

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bortezomib PharmaSwiss, 3,5 mg süstelahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

INN. *Bortezomibum*

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

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber.

Valge kuni valkjas pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

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

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

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada ja läbi viia vastava kvalifikatsiooni ja kogemusega kemoterapeudi järelevalve all. Bortesomiibi tohib lahustada ainult tervishoiutöötaja.

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

Monoteraapia

Bortesomiibi manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m² kehapiina kohta kaks korda nädalas kahe nädala vältel, 21-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravikuuriks. Patsientidele on soovitatav teostada 2 ravikuuri bortesomiibiga pärast täieliku ravivastuse kinnitamist. Nende patsientide puhul, kellel saavutatakse ravivastus, kuid mitte täielik remissioon, on soovitatav läbi viia kokku 8 bortesomiibravikuuri. Bortesomiibi järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi.

Annuse kohandamine ravi ajal ja ravi taasalustamisel monoteraapia korral

Bortesomiibiga ravi tuleb katkestada 3. raskusastme mittehematoloogiliste või 4. raskusastme hematoloogiliste toksilisusnähtude ilmnemisel, välja arvatud neuropaatia, nagu allpool näidatud (vt ka lõik 4.4). Toksilisuse sümptomite lahenemisel võib ravi jätkata, vähendades annust 25% võrra (annuselt 1,3 mg/m² kuni 1,0 mg/m²-ni; annuselt 1,0 mg/m² kuni 0,7 mg/m²-ni). Kui toksilisusnähud ei taandu või tekivad madalaima annuse kasutamisel uuesti, tuleb kaaluda bortesomiib-ravi lõpetamist, välja arvatud juhtudel, kui ravist saadav kasu on selgelt suurem kaasuvast riskist.

Neuropaatiline valu ja/või perifeerne neuropaatia

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

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

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

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

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

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

Kombineeritud ravi pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga

Bortesomiibi manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m² kehapiina kohta kaks korda nädalas kahe nädala vältel, 21-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravikuuriks. Bortesomiibi järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi.

Pegüleeritud liposomaalne doksorubitsiin annuses 30 mg/m² manustatakse bortesomiibi ravitsükli 4. päeval 1-tunnise intravenoosse infusioonina, pärast bortesomiibi süstimist. Sellist kombineeritud ravi võib teha kuni 8 tsüklit, tingimusel, et patsient talub ravi ning haigus ei ole progresseerunud. Täieliku ravivastuse saavutanud patsientidel jätkatakse ravi vähemalt 2 tsüklit pärast täieliku ravivastuse esimesi tunnuseid, isegi juhul kui selleks tuleb teha rohkem kui 8 ravitsüklit. Ka neil patsientidel, kellel pärast 8 ravitsüklit paraproteiini taseme langus jätkub, jätkatakse ravi, kuni see on talutav ning säilib ravivastus.

Lisainfot pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini kohta leiate vastavast ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kombinatsioon deksametasooniga

Bortesomiibi manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m² kehapiina kohta kaks korda nädalas kahe nädala vältel, 21-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravikuuriks. Bortesomiibi järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi.

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

Patsientidel, kellel pärast 4 tsüklit sellist kombineeritud ravi on saavutatud ravivastus või haiguse stabiliseerumine, jätkatakse sama kombinatsiooni manustamist veel maksimaalselt 4 täiendava tsükli jooksul.

Lisainfot deksametasooni kohta leiate vastavast ravimi omaduste kokkuvõttest.

Annuste kohandamised kombineeritud ravi korral progresseeruva hulgemüeloomiga patsientidel

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

Annustamine eelnevalt ravimata hulgemüeloomiga patsientidele, kellele ei sobi hematopoetiliste tüvirakkude transplantatsioon

Kombinatsioonravi melfalaani ja prednisooniga

Bortesomiibi manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena kombinatsioonis suukaudse melfalaani ja suukaudse prednisooniga, nagu on näidatud tabelis 2. Sellist 6-nädalast perioodi nimetatakse ravitsüklikuks. Tsüklite 1...4 jooksul manustatakse bortesomiibi kaks korda nädalas, 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. ja 32. päeval. Tsüklite 5...9 jooksul manustatakse bortesomiibi üks kord nädalas, 1., 8., 22. ja 29. päeval. Bortesomiibi järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi.

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

Sellist kombineeritud ravi manustatakse üheksa ravitsüklit.

Tabel 2. Soovitatav bortesomiibi annustamine kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga

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

M (9 mg/m ²)	1.	2.	3.	4.	--	ravivaba	--		ravivaba
P (60 mg/m ²)	päev	päev	päev	päev					

B = bortesomiib; M = melfalaan, P = prednisoon

Annuse kohandamine ravi ajal ja ravi taasalustamine kombineeritud ravi korral melfalaani ja prednisooniga

Enne uue ravitsükli alustamist:

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

Tabel 3. Annustamise muutmine järgnevate bortesomiibi ravitsüklike jooksul kombineeritud ravi korral melfalaani ning prednisooniga

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

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

Annustamine eelnevalt ravimata hulgemüeloomiga patsientidele, kellele sobib vereloome tüvirakkude siirdamine (induktsioonravi)

Kombinatsioonravi deksametasooniga

Bortesomiibi manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m² kehapiina kohta kaks korda nädalas kahe nädala vältel, 21-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravitsükliks. Bortesomiibi järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi.

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

Sellist kombineeritud ravi manustatakse neli ravitsükli.

Kombinatsioonravi deksametasooni ja talidomiidiga

Bortesomiibi manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m² kehapinna kohta kaks korda nädalas kahe nädala vältel, 28-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 4-nädalast perioodi nimetatakse ravikuuriks. Bortesomiibi järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi.

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

Talidomiidi suukaudne annus 50 mg manustatakse päeval 1...14 ning taluvuse korral suurendatakse annust 100 mg-ni päeval 15...28 ja seejärel võib alates 2. tsüklist annust suurendada veel kuni 200 mg-ni ööpäevas (vt tabel 4).

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

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

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

B = bortesomiib; Dx = deksametasoon; T = talidomiid

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

^b Patsientidele, kellel pärast 4 ravitsükli on saavutatud vähemalt osaline ravivastus, manustatakse kuni 6 ravitsükli.

Annuse kohandamine transplantatsiooniks sobivatele patsientidele

Bortesomiibi annuse kohandamine neuropaatia korral vt tabel 1.

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

Annustamine eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga (MRL) patsientidele)

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

Bortesomiibi manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m² kehapiina kohta kaks korda nädalas kahe nädala vältel, 1., 4., 8. ja 11. päeval, millele järgneb 10-päevane puhkeperiood 12...21. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravitsüklikiks.

Soovitatav on teha kuus bortesomiibi ravitsükli, kuid patsientidele, kelle ravivastus dokumenteeritakse esmakordselt 6. tsükli ajal, võib teha veel kaks bortesomiibi ravitsükli.

Bortesomiibi järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi.

Järgmised ravimid manustatakse iga bortesomiibi 3-päevase ravitsükli 1. päeval intravenoosete infusioonidena järgmistes annustes: rituksimab 375 mg/m², tsüklofosfamiid 750 mg/m² ja doksorubiitsiin 50 mg/m².

Prednisooni manustatakse suukaudselt annuses 100 mg/m² iga bortesomiibi ravitsükli 1., 2., 3., 4. ja 5. päeval.

Annuste kohandamine ravi ajal eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga patsientidel

Enne uue ravitsükli alustamist:

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

Bortesomiibravi tuleb peatada, kui tekib mis tahes bortesomiibraviga seotud ≥ 3 . raskusastme mittehematoloogiline toksilisus (välja arvatud neuropaatia) või ≥ 3 . raskusastme hematoloogiline toksilisus (vt ka lõik 4.4). Annuste kohandamise kohta vt tabel 5 allpool.

Hematoloogilise toksilisuse korral võib vastavalt kohalikule standardpraktikale manustada granulotsüütide kolooniaid stimuleerivaid faktoreid. Kui ravitsükli manustamist on tulnud korduvalt edasi lükata, tuleb kaaluda granulotsüütide kolooniaid stimuleerivate faktorite profülaktilist kasutamist. Kliinilise sobivuse korral tuleb kaaluda trombotsütoopenia ravi trombotsüütide transfusiooniga.

Tabel 5. Raviaegne annuste kohandamine eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga patsientidel

Toksilisus	Annustamise muutmine või edasilükkamine
<i>Hematoloogiline toksilisus</i>	
• ≥ 3 . raskusastme neutropeenia palavikuga, 4. raskusastme neutropeenia, mis kestab üle 7 päeva, trombotsüütide hulk $< 10\ 000$ rakku/ μ l	Bortesomiibravi tuleb edasi lükata kuni 2 nädala võrra, kuni patsiendi ANC on ≥ 750 rakku/ μ l ja trombotsüütide hulk on $\geq 25\ 000$ rakku/ μ l. • Kui pärast bortesomiibi ärajätmist toksilisus ei taandu eespool defineeritud tasemeni, siis tuleb ravi bortesomiibiga lõpetada. • Kui toksilisus taandub, st patsiendi ANC on ≥ 750 rakku/ μ l ja trombotsüütide hulk on $\geq 25\ 000$ rakku/ μ l, võib ravi bortesomiibiga uuesti alustada annustega, mida on vähendatud ühe annusetaseme võrra (annuselt 1,3 mg/m ² annuseni 1 mg/m ² , või annuselt 1 mg/m ² annuseni 0,7 mg/m ²).
• Kui bortesomiibi annustamise päeval (välja arvatud iga tsükli 1. päev) on trombotsüütide hulk $< 25\ 000$ rakku/ μ l või ANC < 750 rakku/ μ l	Bortesomiib-ravi tuleb edasi lükata
≥ 3 . raskusastme mittehematoloogilised	Bortesomiibravi tuleb edasi lükata, kuni

toksilised toimed, mis on tõenäoliselt seotud bortesomiibiga	toksilisuse sümptomid on leevendunud vähemalt 2. raskusastmeni. Siis võib bortesomiibravi uuesti alustada annustega, mida on vähendatud ühe annusetaseme võrra (annuselt 1,3 mg/m ² annuseni 1 mg/m ² või annuselt 1 mg/m ² annuseni 0,7 mg/m ²). Bortesomiibraviga seotud neuropaatilise valu ja/või perifeerse neuropaatia korral tuleb bortesomiibravi peatada ja/või muuta nagu kirjeldatud tabelis 1.
--	---

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

Patsientide erirühmad

Eakad

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

Puuduvad uuringud bortesomiibi kasutamise kohta eelnevalt ravimata hulгимüeloomiga eakatel patsientidel, kellele sobib suurte annustega kemoterapia koos vereloome tüvirakkude siirdamisega. Seetõttu ei saa anda annustamissoovitusi selles populatsioonis.

