kolmen viikon pituinen jakso on yksi hoitosykli.

Bortetsomibihoitoa suositellaan antamaan kuusi hoitosykliä, mutta jos potilaalla todetaan vaste vasta hoitosyklissä 6, voidaan antaa vielä kaksi bortetsomibi-hoitosykliä. Peräkkäisten bortetsomibiannosten välillä on pidettävä vähintään 72 tunnin tauko.

Jokaisen kolmen viikon bortetsomibi-hoitosyklin päivänä 1 annetaan seuraavia lääkevalmisteita infuusioina laskimoon: rituksimabia annoksena 375 mg/m<sup>2</sup>, syklofosfamidia annoksena 750 mg/m<sup>2</sup> ja doksorubisiinia annoksena 50 mg/m<sup>2</sup>.

Prednisonia annetaan suun kautta annoksina 100 mg/m<sup>2</sup> kunkin bortetsomibi-hoitosyklin päivinä 1, 2, 3, 4 ja 5.

*Aiemmin hoitamaton manttelisolulyymfoomaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen hoidon aikana*

Ennen uuden hoitosyklin aloitusta:

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

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

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

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

*Taulukko 5: Aiemmin hoitamaton manttelisolulyymfoomaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen hoidon aikana*

<b>Hättäväsäikutus</b>	<b>Annostuksen muuttaminen tai siirtäminen</b>
<i>Hematologiset hättäväsäikutukset</i>	
- $\geq 3$ . asteen neutropenia, johon liittyy kuumetta, yli 7 päivää kestävä 4. asteen neutropenia, trombosyyttimäärä $< 10 \times 10^9/l$	Bortetsomibihoito pitää keskeyttää enintään 2 viikoksi, kunnes potilaan ANC on $\geq 0,75 \times 10^9/l$ ja trombosyyttimäärä on $\geq 25 \times 10^9/l$ . <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jos hättäväsäikutus ei häviä bortetsomibihoiton keskeyttämisen jälkeen edellä kuvatusti, bortetsomibihoito on lopetettava.</li> <li>- Jos hättäväsäikutus häviää eli potilaan ANC on <math>\geq 0,75 \times 10^9/l</math> ja trombosyyttimäärä on <math>\geq 25 \times 10^9/l</math>, bortetsomibihoito voidaan aloittaa uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella (1,3 mg/m<sup>2</sup> pienennetty tasolle 1 mg/m<sup>2</sup>; 1 mg/m<sup>2</sup> pienennetty tasolle 0,7 mg/m<sup>2</sup>).</li> </ul>
- Jos trombosyyttimäärä on $< 25 \times 10^9/l$ tai ANC $< 0,75 \times 10^9/l$ bortetsomibivalmisteen antopäivänä (muu kuin hoitosyklin päivä 1)	Bortetsomibihoito pitää keskeyttää.
<i>Bortetsomibihoitoon liittyviksi katsottujen ei-hematologisten hättäväsäikutusoireiden vaikeusaste <math>\geq 3</math></i>	Bortetsomibihoito pitää keskeyttää, kunnes hättäväsäikutusoireet ovat lieventyneet asteelle 2 tai lievemmäksi. Tämän jälkeen bortetsomibihoito voidaan aloittaa uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella (1,3 mg/m <sup>2</sup> pienennetty tasolle 1 mg/m <sup>2</sup> ; 1 mg/m <sup>2</sup> pienennetty tasolle 0,7 mg/m <sup>2</sup> ). Potilailla, joilla on bortetsomibihoitoon liittyvää neuropaattista kipua ja/tai perifeeristä neuropatiaa, bortetsomibihoito keskeytetään ja/tai annosta muutetaan taulukon 1 mukaisesti.

Lisäksi jos potilaalle ilmaantuu hättäväsäikutuksia käytettäessä bortetsomibivalmistetta yhdistelmänä muiden kemoterapeuttisten lääkevalmisteiden kanssa, näiden lääkevalmisteiden annoksen

pienentämistä tarkoituksenmukaisesti pitää harkita kyseisen valmisteen valmisteyhteenvedossa annettujen suositusten mukaisesti.

### Erityispotilasryhmät

#### *Iäkkäät potilaat*

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

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

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

*Taulukko 6: Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden bortetsomibihoiton aloitusannoksen muutossuositukset*

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

Lyhenteet: SGOT = seerumin transaminaasi,

ASAT = aspartaattiaminotransferaasi, ULN = viitevälin yläraja (upper limit of the normal range).

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma [CrCL]  $> 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ei vaikuta bortetsomibin farmakokinetiikkaan. Tämän vuoksi annosta ei tarvitse muuttaa näillä potilailla. Ei tiedetä, vaikuttaako vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCL  $< 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) bortetsomibin farmakokinetiikkaan potilailla, jotka eivät saa dialyysihoitoa. Koska dialyysi saattaa alentaa bortetsomibin pitoisuuksia, bortetsomibivalmiste annetaan dialyysihoidon jälkeen (ks. kohta 5.2).

#### *Pediatriiset potilaat*

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

#### Antotapa

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg injektiokuiva-ainetta, liuosta varten, on saatavana ainoastaan annettavaksi laskimoon.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg injektiokuiva-ainetta, liuosta varten, on saatavana annettavaksi laskimoon tai ihon alle.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg injektiokuiva-ainetta, liuosta varten, on saatavana annettavaksi laskimoon tai ihon alle.

Bortetsomibivalmistetta ei saa antaa minkään muun antoreitin kautta. Intratekaalinen anto on johtanut potilaan kuolemaan.

#### *Injektiona laskimoon*

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

#### *Injektiona ihon alle*

Käyttövalmiiksi saatettu bortetsomidi liuos annetaan (oikean tai vasemman) reiden tai vatsan (oikean tai vasemman puolen) ihon alle. Liuos injisoidaan ihon alle 45–90 asteen kulmassa. Peräkkäisten pistosten pistoskohtaa on vaihdeltava.

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

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, boorille tai kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle. Akuutti diffuusi keuhkoinfiltraatio tai perikardiaalinen sairaus.

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

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

#### Intratekaalinen anto

Bortetsomibivalmisteen tahaton anto intratekaalisesti on johtanut kuolemaan. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon, kun taas Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ja 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten on tarkoitettu annettavaksi laskimoon tai ihon alle. Bortetsomibivalmistetta ei saa antaa intratekaalisesti.

### Ruoansulatuskanavaan kohdistuvat haittavaikutukset

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

### Hematologiset haittavaikutukset

Bortetsomibihoitoon liittyy hyvin yleisesti hematologisia haittavaikutuksia (trombosytopenia, neutropenia ja anemia). Yksi yleisimmistä hematologisista haittavaikutuksista tutkimuksissa, joissa oli mukana relapsoitunutta multipplel myeloomaa sairastavia bortetsomibihoitoa saaneita potilaita sekä aiemmin hoitamattomia manttelisolulymfoomaa sairastavia bortetsomibihoitoa yhdistelmänä rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin kanssa (BR-CAP) saaneita potilaita, oli ohimenevä trombosytopenia. Trombosyyttimäärät olivat pienimmillään kunkin bortetsomibihoitosyklin päivänä 11 ja ne korjautuivat lähtötilanteeseen tyypillisesti seuraavaan hoitosykliin mennessä. Kumulatiivisesta trombosytopeniasta ei ollut näyttöä. Trombosyyttimäärän pienin arvo multipplel myelooman hoitoon annettua monoterapiaa koskeneissa tutkimuksissa oli keskimäärin noin 40 % lähtötilanteen arvosta ja manttelisolulymfoomaa koskeneissa tutkimuksissa noin 50 % lähtötilanteen arvosta. Pitkälle edennyttä myeloomaa sairastavilla potilailla trombosytopenian vaikeusaste oli yhteydessä hoitoa edeltäneeseen trombosyyttimäärään: trombosyyttimäärän ollessa  $< 75\,000/\mu\text{l}$  lähtötilanteessa 21 potilaasta 90 prosentilla trombosyyttimäärä oli tutkimuksen aikana  $\leq 25\,000/\mu\text{l}$  ja 14 prosentilla se oli  $< 10\,000/\mu\text{l}$ , sitä vastoin trombosyyttimäärän ollessa  $> 75\,000/\mu\text{l}$  lähtötilanteessa 309 potilaasta vain 14 prosentilla trombosyyttimäärä oli tutkimuksen aikana  $\leq 25\,000/\mu\text{l}$ .

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

Bortetsomibihoidon yhteydessä on raportoitu maha-suolikanavan ja aivojensisäisiä verenvuotoja. Trombosyyttimäärää on siksi seurattava aina ennen jokaista bortetsomibiannosta. Bortetsomibihoito on keskeytettävä, jos trombosyyttimäärä on  $< 25\,000/\mu\text{l}$ , samoin kuin annettaessa bortetsomibihoitoa yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa, jos trombosyyttimäärä on  $\leq 30\,000/\mu\text{l}$  (ks. kohta 4.2). Hoidosta mahdollisesti saatavaa hyötyä on punnittava huolellisesti riskien suhteen, erityisesti keskivaikean tai vaikean trombosytopenian ja verenvuodon riskitekijöiden yhteydessä.

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

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

### Herpes zoster -viruksen aktivoituminen uudelleen

Bortetsomibihoitoa saaville potilaille suositellaan antiviraalisen estohoidon antamista. Vaiheen III tutkimuksessa, jossa mukana olleet potilaat sairastivat aiemmin hoitamattomaa multippelia myeloomaa, *herpes zoster* -viruksen uudelleenaktivoituminen oli kaikkiaan yleisempää bortetsomibin, melfalaanin ja prednisonin yhdistelmää (14 %) saaneilla potilailla verrattuna melfalaanin ja prednisonin yhdistelmää (4 %) saaneisiin potilaisiin. *Herpes zoster* -infektion ilmaantuvuus oli manttelisolulymfoomaa sairastavilla potilailla (tutkimus LYM-3002) BR-CAP-ryhmässä 6,7 % ja R-CHOP-ryhmässä 1,2 % (ks. kohta 4.8).

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

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

#### Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML)

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

#### Perifeerinen neuropatia

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

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

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

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

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

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



### Kouristuskohtaukset

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

### Hypotensio

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

### Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

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

### Sydämen vajaatoiminta

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

### Elektrokardiografiatutkimus

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

### Keuhkosairaudet

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

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

Kliinisessä tutkimuksessa kaksi potilasta (kahdesta tutkimuspotilaasta), jotka saivat relapsoituneen akuutin myelogeenisen leukemian hoitoon suuria annoksia (2 g/m<sup>2</sup> vuorokaudessa) sytarabiinia

jatkuvana infuusiona 24 tunnin ajan daunorubisiin ja bortetsomibihoitoon yhdistettynä, kuolivat akuuttiin hengitysvaikeusoireyhtymään hoito-ohjelman alkuvaiheessa, ja tutkimus keskeytettiin. Sen vuoksi tällaista hoitoa ei suositella samanaikaisesti suurina annoksina (2 g/m<sup>2</sup> vuorokaudessa) jatkuvana infuusiona 24 tunnin ajan annettavan sytarabiinin kanssa.

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

#### Maksan vajaatoiminta

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

#### Maksareaktiot

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

#### Tuumorinhajoamisoireyhtymä

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

#### Samanaikaisesti käytettävät valmisteet

Potilaita tulee seurata huolellisesti, kun bortetsomibia annetaan yhdessä voimakkaiden CYP3A4-estäjien kanssa. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos bortetsomibia annetaan yhdessä CYP3A4- tai CYP2C19-entsyymien substraattien kanssa (ks. kohta 4.5).

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

#### Mahdollisesti immunokompleksivälitteiset reaktiot

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

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa arvioitiin voimakkaan CYP3A4-estäjän ketokonatsolin vaikutusta (injektiona laskimoon annetun) bortetsomibin farmakokinetiikkaan, 12 potilaan tietojen perusteella todettiin bortetsomibin AUC-arvon nousseen keskimäärin 35 % (CI<sub>90%</sub> [1,032–1,772]). Siksi potilaita tulee seurata huolellisesti, kun bortetsomibia annetaan yhdessä voimakkaiden CYP3A4-estäjien (esim. ketokonatsoli, ritonaviiri) kanssa.

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

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

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

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

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

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Ehkäisy miehille ja naisille

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

##### Raskaus

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

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

Bortetsomibivalmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tila edellytä hoitoa bortetsomibivalmisteella.

Jos bortetsomibia käytetään raskauden aikana tai raskaus alkaa tämän lääkevalmisteen käytön aikana, pitää potilaalle kertoa mahdollisesta sikiövaurioiden vaarasta.

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

##### Imetys

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

##### Hedelmällisyys

Bortetsomibivalmisteella ei ole tehty fertilitetutkimuksia (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Bortetsomibihoiton aikana melko harvoin raportoituja vakavia haittavaikutuksia ovat sydämen vajaatoiminta, tuumorinhajoamisoireyhtymä, kohonnut keuhkoverenpaine, posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä, akuutit diffuusit keuhkoinfiltraatit ja harvoin ilmaantuva autonominen neuropatia.

Bortetsomibihoiton yhteydessä yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat pahoinvointi, ripuli, ummetus, oksentelu, väsymys, kuume, trombosytopenia, anemia, neutropenia, perifeerinen neuropatia (sensorinen mukaan lukien), päänsärky, parestesiat, heikentynyt ruokahalu, hengenahdistus, ihottuma, vyöruusu (*Herpes zoster*) ja lihassärky.

### Haittavaikutustaulukko

#### *Multippeli myelooma*

Taulukossa 7 esitetyillä haittavaikutuksilla oli tutkijoiden arvion mukaan vähintään mahdollinen tai todennäköinen syy-yhteys bortetsomibihoitoon. Nämä haittavaikutukset perustuvat 5 476 potilaan yhdistettyyn tietoaineistoon. Näistä potilaista 3 996 sai bortetsomibiannoksia 1,3 mg/m<sup>2</sup>. Nämä haittavaikutukset esitetään taulukossa 7.

Bortetsomibia annettiin multippelin myelooman hoitoon yhteensä 3 974 potilaalle.

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

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

*Taulukko 7: Bortetsomibihoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneilla multippelia myeloomaa sairastaneilla potilailla ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen käyttöaiheesta riippumatta<sup>#</sup> esiintyneet haittavaikutukset*

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Ilmaantuvuus</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Infektiot	Yleinen	Herpes zoster (hajapesäkkeinen tautimuoto sekä silmän infektio mukaan lukien), keuhkokuume*, Herpes simplex*, sieni-infektio*
	Melko harvinainen	Infektio*, bakteeri-infektiot*, virusinfektiot*, sepsis (septinen sokki mukaan lukien)*, bronkopneumonia, herpesvirusinfektio*, herpesksen aiheuttama meningoencefaliitti <sup>#</sup> , bakteremia (stafylokokkibakteremia mukaan lukien), näärännäppy, influenssa, selluliitti, antolaitteeseen liittyvä infektio, ihotulehdus*, korvatulehdus*, stafylokokki-infektio, hammastulehdus*
	Harvinainen	Meningiitti (bakteerimeningiitti mukaan lukien), Epstein-Barr-virusinfektio, genitaalisherpes,

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Ilmaantuvuus</b>	<b>Haittavaikutus</b>
		tonsilliitti, mastoidiitti, virusinfektion jälkeinen väsymysoireyhtymä
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)	Harvinainen	Pahanlaatuinen kasvain, plasmoluleukemia, munuaissolukarsinoma, kyhmy, mycosis fungoides, hyvänlaatuinen kasvain*
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Trombosytopenia*, neutropenia*, anemia*
	Yleinen	Leukopenia*, lymfopenia*
	Melko harvinainen	Pansytopenia*, kuumeinen neutropenia, koagulopatia*, leukosytoosi*, lymfadenopatia, hemolyyttinen anemia <sup>#</sup>
	Harvinainen	Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio, trombosytoosi*, hyperviskositeettioireyhtymä, määrittelemätön trombosyyttihäiriö, tromboottinen mikroangiopatia (mukaan lukien trombosytopeeninen purppura) <sup>#</sup> , määrittelemätön verenkuvan häiriö, verenvuototaipumus, lymfosyytti-infiltraatio
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Angioedeema <sup>#</sup> , yliherkkyys*
	Harvinainen	Anafylaktinen sokki, amyloidoosi, tyypin III immuunikompleksivälitteinen reaktio
Umpieritys	Melko harvinainen	Cushingin oireyhtymä*, hypertyreosi*, antidiureettisen hormonin (ADH) epätarkoituksenmukainen erittyminen
	Harvinainen	Hypotyreoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Ruokahalun heikentyminen
	Yleinen	Kuivuminen, hypokalemia*, hyponatremia*, poikkeava veren glukoosipitoisuus*, hypokalsemia*, entsyymien poikkeavuudet*
	Melko harvinainen	Tuumorinhajoamisoireyhtymä, imeväisikäisen huono kasvu ja kehittyminen*, hypomagnesemia*, hypofosfatemia*, hyperkalemia*, hyperkalsemia*, hypernatremia*, poikkeava virtsahappopitoisuus*, diabetes mellitus*, nesteen kertyminen elimistöön
	Harvinainen	Hypermagnesemia*, asidoosi, elektrolyyttitasapainon häiriö*, nesteylikuormitus, hypokloremia*, hypovolemia, hyperkloremia*, hyperfosfatemia*, aineenvaihduntahäiriö, B-vitamiiniryhmän puutos, B12-vitamiinin puutos, kihti, ruokahalun lisääntyminen, alkoholin sietokyvyttömyys
Psykkiset häiriöt	Yleinen	Mielialahäiriöt*, ahdistuneisuushäiriö*, unihäiriöt*
	Melko harvinainen	Mielenterveyden häiriö*, hallusinaatiot*, psykoottinen häiriö*, sekavuus*, levottomuus
	Harvinainen	Itsemurha-ajatukset*, sopeutumishäiriö, sekavuustila, heikentynyt sukupuolinen halu
Hermosto	Hyvin yleinen	Neuropatiat*, perifeerinen sensorinen neuropatia, dysestesia*, hermosärky*