Uuringus eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga patsientidel olid 42,9% bortesomiibi ravi saanud patsientidest vanuses 65...74 eluaastat ja 10,4% vanuses ≥ 75 eluaastat. Mõlemad raviskeemid, nii BR-CAP kui ka R-CHOP olid ≥ 75 -aastastele patsientidele halvemini talutavad (vt lõik 4.8).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada ja neid tuleb ravida soovitatavate annustega. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel tuleb ravi alustada bortesomiibi vähendatud annusega 0,7 mg/m² süste kohta esimese ravitsükli jooksul ning patsiendi taluvuse alusel võib kaaluda järgneva annuse suurendamist 1,0 mg/m²-ni või annuse täiendavat vähendamist 0,5 mg/m²-ni (vt tabel 6 ning lõigud 4.4 ja 5.2).

Tabel 6. Bortesomiibi algannuse soovitatav modifitseerimine maksakahjustusega patsientidel

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

Lühendid: SGOT = seerumi glutamaat-oxaaläädikhappe transaminaas;

ASAT = aspartaaminotransferaas; ULN = normi ülemine piirväärtus.

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

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõdukas neerukahjustus (kreatiniini kliirens [CrCL] >20 ml/min/1,73 m²) ei mõjuta bortesomiibi farmakokineetikat, mistõttu ei ole neil patsientidel vajalik annust kohandada. On teadmata, kas raske neerukahjustus (CrCL <20 ml/min/1,73 m²) patsientidel, kes ei saa dialüüsravi, mõjutab bortesomiibi farmakokineetikat. Kuna dialüüs võib vähendada bortesomiibi sisaldust, tuleb bortesomiibi manustada pärast dialüüsi protseduuri (vt lõik 5.2).

Lapsed

Bortesomiibi ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel pole tõestatud (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Bortesomiib on saadaval intravenoosseks või subkutaanseks manustamiseks mõeldud ravimvormina. Ravimpreparaadi ettevalmistamise ja lahustamise juhised vt lõik 6.6.

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

Intravenoosne süste

Bortesomiib manustatakse 3...5-sekundilise intravenoosse boolussüstena läbi perifeerse või tsentraalse intravenoosse kateetri; sellele järgneb loputus naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Bortesomiibi järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi.

Subkutaanne süste

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

Kui pärast bortesomiibi subkutaanset süstet esineb lokaalseid reaktsioone süstekohal, on edaspidi soovitatav kas manustada subkutaanselt madalama kontsentratsiooniga bortesomiibi lahust (bortesomiib 3,5 mg tuleb lahendada kontsentratsioonini 1 mg/ml senise 2,5 mg/ml asemel) või minna üle intravenoossetele süstetele.

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, boori või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Äge difuusne infiltratiivne pulmonaalne ja perikardiaalne haigus.

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Intratekaalne manustamine

Bortesomiibi tahtmatul intratekaalsel manustamisel on esinenud surmajuhtumeid. Bortesomiib on ette nähtud intravenoosseks või subkutaanseks manustamiseks. Bortesomiibi ei tohi manustada intratekaalselt.

Gastrointestinaalne toksilisus

Bortesomiibravi ajal esineb väga sageli gastrointestinaalset toksilisust, sh iiveldust, kõhulahtisust, oksendamist ja kõhukinnisust. Aeg-ajalt on kirjeldatud iileuse teket (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb kõhukinnisusega patsiente hoolikalt jälgida.

Hematoloogiline toksilisus

Bortesomiibravi ravi põhjustab väga sageli hematoloogilist toksilisust (trombotsütopeenia, neutropeenia ja aneemia). Uuringutes oli bortesomiibravi saanud retsidi veerunud hulgimüeloomiga patsientidel ja bortesomiibi ja rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubiitsiini ning prednisooni kombinatsiooniga (BR-CAP) ravitud eelnevalt ravimata MRL-ga patsientidel üheks kõige sagedamaks hematoloogiliseks toksilisuseks mõeldud trombotsütopeenia. Trombotsüütide hulk oli madalaim iga bortesomiibi ravitsükli 11. päeval ja tüüpiliselt taastus ravieelsele tasemele järgmise tsükli alguseks. Kumulatiivse trombotsütopeenia juhte ei esinenud. Keskmise trombotsüütide hulga mõõdetud alampiir oli ligikaudu 40% trombotsüütide arvust enne ravi alustamist hulgimüeloomi monoterapia uuringutes ja 50% MRL uuringus. Kaugelearenenud müeloomiga patsientidel oli trombotsütopeenia raskusaste seotud ravieelse trombotsüütide arvuga: 90%-l 21-st patsiendist, kelle ravieelse trombotsüütide arv oli $<75\ 000/\mu\text{l}$, oli trombotsüütide arv uuringu ajal $\leq 25\ 000/\mu\text{l}$, sealhulgas 14% patsientidel oli trombotsüütide arv $<10\ 000/\mu\text{l}$. Samas oli neil patsientidel, kelle ravieelse trombotsüütide arv oli $>75\ 000/\mu\text{l}$, ainult 14%-l 309-st patsiendist uuringu kestel trombotsüütide arv $\leq 25\ 000/\mu\text{l}$.

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

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

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

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

Herpes zoster viiruse reaktiveerumine

Bortesomiibi ravi saavatel patsientidel on soovitatav kasutada viirusevastast profülaktikat. III faasi uuringus eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientidel oli *herpes zoster*'i reaktiveerumise üldine esinemissagedus suurem bortesomiib+melfalaan+prednisoon ravi saanud patsientide seas võrreldes melfalaan+prednisoon ravi saanutega (vastavalt 14% versus 4%).

MRL patsientidel (uuring LYM-3002) oli *herpes zoster* infektsiooni esinemissagedus BR-CAP harus 6,7% ja R-CHOP harus 1,2% (vt lõik 4.8).

B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktiveerumine ja infektsioon

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

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

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

Perifeerne neuropaatia

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

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

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

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

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

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

Krambihood

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

Hüpotensioon

Bortesomiibravi ajal on sageli täheldatud ortostaatilist/posturaalset hüpotensiooni. Enamus kõrvaltoimetest on olnud kerge kuni keskmise raskusega ning esinenud kogu ravikuuri ajal. Patsientidel, kellel intravenoosselt süstitava bortesomiibravi ajal ilmnes ortostaatiline hüpotensioon, polnud seda enne bortesomiibravi kirjeldatud. Enamus patsientidest vajab ortostaatilise hüpotensiooni ravi. Vähestele ortostaatilise hüpotensiooniga patsientidest esines minestamist.

Ortostaatilise/posturaalse hüpotensiooni teke ei olnud akuutselt seotud bortesomiibi boolussüstega. Selle kõrvaltoime tekkemehhanism ei ole teada, kuigi see võib osaliselt olla seotud autonoomse neuropaatiaga. Autonoomne neuropaatia võib olla seotud bortesomiibiga või võib bortesomiib süvendada juba kaasuvana esinevat häiret nagu diabeetiline või amüloidne neuropaatia. Ravi ajal tuleb ettevaatusega suhtuda patsientidesse, kelle anamneesis esineb minestamisi teadaolevalt vererõhku langetavate ravimite kasutamisel või kes on dehüdreeritud kõhulahtisuse või oksendamise tõttu. Ortostaatilise/posturaalse hüpotensiooni ravi seisneb muuhulgas antihüpertensiivsete ravimite annuse kohandamises, patsiendi rehüdreerimises või mineralokortikosteroidide ja/või sümpatomimeetikumide manustamises. Patsiente tuleb nõustada meditsiinilist abi otsima, kui neil tekib uimasus, joojund tunne või minestushoog.

Pöörduv posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom (PRES)

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

Südamepuudulikkus

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

Muutused elektrokardiogrammil

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

Kopsufunktsiooni häired

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

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

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

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Maksafunktsiooni häired

Harva on teatatud maksapuudulikkuse juhtudest patsientidel, kes saavad bortesomiibi ja samaaegselt manustatavaid ravimeid ja kellel on tõsiseid kaasuvaid haigusi. Lisaks on kirjeldatud järgmisi maksafunktsiooni häireid: maksaensüümide taseme tõus, hüperbilirubineemia ja hepatiit. Need reaktsioonid võivad taanduda bortesomiibravi katkestamisel (vt lõik 4.8).

Tuumori lüüsi sündroom

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

Samaaegselt manustatavad ravimid

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

Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt suukaudseid hüpopglükeemilisi ravimeid, on vaja kontrollida, et maksafunktsioon oleks normis ning nende ravimisel tuleb rakendada ettevaatust (vt lõik 4.5).

Potentsiaalsed immuunkompleksidega seotud reaktsioonid

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Ravimite vastastikuse koostoime uuring, mis hindas tugevatoimelise CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli toimet bortesomiibi farmakokineetikale (intravenoosselt süstitav), näitas bortesomiibi AUC keskmist suurenemist 35% (CI_{90%} [1,032...1,772]) ja põhines 12 patsiendi andmetel. Seetõttu peab patsiente hoolikalt jälgima, kui bortesomiibi manustatakse koos tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitoritega (nt ketokonasool, ritonaviir).