Elinjärjestelmä	Ilmaantuvuus	Haittavaikutus
	Yleinen	Motorinen neuropatia*, tajunnanmenetyks (pyörtyminen mukaan lukien), heitehuimaus*, makuhäiriöt*, letargia, päänsärky*
	Melko harvinainen	Vapina, perifeerinen sensomotorinen neuropatia, pakkoliikkeet*, pikkuaivoperäiset koordinaatio- ja tasapainohäiriöt*, muistamattomuus (ei dementia)*, enkefalopatia*, posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä#, neurotoksisuus, kouristuskohtaukset*, herpesvirusinfektion jälkeinen hermosärky, puhehäiriöt*, levottomat jalat -oireyhtymä, migreeni, iskiaskipu, huomiokyvyn häiriöt, refleksien poikkeavuudet*, hajuharhat
	Harvinainen	Aivoverenvuoto*, kallonsisäinen verenvuoto (subaraknoidaalivuoto mukaan lukien)*, aivojen turvotus, TIA-kohtaus, kooma, autonomisen hermoston epätasapaino, autonomisen hermoston sairaus, aivohermohalvaus*, halvaus*, pareesi*, pyörtymistä enteilevät oireet, aivorungon oireyhtymä, aivoverisuonten häiriö, hermojuurivaurio, psykomotorinen yliaktiivisuus, selkäytimen puristustila, määrittelemättömät kognitiiviset häiriöt, motorinen toimintahäiriö, määrittelemättömät hermoston häiriöt, hermojuuritulehdus, kuolaaminen, hypotonia, Guillain-Barrén oireyhtymä#, demyelinoiva polyneuropatia#
Silmät	Yleinen	Silmän turvotus*, epänormaali näkökyky*, sidekalvotulehdus*
	Melko harvinainen	Silmän verenvuoto*, silmäluomen infektio*, luomirakkula#, luomitulehdus#, silmätulehdus*, kahtena näkeminen, kuivat silmät*, silmä-ärsytys*, silmäkipu, lisääntynyt kyynelvuoto, silmien rähmiminen
	Harvinainen	Sarveiskalvon vaurio*, silmän ulospullistuminen, retiniitti, skotooma, määrittelemätön silmän (mukaan lukien silmäluomen) häiriö, hankinnainen kyynelrauhan tulehdus, valonarkuus, valonvälähdyksen näkeminen, optikusneuropatia#, eriasteinen näön heikkeneminen (sokeuteen saakka)*
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	Kiertohuimaus*
	Melko harvinainen	Dysakusia (tinnitus mukaan lukien)*, kuulon heikkeneminen (kuurouteen saakka), epämukava tunne korvassa*
	Harvinainen	Verenvuoto korvasta, vestibulaarineuriitti, määrittelemätön korvahäiriö
Sydän	Melko harvinainen	Sydäntamponaatio#, sydän-keuhkopysähdys*, sydänvärinä (eteisvärinä mukaan lukien), sydämen vajaatoiminta (vasemman ja oikean kammion vajaatoiminta mukaan lukien)*, rytmihäiriö*, takykardia*, sydämentykytys, angina pectoris,

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Ilmaantuvuus</b>	<b>Haittavaikutus</b>
		perikardiitti (perikardiumeffuusio mukaan lukien)*, sydänlihassairaus*, kammion toimintahäiriö*, bradykardia
	Harvinainen	Eteislepatus, sydäninfarkti*, eteis-kammiokatkos*, sydämen ja verisuoniston häiriö (kardiogeeninen sokki mukaan lukien), kääntyvien kärkien takykardia (torsade de pointes), epästabili angina pectoris, sydämen läppäsairaus*, sepelvaltimon vajaatoiminta, sinus pysähdys
Verisuonisto	Yleinen	Hypotensio*, ortostaattinen hypotensio, hypertensio*
	Melko harvinainen	Aivohalvaus <sup>#</sup> , syvä laskimotukos*, verenvuoto*, laskimontukotulehdus (pinnallinen mukaan lukien), verenkiertokollapsi (hypovoleeminen sokki mukaan lukien), laskimotulehdus, kasvojen ja kaulan punastelu*, hematooma (perirenaalinen mukaan lukien)*, heikko ääreisverenkierto*, verisuonitulehdus, hyperemia (silman hyperemia mukaan lukien)*
	Harvinainen	Veritulppa raajassa, lymfedeema, kalpeus, erytromelalgia, vasodilataatio, laskimon värinmuutos, laskimoiden vajaatoiminta
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus*, nenäverenvuoto, ylempien/alempien hengitysteiden tulehdus*, yskä*
	Melko harvinainen	Keuhkoembolia, nestettä keuhkopussissa, keuhkoedeema (akuutti mukaan lukien), keuhkojen alveolaarinen verenvuoto <sup>#</sup> , bronkospasmi, keuhkohtaumatauti*, veren vähähappisuus*, hengitystiekongestio*, hypoksia, keuhkopussin tulehdus*, hikka, nuha, dysfonia, hengityksen vinkuminen
	Harvinainen	Hengityslama, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, apnea, ilmarinta, atelektaasi, kohonnut keuhkoverenpaine, veren yskiminen, hyperventilaatio, makuuasentoon liittyvä hengenahdistus, pneumoniitti, respiratorinen alkaloosi, takypnea, keuhkofibroosi, keuhkoputkisairaus*, hypokapnia*, interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkoinfiltraatio, kurkun ahtaus, kurkun kuivuminen, ylempien hengitysteiden lisääntyneet eritteet, kurkun ärsytys, takanielun limaisuus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi- ja oksenteluoireet*, ripuli*, ummetus
	Yleinen	Ruoansulatuskanavan (limakalvot mukaan lukien) verenvuoto*, dyspepsia, stomatiitti*, vatsan turvotus, suunielun kipu*, vatsakipu (maha-suolikanavan ja pernan kipu mukaan lukien)*, suun häiriöt*, ilmavaivat
	Melko harvinainen	Haimatulehdus (krooninen mukaan lukien)*, verioksennus, huulen turpoaminen*, maha-suolikanavan tukos (ohutsuolitukos, ileus mukaan lukien)*, epämiellyttävä tunne vatsassa, suun

Elinjärjestelmä	Ilmaantuvuus	Haittavaikutus
		haavaumat*, suolitulehdus*, gastriitti*, verenvuoto ikenistä, ruokatorven refluksisairaus*, koliitti ( <i>Clostridium difficile</i> -peräinen koliitti mukaan lukien)*, iskeeminen koliitti#, ruoansulatuselimistön tulehdus*, nielemishäiriö, ärtyvän suolen oireyhtymä, määrittelemätön ruoansulatuskanavan häiriö, katekieli, ruoansulatuskanavan motiliteetin häiriöt*, sylkirauhasen häiriö*
	Harvinainen	Akuutti haimatulehdus, peritoniitti*, kielen turvotus*, askites, esofagiitti, huulitulehdus, ulosteen pidätyskyvyttömyys, peräaukon sulkijalihaksen velttous, ulostekovettuma*, maha-suolikanavan haavat ja perforaatio*, ikenien liikakasvu, megakoolon, eritteet peräsuolesta, suunielun rakkulat*, huulen kipu, hampaan kiinnityskudoksen tulehdus, peräaukon haavauma, vatsan toiminnan muutokset, peräsuolikipu, ulosteiden poikkeavuudet
Maksa ja sappi	Yleinen	Maksaentsyymien poikkeavuudet*
	Melko harvinainen	Maksatoksisuus (maksan häiriöt mukaan lukien), hepatiitti*, kolestaasi
	Harvinainen	Maksan vajaatoiminta, maksan suurentuma, Budd-Chiarin oireyhtymä, sytomegalovirusperäinen hepatiitti, maksan verenvuoto, kolelitiaasi
Iho ja ihonalainen kudus	Yleinen	Ihottuma*, kutina*, ihon punoitus, ihon kuivuminen
	Melko harvinainen	Erythema multiforme, nokkosihottuma, akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi, toksinen ihottuma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi#, Stevens–Johnsonin oireyhtymä#, dermatiitti*, hiusten häiriöt*, petekiat, ekkymoosit, ihovaurio, purppura, kyhmy ihossa*, psoriaasi, liihakihailu, yöhikoilu, makuuhaavat#, akne*, rakkulat*, pigmenttihäiriö*
	Harvinainen	Ihoreaktiot, Jessnerin lymfosyyttinen infiltraatio, käsi-jalkaoireyhtymä, ihonalainen verenvuoto, marmor-iho (livedo reticularis), ihon kovettuma, näppylät, valoherkkyysoireyhtymä, seborrea, kylmänhiki, määrittelemätön ihon häiriö, ihon ja limakalvojen punoitus, haavat ihossa, kynsisairaus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Muskuloskeletaalinen kipu*
	Yleinen	Lihasspasmit*, raajakipu, lihasheikkous
	Melko harvinainen	Lihasnäykäykset, nivelten turvotus, niveltulehdus*, nivelten jäykkyys, lihassairaudet*, painavuuden tunne
	Harvinainen	Rabdomyolyyysi, temporomandibulaarinen dysfunktio, fisteli, niveleffuusio, leukakipu, luuhäiriö, luustolihas- ja sidekudoksen infektiot ja inflammaatiot*, nivelkalvokysta
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta*
	Melko harvinainen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, krooninen munuaisten vajaatoiminta*, virtsatieinfektio*,



Elinjärjestelmä	Ilmaantuvuus	Haittavaikutus
		virtsausten oireet ja löydökset*, hematuria*, virtsaumpi, virtsaamishäiriöt*, proteinuria, atsotemia, niukkavirtsaisuus*, tiheävirtsaisuus
	Harvinainen	Virtsarakon ärsytys
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	Verenvuoto emättimestä, sukupuolielinten kipu*, erektiohäiriö
	Harvinainen	Kiveshäiriö*, eturauhastulehdus, naisten rintojen häiriöt, lisäkivesten arkuus, lisäkivestulehdus, lantion alueen kipu, ulkosynnyttinten haavat
Synnyttäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt	Harvinainen	Aplasia, ruoansulatuselimistön epämuodostumat, kalansuomutauti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kuume*, väsymys, voimattomuus
	Yleinen	Turvotus (ääreisosien turvotus mukaan lukien), vilunväreet, kipu*, sairautentunne*
	Melko harvinainen	Yleisen fyysisen terveydentilan heikkeneminen*, kasvojen turvotus*, pistoskohdan reaktio*, limakalvojen häiriö*, rintakipu, kävelyn häiriö, viluisuus, ekstravasaatio*, katetriin liittyvät komplikaatiot*, janon muutokset*, epämiellyttävä tunne rinnassa, tunne ruumiinlämmön muutoksista*, pistoskohdan kipu*
	Harvinainen	Kuolema (äkkikuolema mukaan lukien), monielinhäiriö, verenvuoto pistoskohdassa*, tyrä (hiatustyrä mukaan lukien)*, hidas paraneminen*, tulehdus, laskimotulehdus pistoskohdassa*, arkuus, haavauma, ärtyisyys, sydämeen liittymätön rintakipu, katetrikohdan kipu, vierasesineen tunne
Tutkimukset	Yleinen	Painonlasku
	Melko harvinainen	Hyperbilirubinemia*, poikkeavuudet proteiinianalyyseissä*, painonnousu, poikkeavuudet verikokeissa*, suurentunut CRP-arvo
	Harvinainen	Poikkeava veren kaasupitoisuus*, poikkeavuudet sydänsähkökäyrässä (QT-ajan piteneminen mukaan lukien)*, poikkeava INR-arvo*, pienentynyt mahan pH, lisääntynyt trombosyyttiaggregaatio, suurentunut troponiini I -arvo, virusten toteaminen ja serologia*, poikkeavuudet virtsan analyyseissä*
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Melko harvinainen	Kaatuminen, ruhjevamma
	Harvinainen	Verensiirtoreaktio, luunmurtumat*, jäykkyys*, kasvojen vamma, nivelvamma*, palovammat, laseraatio, toimenpiteeseen liittyvä kipu, säteilyvamma*
Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet	Harvinainen	Makrofagien aktivoituminen

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

# Markkinoille tulon jälkeinen raportointi käyttöaiheesta riippumatta

### Manttelisolulymfooma

Bortetsomibihoidon turvallisuusprofiilia 240 manttelisolulymfoomaa sairastavalla

bortetsomibihoitoa annoksina 1,3 mg/m<sup>2</sup> yhdistelmänä rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin kanssa (BR-CAP) saaneella potilaalla verrattiin 242 potilaaseen, jotka saivat rituksimabia, syklofosfamidia, doksorubisiinia, vinkristiiniä ja prednisonia [R-CHOP], ja se oli suhteellisen yhdenmukainen multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden turvallisuusprofiilin kanssa. Keskeiset erot kuvataan jäljempänä. Muita yhdistelmähoidon (BR-CAP) käyttöön liittyviksi tunnistettuja haittavaikutuksia olivat hepatiitti B -infektio (< 1 %) ja sydänlihaskemia (1,3 %). Näiden tapahtumien samankaltainen ilmaantuvuus kummassakin hoitoryhmässä osoitti, että nämä haittavaikutukset eivät liity pelkästään bortetsomibihoitoon. Manttelisolulymfoomaa sairastavan potilasjoukon ja multippelia myeloomaa koskeneissa tutkimuksissa mukana olleiden potilaiden välillä huomioitavia eroja olivat hematologisten haittavaikutusten (neutropenia, trombosytopenia, leukopenia, anemia, lymfopenia), perifeerisen sensorisen neuropatian, hypertension, kuumeen, keuhkokuumeen, stomatiitin ja hiusten häiriöiden  $\geq 5$  % suurempi ilmaantuvuus.

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

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

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

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

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Ilmaantuvuus</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Hermosto	Hyvin yleinen	Perifeerinen sensorinen neuropatia, dysestesia*, hermosärky*
	Yleinen	Neuropatiat*, motorinen neuropatia*, tajunnanmenetyks (pyörtyminen mukaan lukien), enkefalopatia*, perifeerinen sensomotorinen neuropatia, heitehuimaus*, makuhäiriöt*, autonomisen hermoston sairaus
	Melko harvinainen	Autonomisen hermoston epätasapaino
Silmät	Yleinen	Epänormaali näkökyky*
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	Dysakusia (tinnitus mukaan lukien)*
	Melko harvinainen	Kiertohuimaus*, kuulon heikkeneminen (kuurouteen saakka)
Sydän	Yleinen	Sydänvärinä (eteisvärinä mukaan lukien), rytmihäiriö*, sydämen vajaatoiminta (vasemman ja oikean kammion vajaatoiminta mukaan lukien)*, sydänlihaskemia, kammion toimintahäiriö*
	Melko harvinainen	Sydämen ja verisuoniston häiriö (kardiogeeninen sokki mukaan lukien)
Verisuonisto	Yleinen	Hypertensio*, hypotensio*, ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus*, yskä*, hikka
	Melko harvinainen	Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, keuhkoembolia, pneumoniitti, kohonnut keuhkoverenpaine, keuhkoedeema (akuutti mukaan lukien)
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi- ja oksenteluoireet*, ripuli*, stomatiitti*, ummetus
	Yleinen	Ruoansulatuskanavan (limakalvot mukaan lukien) verenvuoto*, vatsan turvotus, dyspepsia, suunielun kipu*, gastriitti*, suun haavaumat*, epämiellyttävä tunne vatsassa, nielemishäiriö, ruoansulatuselimistön tulehdus*, vatsakipu (maha-suolikanavan ja pernan kipu mukaan lukien)*, suun häiriöt*
	Melko harvinainen	Koliitti ( <i>clostridium difficile</i> -peräinen koliitti mukaan lukien)*
Maksa ja sappi	Yleinen	Maksatoksisuus (maksan häiriöt mukaan lukien)
	Melko harvinainen	Maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudokse	Hyvin yleinen	Hiusten häiriöt*
	Yleinen	Kutina*, dermatiitti*, ihottuma*
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihasspasmit*, muskuloskeletaalin kipu*, raajakipu
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Virtsatieinfektio*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kuume*, väsymys, voimattomuus
	Yleinen	Turvotus (ääreisösien turvotus mukaan lukien), vilunväreet, pistoskohdan reaktio*, sairautentunne*

Elinjärjestelmä	Ilmaantuvuus	Haittavaikutus
Tutkimukset	Yleinen	Hyperbilirubinemia*, poikkeavuudet proteiinianalyyseissa*, painonlasku, painonnousu

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

#### Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

##### Herpes zoster -viruksen uudelleenaktivoituminen

###### Multippeli myelooma

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

###### Manttelisolulymfooma

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

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

###### Manttelisolulymfooma

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

##### Perifeerinen neuropatia yhdistelmähoitojen yhteydessä

###### Multippeli myelooma

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

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

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

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

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

###### Manttelisolulymfooma

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

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

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

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

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

#### *Läikkäät manttelisolulymfoomaa sairastavat potilaat*

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

#### *Tärkeät erot turvallisuusprofiilissa annettaessa bortetsomibi ainoana lääkeaineena ihon alle versus laskimoon*

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

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

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

#### *Potilaan uusintahoidon multippelein myelooman relapsin jälkeen*

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

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

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

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi

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

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

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

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

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

Kliininen teho aiemmin hoitamattomassa multipelissa myeloomassa:

Kansainvälisessä, satunnaistetussa (1:1), avoimessa vaiheen III seurantatutkimuksessa (MMY-3002 VISTA), johon osallistui 682 potilasta, selvitettiin, pidensikö bortetsomibi (1,3 mg/m<sup>2</sup> injektiona laskimoon) käytettynä yhdessä melfalaanin (9 mg/m<sup>2</sup>) ja prednisonin (60 mg/m<sup>2</sup>) kanssa aikaa taudin etenemiseen verrattuna melfalaaniin (9 mg/m<sup>2</sup>) ja prednisoniin (60 mg/m<sup>2</sup>) potilailla, joilla oli aiemmin hoitamaton multipeli myelooma. Hoitoa annettiin korkeintaan 9 hoitosykliä (noin 54 viikkoa) ja hoito keskeytettiin ennaikaisesti, kun tauti eteni tai potilaalla esiintyi sietämättömiä haittavaikutuksia. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden iän mediaani oli 71 vuotta, 50 % oli miehiä, 88 % oli valkoihoisia ja potilaiden Karnofsky-toimintakyky mittarin pisteiden mediaani oli 80. Potilaista 63 % sairasti IgG-myeloomaa, 25 % sairasti IgA-myeloomaa ja 8 % sairasti kevytketjuyeloomaa. Potilaiden hemoglobiiniarvon mediaani oli 105 g/l ja trombosyyttimäärän mediaani oli 221,5 x 10<sup>9</sup>/l. Vastaavalla osuudella potilaista kreatiniinipuhdistuma oli ≤ 30 ml/min (3 % kummassakin ryhmässä).