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

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

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

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

Kliinilistes uuringutes on diabeeti põdevatel patsientidel, kes kasutavad suukaudseid hüpopglükeemilisi ravimeid, aeg-ajalt ja sageli kirjeldatud hüpo- ja hüperglükeemia teket. Patsientidel, kes kasutavad suukaudseid hüpopglükeemilisi ravimeid, võivad bortesomiibravi ajal vajada hoolikat veresuhkru taseme jälgimist ning diabeediravimite annuste kohandamist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas nais- ja meespatsiendid peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja sellele järgneva 3 kuu vältel.

Rasedus

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

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

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

Imetamine

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

Fertiilsus

Bortesomiibiga ei ole fertiilsuse uuringuid läbi viidud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bortesomiib võib mõjutada mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Bortesomiib võib väga sageli põhjustada väsimust, sageli pearinglust, aeg-ajalt sünkooopi, sageli ortostaatilist/posturaalset hüpotensiooni ja nägemise ähmaseks muutumist. Seetõttu tuleb patsientidel olla ettevaatlik masinate käsitsemisel või autojuhtimisel (vt lõik 4.8)

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelina

Hulgimüeloom

Tabelis 7 on esitatud kõrvaltoimed, millel oli uuringu läbiviijate hinnangul vähemalt võimalik või tõenäoline põhjuslik seos bortesomiibi kasutamisega. Kõrvaltoimed on saadud 5476 patsiendi koondandmetest, kellest 3996 patsienti said raviks bortesomiibi annuses 1,3 mg/m² ja toodud tabelis 7.

Kokku manustati bortesomiibi hulgimüeloomi raviks 3974 patsiendile.

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

Tabel 7. Kõrvaltoimed, mis esinesid bortesomiibi monoterapiat või kombineeritud ravi saanud hulgimüeloomiga patsientidel

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

		immuunkompleksi poolt vahendatud reaktsioon
Endokriinsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Cushing'i sündroom*, hüpertüreoidism*, antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom
	Harv	Hüpotüreoidism
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Söögiisu vähenemine
	Sage	Dehüdratsioon, hüpokaleemia*, hüponatreemia*, vere glükoosisisalduse kõrvalekalded*, hüpokaltseemia*, ensüümide kõrvalekalded*
	Aeg-ajalt	Tuumori lüüsi sündroom, kasvupeetus*, hüpomagneseemia*, hüpofosfateemia*, hüperkaleemia*, hüperkaltseemia*, hüpernatreemia*, kusihae sisalduse kõrvalekalded*, suhkurtõbi*, vedelikupeetus
	Harv	Hüpermagneseemia*, atsidoos, elektrolüütide tasakaalu häired*, vedeliku ülekoormus, hüpokloreemia*, hüpovoleemia, hüperkloreemia*, hüperfosfateemia*, metaboolne häire, B-vitamiini kompleksi puudus, B ₁₂ -vitamiini puudus, podagra, söögiisu suurenemine, alkoholitalumatus
Psühhiaatrilised häired	Sage	Meeleolu häired ja kõrvalekalded*, ärevushäire*, unehäired ja kõrvalekalded*
	Aeg-ajalt	Vaimne häire*, hallutsinatsioonid*, psühhootiline häire*, segasus*, rahutus
	Harv	Suitsiidimõtted*, kohandumishäire, deliirium, libiido vähenemine
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Neuropaatiad*, perifeerne sensoorne neuropaatia, düsesteesia*, neuralgia*
	Sage	Motoorne neuropaatia, teadvuse kadu (sh minestus), pearinglus*, düsgeusia*, letargia, peavalu*
	Aeg-ajalt	Treemor, perifeerne sensomotoorne neuropaatia, düskineesia*, tserebellaarsed koordinatsiooni- ja tasakaaluhäired*, mäluaotus (v.a dementsus)*, entsefalopaatia*, posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom [#] , neurotoksilisus, krambivalmidus*, postherpeetiline neuralgia, kõnehäire*, rahutute jalgade sündroom, migreen, ishias, tähelepanuhäire, ebanormaalsed refleksid*, parosmia
	Harv	Ajuverejooks*, intrakraniaalne hemorraagia (sh subarahnoidaalne)*, ajuturse, transitoorse isheemia hoog, kooma, autonoomse närvisüsteemi tasakaalu häire, autonoomne neuropaatia, kraniaalnärvi halvatus*, paralüüs*, parees*, presünkoop, ajutüve sündroom, tserebrovaskulaarne häire, närvijuure kahjustus, psühhomotoorne hüperaktiivsus, seljaaju kompressioon, MK kognitiivne häire, motoorse funktsiooni häire, MK närvisüsteemi häire, radikuliit, süljevool, hüpotoonia
Silma kahjustused	Sage	Silma turse*, nägemishäired*, konjunktiviit*

	Aeg-ajalt	Silmaverejooks*, silmalau infektsioon*, silmapõletik*, diploopia, kuivsilmsus*, silmaärritus*, silmavalu, suurenenud pisaravool, eritis silmast
	Harv	Sarvkesta kahjustus*, eksoftalmia, retiniit, skotoomid, MK silmakahjustus (sh silmalau), omandatud dakrüoadeniit, fotofobia, fotopsia, optiline neuropaatia [#] , nägemiskahjustus erinevas astmes (kuni pimeduseni)*
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Peapööritus*
	Aeg-ajalt	Düsakuusia (sh tinnitus)*, kuulmiskahjustus (kuni kurtuseni, k.a.), ebamugavustunne kõrvas*
	Harv	Kõrva verejooks, vestibulaarne neuronit, MK kõrva kahjustus
Südame häired	Aeg-ajalt	Südame tamponaad [#] , kardiopulmonaarne seisus*, südame fibrillatsioon (sh atriaalne), südamepuudulikkus (sh vasaku ja parema vatsakese puudulikkus)*, arütmia*, tahhükardia*, palpitatsioonid, stenokardia, perikardiit (sh perikardi efusioon)*, kardiomiopaatia*, ventrikulaarne funktsioonihäire*, bradükardia
	Harv	Kodade laperdus, müokardiinfarkt*, atrioventrikulaarne blokaad*, kardiovaskulaarne häire (nt kardiogeenne šokk), <i>Torsade de pointes</i> , ebastabiilne stenokardia, südameklapirikked*, pärgarterite puudulikkus, siinusseisus
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpotensioon*, ortostaatiline hüpotensioon, hüpertensioon*
	Aeg-ajalt	Tserebrovaskulaarne tüsistus [#] , süvaveenitromboos*, hemorraagia*, tromboflebiit (sh pindmine), vereringe kollaps (sh hüpovoleemiline šokk), flebiit, õhetus*, hematoom (sh perirenaalne)*, perifeersed vereringehäired*, vaskuliit, hüperemia (sh silmades)*
	Harv	Perifeerne emboolia, lümfödeem, kahvatus, erütmelalgia, vasodilatatsioon, veeni värvuse muutus, venoosne puudulikkus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Düspnoe*, ninaverejooks, ülemiste/alumiste hingamisteede infektsioon*, köha*
	Aeg-ajalt	Kopsuemboolia, pleuraefusioon, kopsuturse (sh akuutne), kopsu alveolaarne hemorraagia [#] , bronhospasm, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus*, hüpokseemia*, hingamisteede kongestsioon*, hüpoksia, pleuriit*, luksumine, nohu, düsfoonia, vilisev hingamine
	Harv	Hingamispuudulikkus, äge respiratoorse distressi sündroom, apnoe, pneumotooraks, atelektaas, pulmonaarne hüpertensioon, hemoptüüs, hüperventilatsioon, ortopnoe, pneumoniit, respiratoorne alkaloos, tahhünoe, kopsufibroos, bronhiaalsed häired*, hüpokapnia*, interstitsiaalne kopsuhaigus, kopsuinfiltmaat, pigistus kurgus, kurgu kuivus, suurenenud sekretsioon ülemistes hingamisteedes, kurguärritus, ülemiste hingamisteede köhasündroom

Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus- ja oksendamissümptomid*, kõhulahtisus*, kõhukinnisus
	Sage	Seedetrakti verejooks (sh limaskesta)*, düspepsia, stomatiit*, kõhuseina pingsus, suu- ja neelvalu*, kõhuvalu (sh seedetrakti ja põrna valu)*, suu kahjustus*, kõhupuhitus
	Aeg-ajalt	Pankreatiit (sh krooniline)*, veriokse, huulte turse*, seedetrakti obstruktsioon (sh iileus)*, ebamugavustunne kõhus, suuhaavandid*, enteriit*, gastriit*, igemete veritsus, gastroösofageaalne reflukshaigus*, koliit (sh <i>Clostridium difficile</i> koliit)*. isheemiline koliit [#] , seedetrakti põletik*, düsfaagia, ärritunud soole sündroom, MK seedetrakti häire, katt keelel, seedetrakti motiilsuse häire*, süljenäärme kahjustus*
	Harv	Äge pankreatiit, peritoniit*, keeleturse*, astsiit, ösofagiit, keeliit, roojapidamatus, anaalsfinkteri atoonia, fekaloom*, seedetrakti haavandumine ja perforatsioon*, igemete hüpertroofia, megakoolon, eritis pärasoolest, villide teke suus ja neelus*, huulte valu, periodontiit, anaalfissuur, sooletegevuse muutus, proktalgia, ebanormaalne väljaheide
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Maksaensüümide kõrvalekalded*
	Aeg-ajalt	Maksatoksilisus (sh maksakahjustus), hepatiit*, kolestaas
	Harv	Maksapuudulikkus, hepatomegalia, Budd-Chiari sündroom, tsütomegaloviirus-hepatiit, maksaverejooks, kolelitiaas
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve*, kihelus*, erüteem, kuiv nahk
	Aeg-ajalt	Multiformne erüteem, urtikaaria, akuutne febriline neutrofiilne dermatoos, toksiline nahalööve, toksiline epidermise nekrolüüs [#] , Stevensi-Johnsoni sündroom [#] , dermatiit*, juuste kahjustused*, petehhiad, ekhümoos, nahakahjustus, purpur, naha mass*, psoriaas, hüperhidroos, öine higistamine, lamatishaavand [#] , akne*, villid*, pigmentatsioonihäire*
	Harv	Nahareaktsioon, Jessner'i lümfotsütaarne infiltratsioon, palmoplantaarse erütrodüesteesia sündroom, subkutaanne hemorraagia, retikulaarne varikoos, naha induratsioon, paapulid, valgustundlikkusreaktsioon, seborröa, külm higi, MK nahakahjustus, erütroos, nahahaavand, küünite kahjustused
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihaskoe valu*
	Sage	Lihasspasmid*, valu jäsemetes, lihasnõrkus
	Aeg-ajalt	Lihastõmbused, liigeste turse, artriit*, liigeste jäikus, müopaatiad*, raskustunnet
	Harv	Rabdomüolüüs, temporomandibulaarse liigese sündroom, fistul, liigese efusioon, valu lõualuus, luukahjustus, lihaskoe ja sidekoe infektsioonid ja põletikud*, sünoviaalne tsüst
Neerude ja	Sage	Neerukahjustus*

kuseteede häired	Aeg-ajalt	Äge neerupuudulikkus, krooniline neerupuudulikkus*, kuseteede infektsioon*, kuseteede nähud ja sümptomid*, hematuuria*, uriinipeetus, mikturitsiooni häire*, proteiinuuria, azoteemia, oliguuria*, pollakisuuria
	Harv	Kusepõie ärritus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Tupeverejooks, genitaalide valu*, erektsioonihäire
	Harv	Testikulaarne häire*, prostatiit, rinnanäärme häire naistel, epididümaalpiirkonna hellus, epididümiit, vaagnapiirkonna valu, haavandid vulval
Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired	Harv	Aplaasia, kaasasündinud väärareng, ihtüoos
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Püreeksia*, väsimus, asteenia
	Sage	Ödeem (sh perifeerne), külmavärinad, valu*, halb enesetunne*
	Aeg-ajalt	Üldise füüsilise tervise halvenemine*, näo turse*, süstekoha reaktsioon*, limaskestast kahjustus*, valu rinnus, kõnnaku häire, külmatunne, ekstravasatsioon*, kanüüliga seotud tüsistused*, janutunde muutused*, ebamugavustunne rinnus, kehatemperatuuri muutuste tunnetamine*, süstekoha valu*
	Harv	Surm (sh äkksurm), hulgiorganpuudulikkus, süstekoha verejooks*, song (sh <i>hernia hiatus</i>)*, aeglustunud paranemine*, põletik, flebiit süstekohal*, hellus, haavand, ärrituvus, südamega mitte seotud valu rinnus, kanüülikoha valu, võõrkehatus
Uuringud	Sage	Kehakaalu vähenemine
	Aeg-ajalt	Hüperbilirubineemia*, kõrvalekalded proteinogrammis*, kehakaalu suurenemine, kõrvalekalded vereanalüüsidest*, C-reaktiivse valgu tõus
	Harv	Kõrvalekalded vere gaaside sisalduses*, kõrvalekalded elektrokardiogrammil (sh QT intervalli pikenemine)*, INR kõrvalekalded*, mao pH langus, trombotsüütide agregatsiooni aktiveerumine, troponiin I taseme tõus, viiruse tuvastamine ja seroloogia*, kõrvalekalded uriinianalüüsis*
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Aeg-ajalt	Kukkumine, põrutus
	Harv	Transfusiooni reaktsioon, luumurrud*, külmavärinad*, näo vigastus, liigesevigastus*, põletused, latseratsioonid, protseduurivalu, kiirituskahjustused*
Kirurgilised ja meditsiinilised protseduurid	Harv	Makrofaagide aktiveerumine

MK = mujal klassifitseerimata

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

Turuletulekujärgsed teated

Mantelrakuline lümfoom (MRL)

Bortesomiibi ohutusprofiil 240-l MRL patsiendil, kes said ravi bortesomiibiga annuses 1,3 mg/m² ja rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ning prednisooni kombinatsiooniga (BR-CAP) ja 242-l patsiendil, kes said ravi rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini, vinkristiini ja prednisooniga [RCHOP], oli suhteliselt samasugune hulgemüeloomiga patsientidel täheldatuga, mõnede erinevustega, mida järgnevalt käsitleme. Seoses kombinatsiooniraviga (BR-CAP) tuvastati täiendavaid kõrvaltoimeid, milleks olid B-hepatiidi infektsioon (< 1%) ja müokardi isheemia (1,3%). Nende kõrvaltoimete esinemissagedused olid mõlemas ravirühmas sarnased, mis näitab, et nende põhjuseks ei ole ainult bortesomiib. Märgatavad erinevused MRL patsiendipopulatsioonis võrreldes hulgemüeloomiga patsientide uuringutega olid järgmised: hematoloogiliste kõrvaltoimete (neutropeenia, trombotsütopeenia, leukopeenia, aneemia, lümfopeenia), perifeerse sensoorse neuropaatia, hüpertensiooni, pürektsia, pneumoonia, stomatiidi ja juuste/kehakarvade kahjustuste ≥ 5 võrra suurem esinemissagedus.

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

Järgnevalt on toodud kõrvaltoimed organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järjekorras. Esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Tabeli 8 koostamisel võeti aluseks MedDRA versioon 16.

Tabel 8 Kõrvaltoimed mantelrakulise lümfoomiga patsientidel, kes said BR-CAP ravi

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Kopsupõletik*
	Sage	Sepsis (sh septiline šokk)*, <i>Herpes zoster</i> (sh dissemineeritud ja silmainfektsioon), herpesviirusinfektsioon*, bakteriaalsed infektsioonid*, ülemiste/alumiste hingamisteede infektsioon*, seeninfektsioon*, <i>Herpes simplex</i> *
	Aeg-ajalt	B-hepatiit, infektsioon*, bronhopneumoonia
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Trombotsütopeenia*, palavikuga neutropeenia, neutropeenia*, leukopeenia*, aneemia*, lümfopeenia*
	Aeg-ajalt	Pantsütopeenia*
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkus*
	Aeg-ajalt	Anafülaktiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Söögiisu vähenemine
	Sage	Hüpokaleemia*, normist erinev vere glükoosisisaldus*, hüponatreemia*, diabeet*, vedelikupeetus
	Aeg-ajalt	Tuumori lüüsi sündroom
Psühhiaatrilised häired	Sage	Une- ja uinumishäired*
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Perifeerne sensoorne neuropaatia, düsesteesia*, neuralgia*

	Sage	Neuropaatiad*, motoorne neuropaatia*, teadvuse kaotus (sh minestus), entsefalopaatia*, perifeerne sensomotoorne neuropaatia, pearinglus*, düsgeusia*, autonoomne neuropaatia
	Aeg-ajalt	Autonoomse närvisüsteemi tasakaalu häire
Silma kahjustused	Sage	Nägemishäire*
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Düsakuusia (sh tinnitus)*
	Aeg-ajalt	Peapööritus*, kuulmislangus kuni kurtuseni (kaasa arvatud)
Südame häired	Sage	Südame fibrillatsioon (sh kodade virvendus), arütmia*, südamepuudulikkus (sh vasaku ja parema vatsakese puudulikkus)*, müokardi isheemia, vatsakeste funktsiooni häire*
	Aeg-ajalt	Kardiovaskulaarne häire (sh kardiogeenne šokk)
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon*, hüpotensioon*, ortostaatiline hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Düspnoe*, köha*, luksumine
	Aeg-ajalt	Ägeda respiratoorse distressi sündroom, kopsuemboolia, pneumoniit, kopsu hüpertensioon, kopsuturse (sh akuutne)
Seedetrakti häired	Väga sage	Iivelduse ja oksendamise sümptomid*, kõhulahtisus*, stomatiit*, kõhukinnisus
	Sage	Seedetrakti veritsus (sh limaskestadelt)*, kõhupuhitus, düspepsia, orofarüingeaalne valu*, gastriit*, suuhaavandid*, ebamugavustunne kõhus, düsfaagia, maosoolte põletik*, kõhuvalu (sh maosoolte või põrna valu)*, suu kahjustused*
	Aeg-ajalt	Koliit (sh <i>clostridium difficile</i>)*
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hepatotoksilisus (sh maksakahjustus)
	Aeg-ajalt	Maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Juuste ja kehakarvade kahjustus*
	Sage	Kihelus*, dermatiit*, lööve*
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Sage	Lihasspasmid*, lihas-skeleti valu*, valu jäsemetes
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Kuseteede infektsioon*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Püreeksia*, väsimus, asteenia
	Sage	Tursed (sh perifeersed), külmavärinad, süstekoha reaktsioon*, halb enesetunne*
Uuringud	Sage	Hüperbilirubineemia*, kõrvalekaldeid proteiinide sisalduse analüüsides*, kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine
* Tähistab termineid, mis hõlmavad rohkem kui ühte MedDRA eelistermit.		

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Herpes zoster viiruse reaktiveerumine

Hulgimüeloom

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

Mantelrakuline lümfoom

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

B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktiveerumine ja infektsioon

Mantelrakuline lümfoom

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

Perifeerne neuropaatia kombinatsioonraviskeemide korral

Hulgimüeloom

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

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

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

VDDx=vinkristiin, doksorubitsiin, deksametasoon; BDx=bortesomiib, deksametasoon; TDx=talidomiid, deksametasoon; BTDx= bortesomiib, talidomiid, deksametasoon; PN=perifeerne neuropaatia

Märkus: Perifeerne neuropaatia hõlmas järgmisi eelistermineid: perifeerne neuropaatia, motoorne perifeerne neuropaatia, sensoorne perifeerne neuropaatia ja polüneuropaatia.