Ennalta sovitun välianalyysin ajankohtana ensisijainen päätemuuttuja, aika taudin etenemiseen, oli saavutettu ja melfalaani–prednisoni-hoitoryhmän potilaille tarjottiin bortetsomibia yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa. Keskimääräinen seurantajakson pituus oli 16,3 kuukautta. Lopullinen elossaoloajan päivitys tehtiin 60,1 kuukautta (mediaani) kestäneen seurannan yhteydessä. Bortetsomibi–melfalaani–prednisoni-hoitoryhmän todettiin hyötynneen hoidosta elossaoloajan kannalta tilastollisesti merkitsevästi paremmin (riskisuhde = 0,695, p = 0,00043) huolimatta tämän jälkeen annetusta hoidosta, myös bortetsomibipohjaisesta hoidosta. Bortetsomibi–melfalaani–prednisoni-hoitoryhmän elossaoloajan mediaani oli 56,4 kuukautta verrattuna melfalaani–prednisoni-hoitoryhmän 43,1 kuukauteen. Tehokkuustulokset on esitetty taulukossa 11:

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

<b>Tehokkuuspäätemuuttuja</b>	<b>B + M + P n = 344</b>	<b>M + P n = 338</b>
<b>Aika taudin etenemiseen</b>		
Potilaat n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediaani <sup>a</sup> (95 % luottamusväli)	20,7 kk (17,6, 24,7)	15,0 kk (14,1, 17,9)
Riskisuhde (hazard ratio) <sup>b</sup> (95 % luottamusväli)	0,54 (0,42, 0,70)	
p-arvo <sup>c</sup>	0,000002	
<b>Aika ilman merkkejä taudin etenemisestä</b>		
Potilaat n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediaani <sup>a</sup> (95 % luottamusväli)	18,3 kk (16,6, 21,7)	14,0 kk (11,1, 15,0)
Riskisuhde (hazard ratio) <sup>b</sup> (95 % luottamusväli)	0,61 (0,49, 0,76)	
p-arvo <sup>c</sup>	0,00001	
<b>Kokonaiselossaoloaika*</b>		
Potilaat (kuolemat) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediaani <sup>a</sup> (95 % luottamusväli)	56,4 kk (52,8, 60,9)	43,1 kk (35,3, 48,3)
Riskisuhde (hazard ratio) <sup>b</sup> (95 % luottamusväli)	0,695 (0,567, 0,852)	
p-arvo <sup>c</sup>	0,00043	
<b>Vasteluku</b>		
potilaspopulaatio <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

<b>Tehokkuuspäätemuuttuja</b>	<b>B + M + P n = 344</b>	<b>M + P n = 338</b>
CR + PR <sup>f</sup> n (%)	238 (71)	115 (35)
p-arvo <sup>d</sup>	< 10 <sup>-10</sup>	
<b>Seerumin M-proteiinimäärän vähentyminen potilaspopulaatio<sup>g</sup> n = 667</b>	n = 336	n = 331
≥ 90 % n (%)	151 (45)	34 (10)
<b>Aika ensimmäiseen vasteeseen CR + PR</b>		
Mediaani	1,4 kk	4,2 kk
<b>Vasteen keston mediaani<sup>a</sup></b>		
CR <sup>f</sup>	24,0 kk	12,8 kk
CR + PR <sup>f</sup>	19,9 kk	13,1 kk
<b>Aika seuraavaan hoitoon</b>		
Potilaat n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediaani <sup>a</sup> (95 % luottamusväli)	27,0 kk (24,7, 31,1)	19,2 kk (17,0, 21,0)
Riskisuhde (hazard ratio) <sup>b</sup> (95 % luottamusväli)	0,557 (0,462, 0,671)	
p-arvo <sup>c</sup>	< 0,000001	

<sup>a</sup> Kaplan-Meier-arvio.

<sup>b</sup> Riskisuhteen arvio perustuu Coxin suhteellisen riskin malliin, jota on vakioitu stratifikaatiotekijöillä: β<sub>2</sub>-mikroglobuliini, albumiini ja alue. Alle 1 suuruinen riskisuhde ilmaisee VMP-hoidon paremmuutta.

<sup>c</sup> Nimellinen p-arvo perustuu ositettuun log rank -testiin, jota on vakioitu stratifikaatiotekijöillä: β<sub>2</sub>-mikroglobuliini, albumiini ja alue.

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

<sup>e</sup> Vasteen saavuttanut populaatio sisältää potilaat, joilla oli mitattavissa oleva tauti lähtötilanteessa.

<sup>f</sup> CR = täydellinen vaste, PR = osittainen vaste. EBMT-kriteerit.

<sup>g</sup> Kaikki satunnaistetut potilaat, joilla oli sekretorinen tauti.

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

kk: kuukautta.

CI = luottamusväli

### *Kantasolusiirtoon soveltuvat potilaat*

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

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



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

Taulukko 12: Tutkimuksen IFM-2005-01 tehotulokset

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

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

\* Ensisijainen päätetapahtuma

<sup>a</sup> Vastelukujen OR ositetujen taulukoiden yhteisen ristitulosuhteen Mantel–Haenszelin estimaatin perusteella; p-arvot Cochran–Mantel–Haenszelin testin perusteella.

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

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

Tutkimuksessa MMY-3010 induktiohoitoa bortetsomibilla yhdistelmänä talidomidin ja deksametasonin kanssa [BTDx, n = 130] verrattiin talidomidin ja deksametasonin yhdistelmään [TDx, n = 127]. BTDx-ryhmän potilaat saivat kuusi 4 viikon hoitosykliä, joista jokainen sisälsi bortetsomibia (1,3 mg/m<sup>2</sup> kahdesti viikossa päivinä 1, 4, 8 ja 11, jota seurasi 17 päivän taukojakso päivästä 12 päivään 28), deksametasonia (40 mg suun kautta päivinä 1–4 ja päivinä 8–11) sekä talidomidia (50 mg suun kautta päivinä 1–14, minkä jälkeen annos suurennettiin 100 mg:aan päiviksi 15–28 ja sen jälkeen 200 mg:aan päivässä).

Yhden autologisen kantasolusiirron sai 105 (81 %) BTDx-ryhmän potilaista ja 78 (61 %) TDx-ryhmän potilaista. Potilaiden demografiset ominaisuudet ja sairauden ominaisuudet tutkimuksen alkaessa olivat samankaltaiset kummassakin hoitoryhmässä. Potilaiden iän mediaani oli BTDx-ryhmässä 57 vuotta ja TDx-ryhmässä 56 vuotta, valkoihoisia oli 99 % BTDx-ryhmän potilaista ja 98 % TDx-ryhmän potilaista, ja miehiä oli 58 % BTDx-ryhmän potilaista ja 54 % TDx-ryhmän potilaista. 12 % potilaista BTDx-ryhmässä ja 16 % potilaista TDx-ryhmässä oli luokiteltu sytogeneettisesti suuren riskin luokkaan. Hoidon keston mediaani oli 24,0 viikkoa ja annettujen hoitosyklien lukumäärän mediaani oli 6,0; luvut olivat vastaavat kaikissa hoitoryhmissä.

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

Taulukko 13: Tutkimuksen MMY-3010 tehotulokset

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

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

\* Ensisijainen päätetapahtuma

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

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

#### Kliininen teho uusiutuneessa tai hoitoon vastaamattomassa multippelissa myeloomassa

Bortetsomibin (injektiona laskimoon) tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa tutkimuksessa suositusannostuksella 1,3 mg/m<sup>2</sup>: vaiheen III satunnaistettu, deksametasoniin (Dex) nähden vertaava, vertailututkimus (APEX), johon osallistui 669 relapsoivaa tai hoitoresistenttiä multippeleä myeloomaa sairastavaa potilasta, jotka olivat aiemmin saaneet 1–3 hoitoa, sekä vaiheen II yhden haaran tutkimus, johon osallistui 202 relapsoivaa ja hoitoresistenttiä multippeleä myeloomaa sairastavaa potilasta, jotka olivat aiemmin saaneet vähintään kahta hoitoa ja joilla sairaus oli edennyt viimeisen hoidon aikana.

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

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

Vastemuuttajat sekä aika taudin etenemiseen olivat bortetsomibin osalta merkitsevästi paremmat iästä riippumatta. Lähtötilanteen  $\beta_2$ -mikroglobuliiniarvoista riippumatta kaikki tehon parametrit (aika taudin etenemiseen ja kokonaiselossaolo sekä vasteen saaneiden määrä) paranivat merkitsevästi bortetsomibi-tutkimushaarassa.

Vaiheen II tutkimuksessa hoitoresistenttien potilaiden vasteet arvioi riippumaton arviointiryhmä ja vastekriteereinä käytettiin European Bone Marrow Transplant Groupin kriteerejä. Kaikkien tutkimukseen otettujen potilaiden elossaoloajan mediaani oli 17 kuukautta (vaihteluväli < 1– 36 + kuukautta). Elosaoloaika oli pidempi kuin konsultoitujen lääkäritutkijoiden arvioima 6–9 kuukautta vastaavanlaiselle potilaspopulaatiolle. Monimuuttuja-analyysissä vasteen saavuttaminen ei riippunut myeloomatyyppistä, potilaan toimintakyvystä, kromosomin 13 deleetiosta eikä aiempien

hoitojen lukumäärästä tai tyyppistä. Vasteen saavutti 32 % (10/32) potilaista, jotka olivat saaneet 2–3 aiempaa hoitoa, ja 31 % (21/67) potilaista, jotka olivat saaneet yli 7 hoitoa.

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

	Vaihe III		Vaihe III		Vaihe III		Vaihe II
	Kaikki potilaat		1 aiempi hoito		> 1 aiempaa hoitoa		≥ 2 aiempaa hoitoa
Aikariippuvaiset tapahtumat	B n = 333 <sup>a</sup>	Dex n = 336 <sup>a</sup>	B n = 132 <sup>a</sup>	Dex n = 119 <sup>a</sup>	B n = 200 <sup>a</sup>	Dex n = 217 <sup>a</sup>	B n = 202 <sup>a</sup>
Aika taudin etenemiseen, päivää [95 % CI]	189 <sup>b</sup> [148, 211]	106 <sup>b</sup> [86, 128]	212 <sup>d</sup> [188, 267]	169 <sup>d</sup> [105, 191]	148 <sup>b</sup> [129, 192]	87 <sup>b</sup> [84, 107]	210 [154, 281]
Elossaolo vuoden kuluttua, % [95 % CI]	80 <sup>d</sup> [74,85]	66 <sup>d</sup> [59,72]	89 <sup>d</sup> [82,95]	72 <sup>d</sup> [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
<b>Paras vaste (%)</b>	<b>B n = 315<sup>c</sup></b>	<b>Dex n = 312<sup>c</sup></b>	<b>B n = 128</b>	<b>Dex n = 110</b>	<b>B n = 187</b>	<b>Dex n = 202</b>	<b>B n = 193</b>
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 + PR + MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
<b>Keston mediaani Päivää (kuukautta)</b>	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
<b>Aika vasteeseen CR + PR (päivää)</b>	43	43	44	46	41	27	38*

<sup>a</sup> Intent to Treat (ITT) -populaatio

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

<sup>c</sup> Vasteen saaneet potilaat käsittää myös potilaat, joilla oli lähtötilanteessa mitattavissa oleva sairaus ja jotka saivat vähintään yhden tutkimuslääkevalmisteannoksen.

<sup>d</sup> Ositustekijöillä vakioitunut Cochran–Mantel–Haenszelin khi-neliö-testin p-arvo, analyysi hoidoittain ei huomioi hoitohistorian ositusta

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

NA = ei sovellu, NE = ei arvioitu

CI = luottamusväli

B = bortetsomibi, Dex = deksametasoni

CR = täydellinen vaste, nCR = lähes täydellinen vaste

PR = osittainen vaste, MR = minimaalinen vaste

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

#### *Ihon alle annetun bortetsomibihoiton kliininen teho uusiutunutta/hoitoon vastaamatonta multippleliä myeloomaa sairastavilla potilailla*

Avoimessa, satunnaistetussa, hoitojen samanveroisuutta (non-inferiority) selvittäneessä vaiheen III tutkimuksessa verrattiin bortetsomibihoitoon ihon alle tapahtuneen annon tehoa ja turvallisuutta laskimoon tapahtuneeseen antoon. Tässä tutkimuksessa oli mukana 222 uusiutunutta/hoitoon vastaamatonta multippleliä myeloomaa sairastanutta potilasta, jotka satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan 8 hoitosyklin ajan bortetsomibiannoksia 1,3 mg/m<sup>2</sup> joko ihon alle tai laskimoon. Jos potilas ei saanut optimaalista hoitovastetta (jos potilas ei saanut ainoana lääkkeenä annettuun bortetsomibihoitoon täydellistä vastetta (CR) 4 hoitosyklin jälkeen), hänelle voitiin antaa

bortetsomibihoiton antopäivänä ja sen jälkeen päivittäin 20 mg deksametasonia. Potilasta ei otettu tutkimukseen mukaan, jos hänellä oli tutkimuksen alkaessa  $\geq 2$ . asteen perifeerinen neuropatia tai trombosyyttimäärä oli  $< 50 \times 10^9/l$ . Kaikkiaan 218 potilaan vaste oli arvioitavissa.

Tässä tutkimuksessa saavutettiin sen ensisijainen tavoite, hoidon samanveroisuus (non-inferiority) hoitovasteen saaneiden (CR + PR) osalta 4 hoitosyklin jälkeen sekä ihon alle että laskimoon ainoana lääkkeenä annetun bortetsomibihoiton yhteydessä, kun hoitovasteen sai 42 % kummassakin ryhmässä. Lisäksi toissijaisten hoitovasteeseen liittyneiden ja tapahtumaan kuluneeseen aikaan liittyneiden tehon päätetapahtumien tulokset olivat yhdenmukaiset ihon alle ja laskimoon tapahtuneen annon yhteydessä (taulukko 15).

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

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

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

<sup>b</sup> Tutkimukseen otettiin mukaan 222 tutkimuspotilasta; 221 tutkimuspotilasta sai bortetsomibihoitoa.

<sup>c</sup> Riskisuhteen estimaatti perustuu stratifikaatiotekijöiden mukaisesti korjattuun Coxin malliin: ISS-levinneisyys ja aiempien hoitojen lukumäärä.

<sup>d</sup> Stratifikaatiotekijöiden mukaisesti korjattu log rank -testi: ISS-levinneisyys ja aiempien hoitojen lukumäärä.

<sup>e</sup> Seurannan kestoajan mediaani on 11,8 kuukautta.

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

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

ei edennyt antrasykliinia sisältävän hoidon aikana. Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli aika taudin etenemiseen (time to progression, TTP), kun taas toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat kokonaiselossaolo ja kokonaisvasteluku (täydellinen vaste + osittainen vaste) EBMT-kriteereiden (European Group for Blood and Marrow Transplantation) perusteella. Tutkimussuunnitelmassa määritelty välianalyysi (249 TTP-tapahtuman perusteella) johti tutkimuksen päättymiseen suunniteltua aikaisemmin tehoon liittyvien syiden vuoksi. Tämä välianalyysi osoitti TTP:n riskin pienentyneen 45 % (95 %:n luottamusväli; 29–57 %,  $p < 0,0001$ ), jos potilas sai hoitona bortetsomibia yhdistettynä doksorubisiiniiin pegyloidussa liposomaalisessa muodossa. TTP:n mediaani oli bortetsomibi-monoterapian yhteydessä 6,5 kuukautta verrattuna 9,3 kuukauteen bortetsomibihoitoa yhdistettynä doksorubisiiniiin pegyloidussa liposomaalisessa muodossa saaneilla potilailla. Nämä tulokset, vaikka ne olivatkin keskeneräisiä, muodostivat tutkimussuunnitelmassa määritellyn loppuanalyysin.

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

#### *Bortetsomibi yhdistelmähoitona deksametasonin kanssa*

Bortetsomibia ja bortetsomibia yhdistelmänä deksametasonin kanssa ei ole vertailtu suoraan etenevää multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden hoidossa, joten kaltaistetuista pareista tehtiin tilastollinen analyysi, jossa bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmällä hoidetusta satunnaistamattomasta ryhmästä saatuja tuloksia (vaiheen II avoin tutkimus MMY-2045) verrattiin tuloksiin, jotka saatiin muissa vaiheen III satunnaistetuissa tutkimuksissa (M34101-039 [APEX] ja DOXIL MMY-3001) bortetsomibi-monoterapiaa samaan käyttöaiheeseen saaneista ryhmistä. Kaltaistettujen parien analyysi on tilastollinen menetelmä, jossa hoitoryhmän potilaat (esim. bortetsomibi yhdistelmänä deksametasonin kanssa) ja vertailuryhmän potilaat (esim. bortetsomibi) on kaltaistettu sekoittavien tekijöiden suhteen muodostamalla tutkittavista yksilölliset parit. Tämä minimoi havaittujen sekoittavien tekijöiden vaikutukset, kun hoidon vaikutuksia arvioidaan satunnaistamattoman tiedon perusteella.

Satakaksikymmentäseitsemän kaltaistettua potilasparia tunnistettiin. Analyysi osoitti, että kokonaisvasteluku (täydellinen vaste + osittainen vaste) (ristitulosuhde 3,769; 95 %:n luottamusväli 2,045–6,947;  $p < 0,001$ ), aika ilman taudin etenemistä (progression-free survival, PFS) (riskisuhde 0,511; 95 %:n luottamusväli 0,309–0,845;  $p = 0,008$ ), aika taudin etenemiseen (TTP) (riskisuhde 0,385; 95 %:n luottamusväli 0,212–0,698;  $p = 0,001$ ) olivat bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoitossa paremmat kuin bortetsomibi-monoterapiassa.