Mantelrakuline lümfoom

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

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

	BR-CAP	R-CHOP
--	--------	--------

	(N=240)	(N=242)
PN esinemissagedus (%)		
PN igas astmes	30	29
≥ 2. astme PN	18	9
≥ 3. astme PN	8	4
Ravi lõpetamine seoses PN'ga (%)	2	< 1

BR-CAP=bortesomiib, rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin ja prednisoon; R-CHOP = rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, vinkristiin ja prednisoon; PN = perifeerne neuropaatia

Perifeerse neuropaatia mõiste koondas järgmisi eelistermineid: perifeerne sensoorne neuropaatia, perifeerne neuropaatia, perifeerne motoorne neuropaatia ja perifeerne sensomotoorne neuropaatia

Eakad MRL patsiendid

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

Märkimisväärsed erinevused bortesomiibi monoravi ohutusprofiilis subkutaansel versus intravenoosel manustamisel

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

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

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

Retsidiveerunud hulgemüeloomiga patsientide kordusravi

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9. Üleannustamine

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

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, teised kasvjavastased ained, ATC-kood: L01XX32.

Toimemehhanism

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

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

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

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

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

Kliiniline efektiivsus eelnevalt ravimata hulgimüeloomi korral

682 patsiendiga prospektiivne III faasi rahvusvaheline randomiseeritud (1:1) avatud kliiniline uuring (MMY-3002 VISTA) viidi läbi eesmärgiga kindlaks teha, kas bortesomiibi (1,3 mg/m² intravenoosse süstena) kasutamisel kombinatsioonis melfalaani (9 mg/m²) ja prednisooniga (60 mg/m²) paraneb aeg progresseerumiseni (*time to progression*, TTP), võrreldes melfalaani (9 mg/m²) ja prednisooni (60 mg/m²) kasutamisega eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientidel. Ravi kestis maksimaalselt 9 tsüklit (ligikaudu 54 nädalat) ja lõpetati varem kas haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu

toksilisuse tõttu. Uuringus osalenud patsientide mediaanvanus oli 71 aastat, 50% olid meessoost, 88% europiidsest rassist ning Karnofsky sooritusvõime mediaanskoor oli neil patsientidel 80. IgG/IgA/Kergahela müeloom oli 63%/25%/8% juhtudest, hemoglobiini mediaanväärtus oli 105 g/l ning trombotsüütide mediaanhulk oli $221,5 \times 10^9/l$. Patsientide hulk, kellel oli kreatiniini kliirens ≤ 30 ml/min, oli mõlemas ravirühmas ühesugune (3%).

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

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

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

Seerumi M-proteiini taseme langus populatsioon ^g n=667	n=336	n=331
>=90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Aeg esimese vastuseni CR + PR korral		
Mediaan	1,4 kuud	4,2 kuud
Mediaanne^a vastuse kestus		
CR ^f	24,0 kuud	12,8 kuud
CR+PR ^f	19,9 kuud	13,1 kuud
Aeg järgmise ravini Juhud n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediaan ^a (95% CI)	27,0 kuud (24,7; 31,1)	19,2 kuud (17,0; 21,0)
Riskimäär ^b (95% CI)	0,557 (0,462; 0,671)	
p-väärtus ^c	< 0,000001	

^a Kaplan-Meieri hinnang.

^b Riskimäär hinnang põhineb Coxi proportsionaalsel riskimudelil ja on kohandatud stratifitseerimistegurite jaoks: beeta₂-mikroglobuliin, albumiin ning piirkond. Riskimäär väiksem kui 1 näitab eelist VMP-le.

^c Nominaalne p-väärtus, mis põhineb stratifitseeritud *log-ranki* analüüsile ja on kohandatud stratifitseerimistegurite jaoks: beeta₂-mikroglobuliin, albumiin ning piirkond

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

^e Ravivastuse aspektist hinnati osalejaid, kellel oli uuringusse lülitamisel mõõdetav haigus

^f CR = täielik ravivastus; PR = osaline ravivastus. EBMT kriteeriumid

^g Kõik sekretoorse haigusega randomiseeritud patsiendid

* Uus elulemuse hinnang põhines uurimisperioodil mediaanse kestvusega 60,1 kuud
CI = usaldusintervall

Patsiendid, kellele sobib tüvirakkude transplantatsioon

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

Uuringus IFM-2005-01 bortesomiib kombinatsioonis deksametasooniga (VcDx, n=240) võrreldi vinkristiin-doksorubitsiin-deksametasooniga kombinatsiooniga (VDDx, n=242). BDx rühma patsiendid said neli 21-päevast ravikuuri, iga tsükkel koosnes bortesomiibist (1,3 mg/m² manustati intravenoosselt kaks korda nädalas päevadel 1, 4, 8 ja 11) ja suukaudsest deksametasoonist (40 mg ööpäevas, esimese ja teise tsükli ajal päevadel 1 kuni 4 ja päevadel 9 kuni 12, kolmanda ja neljanda tsükli ajal päevadel 1 kuni 4).

Autoloogsete tüvirakkude transplantatsioon teostati 198 (82%) VDDx rühma patsiendil ja 208 (87%) BDx rühma patsiendil; enamusel patsientidest teostati üksainus transplantatsiooni protseduur. Patsientide demograafilised ja ravielsed haiguse näitajad olid ravirühmades sarnased.

Uuringupatsientide vanuse mediaanväärtus oli 57 aastat, neist 55% olid meessoost ja 48% patsientidest olid kõrgriski tsütogeneetilised markerid. Ravi kestuse mediaanväärtus oli VDDx rühmas 13 nädalat ja BDx rühmas 11 nädalat. Mõlemas rühmas oli teostatud ravitsükli mediaanväärtus 4 tsükli.

Uuringu esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli induktsioonijärgne ravivastuse määr (CR+nCR). Statistiliselt olulist CR+nCR erinevust täheldati bortesomiibi ja deksametasooni kombinatsiooni rühma kasuks. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid transplantatsioonijärgse ravivastuse määrad, (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), progresseerumisvaba elulemus ja üldine elulemus. Peamised efektiivsuse tulemused on kokku võetud tabelis 12.

Tabel 12. Efektiivsuse tulemused uuringus IFM-2005-01

Tulemusnäitaja	BDx	VDDx	OR; 95% CI; P väärtus ^a
IFM-2005-01	N=240 (ITT populatsioon)	N=242 (ITT populatsioon)	
Ravivastuse määr (RR) (induktsioonijärgne) *CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	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
Ravivastuse määr (RR) (transplantatsioonijärgne) ^b CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	37,5 (31,4; 44,0) 79,6 (73,9; 84,5)	23,1 (18,0; 29,0) 74,4 (68,4; 79,8)	1,98 (1,33; 2,95); 0,001 1,34 (0,87; 2,05); 0,179

CI=usaldusintervall; CR= täielik ravivastus; nCR=peaaegu täielik ravivastus; ITT=(*Intent to treat*) ravikavatsuslik; RR=ravivastuse määr; B=bortesomiib; BDx=bortesomiib, deksametasoon; VDDx=vinkristiin, doksorubiin, deksametasoon; VGPR=väga hea osaline ravivastus; PR=osaline ravivastus, OR=riski suhe

* Esmane tulemusnäitaja

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

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

Märkus: OR > 1 näitab B-d sisaldavast induktsioonravist saadavat kasu.

Bortesomiibi induktsioonravi kombinatsioonis talidomiidi ja deksametasooniga [BTDx, n=130], võrreldi uuringus MMY-3010 talidomiid-deksametasoonraviga [TDx, n=127]. BTDx rühma patsiendid said kuus 4-nädalast ravikuuri, mille koosseisu kuulusid bortesomiib (1,3 mg/m² kaks korda nädalas päevadel 1, 4, 8 ja 11, seejärel 17-päevane ravivaba periood päevast 12 kuni päevani 28), deksametasoon (40 mg suukaudselt päevadel 1 kuni 4 ja päevadel 8 kuni 11) ja talidomiid (suukaudselt 50 mg ööpäevas päevadel 1...14, suurendades annust 100 mg-ni päevadel 15...28 ja seejärel kuni annuseni 200 mg ööpäevas).

Üks ühekordne tüvirakkude transplantatsioon teostati 105 (81%) BTDx rühma patsiendil ja 78 (61%) TDx rühma patsiendil. Patsientide demograafilised ja ravieelsed haiguse näitajad olid ravirühmade sarnased. BTDx ja TDx rühma patsientide vanuse mediaanväärtus oli vastavalt 57 versus 56 aastat, valgest rassist oli 99% versus 98% patsientidest, meessoost patsiente oli 58% versus 54%. 12% BTDx rühma patsientidest klassifitseerus tsütogeneetiliselt kõrgriskipatsientideks, võrreldes 16%-ga TDx rühma patsientidest. Ravi kestuse mediaanväärtus oli 24,0 nädalat ja manustatud ravitsükli mediaanväärtus oli 6,0 ja see oli sarnane kõigis ravirühmades.

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

Tabel 13. Efektiivsuse tulemused uuringus MMY-3010

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

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

* Esmane tulemusnäitaja

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

Märkus: OR > 1 näitab B-d sisaldavast induktsioonravist saadavat kasu.

Kliiniline efektiivsus retsidiiveerunud või refraktaarse hulгимüeloomi korral

Bortesomiibi (intravenoosse süstena) ohutust ja efektiivsust soovitusliku annuse 1,3 mg/m² juures on uuritud kahes uuringus: III faasi randomiseeritud, võrdlevas uuringus (APEX) deksametasooniga 669 patsiendil retsidiiveerunud või refraktaarse hulгимüeloomiga, kes olid eelnevalt saanud ravi 1...3 skeemi järgi, ja II faasi ilma võrdlusgrupita uuringus 202 patsiendil retsidiiveerunud või refraktaarse hulгимüeloomiga, kes olid eelnevalt saanud ravi vähemalt 2 skeemi järgi ning kelle haigus pärast viimast ravi progresseerus.

III faasi uuringus oli bortesomiibravi järgselt oluliselt pikem aeg progresseerumiseni, elulemus pikenes oluliselt ja ravivastusega patsientide hulk oli märksa suurem deksametasooniga võrreldes (vt tabel 11). Need tulemused esinesid nii kõigi patsientide osas kui ka nende patsientide osas, kes olid saanud eelnevalt ravi 1 skeemi järgi. Uuringueelselt planeeritud tulemuste vaheanalüüsi ajal otsustas uuringut jälgiv komitee lõpetada deksametasoonravi ja kõigile patsientidele, kes said deksametasooni, pakuti bortesomiibravi sõltumata nende haiguse senisest kulust. Seoses sellise varase ravi ümberlülitamisega on patsientide uuringujärgne elulemuse mediaan 8,3 kuud. Üldine elulemus oli oluliselt pikem ja ravivastus oluliselt parem bortesomiibraviga nii eelneva ravi suhtes refraktaarsetel patsientidel kui ka neil, kes seda polnud.

669-st kaasatud patsiendist olid 245 (37%) 65-aastased või vanemad. Ravivastuse parameetrid ja TTP (aeg progresseerumiseni) jäid bortesomiibi grupis oluliselt paremaks sõltumata vanusest. Sõltumata ravieelsest beeta₂-mikroglobuliini kontsentratsioonist, olid bortesomiibi grupis kõik efektiivsuse näitajad (TTP ja üldine elulemus, samuti ravivastus) oluliselt paremad.

II faasi refraktaarsete patsientide ravivastust hindas sõltumatu komitee ning selle kriteeriumid vastasid Euroopa Luuüdi Transplantatsiooni Grupi (*European Bone Marrow Transplant Group*) poolt kehtestatud. Kõigi uuringus osalenud patsientide elulemuse mediaan oli 17 kuud (vahemik <1 kuni 36+ kuud). Elulemus oli pikem, kui konsultantideks olnud kliiniliste uurijate poolt sarnasele patsientide kontingendile pakutud elulemuse pikkuse mediaan kuus kuni üheksa kuud. Hinnates tulemusi mitmemuutujalise analüüsi meetodikat kasutades selgus, et ravivastuse saavutamine osutus

sõltumatuks müeloomi tüübist, patsiendi seisundist, 13. kromosoomi deletsiooni olemasolust ning eelnevate raviskeemide arvust ja tüübist. Patsientidel, kellel oli eelnevalt kasutatud 2...3 raviskeemi, ilmnes ravivastus 32% (10/32), ning neil, kellel kasutati enam kui 7 raviskeemi, ilmnes vastus 31% (21/67).

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

	III faas		III faas		III faas		II faas
	Kõik patsiendid		1 eelnev raviskeem		> 1 eelnev raviskeem		≥ 2 eelnevat raviskeemi
Ajaga seotud sündmused	B n=333 ^a	Dex n=336 ^a	B n=132 ^a	Dex n=119 ^a	B n=200 ^a	Dex n=217 ^a	B n=202 ^a
TTP, päevades [95% CI]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
1 aasta elulemus, % [95% CI]	80 ^d [74,85]	66 ^d [59,72]	89 ^d [82,95]	72 ^d [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Parim ravivastus	B n=315 ^c	Dex n=312 ^c	B n=128	Dex n=110	B n=187	Dex n=202	B n=193
CR	20 (6) ^b	2 (< 1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Mediaanne kestus päevi (kuid)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Aeg ravivastuseni CR+PR (päevi)	43	43	44	46	41	27	38*

^a ITT (*Intent to treat*, ravikavatsuslik) populatsioon

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

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

^d p-väärtus, mis on saadud Cochran-Mantel-Haenszel *chi-square*'i analüüsist ja kohandatud stratifitseerimistegurite jaoks; ravigrupi järgi analüüsimine välistab eelneva ravi alusel stratifitseerimise.

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

NA: *Not applicable* = pole kohaldatav, NE: *Not estimated* = pole hinnatav

TTP = aeg progresseerumiseni

CI = usaldusintervall

B = bortesomiib; Dx = deksametasoon

CR= täielik ravivastus; nCR = peaaegu täielik ravivastus

PR= osaline ravivastus; MR = minimaalne ravivastus

II faasi uuringus manustati neile patsientidele, kes ei saanud ainult bortesomiibiga optimaalset ravivastust, lisaks suurtes annustes deksametasooni. Uuringuprotokoll lubas patsientidele manustada

deksametasooni juhtudel, kui neil üksnes bortesomiibraviga ei saavutatud piisavat ravivastust. Lisaks bortesomiibile manustati sellise skeemi järgi deksametasooni kokku 74 patsiendile ja saavutatud ravivastust hinnati. Kombinatsioonraviga saavutati täielik ravivastus või vastuse paranemine [MR (11%) või PR (7%)] 18% patsientidest.

Kliiniline efektiivsus bortesomiibi subkutaansel manustamisel retsidiveerunud/refraktaarse hulгимüeloomiga patsientidel

Avatud juhuvalikuga III faasi mitte-halvemuse uuringus võrreldi subkutaanselt ja intravenoosselt manustatud bortesomiibi ohutust ja efektiivsust. Uuringus osales 222 retsidiveerunud/refraktaarse hulгимüeloomiga patsienti, kellele manustati 8 tsükli jooksul juhuvaliku alusel bortesomiibi annuses 1,3 mg/m² kas subkutaanselt või intravenoosselt, suhtega 2:1. Patsiendid, kellele ei saavutatud bortesomiibi monoterapiaga 4 tsükli jooksul optimaalset ravivastust (see oli täielikust ravivastusest [Complete Response, CR] väiksem), lubati manustada 20 mg deksametasooni ööpäevas bortesomiibi manustamise päeval ja sellele järgnenud päeval. Uuringust välistati patsiendid, kellel ravielselt oli perifeerse neuropaatia aste ≥ 2 või trombotsüütide hulk $<50\ 000/\mu\text{l}$. Ravivastust oli võimalik hinnata kokku 218 patsiendil.

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

Tabel 15. Subkutaanselt ja intravenoosselt manustatud bortesomiibi efektiivsust võrdleva analüüsi kokkuvõte

	bortesomiibi intravenoosne haru	bortesomiibi subkutaanne haru
Hinnatava ravivastusega populatsioon	n=73	n=145
Ravivastuse määr pärast 4 tsükliit n (%)		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-väärtus ^a	0,00201	
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Ravivastuse määr pärast 8 tsükliit n (%)		
ORR (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
p-väärtus ^a	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Ravikavatsuslik populatsioon^b	n=74	n=148
Aeg progresseerumiseni (TTP), kuudes	9,4	10,4
(95% CI)	(7,6; 10,6)	(8,5; 11,7)

Riskimäär (95% CI) ^c p-väärtus ^d	0,839 (0,564; 1,249) 0,38657	
Progressseerumisvaba elulemus, kuudes	8,0	10,2
(95% CI)	(6,7; 9,8)	(8,1; 10,8)
Riskimäär (95% CI) ^c p-väärtus ^d	0,824 (0,574; 1,183) 0,295	
1-aastane üldine elulemus (%)^e	76,7	72,6
(95% CI)	(64,1; 85,4)	(63,1; 80,0)

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

^b Uuringus osales 222 uuritavat; bortesomiibi manustati raviks 221 uuritavale

^c Riskimäära hinnang põhineb Coxi mudelil ja on kohandatud stratifitseerimistegurite jaoks: ISS klassifikatsioon ja eelnevate raviskeemide arv.

^d Stratifikatsiooniteguritele kohandatud logaritmiline astaktest: ISS klassifikatsioon ja eelnevate raviskeemide arv

^e Jälgimisperioodi mediaanne kestus oli 11,8 kuud

Bortesomiibi kombineeritud ravi pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga (uuring DOXIL-MMY-3001)

III faasi randomiseeritud, paralleelrühmadega, avatud mitmekeskuselises uuringus, mis hõlmas 646 patsienti, võrreldi bortesomiib pluss pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini ja bortesomiibi monoterapiat ohutust ja efektiivsust hulгимüeloomiga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud ravi vähemalt 1 korral ning kelle haigus ei olnud progresseerunud antratsükliinipõhise ravi ajal. Esmaseks tulemusnäitajaks oli TTP (aeg progresseerumiseni), teisteks tulemusnäitajateks OS ja ORR (CR+PR), vastavalt EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) kriteeriumitele. Protokollitud vaheanalüüs (249 TTP juhu alusel) põhjustas efektiivsuse uuringu varajase lõpetamise. Selles vaheanalüüsis selgus, et patsientidel, kes said kombineeritud ravi bortesomiibi ja pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga, vähenes TTP risk 45% (95% CI; 29...57%, $p < 0,0001$). Bortesomiibi monoterapiat saanud patsientidel oli TTP mediaanväärtus 6,5 kuud, bortesomiibi koos pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga saanud patsientidel aga 9,3 kuud. Nende tulemuste alusel, ehkki need ei olnud täielikud, koostati protokollitud lõplik analüüs.

Bortesomiibi kombineeritud ravi deksametasooniga

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

Sobitatud paaride analüüs on statistiline meetod, mille korral ravirühma patsiente (nt bortesomiib kombinatsioonis deksametasooniga) ja võrdlusrühma patsiente (nt bortesomiib) võrreldakse paarikaupa, kusjuures paaride moodustamisel võetakse aluseks segavad tegurid. See võimaldab minimeerida segavate tegurite mõju ravitoime hindamisel mitterandomiseeritud andmete alusel. Uuringu käigus identifitseeriti sada kakskümmend seitse sobitatud paari. Analüüs näitas, et bortesomiibi monoterapiaga võrreldes paranesid bortesomiibi ja deksametasooni kombineeritud ravi korral ORR (CR+PR) (erinevuste suhe 3,769; 95% CI 2,045...6,947; $p < 0,001$), PFS (riskisuhe 0,511; 95% CI 0,309...0,845; $p=0,008$) ja TTP (riskisuhe 0,385; 95% CI 0,212...0,698; $p=0,001$).