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

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

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

#### Kliininen teho aiemmin hoitamattomassa manttelisolulymfoomassa

Tutkimus LYM-3002 oli vaiheen III, satunnaistettu, avoin tutkimus, jossa bortetsomibivalmisteen, rituksimabin, syklofosamidin, doksorubisiinin ja prednisonin yhdistelmän (BR-CAP;  $n = 243$ ) tehoa

ja turvallisuutta verrattiin rituksimabin, syklofosamidin, doksorubisiin, vinkristiin ja prednisonin yhdistelmän (R-CHOP; n = 244) tehoon ja turvallisuuteen aiemmin hoitamattomalla manttelisolulyymfoomaa (levinneisyysaste II, III tai IV) sairastavilla aikuispotilailla.

BR-CAP-hoitoryhmän potilaat saivat bortetsomibihoitoa (1,3 mg/m<sup>2</sup> päivinä 1, 4, 8, 11, hoitotauko päivinä 12–21), rituksimabia 375 mg/m<sup>2</sup> laskimoon päivänä 1; syklofosamidia 750 mg/m<sup>2</sup> laskimoon päivänä 1; doksorubisiinia 50 mg/m<sup>2</sup> laskimoon päivänä 1 ja prednisonia 100 mg/m<sup>2</sup> suun kautta 21 päivän pituisen bortetsomibi-hoitosyklin päivästä 1 päivään 5. Jos potilaalla todettiin vaste vasta hoitosykliä 6, annettiin vielä kaksi hoitosykliä.

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

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

Taulukko 16: Tutkimuksen LYM-3002 tehon tulokset

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

<sup>a</sup> Perustuu riippumattoman arviointikomitean (Independent Review Committee, IRC) arviointiin (vain radiologiset tiedot).

<sup>b</sup> Riskisuhteen estimaatti perustuu IPI-riskin ja taudin levinneisyysasteen mukaan ositettuun Coxin malliin. Riskisuhde < 1 osoittaa edun BR-CAP-hoidon suhteen.

<sup>c</sup> Perustuu Kaplan-Meier-menetelmän estimaatteihin.

<sup>d</sup> Perustuu IPI-riskin ja taudin levinneisyysasteen mukaan ositettuun log rank -testiin.

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

<sup>f</sup> Sisältää kaikki täydelliset vasteet (CR + CRu) riippumattoman arviointikomitean, luuydinäytteen ja

laktaattidehydrogenaasin perusteella.

<sup>g</sup> Cochran–Mantel–Haenszelin khiin neliö -testin p-arvo, missä ositustekijät ovat IPI-riski ja taudin levinneisyysaste.

<sup>h</sup> Sisältää kaikki radiologiset vasteet (CR + CRu + PR) riippumattoman arviointikomitean arvion perusteella, riippumatta varmistuksesta luuydinnytteen ja laktaattidehydrogenaasin perusteella.

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

Aika ilman merkkejä taudin etenemisestä (mediaani) oli tutkijan arvion mukaan BR-CAP-ryhmässä 30,7 kuukautta ja R-CHOP-ryhmässä 16,1 kuukautta (riskisuhde [HR] = 0,51; p < 0,001). Ajassa taudin etenemiseen (mediaani 30,5 versus 16,1 kuukautta), ajassa lymfooman seuraavaan hoitoon (mediaani 44,5 versus 24,8 kuukautta) ja hoitotauon kestoajassa (mediaani 40,6 versus 20,5 kuukautta) havaittiin BR-CAP-hoitoryhmässä R-CHOP-ryhmään verrattuna tilastollisesti merkitsevä hyöty (p < 0,001). Täydellisen vasteen kestoajan mediaani oli BR-CAP-ryhmässä 42,1 kuukautta verrattuna 18 kuukauteen R-CHOP-ryhmässä. Kokonaisvasteen kesto aika oli BR-CAP-ryhmässä 21,4 kuukautta pidempi (mediaani 36,5 kuukautta versus 15,1 kuukauteen R-CHOP-ryhmässä). Kokonaiselossaolon loppuanalyysi tehtiin, kun seurannan keston mediaani oli 82 kuukautta. Kokonaiselossaolon mediaani oli BR-CAP-ryhmässä 90,7 kuukautta verrattuna R-CHOP-ryhmän 55,7 kuukauteen (riskisuhde [HR] = 0,66; p = 0,001). Näiden kahden hoitoryhmän välillä havaitun kokonaiselossaolon lopullisen eron mediaani oli 35 kuukautta.

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

Avoimessa, satunnaistamattomassa, vaiheen I/II tutkimuksessa selvitettiin bortetsomibihoidon tehoa ja turvallisuutta AL (light-chain) -amyloidoosiin hoitoa aiemmin saaneilla potilailla. Tutkimuksessa ei havaittu uusia turvallisuuteen liittyviä seikkoja eikä bortetsomibi etenään pahentanut kohde-elinvaurioita (sydämessä, munuaisissa ja maksassa). Eksploratiivisessa tehon analyysissä vasteluvuksi raportoitiin 67,3 % (mukaan lukien täydellinen vaste 28,6 %:lla) hematologisen vasteen (M-proteiini) perusteella 49:llä arvioitavissa olleella potilaalla, jotka saivat hoitona suurimman sallitun annoksen 1,6 mg/m<sup>2</sup> kerran viikossa ja 1,3 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa viikossa. Vuoden kuluttua yhdistetty elossaoloprosentti oli näiden annoskohorttien osalta 88,1 %.

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset bortetsomibin käytöstä multippelin myelooman ja manttelisolulymfooman hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Kun 11 multippelia myeloomaa sairastavalle potilaalle, joiden kreatiniinipuhdistuma oli yli 50 ml/min, annettiin 1,0 mg/m<sup>2</sup> ja 1,3 mg/m<sup>2</sup> bortetsomibia boluksena laskimoon, bortetsomibin huippupitoisuus plasmassa ensimmäisen annoksen jälkeen oli keskimäärin 57 ng/ml annoksen 1,0 mg/m<sup>2</sup> yhteydessä ja 112 ng/ml annoksen 1,3 mg/m<sup>2</sup> yhteydessä. Seuraavien annosten jälkeen havaitut plasman huippupitoisuudet olivat keskimäärin 67–106 ng/ml annoksen 1,0 mg/m<sup>2</sup> jälkeen ja 89–120 ng/ml annoksen 1,3 mg/m<sup>2</sup> jälkeen.

Kun multippelia myeloomaa sairastaville potilaille annettiin annos 1,3 mg/m<sup>2</sup> boluksena laskimoon tai injektiona ihon alle (n = 14 valmisteen laskimoon saaneessa ryhmässä, n = 17 valmisteen ihon alle saaneessa ryhmässä), systeeminen kokonaisaltistus oli toistuvien annosten jälkeen (AUC<sub>last</sub>) samanlainen ihon alle ja laskimoon tapahtuneen annon jälkeen. C<sub>max</sub> oli ihon alle tapahtuneen annon jälkeen pienempi (20,4 ng/ml) kuin laskimoon tapahtuneen annon jälkeen (223 ng/ml). AUC<sub>last</sub>-arvon geometrisen keskiarvon suhde oli 0,99 ja 90 %:n luottamusvälit olivat 80,18–122,80 %.

### Jakautuminen

Bortetsomibin keskimääräinen jakautumistilavuus (V<sub>d</sub>) oli multippelia myeloomaa sairastavilla 1 659–3 294 litraa kerta-annosten tai toistettujen laskimoon annettujen annosten 1,0 mg/m<sup>2</sup> ja 1,3 mg/m<sup>2</sup> jälkeen. Tämä viittaa siihen, että bortetsomibi jakautuu laajasti ääreiskudoksiin.

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

### Biotransformaatio

Ihmisen maksan mikrosomeilla ja ihmisen ekspresso-cDNA sytokromi P450 -isoentsyymeillä tehdyt tutkimukset *in vitro* osoittavat, että bortetsomibi metaboloituu pääasiassa hapettumalla sytokromi P450-entsyymien 3A4, 2C19 ja 1A2 kautta. Pääasiallinen metaboliareitti on deboronaatio kahden deboronoidun metaboliitin muodostamiseksi, jotka hydroksyloituvat sen jälkeen useiksi metaboliiteiksi. Deboronoidut bortetsomibimetaboliitit ovat 26S-proteasomin estäjinä inaktiivisia.

### Eliminaatio

Bortetsomibin eliminaation puoliintumisaika (t<sub>1/2</sub>) oli toistuvien annosten jälkeen keskimäärin 40–193 tuntia. Bortetsomibi eliminoituu nopeammin ensimmäisen annoksen jälkeen kuin seuraavien annosten jälkeen. Bortetsomibin kokonaispuhdistuma elimistöstä oli keskimäärin 102 l/h ensimmäisen annoksen 1,0 mg/m<sup>2</sup> jälkeen ja 112 l/h ensimmäisen annoksen 1,3 mg/m<sup>2</sup> jälkeen. Seuraavien annosten yhteydessä kokonaispuhdistuma elimistöstä oli 15–32 l/h annosten 1,0 mg/m<sup>2</sup> jälkeen ja 18–32 l/h annosten 1,3 mg/m<sup>2</sup> jälkeen.

### Eriyisryhmät

#### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta bortetsomibin farmakokinetikkaan arvioitiin vaiheen I tutkimuksessa bortetsomibiannoksilla 0,5–1,3 mg/m<sup>2</sup> toteutetun ensimmäisen hoitosyklin ajan.



Tutkimuksessa oli mukana 61 potilasta, joilla oli pääasiassa kiinteitä kasvaimia ja eriasteista maksan vajaatoimintaa.

Kun verrattiin potilaita, joiden maksan toiminta oli normaali ja joilla oli lievä maksan vajaatoiminta, lievä maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut bortetsomibin annosnormalisoituun AUC-arvoon. Annosnormalisoidut keskimääräiset AUC-arvot suurenivat kuitenkin noin 60 %, jos potilaalla oli keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta, ja näitä potilasryhmiä on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.2, taulukko 6).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla toteutettiin farmakokineettinen tutkimus. Potilaat jaettiin ryhmiin kreatiniinipuhdistuman (CrCL) mukaan seuraavasti: normaali munuaisten toimintakyky (CrCL  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 12), lievä munuaisten vajaatoiminta (CrCL 40–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 10), kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (CrCL 20–39 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 9) ja vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCL < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 3). Tutkimukseen otettiin mukaan myös ryhmä dialyysipotilaita (n = 8), joille lääke annettiin dialyysihoidon jälkeen. Potilaat saivat bortetsomibia 0,7–1,3 mg/m<sup>2</sup> kahdesti viikossa laskimoon. Bortetsomibialtistus (annosnormalisoitu AUC ja C<sub>max</sub>) oli verrannollinen kaikissa ryhmissä (ks. kohta 4.2).

#### *Ikä*

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

Monta hoitosykliä käsittäneissä yleistä toksisuutta koskevissa tutkimuksissa rotilla ja apinoilla pääasiallisia kohde-elimä olivat: ruoansulatuskanava, minkä seurauksena ilmeni oksentelua ja/tai ripulia; verta muodostavat kudokset ja imukudokset, seurauksena perifeerisiä sytopenioita, lymfakudoksen surkastumista ja verta muodostavan luuytimen solujen niukkuutta; hermosto, jossa perifeeristä neuropatiaa (havaittu apinoilla, hiirillä ja koirilla) kohdistuen sensoristen hermosolujen aksoneihin; sekä munuaiset, joissa vähäisiä muutoksia. Kaikissa näissä kohde-elimissä havaittiin osittainen tai täydellinen toipuminen hoidon lopettamisen jälkeen. Eläintutkimusten perusteella bortetsomibi näyttää läpäisevän veri-aivoesteen vain vähäisessä määrin, jos lainkaan, mutta tämän merkitystä ihmisen kannalta ei tiedetä.

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli (E421)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### **6.3 Kestoaika**

#### Avaamaton injektiopullo

2 vuotta

#### Käyttökuntoon saatettu liuos

Käyttökuntoon saatetun liuoksen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu pitoisuuksissa 1 mg/ml ja 2,5 mg/ml 96 tuntia +25 °C:n lämpötilassa ja 8 päivää +2–+8 °C:n lämpötilassa, kun liuos säilytetään alkuperäisessä injektiopullossa ja/tai injektioruiskussa.

Mikrobiologisista syistä käyttökuntoon saatettu liuos tulee käyttää välittömästi valmiiksi saattamisen jälkeen. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen valmisteen antoa ovat käyttäjän vastuulla. Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kokonaissäilytysaika ei saa ennen antoa ylittää 96:tä tuntia (jos säilytyslämpötila on +25 °C) ja 8:aa päivää (jos säilytyslämpötila on +2–+8 °C).

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

#### Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Läpinäkyvästä tyyppin I lasista valmistettu 10 ml:n injektiopullo, jossa on harmaa klorobutyylimuuttoluola ja keltainen alumiininen repäisysinetti ja joka sisältää 2,5 mg bortetsomibia.

#### Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Läpinäkyvästä tyyppin I lasista valmistettu 10 ml:n injektiopullo, jossa on harmaa klorobutyylimuuttoluola ja sininen alumiininen repäisysinetti ja joka sisältää 3,5 mg bortetsomibia.

Injektiopullo on kutistekalvossa (ilman alustapakkausta) tai kannellisessa alustapakkauksessa. Yksi pakkaus sisältää 1 kertakäyttöisen injektiopullon.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

### Yleiset varotoimet

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

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

Bortetsomibivalmisteen tahaton anto intratekaalisesti on johtanut kuolemaan. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon, kun taas Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ja 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten on tarkoitettu annettavaksi laskimoon tai ihon alle. Bortetsomibivalmistetta ei saa antaa intratekaalisesti.

### Ohjeet valmisteen käyttökuntoon saattamiseksi

Terveydenhuollon ammattilaisen on saatettava bortetsomibi käyttökuntoon.

#### *Injektio laskimoon*

##### Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Käyttökuntoon saattaminen tapahtuu liuottamalla yhden 10 ml:n Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten -injektiopullon sisältö 2,5 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä, joka lisätään varovasti sopivan kokoisen ruiskun avulla injektiopullon tulppaa poistamatta. Kylmäkuivattu jauhe liukenee alle 2 minuutissa. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi ml liuosta sisältää 1 mg bortetsomibia. Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkas ja väritön ja sen pH on 4–7.

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

##### Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Käyttökuntoon saattaminen tapahtuu liuottamalla yhden 10 ml:n Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten -injektiopullon sisältö 3,5 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä, joka lisätään varovasti sopivan kokoisen ruiskun avulla injektiopullon tulppaa poistamatta. Kylmäkuivattu jauhe liukenee alle 2 minuutissa. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi ml liuosta sisältää 1 mg bortetsomibia. Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkas ja väritön ja sen pH on 4–7.

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

#### *Injektio ihon alle*

##### Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Käyttökuntoon saattaminen tapahtuu liuottamalla yhden 10 ml:n Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten -injektiopullon sisältö 1 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä, joka lisätään varovasti sopivan kokoisen ruiskun avulla injektiopullon tulppaa poistamatta. Kylmäkuivattu jauhe liukenee alle 2 minuutissa.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi ml liuosta sisältää 2,5 mg bortetsomibia. Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkas ja väritön ja sen pH on 4–7. Käyttökuntoon saatettu liuos tulee ennen antamista tarkistaa silmämääräisesti, ettei siinä ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Jos värimuutoksia tai hiukkasia on havaittavissa, käyttökuntoon saatettu liuos on hävitettävä.

##### Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Käyttökuntoon saattaminen tapahtuu liuottamalla yhden 10 ml:n Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten -injektiopullon sisältö 1,4 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä, joka lisätään varovasti sopivan kokoisen ruiskun avulla injektiopullon tulppaa poistamatta. Kylmäkuivattu jauhe liukenee alle 2 minuutissa.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi ml liuosta sisältää 2,5 mg bortetsomibia. Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkas ja väritön ja sen pH on 4–7. Käyttökuntoon saatettu liuos tulee ennen antamista tarkistaa silmämääräisesti, ettei siinä ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Jos värimuutoksia tai hiukkasia on havaittavissa, käyttökuntoon saatettu liuos on hävitettävä.

#### Hävittäminen

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

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.11.2019

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfungstweide 53  
61169 Friedberg,  
Saksa

tai

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

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten  
bortetsomibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää bortetsomibin mannitoliboronihappoesteriä vastaten 1 mg bortetsomibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Mannitoli (E421)

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektiokuiva-aine, liuosta varten  
1 injektiopullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen. Kerta-antoon.

Anto muiden antoreittien kautta voi johtaa kuolemaan.

**Laskimoon:** Lisää 1 ml 0,9-prosenttista natriumkloridia, jotta lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 1 mg/ml.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Sytostaatti  
Käsittele varoen

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/19/1397/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten  
bortetsomibi  
i.v.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

1 mg

**6. MUUTA**

Sytostaatti  
Anto muiden antoreittien kautta voi johtaa kuolemaan.

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten  
bortetsomibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää bortetsomibin mannitoliboronihappoesteriä vastaten 2,5 mg bortetsomibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Mannitoli (E421)

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektiokuiva-aine, liuosta varten  
1 injektiopullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle tai laskimoon käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen. Kerta-antoon.

Anto muiden antoreittien kautta voi johtaa kuolemaan.

**Ihon alle:** Lisää 1 ml 0,9-prosenttista natriumkloridia, jotta lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 2,5 mg/ml.

**Laskimoon:** Lisää 2,5 ml 0,9-prosenttista natriumkloridia, jotta lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 1 mg/ml.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Sytostaatti  
Käsittele varoen

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/19/1397/003

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten  
bortetsomibi  
s.c. tai i.v.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

2,5 mg

**6. MUUTA**

Sytostaatti  
Anto muiden antoreittien kautta voi johtaa kuolemaan.

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten  
bortetsomibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

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

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Mannitoli (E421)

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektiokuiva-aine, liuosta varten  
1 injektiopullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle tai laskimoon käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen. Kerta-antoon.

Anto muiden antoreittien kautta voi johtaa kuolemaan.

**Ihon alle:** Lisää 1,4 ml 0,9-prosenttista natriumkloridia, jotta lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 2,5 mg/ml.

**Laskimoon:** Lisää 3,5 ml 0,9-prosenttista natriumkloridia, jotta lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 1 mg/ml.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Sytostaatti  
Käsittele varoen

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/19/1397/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten  
bortetsomibi  
s.c. tai i.v.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

3,5 mg

**6. MUUTA**

Sytostaatti  
Anto muiden antoreittien kautta voi johtaa kuolemaan.

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten** bortetsomibi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä bortetsomibi Bortezomib Fresenius Kabi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Bortezomib Fresenius Kabi -valmistetta
3. Miten Bortezomib Fresenius Kabi -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Bortezomib Fresenius Kabi -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Bortezomib Fresenius Kabi on ja mihin sitä käytetään**

Tämän lääkkeen vaikuttava aine on bortetsomibi, joka on ns. proteasomin estäjä. Proteasomeilla on keskeinen tehtävä solun toiminnan ja kasvun säätelyssä. Bortetsomibi vaikuttaa solun toimintaan ja voi siten tuhota syöpäsoluja.

Bortetsomibia käytetään multipppelin myelooman (luuydinsyövän) hoitoon yli 18-vuotiaille potilaille

- ainoana lääkkeenä tai yhdistettynä doksorubisiiniiin pegyloidussa liposomaalisessa muodossa tai deksametasoniin potilaille, joiden sairaus on pahentunut (etenee) sen jälkeen, kun he saivat vähintään yhtä aiempaa hoitoa ja joilla kantasolusiirto epäonnistui tai joille se ei sovellu
- yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa potilaille, joiden tautia ei ole aiemmin hoidettu ja joille suuriannoksen solunsalpaajahoido tuettuna kantasolusiirrolla ei sovellu
- yhdistelmänä deksametasonin kanssa tai deksametasonin ja talidomidin kanssa potilaille, joiden tautia ei ole aiemmin hoidettu, ennen kantasolusiirrolla tuetun suuriannoksen solunsalpaajahoidon antoa (induktiohoito).

Bortetsomibia käytetään yhdessä rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin kanssa manttelisolulyymfooman (erään tyyppisen imusolmuke-syövän) hoitoon vähintään 18-vuotiaille potilaille, joiden tautia ei ole aiemmin hoidettu ja joille kantasolusiirto ei sovellu.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Bortezomib Fresenius Kabi -valmistetta**

##### **Älä käytä bortetsomibia**

- jos olet allerginen bortetsomibilille, boorille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on tietty vakava keuhko- tai sydänsairaus.

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Kerro lääkärille, jos sinulla on jokin seuraavista:

- matala puna- tai valkosoluarvo
- verenvuotohäiriö ja/tai matala verihiutalearvo
- ripulia, ummetusta, pahoinvointia tai oksentelua
- pyörtymistä, huimausta tai pyöräytystä aiemmin
- munuaisvaivoja

- keskivaikea tai vaikea maksan toimintahäiriö
- käsien tai jalkojen puutuminen, kihelmöinti tai kipu (neuropatia) aiemmin
- sydänvaivoja tai ongelmia verenpaineen kanssa
- hengenahdistusta tai yskää
- kouristuskohtauksia
- vyöruusu (paikallinen, mukaan lukien silmien ympärillä, tai koko keholle levinneenä)
- tuumorinhajoamisoireyhtymän oireita, kuten lihaskramppeja, lihasheikkoutta, sekavuutta, näkökyvyn menetys tai näköhäiriöitä ja hengenahdistusta
- muistamattomuutta, ajatusvaikeuksia, kävelyvaikeuksia tai näönmenetys. Nämä saattavat olla vakavan aivojen infektion oireita, ja lääkäri saattaa ehdottaa lisätutkimuksia ja seurantaa.

Sinulle tehdään säännöllisesti verikokeita ennen bortetsomibihoidon aloittamista ja sen aikana, jotta veriarvosi voidaan tarkistaa säännöllisesti.

Jos sinulla on manttelisolulymfooma ja saat bortetsomibihoidon kanssa rituksimabi-nimistä lääkettä, sinun pitää kertoa lääkärille:

- jos epäilet, että sinulla on nyt tai on aiemmin ollut hepatiitti-infektio. Joillekin B-hepatiittia sairastaneille potilaille on saattanut ilmaantua toistuvasti hepatiitti, mikä saattaa johtaa kuolemaan. Jos sinulla on aiemmin ollut B-hepatiitti-infektio, lääkäri tutkii sinulta tarkoin aktiiviseen B-hepatiittiin viittaavat oireet.

Sinun on luettava ennen bortetsomibihoidon aloittamista kaikkien bortetsomibihoidon kanssa yhdistelmänä käyttämiesi lääkevalmisteiden pakkausselosteet, jotta saat näitä lääkkeitä koskevat tiedot. Jos talidomidia käytetään, raskaustestejä ja raskaudenehkäisyä koskeviin vaatimuksiin on kiinnitettävä erityistä huomiota (ks. Raskaus ja imetys).

### **Lapset ja nuoret**

Tätä lääkettä ei saa käyttää lapsille ja nuorille, koska ei tiedetä, miten se vaikuttaa heihin.

### **Muut lääkevalmisteet ja bortetsomibi**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille erityisesti, jos käytät lääkkeitä, joiden vaikuttava aine on jokin seuraavista:

- ketokonatsoli, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon
- ritonaviiri, jota käytetään HIV-infektion hoitoon
- rifampisiini, joka on bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävä antibiootti
- karbamatsepiini, fenytoiini tai fenobarbitaali, joita käytetään epilepsian hoitoon
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), jota käytetään masennuksen tai muiden sairauksien hoitoon
- suun kautta otettavat diabeteslääkkeet.

### **Raskaus ja imetys**

Älä käytä tätä lääkettä, jos olet raskaana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä.

Sekä miesten että naisten on huolehdittava raskaudenehkäisystä bortetsomibihoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Jos ehkäisystä huolimatta tulet raskaaksi, kerro siitä välittömästi lääkärille.

Älä imetä bortetsomibihoidon aikana. Neuvottele lääkärin kanssa turvallisesta imetyksen uudelleenaloittamisen ajankohdasta hoidon päättymisen jälkeen.

Talidomidi aiheuttaa epämuodostumia ja sikiökuolemia. Kun bortetsomibivalmistetta käytetään yhdistelmänä talidomidin kanssa, sinun on noudatettava talidomidin raskaudenehkäisyohjelmaa (ks. talidomidin pakkausseloste).

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Bortetsomibi voi aiheuttaa väsymystä, huimausta, pyörtymistä tai näön hämärtymistä. Älä aja autoa äläkä käytä työkaluja tai koneita, jos sinulla esiintyy tällaisia haittavaikutuksia. Vaikka sinulla ei olisikaan tällaisia vaikutuksia, sinun on silti oltava varovainen.

### **3. Miten Bortezomib Fresenius Kabi -valmistetta käytetään**

Lääkäri määrittää sinulle sopivan bortetsomibiannoksen pituutesi ja painosi (kehon pinta-alan) perusteella. Bortetsomibihoidon tavallinen aloitusannos on 1,3 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alaa kohti kaksi kertaa viikossa.

Lääkäri voi muuttaa annosta ja hoitajaksojen kokonaismäärää sen perusteella, miten hoito tehoaa, ilmeneekö sinulla tiettyjä haittavaikutuksia ja mikä perussairautesi on (esim. maksan toimintahäiriöt).

#### *Etenevä multippeli myelooma*

Kun bortetsomibia annetaan ainoana lääkkeenä, sinulle annetaan 4 bortetsomibiannosta laskimoon tai ihon alle päivinä 1, 4, 8 ja 11, minkä jälkeen pidetään 10 päivän ”lepotauko”, jonka aikana et saa bortetsomibihoitoa. Tämä 21 vuorokauden (3 viikon) jakso on yksi hoitosykli. Saat enintään 8 hoitosykliä (24 viikkoa).

Bortetsomibi saatetaan antaa sinulle yhdistettynä doksorubisiiniin pegyloidussa liposomaalisessa muodossa tai deksametasoniin.

Kun bortetsomibi annetaan yhdistettynä doksorubisiiniin pegyloidussa liposomaalisessa muodossa, bortetsomibi annetaan sinulle laskimoon tai ihon alle 21 vuorokauden pituisena hoitosyklinä ja doksorubisiinia pegyloidussa liposomaalisessa muodossa annetaan 30 mg/m<sup>2</sup> infuusiona laskimoon 21 vuorokauden pituisen bortetsomibi-hoitosyklin päivänä 4 annettavan bortetsomibi-injektion jälkeen.

Sinulle saatetaan antaa enintään 8 hoitosykliä (24 viikkoa).

Kun bortetsomibi annetaan yhdessä deksametasonin kanssa, bortetsomibi annetaan sinulle laskimoon tai ihon alle 21 vuorokauden pituisena hoitosyklinä ja deksametasonia annetaan 20 mg suun kautta 21 vuorokauden pituisen bortetsomibi-hoitosyklin päivinä 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ja 12.

Sinulle saatetaan antaa enintään 8 hoitosykliä (24 viikkoa).

#### *Aiemmin hoitamaton multippeli myelooma*

Jos multippelia myeloomaa ei ole aiemmin hoidettu eikä kantasolusiirto sovi sinulle, sinulle annetaan bortetsomibia laskimoon yhdessä kahden muun lääkkeen, melfalaanin ja prednisonin, kanssa.

Hoitosyklin pituus on tällöin 42 vuorokautta (6 viikkoa). Saat 9 hoitosykliä (54 viikkoa).

- Hoitajaksojen 1–4 aikana bortetsomibia annetaan kahdesti viikossa päivinä 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 ja 32.
  - Hoitajaksojen 5–9 aikana bortetsomibia annetaan kerran viikossa päivinä 1, 8, 22 ja 29.
- Melfalaania (9 mg/m<sup>2</sup>) ja prednisonia (60 mg/m<sup>2</sup>) otetaan suun kautta jokaisen hoitajakson ensimmäisen hoitoviikon päivinä 1, 2, 3 ja 4.

Jos multippelia myeloomaa ei ole aiemmin hoidettu ja sovellet kantasolusiirtoon, sinulle annetaan induktiohoitona bortetsomibia laskimoon tai ihon alle yhdessä joko deksametasonin kanssa tai deksametasonin ja talidomidin kanssa.

Kun bortetsomibi annetaan yhdessä deksametasonin kanssa, bortetsomibi annetaan sinulle laskimoon tai ihon alle 21 vuorokauden pituisena hoitosyklinä ja deksametasonia annetaan 40 mg suun kautta 21 vuorokauden pituisen bortetsomibi-hoitosyklin päivinä 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 ja 11.

Sinulle annetaan 4 hoitosykliä (12 viikkoa).

Kun bortetsomibi annetaan yhdessä talidomidin ja deksametasonin kanssa, hoitosyklin pituus on 28 vuorokautta (4 viikkoa).

Deksametasonia annetaan 40 mg suun kautta 28 vuorokauden pituisen bortetsomibi-hoitosyklin päivinä 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 ja 11 ja talidomidia annetaan ensimmäisessä hoitosyklistä 50 mg päivässä suun kautta päivään 14 saakka, ja jos siedät hoidon, talidomidiannos suurennetaan 100 mg:aan päiviksi 15–28 ja saatetaan suurentaa edelleen 200 mg:aan päivässä toisesta hoitosyklistä eteenpäin. Sinulle annetaan enintään 6 hoitosykliä (24 viikkoa).

#### *Aiemmin hoitamaton manttelisolulymfooma*

Jos et ole aiemmin saanut hoitoa manttelisolulymfoomaan, sinulle annetaan bortetsomibia laskimoon tai ihon alle yhdessä rituksimabin, syklofosamidin, doksorubisiinin ja prednisonin kanssa.

Bortetsomibi annetaan laskimoon tai ihon alle päivinä 1, 4, 8 ja 11, mitä seuraa hoitotauko, jolloin hoitoa ei anneta. Hoitosyklin pituus on 21 vuorokautta (3 viikkoa). Sinulle saatetaan antaa enintään 8 hoitosykliä (24 viikkoa).

Jokaisen 21 vuorokauden pituisen bortetsomibi-hoitosyklin päivänä 1 annetaan seuraavia lääkevalmisteita infuusioina laskimoon:

Rituksimabia annoksena 375 mg/m<sup>2</sup>, syklofosamidia annoksena 750 mg/m<sup>2</sup> ja doksorubisiinia annoksena 50 mg/m<sup>2</sup>.

Prednisonia annetaan suun kautta annoksina 100 mg/m<sup>2</sup> bortetsomibi-hoitosyklin päivinä 1, 2, 3, 4 ja 5.

#### **Miten bortetsomibi annetaan**

Tämä lääke on tarkoitettu annettavaksi ainoastaan laskimoon. Bortetsomibihoidon antaa sytotoksisten lääkkeiden käyttöön perehtynyt terveydenhuoltohenkilökunta.

Bortetsomibijauhe täytyy liuottaa ennen antoa. Hoitohenkilökunta valmistelee lääkkeen ja liuos annetaan injektiona laskimoon. Injektio laskimoon annetaan nopeasti, 3–5 sekunnin aikana.

#### **Jos saat enemmän bortetsomibia kuin sinun pitäisi**

Koska lääkäri tai sairaanhoitaja antaa tämän lääkkeen sinulle, on epätodennäköistä, että saisit sitä liikaa.

Jos kuitenkin saat yliannoksen, lääkäri seuraa haittavaikutusten ilmaantumista.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkut näistä vaikutuksista voivat olla vakavia.

Jos saat bortetsomibihoitoa multipppelin myelooman tai manttelisolulymfooman hoitoon, kerro lääkärille heti, jos huomaat jonkin seuraavista oireista:

- lihaskramppeja, lihasheikkoutta
- sekavuutta, näkökyvyn menetys tai näköhäiriöitä, sokeutuminen, kouristuskohtauksia, päänsärkyä
- hengenahdistusta, jalkaterien turpoamista tai muutoksia sydämen sykkeessä, korkeaa verenpainetta, väsymystä, pyörtymisiä
- yskää ja hengitysvaikeuksia tai puristuksen tunnetta rintakehässä.

Bortetsomibihoitoon voi hyvin yleisesti liittyä veren puna- tai valkosolujen ja verihiutaleiden määrän vähenemistä. Siksi sinulle tehdään säännöllisesti verikokeita ennen bortetsomibihoidon aloittamista ja sen aikana, jotta veriarvosi voidaan tarkistaa säännöllisesti. Sinulla voi ilmetä muutoksia, kuten

- verihiutaleiden määrän väheneminen ja saatat olla alttiimpi mustelmille tai verenvuodoille ilman selvää vauriota (esim. suoliston, mahan, suun ja ikenien verenvuoto tai aivoverenvuoto tai maksan verenvuoto)
- veren punasolujen määrän väheneminen, mikä voi johtaa anemiaan, jonka oireita ovat väsymys ja kalpeus
- veren valkosolujen määrän väheneminen, mikä altistaa sinut herkemmin infektioille tai saat flunssankaltaisia oireita.

Jos saat bortetsomibia multipppelin myelooman hoitoon, sinulle mahdollisesti ilmaantuvat haittavaikutukset luetellaan seuraavassa:

### **Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)**

- hermovauriosta johtuva ihon tuntoherkkyys, puutuminen, kihelmöinti tai kuumotus tai käsien tai jalkojen kipu
- puna- ja/tai valkosolujen määrän väheneminen (katso yllä)
- kuume
- pahoinvointi ja oksentelu, ruokahalun väheneminen
- ummetus, johon saattaa liittyä turvotusta (voi olla vakavaa)
- ripuli. Jos tätä esiintyy, sinun on tärkeää juoda vettä tavallista enemmän. Voit saada lääkäritäsi ripulin hoitoon muuta lääkettä.
- väsymys (uupumus), heikotuksen tunne
- lihaskipu, luukipu.

### **Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)**

- matala verenpaine, verenpaineen äkillinen lasku seistessä, mikä voi johtaa pyörtymiseen
- korkea verenpaine
- heikentynyt munuaisten toiminta
- päänsärky
- yleinen huonovointisuus, kipu, kiertohuimaus, pyörrytys, heikkouden tunne tai tajunnanmenetyks
- vilunväristykset
- infektiot, kuten keuhkokuume, hengitystieinfektiot, keuhkoputkitulehdus, sieni-infektiot, yskä, johon liittyy limaneritystä, flunssankaltainen sairaus
- vyöruusu (paikallinen, myös silmien ympärille tai kaikkialle kehoon levinnyt)
- rintakipu tai hengenahdistus liikunnan yhteydessä
- erilaiset ihottumat
- ihon kutina, kyhmyt iholla tai ihon kuivuminen
- kasvojen punoitus tai hiusverisuonten katkeilu
- ihon punoitus
- kuivuminen
- närästys, turvotus, röyhtäily, ilmavaivat, mahakipu, verenvuoto suolistosta tai mahasta
- maksan toiminnan muutokset
- suun tai huulten arkuus, suun kuivuminen, suun haavaumat tai kurkkukipu
- painonlasku, makuuistin menetys
- lihaskouristukset, lihasspasmit, lihasheikkous, raajakivut
- näön hämärtyminen
- silmän uloimman kerroksen ja silmäluomen sisäpinnan infektio (sidekalvotulehdus)
- nenäverenvuoto
- univaikeudet tai -häiriöt, hikoilu, ahdistuneisuus, mielialan vaihtelut, alakuloisuus, levottomuus tai kiihtyneisyys, mielen tilan muutokset, ajan- ja paikantajun häviäminen
- kehon turpoaminen, silmien ympärystän ja muiden kehonosien turpoaminen mukaan lukien.