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

patsienti (≥ 18 -aastased), kes varem olid saanud vähemalt osalise ravivastuse bortesomiibi sisaldava raviskeemiga, said kordusravi haiguse progresseerumisel. Vähemalt 6 kuud pärast eelnevat ravi alustati bortesomiibi viimase talutava annuse $1,3 \text{ mg/m}^2$ ($n = 93$) või $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$ ($n = 37$) manustamist päevadel 1, 4, 8 ja 11 iga 3 nädala järel kuni 8 tsükli, kas monoravina või kombinatsioonis deksametasooniga vastavalt ravijuhisele. Deksametasooni manustati kombinatsioonis bortesomiibiga 83 patsiendile 1. ravitsükli ja täiendavalt 11 patsiendile, kes said deksametasooni bortesomiibi kordusravitsükli käigus.

Esmane tulemusnäitaja oli parim kinnitatud ravivastus kordusravile hinnatuna EBMT kriteeriumite järgi. Üldine parim ravivastus (CR + PR) kordusravile 130 patsiendil oli 38,5% (95% CI: 30,1; 47,4).

Kliiniline efektiivsus eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga (MRL) patsientidel

Uuring LYM-3002 oli avatud randomiseeritud III faasi uuring, milles võrreldi bortesomiibi, rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubiitsiini ja prednisooni kombinatsiooni (BR-CAP; $n=243$) ohutust ja efektiivsust rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubiitsiini, vinkristiini ja prednisooni kombinatsiooniga (R-CHOP; $n=244$) eelnevalt ravimata täiskasvanud MRL patsientidel (II, III või IV staadium). BR-CAP haru patsiendid said raviks bortesomiibi ($1,3 \text{ mg/m}^2$ 1., 4., 8. ja 11. päeval, puhkeperiood 12. kuni 21. päeval), rituksimabi 375 mg/m^2 i.v. 1. päeval, tsüklofosfamiidi 750 mg/m^2 i.v. 1. päeval, doksorubiitsiini 50 mg/m^2 i.v. 1. päeval ja suukaudselt prednisooni 100 mg/m^2 bortesomiibi 21-päevase tsükli 1. kuni 5. päeval. Patsiendid, kelle ravivastus dokumenteeriti esmakordselt 6. ravitsükli ajal, said ravi veel kahe täiendava ravitsükli ulatuses.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli progresseerumisvaba elulemus sõltumatu uuringukomitee (IRC, *Independent Review Committee*) hinnangul. Sekundaarsed tulemusnäitajad olid aeg haiguse progresseerumiseni (TTP, *time to progression*), aeg järgmise lümfoomivastase ravini (TNT, *time to next anti-lymphoma treatment*), ravivaba intervalli kestus (TFI, *duration of treatment free interval*), üldine ravivastus (ORR, *overall response rate*) ja täieliku ravivastuse (CR/CRu, *complete response*) määr, üldine elulemus (OS, *overall survival*) ja ravivastuse kestus.

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

Tabel 16. Efektiivsustulemused uuringus LYM-3002

Efektiivsuse tulemusnäitaja	BR-CAP	R-CHOP	
n: ITT patsiendid	243	244	
Progresseerumisvaba elulemus (IRC)^a			
Juhud n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR ^b (95% CI)=0,63
Mediaan ^c (95% CI) (kuudes)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	(0,50; 0,79) p-väärtus ^d < 0,001
Ravivastuse määr			
n: hinnatava ravivastusega patsiendid	229	228	
Üldine täielik ravivastus (CR+CRu) ^f n(%)	122 (53,3%)	95 (41,7%)	OR ^e (95% CI)=1,688 (1,148; 2,481) p-väärtus ^g =0,007

Üldine ravivastus (CR+CRu+PR) ^h n(%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR ^c (95% CI)=1,428 (0,749; 2,722) p-väärtus ^e =0,275
--	-------------	-------------	---

^a Sõltumatu uuringukomitee (IRC) hinnangul (ainult radioloogilised andmed).

^b Riskimäär hinnangu aluseks on Cox'i mudel, mis on stratifitseeritud vastavalt IPI riskile ja haiguse staadiumile. Riski määr < 1 näitab BR-CAP paremust.

^c Kaplan-Meieri hinnangu piirväärtuste järgi.

^d Vastavalt logaritmilisele astaktestile, mis on stratifitseeritud IPI riski ja haiguse staadiumi järgi.

^e Kasutati Mantel-Haenszel üldiste riski suhete määrade stratifitseeritud tabelleid, stratifikatsioonitegurid olid IPI risk ja haiguse staadium. Riskisuhe (OR) > 1 näitab BR-CAP paremust.

^f Kaasa arvatud kõik CR+CRu, vastavalt IRC hinnangule, luuüdi uuringule ja LDH-le.

^g P-väärtus Cochran-Mantel-Haenszel hi-ruut testidest, stratifikatsioonitegurid olid IPI ja haiguse staadium.

^h Kaasa arvatud kõik radioloogilised CR+CRu+PR vastavalt IRC hinnangule, vaatamata luuüdi uuringule ja LDH kinnitusele.
CR=täielik ravivastus; CRu=kinnitamata täielik ravivastus; PR=osaline ravivastus;
CI=usaldusintervall, HR=riskimäär; OR=riskisuhe; ITT=ravikavatsuslik

Progresseerumisvaba elulemuse mediaan (PFS, *progression free survival*) oli BR-CAP rühmas 30,7 kuud ja R-CHOP rühmas 16,1 kuud (riskimäär [HR]=0,51; p < 0,001). Statistiliselt olulist paremust (p < 0,001) BR-CAP ravirühma kasuks võrreldes R-CHOP rühmaga täheldati TTP (mediaan 30,5 *versus* 16,1 kuud), TNT (mediaan 44,5 *versus* 24,8 kuud) ja TFI (mediaan 40,6 *versus* 20,5 kuud) puhul. Täieliku ravivastuse kestuse mediaan oli BR-CAP rühmas 42,1 kuud võrreldes 18 kuuga R-CHOP rühmas. Üldise ravivastuse kestus oli BR-CAP rühmas 21,4 kuu võrra pikem (mediaan 36,5 kuud *versus* 15,1 kuud R-CHOP rühmas). Jälgimisperioodil kestuse mediaaniga 40 kuud oli OS mediaan (56,3 kuud R-CHOP rühmas ja ei saanud BR-CAP rühmas) BR-CAP rühma kasuks (arvestuslik HR=0,80; p=0,173). Leiti, et BR-CAP rühmas kaldus üldine elulemus olema pikem; arvestuslik 4 aasta elulemuse määr oli R-CHOP rühmas 53,9% ja BR-CAP rühmas 64,4%.

Patsiendid, kellel on eelnevalt ravitud kerge ahela (AL) amüloidoosi

Patsientidel, kellel on eelnevalt ravitud kerge ahela (AL) amüloidoosi, viidi bortesomiibi ohutuse ja efektiivsuse määramiseks läbi avatud, mitterandomiseeritud I/II faasi uuring. Uuringu jooksul ei täheldatud ohutuse suhtes midagi uut ja eeskätt ei halvendanud bortesomiib sihtorganite (süda, neerud ja maks) kahjustust. 49-st hinnatavast patsiendist, keda raviti maksimaalsete lubatud annustega 1,6 mg/m² nädalas või 1,3 mg/m² kaks korda nädalas, teatati ravivastusest 67,3%-l (sh 28,6% CR-määr), mõõdetuna hematoloogilise vastusena (M-proteiin). Nendes annusekohortides oli kombineeritud 1-aastase elulemuse määr 88,1%.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama bortesomiibiga läbi viidud uuringute tulemusi hulгимüeloomiga ja mantelrakulise müeloomiga laste kõikide alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

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

1. bloki lõpus hinnati täielikku ravivastust (CR). B-ALL patsientidel, kellel esines haiguse retsidiiv 18 kuu jooksul pärast diagnoosi saamist (n = 27), oli täieliku ravivastuse määr 67% (95% CI: 46; 84); 4 kuu haigusevaba elulemuse määr oli 44% (95% CI: 26; 62). B-ALL patsientidel, kellel esines haiguse

retsidiiv 18...36 kuud pärast diagnoosi saamist ($n = 33$), oli täieliku ravivastuse määr 79% (95% CI: 61; 91) ja 4 kuu haigusevaba elulemuse määr oli 73% (95% CI: 54; 85). T-rakulise ALL esmakordse retsidiiviga patsientide seas ($n = 22$) oli täieliku ravivastuse määr 68% (95% CI: 45; 86) ja 4 kuu haigusevaba elulemuse määr oli 67% (95% CI: 42; 83). Esitatud efektiivsusandmeid ei loeta ammendavaks (vt lõik 4.2).