### **Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)**

- sydämen vajaatoiminta, sydänkohtaus, rintakipu, tuntemukset rinnassa, sydämen sykkeen hidastuminen tai tihentyminen
- munuaisten toimintahäiriö
- laskimotulehdus, veritulppa laskimoissa ja keuhkoissa
- veren hyytymishäiriöt
- riittämätön verenkierto
- sydäntä ympäröivän kalvon tulehdus tai nestettä sydämen ympärillä
- infektiot, kuten virtsatieinfektiot, flunssa, herpesvirusinfektiot, korvatulehdus ja selluliitti
- veriset ulosteet tai limakalvojen verenvuoto esim. suussa, emättimessä
- aivoverenkierron häiriöt
- halvaantuminen, kouristukset, kaatumiset, liikehäiriöt, aistien (tunto-, kuulo-, maku-, hajuaistin) poikkeavuudet, muutokset tai heikkeneminen, keskittymishäiriöt, vapina, nykiminen

- niveltulehdus, mukaan lukien sormien, varpaiden ja leukojen niveltulehdus
- keuhkojen häiriöt, jolloin elimistö ei saa riittävästi happea. Tällaisia häiriötä ovat mm. hengitysvaikeudet, hengästyneisyys, hengästyminen ilman räsitusta, pinnalliseksi muuttunut, vaikeutunut tai katkonainen hengitys, hengityksen vinkuminen
- hikka, puheen häiriöt
- lisääntynyt tai vähentynyt virtsanmuodostus (munuaisvauriosta johtuva), virtsaamiskivut, veren/proteiinien esiintyminen virtsassa, nesteen kertyminen elimistöön
- muuttunut tajunnantaso, sekavuus, muistin heikkeneminen tai muistinmenetys
- yliherkkyys
- kuulon heikkeneminen, kuurous tai korvien soiminen, epämiellyttävät tuntemukset korvassa
- hormonihäiriö, joka saattaa vaikuttaa suolojen ja veden imeytymiseen
- kilpirauhasen liikatoiminta
- kyvyttömyys tuottaa riittävästi insuliinia tai tavanomaisten insuliinipitoisuuksien heikentynyt vaikutus
- silmä-ärsytys tai -tulehdus, hyvin vetistävät silmät, silmäkipu, kuivat silmät, silmätulehdukset, silmäluomen kyhmy (luomirakkula), silmäluomien punoitus ja turpoaminen, silmien rämmiminen, epänormaali näkökyky, silmien verenvuoto
- imusolmukkeiden turvotus
- nivelten tai lihasten jäykkyys, painontunne, nivuskipu
- hiustenlähtö ja hiusten rakenteen poikkeavuudet
- allergiset reaktiot
- pistoskohdan punoitus tai kipu
- suun kipu
- suun infektiot tai tulehdus, suun haavaumat, ruokatorven, mahan ja suoliston haavaumat, joihin liittyy toisinaan kipua tai verenvuotoa, suoliston liikkeiden hidastuminen (suolitukos mukaan lukien), epämiellyttävät tuntemukset vatsassa tai ruokatorvessa, nielemisvaikeus, verioksennukset
- ihoinfektiot
- bakteeri- ja virustulehdus
- hammasinfektio
- haimatulehdus, sappitietukos
- sukupuolielinten kipu, erektiovaikeudet
- painonnousu
- jano
- maksatulehdus
- pistoskohtaan tai injektion antolaitteeseen liittyvät häiriöt
- ihoreaktiot ja ihon häiriöt (jotka saattavat olla vaikea-asteisia ja hengenvaarallisia), ihon haavat
- mustelmat, kaatumiset ja vammat
- verisuonitulehdus tai -verenvuoto, joka voi ilmetä pieninä punaisina tai purppuranvärisinä pisteinä (tavallisesti jaloissa) tai isoina, mustelman kaltaisina laikkuina ihon tai kudoksen alla
- hyvänlaatuiset kystat
- vaikea-asteinen korjautuva aivosairaus, johon liittyy kouristuskohtauksia, korkea verenpaine, päänsärkyä, väsymystä, sekavuutta, sokeus tai muita näköhäiriöitä.

#### **Harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta)**

- sydämen häiriöt, kuten sydänkohtaus, räsitusrintakipu (angina pectoris)
- vakava hermotulehdus, josta voi aiheutua halvaus ja hengitysvaikeuksia (Guillain-Barrén oireyhtymä)
- kasvojen ja kaulan punoitus
- laskimon värinmuutos
- selkäydinhermotulehdus
- korviin liittyvät ongelmat, verenvuoto korvasta
- kilpirauhasen vajaatoiminta
- Budd-Chiarin oireyhtymä (maksalaskimon tukkeutumisesta aiheutuvia kliinisiä oireita)



- suolen toiminnan muutokset tai poikkeavuudet
- aivoverenvuoto
- silmien ja ihon muuttuminen keltaiseksi (ikterus)
- vakavat allergiset reaktiot (anafylaktinen sokki), jonka oireita saattavat olla hengitysvaikeudet, rintakipu tai puristuksen tunne rinnassa ja/tai huimauksen/heikotuksen tunne, voimakas ihon kutina tai ihosta koholla olevat paukamat, kasvojen, huulten, kielen ja/tai kurkun turpoaminen, mikä saattaa aiheuttaa nielemisvaikeuksia, tajunnanmenetykset
- rintarauhasten häiriöt
- ulkosynnyttimen haavaumat
- sukupuolielinten turpoaminen
- alkoholin sietokyvyttömyys
- kuihtuminen tai ruumiin massan häviäminen
- lisääntynyt ruokahalu
- fistelit
- nivelen nestepurkautuma
- kystat nivelten pinnalla (synoviaalikystat)
- murtumat
- lihaskudoksen hajoaminen, mikä johtaa muihin komplikaatioihin
- maksan turpoaminen, maksan verenvuoto
- munuaissyöpä
- psoriaasin kaltainen ihosairaus
- ihosyöpä
- ihon kalpeus
- verihiutaleiden tai plasmasuolujen (eräntyyppisten veren valkosolujen) lisääntyminen veressä
- pienten verisuonten tukos (tromboottinen mikroangiopatia)
- poikkeava reaktio verensiirtoon
- osittainen tai täydellinen näönmenetykset
- sukupuolivietin heikkeneminen
- kuolaaminen
- silmien ulospullistuminen
- valoherkkyys
- tiheä hengitys
- peräsuolikipu
- sappikivet
- tyrä
- vammat
- hauraat tai heikot kynnet
- poikkeavat valkuaisainekertymät elintärkeissä elimissä
- kooma
- suoliston haavat
- monen elimen toimintahäiriö
- kuolema.

Jos saat bortetsomibia yhdessä muiden lääkkeiden kanssa manttelisolulymfooman hoitoon, sinulle mahdollisesti ilmaantuvat haittavaikutukset luetellaan seuraavassa:

**Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)**

- keuhkokuume
- ruokahalun väheneminen
- hermovauriosta johtuva ihon tuntoherkkyys, puutumisen, kihelmöinti tai kuumotus tai käsien tai jalkojen kipu
- pahoinvointi ja oksentelu
- ripuli
- suun haavaumat

- ummetus
- lihaskipu, luukipu
- hiustenlähtö ja hiusten rakenteen poikkeavuudet
- väsymys, heikotuksen tunne
- kuume.

#### **Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)**

- vyöruusu (paikallinen, myös silmien ympärille tai kaikkialle kehoon levinnyt)
- herpesvirusinfektiot
- bakteeri- ja virustulehdus
- hengitystieinfektiot, keuhkoputkitulehdus, yskä, johon liittyy limaneritystä, flunssankaltainen sairaus
- sieni-infektiot
- yliherkkyys (allergiset reaktiot)
- kyvyttömyys tuottaa riittävästi insuliinia tai tavanomaisten insuliinipitoisuuksien heikentynyt vaikutus
- nesteen kertyminen elimistöön
- univaikeudet tai -häiriöt
- tajunnanmenetys
- tajunnantason muutokset, sekavuus
- huimauksen tunne
- tihentynyt sydämen syke, korkea verenpaine, hikoilu
- epänormaali näkökyky, näön hämärtyminen
- sydämen vajaatoiminta, sydänkohtaus, rintakipu, tuntemukset rinnassa, sydämen sykkeen hidastuminen tai tihentyminen
- korkea tai matala verenpaine
- verenpaineen äkillinen lasku seistessä, mikä voi johtaa pyörtymiseen
- hengenahdistus liikunnan yhteydessä
- yskä
- hikka
- korvien soiminen, epämiellyttävät tuntemukset korvassa
- verenvuoto suolistosta tai mahasta
- närästys
- mahakipu, turvotus
- nielemisvaikeudet
- mahan ja suoliston infektio tai tulehdus
- mahakipu
- suun tai huulten arkuus, kurkkukipu
- maksan toiminnan muutokset
- ihon kutina
- ihon punoitus
- ihottuma
- lihasspasmit
- virtsatieinfektio
- raajakipu
- kehon turpoaminen, silmien ympärystä ja muiden kehonosien turpoaminen mukaan lukien vilunväristykset
- pistoskohdan punoitus tai kipu
- yleinen huonovointisuus
- painonlasku
- painonnousu.

#### **Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)**

- maksatulehdus

- vakavat allergiset reaktiot (anafylaktinen sokki), jonka oireita saattavat olla hengitysvaikeudet, rintakipu tai puristuksen tunne rinnassa ja/tai huimauksen/heikotuksen tunne, voimakas ihon kutina tai ihosta koholla olevat paukamat, kasvojen, huulten, kielen ja/tai kurkun turpoaminen, mikä saattaa aiheuttaa nielemisvaikeuksia, tajunnanmenetytys
- liikehäiriöt, halvaantuminen, nykiminen
- kiertohuimaus
- kuulon heikkeneminen, kuurous
- keuhkojen häiriöt, jolloin elimistö ei saa riittävästi happea. Tällaisia häiriötä ovat mm. hengitysvaikeudet, hengästyneisyys, hengästyminen ilman räsitusta, pinnalliseksi muuttunut, vaikeutunut tai katkonainen hengitys, hengityksen vinkuminen
- veritulppa keuhkoissa
- silmien ja ihon muuttuminen keltaiseksi (ikterus)
- silmäluomen kyhmy (luomirakkula), silmäluomien punoitus ja turpoaminen.

#### **Harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta)**

- pienten verisuonten tukos (tromboottinen mikroangiopatia)
- vakava hermotulehdus, josta voi aiheutua halvaus ja hengitysvaikeuksia (Guillain-Barrén oireyhtymä)

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkeäriille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausseosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta\*. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

### **5. Bortezomib Fresenius Kabi -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääketä injektio-pullossa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttö-päivämäärän (EXP) jälkeen.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Pidä injektio-pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu pitoisuudessa 1 mg/ml 96 tuntia +25 °C:n lämpötilassa ja 8 päivää +2–+8 °C:n lämpötilassa, kun liuos säilytetään alkuperäisessä injektio-pullossa ja/tai injektio-ruiskussa.

Mikrobiologisista syistä käyttökuntoon saatettu liuos tulee käyttää välittömästi valmiiksi saattamisen jälkeen. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen valmisteen antoa ovat käyttäjän vastuulla. Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kokonaissäilytysaika ei saa ennen antoa ylittää 96:tä tuntia (jos säilytyslämpötila on +25 °C) ja 8:aa päivää (jos säilytyslämpötila on +2–+8 °C).

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

### **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

#### **Mitä Bortezomib Fresenius Kabi sisältää**

- Vaikuttava aine on bortetsomibi. Yksi injektiopullo sisältää bortetsomibin mannitoliboronihaptoesteriä vastaten 1 mg bortetsomibia. Käyttökuntoon saatettuna 1 ml injektioestettä laskimoon antoa varten sisältää 1 mg bortetsomibia.
- Muu aine on mannitoli (E421).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

Bortezomib Fresenius Kabi injektiokuiva-aine, liuosta varten, on valkoinen tai melkein valkoinen kylmäkuivattu jauhe tai kakku.

Yksi pakkaus Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg injektiokuiva-ainetta liuosta varten sisältää yhden läpinäkyvästä lasista valmistetun 5 ml:n injektiopullon, jossa on harmaa kumitulppa ja vihreä alumiininen repäisyseinetti ja joka sisältää 1 mg bortetsomibia.

Injektiopullo on kutistekalvossa (ilman alustapakkausta) tai kannellisessa alustapakkauksessa. Yksi pakkaus sisältää 1 kertakäyttöisen injektiopullon.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfungstweide 53  
61169 Friedberg,  
Saksa

tai

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltija.

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV**

### **Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

## 1. LASKIMOON ANNETTAVAN INJEKTION KÄYTTÖKUNTOON SAATTAMINEN

Huom.! Bortetsomibi on sytotoksinen lääkeaine. Siksi sen käsittelyssä ja valmistuksessa tulee noudattaa varovaisuutta. Ihokontaktin välttämiseksi suositellaan suojakäsineitä ja muuta suojavaatetusta.

**BORTETSOMIBIN KÄSITTELYSSÄ TULEE EHDOTTOMASTI NOUDATTA ASEPTISTA TEKNIKKAA, SILLÄ VALMISTE EI SISÄLLÄ SÄILYTYSAINETTA.**

- 1.1 **1 mg:n injektiopullon valmistus: Lisää 1 ml** steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä **varovasti** sopivan kokoisella ruiskulla bortetsomibi-kuiva-aineen sisältävään injektiopulloon injektiopullon tulppaa poistamatta. Kylmäkuivattu kuiva-aine liukenee alle 2 minuutissa.

Näin saatavan liuoksen pitoisuus on 1 mg/ml. Liuos on kirkasta ja väritöntä, ja sen lopullinen pH on 4–7. Liuoksen pH-arvoa ei tarvitse tarkistaa.

- 1.2 Tarkista liuos ennen antoa silmämääräisesti, ettei siinä ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Jos värimuutoksia tai hiukkasia on havaittavissa, liuos on hävitettävä. Varmista, että annat varmasti oikean annoksen laskimoon (1 mg/ml).
- 1.3 Käyttökuntoon saatetun liuoksen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu pitoisuuksissa 1 mg/ml ja 2,5 mg/ml 96 tuntia +25 °C:n lämpötilassa ja 8 päivää +2–+8 °C:n lämpötilassa, kun liuos säilytetään alkuperäisessä injektiopullossa ja/tai injektioruiskussa.

Mikrobiologisista syistä käyttökuntoon saatettu liuos tulee käyttää välittömästi valmiiksi saattamisen jälkeen. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen valmisteen antoa ovat käyttäjän vastuulla. Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kokonaissäilytysaika ei saa ennen antoa ylittää 96:ta tuntia (jos säilytyslämpötila on +25 °C) ja 8:aa päivää (jos säilytyslämpötila on +2–+8 °C).

Käyttökuntoon saatettua valmistetta ei tarvitse suojata valolta.

## 2. ANTOTAPA

- Liuottamisen jälkeen vedä tarvittava määrä käyttövalmista liuosta potilaan kehon pinta-alan mukaan lasketun annoksen mukaisesti.
- Varmista ruiskussa oleva annos ja pitoisuus ennen käyttöä (tarkista, että ruiskussa on merkintä laskimoon antoa varten).
- Anna liuos 3–5 sekuntia kestäväenä bolusinjektiona perifeeriseen laskimoon tai keskuslaskimokatetrin kautta.
- Huuhtelee perifeerinen tai keskuslaskimokatetri steriilillä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä.

**Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten ON TARKOITETTU ANNETTAVAKSI VAIN LASKIMOON. Ei saa antaa muiden antoreittien kautta. Intratekaalinen anto on johtanut potilaan kuolemaan.**

## 3. HÄVITTÄMINEN

Injektiopullo on vain yhtä käyttökertaa varten, ja jäljelle jäänyt liuos tulee hävittää. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten bortetsomibi**

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä bortetsomibi Bortezomib Fresenius Kabi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Bortezomib Fresenius Kabi -valmistetta
3. Miten Bortezomib Fresenius Kabi -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Bortezomib Fresenius Kabi -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Bortezomib Fresenius Kabi on ja mihin sitä käytetään**

Tämän lääkkeen vaikuttava aine on bortetsomibi, joka on ns. proteasomin estäjä. Proteasomeilla on keskeinen tehtävä solun toiminnan ja kasvun säätelyssä. Bortetsomibi vaikuttaa solun toimintaan ja voi siten tuhota syöpäsoluja.

Bortetsomibia käytetään multipelin myelooman (luuydinsyövän) hoitoon yli 18-vuotiaille potilaille

- ainoana lääkkeenä tai yhdistettynä doksorubisiinin pegyloidussa liposomaalisessa muodossa tai deksametasoniin potilaille, joiden sairaus on pahentunut (etenee) sen jälkeen, kun he saivat vähintään yhtä aiempaa hoitoa ja joilla kantasolusiirto epäonnistui tai joille se ei sovellu
- yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa potilaille, joiden tautia ei ole aiemmin hoidettu ja joille suuriannoksen solunsalpaajahoidon tuettuna kantasolusiirrolla ei sovellu
- yhdistelmänä deksametasonin kanssa tai deksametasonin ja talidomidin kanssa potilaille, joiden tautia ei ole aiemmin hoidettu, ennen kantasolusiirrolla tuetun suuriannoksen solunsalpaajahoidon antoa (induktiohoito).

Bortetsomibia käytetään yhdessä rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin kanssa manttelisolulyymfooman (erään tyyppisen imusolmuke-syövän) hoitoon vähintään 18-vuotiaille potilaille, joiden tautia ei ole aiemmin hoidettu ja joille kantasolusiirto ei sovellu.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Bortezomib Fresenius Kabi -valmistetta**

##### **Älä käytä bortetsomibia**

- jos olet allerginen bortetsomibilille, boorille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on tietty vakava keuhko- tai sydänsairaus.

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Kerro lääkärille, jos sinulla on jokin seuraavista:

- matala puna- tai valkosoluarvo
- verenvuotohäiriö ja/tai matala verihiutalearvo
- ripulia, ummetusta, pahoinvointia tai oksentelua

- pyörtymistä, huimausta tai pyöräytystä aiemmin
- munuaisvaivoja
- keskivaikea tai vaikea maksan toimintahäiriö
- käsien tai jalkojen puutuminen, kihelmöinti tai kipu (neuropatia) aiemmin
- sydänvaivoja tai ongelmia verenpaineen kanssa
- hengenahdistusta tai yskää
- kouristuskohtauksia
- vyöruusu (paikallinen, mukaan lukien silmien ympärillä, tai koko keholle levinneenä)
- tuumorinhajoamisoireyhtymän oireita, kuten lihaskrampeja, lihasheikkoutta, sekavuutta, näkökyvyn menetys tai näköhäiriöitä ja hengenahdistusta
- muistamattomuutta, ajatusvaikeuksia, kävelyvaikeuksia tai näönmenetys. Nämä saattavat olla vakavan aivojen infektiön oireita, ja lääkäri saattaa ehdottaa lisätutkimuksia ja seurantaa.

Sinulle tehdään säännöllisesti verikokeita ennen bortetsomibihoidon aloittamista ja sen aikana, jotta veriarvosi voidaan tarkistaa säännöllisesti.

Jos sinulla on manttelisolulymfooma ja saat bortetsomibihoidon kanssa rituksimabi-nimistä lääkettä, sinun pitää kertoa lääkärille:

- jos epäilet, että sinulla on nyt tai on aiemmin ollut hepatiitti-infektio. Joillekin B-hepatiittia sairastaneille potilaille on saattanut ilmaantua toistuvasti hepatiitti, mikä saattaa johtaa kuolemaan. Jos sinulla on aiemmin ollut B-hepatiitti-infektio, lääkäri tutkii sinulta tarkoin aktiiviseen B-hepatiittiin viittaavat oireet.

Sinun on luettava ennen bortetsomibihoidon aloittamista kaikkien bortetsomibihoidon kanssa yhdistelmänä käyttämiäsi lääkevalmisteiden pakkausselosteet, jotta saat näitä lääkkeitä koskevat tiedot. Jos talidomidia käytetään, raskaustestejä ja raskaudenehkäisyä koskeviin vaatimuksiin on kiinnitettävä erityistä huomiota (ks. Raskaus ja imetys).

### **Lapset ja nuoret**

Tätä lääkettä ei saa käyttää lapsille ja nuorille, koska ei tiedetä, miten se vaikuttaa heihin.

### **Muut lääkevalmisteet ja bortetsomibi**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille erityisesti, jos käytät lääkkeitä, joiden vaikuttava aine on jokin seuraavista:

- ketokonatsoli, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon
- ritonaviiri, jota käytetään HIV-infektion hoitoon
- rifampisiini, joka on bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävä antibiootti
- karbamatsapiini, fenytoiini tai fenobarbitaali, joita käytetään epilepsian hoitoon
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), jota käytetään masennuksen tai muiden sairauksien hoitoon
- suun kautta otettavat diabeteslääkkeet.

### **Raskaus ja imetys**

Älä käytä tätä lääkettä, jos olet raskaana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä.

Sekä miesten että naisten on huolehdittava raskaudenehkäisystä bortetsomibihoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Jos ehkäisystä huolimatta tulet raskaaksi, kerro siitä välittömästi lääkärille.

Älä imetä bortetsomibihoidon aikana. Neuvottele lääkärin kanssa turvallisesta imetyksen uudelleenaloittamisen ajankohdasta hoidon päättymisen jälkeen.

Talidomidi aiheuttaa epämuodostumia ja sikiökuolemia. Kun bortetsomibivalmistetta käytetään yhdistelmänä talidomidin kanssa, sinun on noudatettava talidomidin raskaudenehkäisyohjelmaa (ks. talidomidin pakkausseloste).

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Bortetsomibi voi aiheuttaa väsymystä, huimausta, pyörtymistä tai näön hämärtymistä. Älä aja autoa äläkä käytä työkaluja tai koneita, jos sinulla esiintyy tällaisia haittavaikutuksia. Vaikka sinulla ei olisikaan tällaisia vaikutuksia, sinun on silti oltava varovainen.

### **3. Miten Bortezomib Fresenius Kabi -valmistetta käytetään**

Lääkäri määrittää sinulle sopivan bortetsomibiannoksen pituutesi ja painosi (kehon pinta-ala) perusteella. Bortetsomibihoidon tavallinen aloitusannos on 1,3 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alaa kohti kaksi kertaa viikossa.

Lääkäri voi muuttaa annosta ja hoitajaksojen kokonaismäärää sen perusteella, miten hoito tehoaa, ilmeneekö sinulla tiettyjä haittavaikutuksia ja mikä perussairautesi on (esim. maksan toimintahäiriöt).

#### *Etenevä multippleli myelooma*

Kun bortetsomibia annetaan ainoana lääkkeenä, sinulle annetaan 4 bortetsomibiannosta laskimoon tai ihon alle päivinä 1, 4, 8 ja 11, minkä jälkeen pidetään 10 päivän ”lepotauko”, jonka aikana et saa bortetsomibihoitoa. Tämä 21 vuorokauden (3 viikon) jakso on yksi hoitosykli. Saat enintään 8 hoitosykliä (24 viikkoa).

Bortetsomibi saatetaan antaa sinulle yhdistettynä doksorubisiiniin pegyloidussa liposomaalisessa muodossa tai deksametasoniin.

Kun bortetsomibi annetaan yhdistettynä doksorubisiiniin pegyloidussa liposomaalisessa muodossa, bortetsomibi annetaan sinulle laskimoon tai ihon alle 21 vuorokauden pituisena hoitosyklinä ja doksorubisiinia pegyloidussa liposomaalisessa muodossa annetaan 30 mg/m<sup>2</sup> infuusiona laskimoon 21 vuorokauden pituisen bortetsomibi-hoitosyklin päivänä 4 annettavan bortetsomibi-injektion jälkeen.

Sinulle saatetaan antaa enintään 8 hoitosykliä (24 viikkoa).

Kun bortetsomibi annetaan yhdessä deksametasonin kanssa, bortetsomibi annetaan sinulle laskimoon tai ihon alle 21 vuorokauden pituisena hoitosyklinä ja deksametasonia annetaan 20 mg suun kautta 21 vuorokauden pituisen bortetsomibi-hoitosyklin päivinä 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ja 12.

Sinulle saatetaan antaa enintään 8 hoitosykliä (24 viikkoa).

#### *Aiemmin hoitamaton multippleli myelooma*

Jos multippleliä myeloomaa ei ole aiemmin hoidettu eikä kantasolusiirto sovi sinulle, sinulle annetaan bortetsomibia laskimoon yhdessä kahden muun lääkkeen, melfalaanin ja prednisonin, kanssa.

Hoitosyklin pituus on tällöin 42 vuorokautta (6 viikkoa). Saat 9 hoitosykliä (54 viikkoa).

- Hoitajaksojen 1–4 aikana bortetsomibia annetaan kahdesti viikossa päivinä 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 ja 32.

- Hoitajaksojen 5–9 aikana bortetsomibia annetaan kerran viikossa päivinä 1, 8, 22 ja 29.

Melfalaania (9 mg/m<sup>2</sup>) ja prednisonia (60 mg/m<sup>2</sup>) otetaan suun kautta jokaisen hoitajakson ensimmäisen hoitoviikon päivinä 1, 2, 3 ja 4.

Jos multippleliä myeloomaa ei ole aiemmin hoidettu ja sovellet kantasolusiirtoon, sinulle annetaan induktiohoitona bortetsomibia laskimoon tai ihon alle yhdessä joko deksametasonin kanssa tai deksametasonin ja talidomidin kanssa.

Kun bortetsomibi annetaan yhdessä deksametasonin kanssa, bortetsomibi annetaan sinulle laskimoon tai ihon alle 21 vuorokauden pituisena hoitosyklinä ja deksametasonia annetaan 40 mg suun kautta 21 vuorokauden pituisen bortetsomibi-hoitosyklin päivinä 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 ja 11.

Sinulle annetaan 4 hoitosykliä (12 viikkoa).

Kun bortetsomibi annetaan yhdessä talidomidin ja deksametasonin kanssa, hoitosyklin pituus on 28 vuorokautta (4 viikkoa).



Deksametasonia annetaan 40 mg suun kautta 28 vuorokauden pituisen bortetsomibi-hoitosyklin päivinä 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 ja 11 ja talidomidia annetaan ensimmäisessä hoitosyklissä 50 mg päivässä suun kautta päivään 14 saakka, ja jos siedät hoidon, talidomidiannos suurennetaan 100 mg:aan päiviksi 15–28 ja saatetaan suurentaa edelleen 200 mg:aan päivässä toisesta hoitosyklistä eteenpäin. Sinulle annetaan enintään 6 hoitosykliä (24 viikkoa).

#### *Aiemmin hoitamaton manttelisolulymfooma*

Jos et ole aiemmin saanut hoitoa manttelisolulymfoomaan, sinulle annetaan bortetsomibia laskimoon tai ihon alle yhdessä rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin kanssa.

Bortetsomibi annetaan laskimoon tai ihon alle päivinä 1, 4, 8 ja 11, mitä seuraa hoitotauko, jolloin hoitoa ei anneta. Hoitosyklin pituus on 21 vuorokautta (3 viikkoa). Sinulle saatetaan antaa enintään 8 hoitosykliä (24 viikkoa).

Jokaisen 21 vuorokauden pituisen bortetsomibi-hoitosyklin päivänä 1 annetaan seuraavia lääkevalmisteita infuusioina laskimoon:

Rituksimabia annoksena 375 mg/m<sup>2</sup>, syklofosfamidia annoksena 750 mg/m<sup>2</sup> ja doksorubisiinia annoksena 50 mg/m<sup>2</sup>.

Prednisonia annetaan suun kautta annoksina 100 mg/m<sup>2</sup> bortetsomibi-hoitosyklin päivinä 1, 2, 3, 4 ja 5.

#### **Miten bortetsomibi annetaan**

Tämä lääke on tarkoitettu annettavaksi joko laskimoon tai ihon alle. Bortetsomibihoidon antaa sytotoksisten lääkkeiden käyttöön perehtynyt terveydenhuoltohenkilökunta.

Bortetsomibijauhe täytyy liuottaa ennen antoa. Hoitohenkilökunta valmistelee lääkkeen ja liuos annetaan injektiona joko laskimoon tai ihon alle. Injektio laskimoon annetaan nopeasti, 3–5 sekunnin aikana. Injektio ihon alle annetaan joko reiteen tai vatsaan.

#### **Jos saat enemmän bortetsomibia kuin sinun pitäisi**

Koska lääkäri tai sairaanhoitaja antaa tämän lääkkeen sinulle, on epätodennäköistä, että saisit sitä liikaa.

Jos kuitenkin saat yliannoksen, lääkäri seuraa haittavaikutusten ilmaantumista.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkut näistä vaikutuksista voivat olla vakavia.

Jos saat bortetsomibihoitoa multipppelin myelooman tai manttelisolulymfooman hoitoon, kerro lääkärille heti, jos huomaat jonkin seuraavista oireista:

- lihaskrampeja, lihasheikkoutta
- sekavuutta, näkökyvyn menetys tai näköhäiriöitä, sokeutuminen, kouristuskohtauksia, päänsärkyä
- hengenahdistusta, jalkaterien turpoamista tai muutoksia sydämen sykkeessä, korkea verenpainetta, väsymystä, pyörtymisiä
- yskää ja hengitysvaikeuksia tai puristuksen tunnetta rintakehässä.

Bortetsomibihoitoon voi hyvin yleisesti liittyä veren puna- tai valkosolujen ja verihiutaleiden määrän vähenemistä. Siksi sinulle tehdään säännöllisesti verikokeita ennen bortetsomibihoidon aloittamista ja sen aikana, jotta veriarvosi voidaan tarkistaa säännöllisesti. Sinulla voi ilmetä muutoksia, kuten

- verihiutaleiden määrän väheneminen ja saatat olla alttiimpi mustelmille tai verenvuodoille ilman selvää vauriota (esim. suoliston, mahan, suun ja ikenien verenvuoto tai aivoverenvuoto tai maksan verenvuoto)
- veren punasolujen määrän väheneminen, mikä voi johtaa anemiaan, jonka oireita ovat väsymys ja kalpeus
- veren valkosolujen määrän väheneminen, mikä altistaa sinut herkemmin infektioille tai saat flunssankaltaisia oireita.

Jos saat bortetsomibia multipelin myelooman hoitoon, sinulle mahdollisesti ilmaantuvat haittavaikutukset luetellaan seuraavassa:

### **Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)**

- hermovauriosta johtuva ihon tuntoherkkyys, puutuminen, kihelmöinti tai kuumotus tai käsien tai jalkojen kipu
- puna- ja/tai valkosolujen määrän väheneminen (katso yllä)
- kuume
- pahoinvointi ja oksentelu, ruokahalun väheneminen
- ummetus, johon saattaa liittyä turvotusta (voi olla vakavaa)
- ripuli. Jos tätä esiintyy, sinun on tärkeää juoda vettä tavallista enemmän. Voit saada lääkäriltäsi ripulin hoitoon muuta lääkettä.
- väsymys (uupumus), heikotuksen tunne
- lihaskipu, luukipu.

### **Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)**

- matala verenpaine, verenpaineen äkillinen lasku seistessä, mikä voi johtaa pyörtymiseen
- korkea verenpaine
- heikentynyt munuaisten toiminta
- päänsärky
- yleinen huonovointisuus, kipu, kiertohuimaus, pyörrytys, heikkouden tunne tai tajunnanmenetyks
- vilunväristykset
- infektiot, kuten keuhkokuume, hengitystieinfektiot, keuhkoputkitulehdus, sieni-infektiot, yskä, johon liittyy limaneritystä, flunssankaltainen sairaus
- vyöruusu (paikallinen, myös silmien ympärille tai kaikkialle kehoon levinnyt)
- rintakipu tai hengenahdistus liikunnan yhteydessä
- erilaiset ihottumat
- ihon kutina, kyhmyt iholla tai ihon kuivuminen
- kasvojen punoitus tai hiusverisuonten katkeilu
- ihon punoitus
- kuivuminen
- närästys, turvotus, röyhtäily, ilmavaivat, mahakipu, verenvuoto suolistosta tai mahasta
- maksan toiminnan muutokset
- suun tai huulten arkuus, suun kuivuminen, suun haavaumat tai kurkkukipu
- painonlasku, makuuainsten menetys
- lihaskouristukset, lihasspasmit, lihasheikkous, raajakivut
- näön hämärtyminen
- silmän uloimman kerroksen ja silmäluomen sisäpinnan infektio (sidekalvotulehdus)
- nenäverenvuoto
- univaikeudet tai -häiriöt, hikoilu, ahdistuneisuus, mielialan vaihtelut, alakuloisuus, levottomuus tai kiihtyneisyys, mielentilan muutokset, ajan- ja paikantajun häviäminen
- kehon turpoaminen, silmien ympärystän ja muiden kehonosien turpoaminen mukaan lukien.

### **Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)**

- sydämen vajaatoiminta, sydänkohtaus, rintakipu, tuntemukset rinnassa, sydämen sykkeen hidastuminen tai tihtyminen
- munuaisten toimintahäiriö
- laskimotulehdus, veritulppa laskimoissa ja keuhkoissa
- veren hyytymishäiriöt
- riittämätön verenkierto
- sydäntä ympäröivän kalvon tulehdus tai nestettä sydämen ympärillä
- infektiot, kuten virtsatieinfektiot, flunssa, herpesvirusinfektiot, korvatulehdus ja selluliitti
- veriset ulosteet tai limakalvojen verenvuoto esim. suussa, emättimessä
- aivoverenkierron häiriöt

- halvaantuminen, kouristukset, kaatumiset, liikehäiriöt, aistien (tunto-, kuulo-, maku-, hajuaistin) poikkeavuudet, muutokset tai heikkeneminen, keskittymishäiriöt, vapina, nykiminen
- niveltulehdus, mukaan lukien sormien, varpaiden ja leukojen niveltulehdus
- keuhkojen häiriöt, jolloin elimistö ei saa riittävästi happea. Tällaisia häiriötä ovat mm. hengitysvaikeudet, hengästyneisyys, hengästyminen ilman räsitusta, pinnalliseksi muuttunut, vaikeutunut tai katkonainen hengitys, hengityksen vinkuminen
- hikka, puheen häiriöt
- lisääntynyt tai vähentynyt virtsanmuodostus (munuaisvauriosta johtuva), virtsaamiskivut, veren/proteiinien esiintyminen virtsassa, nesteen kertyminen elimistöön
- muuttunut tajunnantaso, sekavuus, muistin heikkeneminen tai muistinmenetyt
- yliherkkyys
- kuulon heikkeneminen, kuurous tai korvien soiminen, epämiellyttävät tuntemukset korvassa
- hormonihäiriö, joka saattaa vaikuttaa suolujen ja veden imeytymiseen
- kilpirauhasen liikatoiminta
- kvyvyttömyys tuottaa riittävästi insuliinia tai tavanomaisten insuliinipitoisuuksien heikentynyt vaikutus
- silmä-ärsytys tai -tulehdus, hyvin vetistävät silmät, silmäkipu, kuivat silmät, silmätulehdukset, silmäluomen kyhmy (luomirakkula), silmäluomien punoitus ja turpoaminen, silmien rähhiminen, epänormaali näkökyky, silmien verenvuoto
- imusolmukkeiden turvotus
- nivelten tai lihasten jäykkyys, painontunne, nivuskipu
- hiustenlähtö ja hiusten rakenteen poikkeavuudet
- allergiset reaktiot
- pistoskohdan punoitus tai kipu
- suun kipu
- suun infektiot tai tulehdus, suun haavaumat, ruokatorven, mahan ja suoliston haavaumat, joihin liittyy toisinaan kipua tai verenvuotoa, suoliston liikkeiden hidastuminen (suolitukos mukaan lukien), epämiellyttävät tuntemukset vatsassa tai ruokatorvessa, nielemisvaikeus, verioksennukset
- ihoinfektiot
- bakteeri- ja virustulehdus
- hammasinfektio
- haimatulehdus, sappitietukos
- sukupuolielinten kipu, erektiovaikeudet
- painonnousu
- jano
- maksatulehdus
- pistoskohtaan tai injektion antolaitteeseen liittyvät häiriöt
- ihoreaktiot ja ihon häiriöt (jotka saattavat olla vaikea-asteisia ja hengenvaarallisia), ihon haavat
- mustelmat, kaatumiset ja vammat
- verisuonitulehdus tai -verenvuoto, joka voi ilmetä pieninä punaisina tai purppuranvärisinä pisteinä (tavallisesti jaloissa) tai isoina, mustelman kaltaisina laikkuina ihon tai kudoksen alla
- hyvänlaatuiset kystat
- vaikea-asteinen korjautuva aivosairaus, johon liittyy kouristuskohtauksia, korkea verenpaine, päänsärkyä, väsymystä, sekavuutta, sokeus tai muita näköhäiriöitä.