Ohutusuring hõlmas 140 ALL või LL diagnoosiga patsienti mediaanvanusega 10 aastat (vahemikus 1 kuni 26 aastat). VELCADE lisamisel standardsele laste B-eellasrakulise ALL kemoteraapia põhiraviskeemile ei täheldatud uusi ohutusalasid probleeme. Võrreldes varasema kontrolluuringuga, milles patsientidele manustati ainult põhiraviskeemi, esines VELCADE't sisaldava raviskeemi korral suurema esinemissagedusega järgmisi (≥ 3 . aste) kõrvaltoimeid: 1. blokis perifeerne sensoorne neuropaatia (3% versus 0%); iileus (2,1% versus 0%); hüpoksia (8% versus 2%). Selles uuringus puudus informatsioon võimalike kaugtagajärgede või perifeerse neuropaatia juhtumite lahenemise sageduse kohta. Suurema esinemissagedusega täheldati ka ≥ 3 . astme neutropeeniaga infektsioone (1. blokis 24% versus 19% ja 2. blokis 22% versus 11%), ALAT tõusu (2. blokis 17% versus 8%), hüpokaleemiat (1. blokis 18% versus 6% ja 2. blokis 21% versus 12%) ja hüponatreemiat (1. blokis 12% versus 5% ja 2. blokis 4% versus 0).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast intravenoosse annuse 1,0 mg/m² ja 1,3 mg/m² manustamist 11 hulgimüeloomiga ja üle 50 ml/min kreatiiniini kliirensi väärtustega patsiendile, olid esmasannuse keskmised maksimaalsed bortesomiibi kontsentratsioonid plasmas vastavalt 57 ja 112 ng/ml. Järgnevate annuste puhul jäi keskmine maksimaalne kontsentratsioon plasmas annuse 1,0 mg/m² puhul vahemikku 67...106 ng/ml ning annuse 1,3 mg/m² puhul 89...120 ng/ml.

Pärast intravenoosse booluse või subkutaanse süstena manustamist (1,3 mg/m²) hulgimüeloomiga patsientidele (intravenoosses rühmas $n=14$, subkutaanses rühmas $n=17$) oli korduva annustamise järgne kogu süsteemne ekspositsioon (AUC_{last}) subkutaansel ja intravenoosel manustamisel võrdväärne. Subkutaanse manustamise järgne C_{max} (20,4 ng/ml) oli väiksem kui intravenoosse manustamise järel (223 ng/ml). AUC_{last} geomeetriline keskmine suhe oli 0,99 ja 90% usaldusintervalliks oli 80,18% kuni 122,8%.

Jaotumine

Pärast ühe- või mitmekordse 1,0 mg/m² või 1,3 mg/m² annuse intravenooset manustamist hulgimüeloomiga patsientidele jäi bortesomiibi keskmine jaotusruumala (V_d) vahemikku 1659...3294 l. See näitab bortesomiibi laialdast levikut perifeersetesse kudedesse. Bortesomiibi kontsentratsioonide vahemikus 0,01...1,0 µg/ml korral on aine *in vitro* seonduvuse alusel seonduvus plasmavalkudega keskmiselt 82,9%. Bortesomiibifraktsiooni seonduvus plasmavalkudega ei olnud kontsentratsioonist sõltuv.

Biotransformatsioon

In vitro uuringud inimaksa mikrosoomide ja inim-cDNA-ekspresseeritud tsütokroom P450 ensüümidega on näidanud, et bortesomiib on algselt oksüdatiivselt metaboliseeritud läbi tsütokroom P450 ensüümide 3A4, 2C19 ja 1A2. Peamine metaboolne rada on deboroniseerumine kaheks deboroniseeritud metaboliidi vormiks, mis järgnevalt hüdroksüülitakse mitmeks metaboliidiks. Deboroneeritud bortesomiibi metaboliidid on inaktiivsed kui 2S6 proteasoomi inhibiitorid.

Eritumine

Bortesomiibi keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) mitmekordsel manustamisel oli vahemikus 40...193 tundi. Bortesomiib elimineeritakse pärast esimest annust kiiresti, võrreldes järgnevate annustega. Keskmine totaalne kliirens oli 102 ja 112 l/h esimese annuse järgselt (vastavalt 1,0 mg/m² ja 1,3 mg/m² ning oli vahemikus 15...32 l/h ja 18...32 l/h järgnevate annuste järgselt (vastavalt 1,0 mg/m² ja 1,3 mg/m²).

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju bortesomiibi farmakokineetikale hinnati I faasi uuringusse värvatud 61 patsiendil, kellel esines peamiselt soliidtuumor koos erinevas astmes maksakahjustusega; esimese ravitsükli jooksul kasutati bortesomiibi annuseid vahemikus 0,5...1,3 mg/m².

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

Neerukahjustus

Viidi läbi farmakokineetiline uuring neerukahjustuse erineva astmega patsientide hulgas; patsiendid jagati vastavalt kreatiniini kliirensi (CrCL) väärtustele järgmistesse gruppidesse: normaalne (CrCL ≥ 60 ml/min/1,73 m², n=12), kerge (CrCL=40...59 ml/min/1,73 m², n=10), mõõdukas (CrCL=20...39 ml/min/1,73 m², n=9) ja raske (CrCL <20 ml/min/1,73 m², n=3). Samuti lülitati uuringusse dialüüsitud patsiendid, kes said ravimit pärast dialüüsi protseduuri (n=8). Patsientidele manustati bortesomiibi intravenoosselt 0,7...1,3 mg/m² kaks korda nädalas. Bortesomiibi ekspositsioon (annusnormaliseeritud AUC ja C_{max}) oli kõigis gruppides samaväärne (vt lõik 4.2).

Vanus

Bortesomiibi farmakokineetikat kirjeldati pärast seda, kui 104-le ägeda lümfoblastleukeemia (ALL) või ägeda müeloidse leukeemiaga (AML) lapsele (vanuses 2 kuni 16 aastat) manustati kaks korda nädalas bortesomiibi intravenoosseid boolusannuseid 1,3 mg/m². Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal suurenes bortesomiibi kliirens koos kehapindala (KP) suurenemisega. Kliirensi geomeetiline keskmine (%CV) oli 7,79 l/h/m² (25%), tasakaalukontsentratsiooni jaotusruumala oli 834 l/m² (39%) ja eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 100 tundi (44%). Pärast KP efekti järgi korregeerimist ei omanud teised demograafilised näitajad nagu vanus, kehakaal ja sugu kliiniliselt olulist toimet bortesomiibi kliirensile. Bortesomiibi KP-normaliseeritud kliirens oli lastel sarnane täiskasvanutel täheldatuga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Bortesomiib andis klastogeense (kromosoomide struktuurimuutusi põhjustava) aktiivsuse uuringus Hiina hamstri ovariaalrakkude kultuuril positiivse tulemuse kontsentratsioonis 3,125 µg/ml, mis oli madalaim hinnatud kontsentratsioon. *In vitro* mutageensustesti (Amesi test) ja *in vivo* hiire mikronukleuste testi põhjal hinnatuna ei ole bortesomiib genotoksiline.

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

Rottide ja ahvidega läbi viidud üldiste mitmetsükliliste toksilisusuuringute andmetel on toksilise suhtelunditeks seedetrakt, väljendudes oksendamise ja/või kõhulahtisusena; vereloome- ja lümfikoed, väljendudes perifeerse vere tsütopeenias, lümfaatilise koe atroofias ja luuüdi rakuvaesuses; perifeerne neuropaatia (ahvidel, hiirtel, koertel), mis haarab sensoorsete närvide aksoneid; ning neerud, kus esines kergeid muutusi. Kõigi nimetatud elundite funktsioon on ravi lõppedes osaliselt või täielikult taastuv.

Loomkatsete andmetel läbib bortesomiib hematoentsefaalbarjääri vaid vähesel määral, kui üldse. Selle kliiniline olulisus inimestele pole teada.

Kardiovaskulaarse ohutuse alased farmakoloogilised uuringud ahvidel ja koertel näitavad, et bortesomiibi manustamine intravenoosselt kaks kuni kolm korda suuremas annuses kui kliiniliselt soovitatavad annused mg/m² kohta, põhjustab südame löögisageduse tõusu, kontraktiilsuse vähenemist, hüpotensiooni ja surma. Koertel oli vähenenud südame kontraktiilsuse ja hüpotensiooni korral abi positiivsete inotroopsete ravimite ja vasopressorite manustamisest. Koertel läbi viidud uuringutes täheldati ka korrigeeritud QT-intervalli vähest pikenemist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)

6.2. Sobimatus

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

6.3. Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

36 kuud

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsust on tõestatud 8 tunni jooksul temperatuuril 25°C, kui ravimit hoitakse enne manustamist originaalviaalis ja/või süstlas.

Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada.

Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml I tüüpi klaasviaal, millel on hall bromobutüülkummist kork ja alumiiniumist ümbris ning sellel oranz eemaldatav kate.

Igas pakendis on üks ühekordselt kasutatav viaal. Saadaval on ka pakendid, milles on 10 karpi.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üldised hoiatused

Bortesomiib on tsütotoksiline aine. Seetõttu tuleb Bortezomib PharmaSwiss'i käsitseda ettevaatusega. Soovitatav on kinnaste ja teiste kaitseriiete kasutamine, vältimaks preparaadi kokkupuudet nahaga.

Kuna Bortezomib PharmaSwiss ei sisalda säilitusaineid, tuleb preparaadi käsitlemisel aseptikanõuetest rangelt kinni pidada.

Bortezomib PharmaSwiss, 3.5 mg süstelahuse pulber on ette nähtud intravenosseks või subkutaanseks manustamiseks.

Bortesomiibi tahtmatul intratekaalsel manustamisel on esinenud surmajuhtumeid.
Bortezomib PharmaSwiss'i ei tohi manustada intratekaalselt.

Manustamiskõlblikuks muutmise juhend

Bortezomib PharmaSwiss'i tohib lahustada ainult tervishoiutöötaja.

Intravenoosne süste

Ühe 10 ml Bortezomib PharmaSwiss'i viaali sisu tuleb lahustada 3,5 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Lüofiliseeritud pulber lahustub täielikult vähem kui 2 minutiga.

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

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

Subkutaanne süste

Ühe 10 ml Bortezomib PharmaSwiss'i viaali sisu tuleb lahustada 1,4 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Lüofiliseeritud pulber lahustub täielikult vähem kui 2 minutiga.

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

Hävitamine

Bortezomib PharmaSwiss on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks ja järelejäänud lahus tuleb hävitada. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt tsütotoksilistele ainetele kehtestatud kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

PharmaSwiss Ceska republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praha 7
Tšehhi Vabariik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

926916

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10.01.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

jaanuar 2017