#### **Harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta)**

- sydämen häiriöt, kuten sydänkohtaus, räsitusrintakipu (angina pectoris)
- vakava hermotulehdus, josta voi aiheutua halvaus ja hengitysvaikeuksia (Guillain-Barrén oireyhtymä)
- kasvojen ja kaulan punoitus
- laskimon värinmuutos
- selkäydinhermotulehdus
- korviin liittyvät ongelmat, verenvuoto korvasta
- kilpirauhasen vajaatoiminta

- Budd-Chiarin oireyhtymä (maksalaskimon tukkeutumisesta aiheutuvia kliinisiä oireita)
- suolen toiminnan muutokset tai poikkeavuudet
- aivoverenvuoto
- silmien ja ihon muuttuminen keltaiseksi (ikterus)
- vakavat allergiset reaktiot (anafylaktinen sokki), jonka oireita saattavat olla hengitysvaikeudet, rintakipu tai puristuksen tunne rinnassa ja/tai huimauksen/heikotuksen tunne, voimakas ihon kutina tai ihosta koholla olevat paukamat, kasvojen, huulten, kielen ja/tai kurkun turpoaminen, mikä saattaa aiheuttaa nielemisvaikeuksia, tajunnanmenetys
- rintarauhasten häiriöt
- ulkosynnyttinten haavaumat
- sukupuolielinten turpoaminen
- alkoholin sietokyvyttömyys
- kuihtuminen tai ruumiin massan häviäminen
- lisääntynyt ruokahalu
- fistelit
- nivelen nestepurkautuma
- kystat nivelten pinnalla (synoviaalikystat)
- murtumat
- lihaskudoksen hajoaminen, mikä johtaa muihin komplikaatioihin
- maksan turpoaminen, maksan verenvuoto
- munuaissyöpä
- psoriaasin kaltainen ihosairaus
- ihosyöpä
- ihon kalpeus
- verihiutaleiden tai plasmasuolujen (erääntyneen veren valkosolujen) lisääntyminen veressä
- pienten verisuonten tukos (tromboottinen mikroangiopatia)
- poikkeava reaktio verensiirtoon
- osittainen tai täydellinen näönmenetys
- sukupuolivietin heikkeneminen
- kuolaaminen
- silmien ulospullistuminen
- valoherkkyys
- tiheä hengitys
- peräsuolikipu
- sappikivet
- tyrä
- vammat
- hauraat tai heikot kynnet
- poikkeavat valkuaisainekertymät elintärkeissä elimissä
- kooma
- suoliston haavat
- monen elimen toimintahäiriö
- kuolema.

Jos saat bortetsomibia yhdessä muiden lääkkeiden kanssa manttelisolulyymfooman hoitoon, sinulle mahdollisesti ilmaantuvat haittavaikutukset luetellaan seuraavassa:

#### **Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)**

- keuhkokuume
- ruokahalun väheneminen
- hermovauriosta johtuva ihon tuntoherkkyys, puutuminen, kihelmöinti tai kuumotus tai käsien tai jalkojen kipu
- pahoinvointi ja oksentelu
- ripuli

- suun haavaumat
- ummetus
- lihaskipu, luukipu
- hiustenlähtö ja hiusten rakenteen poikkeavuudet
- väsymys, heikotuksen tunne
- kuume.

**Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)**

- yöruusu (paikallinen, myös silmien ympärille tai kaikkialle kehoon levinnyt)
- herpesvirusinfektiot
- bakteeri- ja virustulehdus
- hengitystieinfektiot, keuhkoputkitulehdus, yskä, johon liittyy limaneritystä, flunssankaltainen sairaus
- sieni-infektiot
- yliherkkyys (allergiset reaktiot)
- kyvyttömyys tuottaa riittävästi insuliinia tai tavanomaisten insuliinipitoisuuksien heikentynyt vaikutus
- nesteen kertyminen elimistöön
- univaikeudet tai -häiriöt
- tajunnanmenetys
- tajunnantason muutokset, sekavuus
- huimauksen tunne
- tihentynyt sydämen syke, korkea verenpaine, hikoilu
- epänormaali näkökyky, näön hämärtyminen
- sydämen vajaatoiminta, sydänkohtaus, rintakipu, tuntemukset rinnassa, sydämen sykkeen hidastuminen tai tihentyminen
- korkea tai matala verenpaine
- verenpaineen äkillinen lasku seistessä, mikä voi johtaa pyörtymiseen
- hengenahdistus liikunnan yhteydessä
- yskä
- hikka
- korvien soiminen, epämiellyttävät tuntemukset korvassa
- verenvuoto suolistosta tai mahasta
- närästys
- mahakipu, turvotus
- nielemisvaikeudet
- mahan ja suoliston infektio tai tulehdus
- mahakipu
- suun tai huulten arkuus, kurkkukipu
- maksan toiminnan muutokset
- ihon kutina
- ihon punoitus
- ihottuma
- lihasspasmit
- virtsatieinfektio
- raajakipu
- kehon turpoaminen, silmien ympärystä ja muiden kehonosien turpoaminen mukaan lukien
- vilunväristykset
- pistoskohdan punoitus tai kipu
- yleinen huonovointisuus
- painonlasku
- painonnousu.

**Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)**

- maksatulehdus
- vakavat allergiset reaktiot (anafylaktinen sokki), jonka oireita saattavat olla hengitysvaikeudet, rintakipu tai puristuksen tunne rinnassa ja/tai huimauksen/heikotuksen tunne, voimakas ihon kutina tai ihosta koholla olevat paukamat, kasvojen, huulten, kielen ja/tai kurkun turpoaminen, mikä saattaa aiheuttaa nielemisvaikeuksia, tajunnanmenetys
- liikehäiriöt, halvaantuminen, nykiminen
- kiertohuimaus
- kuulon heikkeneminen, kuurous
- keuhkojen häiriöt, jolloin elimistö ei saa riittävästi happea. Tällaisia häiriötä ovat mm. hengitysvaikeudet, hengästyneisyys, hengästyminen ilman räsitusta, pinnalliseksi muuttunut, vaikeutunut tai katkonainen hengitys, hengityksen vinkuminen
- veritulppa keuhkoissa
- silmien ja ihon muuttuminen keltaiseksi (ikterus)
- silmäluomen kyhmy (luomirakkula), silmäluomien punoitus ja turpoaminen.

#### **Harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta)**

- pienten verisuonten tukos (tromboottinen mikroangiopatia)
- vakava hermotulehdus, josta voi aiheutua halvaus ja hengitysvaikeuksia (Guillain-Barrén oireyhtymä)

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkauselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta\*. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

### **5. Bortezomib Fresenius Kabi -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullossa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu pitoisuuksissa 1 mg/ml ja 2,5 mg/ml 96 tuntia +25 °C:n lämpötilassa ja 8 päivää +2–+8 °C:n lämpötilassa, kun liuos säilytetään alkuperäisessä injektiopullossa ja/tai injektioruiskussa.

Mikrobiologisista syistä käyttökuntoon saatettu liuos tulee käyttää välittömästi valmiiksi saattamisen jälkeen. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen valmisteen antoa ovat käyttäjän vastuulla. Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kokonaissäilytysaika ei saa ennen antoa ylittää 96:ta tuntia (jos säilytyslämpötila on +25 °C) ja 8:aa päivää (jos säilytyslämpötila on +2–+8 °C).

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

### **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

#### **Mitä Bortezomib Fresenius Kabi sisältää**

- Vaikuttava aine on bortezomibi.

- Muu aine on mannitoli (E421).

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg injektiokuiva-aine., liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää bortetsomibin mannitoliboronihappoesteriä vastaten 2,5 mg bortetsomibia.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg injektiokuiva-aine., liuosta varten

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

Käyttökuntoon saattaminen laskimoon tapahtuvaa antoa varten:

Käyttökuntoon saatettuna 1 ml injektionestettä laskimoon antoa varten sisältää 1 mg bortetsomibia.

Käyttökuntoon saattaminen ihon alle tapahtuvaa antoa varten:

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

**Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoko**

Bortezomib Fresenius Kabi injektiokuiva-aine, liuosta varten, on valkoinen tai melkein valkoinen kylmäkuivattu jauhe tai kakku.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg injektiokuiva-aine., liuosta varten

Yksi pakkaus Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg injektiokuiva-ainetta liuosta varten sisältää yhden läpinäkyvästä lasista valmistetun 10 ml:n injektiopullon, jossa on harmaa kumitulppa ja keltainen alumiininen repäisyseinä ja joka sisältää 2,5 mg bortetsomibia.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg injektiokuiva-aine., liuosta varten

Yksi pakkaus Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg injektiokuiva-ainetta liuosta varten sisältää yhden läpinäkyvästä lasista valmistetun 10 ml:n injektiopullon, jossa on harmaa kumitulppa ja sininen alumiininen repäisyseinä ja joka sisältää 3,5 mg bortetsomibia.

Injektiopullo on kutistekalvossa (ilman alustapakkausta) tai kannellisessa alustapakkauksessa. Yksi pakkaus sisältää 1 kertakäyttöisen injektiopullon.

**Myyntiluvan haltija**

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

**Valmistaja**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfungstweide 53  
61169 Friedberg,  
Saksa

tai

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltija.

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

## 1. LASKIMOON ANNETTAVAN INJEKTION KÄYTTÖKUNTOON SAATTAMINEN

Huom.! Bortetsomibi on sytotoksinen lääkeaine. Siksi sen käsittelyssä ja valmistuksessa tulee noudattaa varovaisuutta. Ihokontaktin välttämiseksi suositellaan suojakäsineitä ja muuta suojavaatetusta.

**BORTETSOMIBIN KÄSITTELYSSÄ TULEE EHDOTTOMASTI NOUDATTA ASEPTISTA TEKNIKKAA, SILLÄ VALMISTE EI SISÄLLÄ SÄILYTYSAINETTA.**

1.1 **2,5 mg:n injektiopullon valmistus: Lisää 2,5 ml** steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä **varovasti** sopivan kokoisella ruiskulla bortetsomibi-kuiva-aineen sisältävään injektiopulloon injektiopullon tulppaa poistamatta. Kylmäkuivattu kuiva-aine liukenee alle 2 minuutissa.

**3,5 mg:n injektiopullon valmistus: Lisää 3,5 ml** steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä **varovasti** sopivan kokoisella ruiskulla bortetsomibi-kuiva-aineen sisältävään injektiopulloon injektiopullon tulppaa poistamatta. Kylmäkuivattu kuiva-aine liukenee alle 2 minuutissa.

Näin saatavan liuoksen pitoisuus on 1 mg/ml. Liuos on kirkasta ja väritöntä, ja sen lopullinen pH on 4–7. Liuoksen pH-arvoa ei tarvitse tarkistaa.

1.2 Tarkista liuos ennen antoa silmämääräisesti, ettei siinä ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Jos värimuutoksia tai hiukkasia on havaittavissa, liuos on hävitettävä. Varmista, että annat varmasti oikean annoksen laskimoon (1 mg/ml).

1.3 Käyttökuntoon saatetun liuoksen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu pitoisuuksissa 1 mg/ml ja 2,5 mg/ml 96 tuntia +25 °C:n lämpötilassa ja 8 päivää +2–+8 °C:n lämpötilassa, kun liuos säilytetään alkuperäisessä injektiopullossa ja/tai injektioruiskussa.

Mikrobiologisista syistä käyttökuntoon saatettu liuos tulee käyttää välittömästi valmiiksi saattamisen jälkeen. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen valmisteen antoa ovat käyttäjän vastuulla. Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kokonaissäilytysaika ei saa ennen antoa ylittää 96:tä tuntia (jos säilytyslämpötila on +25 °C) ja 8:aa päivää (jos säilytyslämpötila on +2–+8 °C).

Käyttökuntoon saatettua valmistetta ei tarvitse suojata valolta.

## 2. ANTOTAPA

- Liuottamisen jälkeen vedä tarvittava määrä käyttövalmista liuosta potilaan kehon pinta-alan mukaan lasketun annoksen mukaisesti.
- Varmista ruiskussa oleva annos ja pitoisuus ennen käyttöä (tarkista, että ruiskussa on merkintä laskimoon antoa varten).
- Anna liuos 3–5 sekuntia kestäväenä bolusinjektiona perifeeriseen laskimoon tai keskuslaskimokatetrin kautta.
- Huuhtelee perifeerinen tai keskuslaskimokatetri steriilillä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä.

**Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ja 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten ON TARKOITETTU ANNETTAVAKSI IHON ALLE TAI LASKIMOON. Ei saa antaa muiden antoreittien kautta. Intratekaalinen anto on johtanut potilaan kuolemaan.**



### 3. HÄVITTÄMINEN

Injektiopullo on vain yhtä käyttökertaa varten, ja jäljelle jäänyt liuos tulee hävittää. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Vain liuos 2,5 mg ja 3,5 mg:n injeksiopullosta voidaan antaa ihon alle seuraavassa kuvatulla tavalla.

#### 1. IHON ALLE ANNETTAVAN INJEKTION KÄYTTÖKUNTOON SAATTAMINEN

Huom.! Bortetsomibi on sytotoksinen lääkeaine. Siksi sen käsittelyssä ja valmistuksessa tulee noudattaa varovaisuutta. Ihokontaktin välttämiseksi suositellaan suojakäsineitä ja muuta suojavaatetusta.

**BORTETSOMIBIN KÄSITTELYSSÄ TULEE EHDOTTOMASTI NOUDATTA ASEPTISTA TEKNIKKAA, SILLÄ VALMISTE EI SISÄLLÄ SÄILYTYSAINETTA.**

1.1 **2,5 mg:n injeksiopullon valmistus: Lisää 1 ml** steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä varovasti sopivan kokoisella ruiskulla bortetsomibi-kuiva-aineen sisältävään injeksiopulloon injeksiopullon tulppaa poistamatta. Kylmäkuivattu kuiva-aine liukenee alle 2 minuutissa.

**3,5 mg:n injeksiopullon valmistus: Lisää 1,4 ml** steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä varovasti sopivan kokoisella ruiskulla bortetsomibi-kuiva-aineen sisältävään injeksiopulloon injeksiopullon tulppaa poistamatta. Kylmäkuivattu kuiva-aine liukenee alle 2 minuutissa.

Näin saatavan liuoksen pitoisuus on 2,5 mg/ml. Liuos on kirkasta ja väritöntä, ja sen lopullinen pH on 4–7. Liuoksen pH-arvoa ei tarvitse tarkistaa.

1.2 Tarkista liuos ennen antoa silmämääräisesti, ettei siinä ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Jos värimuutoksia tai hiukkasia on havaittavissa, liuos on hävitettävä. Varmista, että annat varmasti oikean annoksen **ihon alle** (2,5 mg/ml).

1.3 Käyttökuntoon saatetun liuoksen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu pitoisuuksissa 1 mg/ml ja 2,5 mg/ml 96 tuntia +25 °C:n lämpötilassa ja 8 päivää +2–+8 °C:n lämpötilassa, kun liuos säilytetään alkuperäisessä injeksiopullossa ja/tai injektoriuiskussa.

Mikrobiologisista syistä käyttökuntoon saatettu liuos tulee käyttää välittömästi valmiiksi saattamisen jälkeen. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen valmisteen antoa ovat käyttäjän vastuulla. Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kokonaissäilytysaika ei saa ennen antoa ylittää 96:tä tuntia (jos säilytyslämpötila on +25 °C) ja 8:aa päivää (jos säilytyslämpötila on +2–+8 °C).

Käyttökuntoon saatettua valmistetta ei tarvitse suojata valolta.

#### 2. ANTOTAPA

- Liuottamisen jälkeen vedä tarvittava määrä käyttövalmista liuosta potilaan kehon pinta-alan mukaan lasketun annoksen mukaisesti.
- Varmista ruiskussa oleva annos ja pitoisuus ennen käyttöä (tarkista, että ruiskussa on merkintä ihon alle antoa varten).
- Injiso i liuos ihon alle 45–90 asteen kulmassa.

- Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos annetaan (oikean tai vasemman) reiden tai vatsan (oikean tai vasemman puolen) ihon alle.
- Peräkkäisten pistosten pistoskohtaa on vaihdeltava.
- Jos ihon alle annetun bortetsomibi-injektion jälkeen ilmaantuu paikallinen pistoskohdan reaktio, ihon alle suositellaan antamaan laimeampaa bortetsomibiliuosta (pitoisuuden 2,5 mg/ml sijasta pitoisuus 1 mg/ml) tai voidaan siirtyä injektiona laskimoon tapahtuvaan antoon.

**Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ja 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten ON TARKOITETTU ANNETTAVAKSI IHON ALLE TAI LASKIMOON. Ei saa antaa muiden antoreittien kautta. Intratekaalinen anto on johtanut potilaan kuolemaan.**

### **3. HÄVITTÄMINEN**

Injektiopullo on vain yhtä käyttökertaa varten ja jäljelle jäänyt liuos tulee hävittää. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**LIITE IV**

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET  
MYYNTELUPUOLTA EHTOJEN MUUTTAMISELLE**

## **Tieteelliset päätelmät**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt bortetsomibia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoo kirjallisuudesta ja spontaaniraporteista saatavissa olevien tietojen perusteella, mukaan lukien joidenkin sellaisten tapausten perusteella, joissa oli läheinen ajallinen yhteys ja joissa haittavaikutus hävisi altistuksen loputtua, ja koska bortetsomibin tunnettu neurotoksisuus tukee todennäköistä vaikutusmekanismia, että syy-yhteys bortetsomibin ja Guillain–Barrén oireyhtymän sekä demyelinoivan polyneuropatian välillä on vähintään kohtalaisen mahdollinen. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea päätteli, että bortetsomibia sisältävien valmisteiden valmistetiedot pitää päivittää vastaavasti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Bortetsomibia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että bortetsomibia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.