

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bortezomib Krka, 3,5 mg süstelahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

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

INN. *Bortezomibum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber.

Valge kuni valkjast paakunud pulber või 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 kemoterapia koos vereloome tüvirakkude siirdamisega.

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

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

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

ühel korral)

Monoteraapia

Bortezomib Krka 3,5 mg süstelahuse pulber manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m² kehapinna kohta 2 korda nädalas 2 nädala vältel, 21-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravikuuriks. Patsientidele on soovitatav teostada 2 ravikuuri Bortezomib Krka'ga pärast täieliku ravivastuse kinnitamist. Nende patsientide puhul, kellel saavutatakse ravivastus, kuid mitte täielik remissioon, on soovitatav läbi viia kokku 8 Bortezomib Krka ravikuuri. Bortezomib Krka järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi.

Annuse kohandamine ravi ajal ja ravi taasalustamisel monoteraapia korral

Ravi Bortezomib Krka'ga 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 Bortezomib Krka-ravi lõpetamist, välja arvatud juhtudel, kui ravist saadav kasu on selgelt suurem kaasuvast riskist.

Neuropaatiline valu ja/või perifeerne neuropaatia

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

Tabel 1: Soovitatav annustamise kohandamine bortezomib-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 bortezomibi annust kuni 1,0 mg/m ² -ni või Muuta bortezomibi raviskeemi 1,3 mg/m ² -ni üks kord nädalas
2. aste koos kaasuva valuga või 3. aste (rasked sümptomid; piiratud enesehooldus ADL ***)	Katkestada bortezomib-ravi kuni toksilisusnähtude taandumiseni. Siis taasalustada bortezomibiga, vähendades annust kuni 0,7 mg/m ² -ni üks kord nädalas
4. aste (eluohtlikud tagajärjed; näidustatud on kiire sekkumine) ja/või raske autonoomne neuropaatia	Katkestada bortezomib-ravi

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

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

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

Kombineeritud ravi pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga

Bortezomib Krka manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m² kehapinna kohta 2 korda nädalas 2 nädala vältel, 21-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravitsüklikuks. Bortezomibi järjestikuste annuste vahe peab olema vähemalt 72 tundi.

Pegüleeritud liposomaalne doksorubitsiin annuses 30 mg/m² manustatakse bortezomibi ravitsükli 4. päeval 1-tunnise intravenoosse infusioonina, mis manustatakse pärast Bortezomib Krka süstimist. Sellist kombineeritud ravi võib teha kuni 8 tsükli, tingimusel, et patsient talub ravi ning haigus ei ole progresseerunud. Täieliku ravivastuse saavutanud patsientidel jätkatakse ravi vähemalt 2 tsükli pärast

täieliku ravivastuse esimesi tunnuseid, isegi juhul kui selleks tuleb teha rohkem kui 8 ravitsükli. Ka neil patsientidel, kellel pärast 8 ravitsükli paraproteiini taseme langus jätkub, jätkatakse ravi, kuni see on talutav ning säilib ravivastus.

Lisainfot pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini kohta leiate vastavast ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kombinatsioon deksametasooniga

Bortezomib Krka 3,5 mg süstelahuse pulber manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m² kehapinna kohta 2 korda nädalas 2 nädala vältel, 21-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravitsükliks. Bortezomiibi järjestikuste annuste vahe peab olema vähemalt 72 tundi.

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

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

Lisainfot deksametasooni kohta leiate vastavast ravimi omaduste kokkuvõttest.

Annuste kohandamised kombineeritud ravi korral progresseeruva hulgimüeloomiga patsientidel

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

Annustamine eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientidele, kellele ei sobi vereloome tüvirakkude siirdamine

Kombinatsioonravi melfalaani ja prednisooniga

Bortezomib Krka 3,5 mg süstelahuse pulber manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena kombinatsioonis suukaudse melfalaani ja suukaudse prednisooniga, nagu on näidatud tabelis 2. Ravitsükli pikkuseks on 6 nädalat. Tsükli 1..4 jooksul manustatakse bortezomiibi kaks korda nädalas, 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. ja 32. päeval. Tsükli 5..9 jooksul manustatakse bortezomiibi üks kord nädalas, 1., 8., 22. ja 29. päeval. Bortezomiibi järjestikuste annuste vahe peab olema vähemalt 72 tundi.

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

Sellist kombineeritud ravi manustatakse üheksa ravitsükli.

Tabel 2: Soovitatav bortezomiibi annustamine kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga

Bortezomiib 2 korda nädala (tsükli 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)	1. päev	2. päev	3. päev	4. päev	--	--	ravivaba	--	--	--	--	ravivaba
P (60 mg/m ²)												
Bortezomiib üks kord nädalas (tsükli 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. päev	2. päev	3. päev	4. päev	--	ravivaba	--	--	ravivaba			
P (60 mg/m ²)												

B=bortezomiib; M= melfalaan, P= prednisoon

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

Enne uue ravitsükli alustamist:

- Trombotsüütide arv peab olema $\geq 70 \times 10^9/l$ ja absoluutne neutrofiilide arv (*absolute neutrophil*)

- *count*, ANC) peab olema $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Mittehematoloogiline toksilisus peab olema taandunud 1. raskusastmeni või ravierse 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% 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)	Ravi bortesomiibiga tuleb edasi lükata
- Kui mitmed bortesomiibi annused on jäänud tsükli jooksul manustamata (≥ 3 annust kaks korda nädalas manustamise korral või ≥ 2 annust üks kord nädalas manustamise korral)	Bortesomiibi annust tuleb vähendada 1 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)
≥ 3 .astme mittehematoloogiline toksilisus	Ravi bortesomiibiga tuleb edasi lükata kuni toksilisuse sümptomite taandumiseni astmeni 1 või ravierse algtasemeni. Seejärel võib bortesomiib-ravi 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 hulgimüeloomiga patsientidele, kellele sobib vereloome tüvirakkude siirdamine (induktsioonravi)

Kombinatsioonravi deksametasooniga

Bortesomiibi 3,5 mg süstelahuse pulber manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m² kehapinna kohta 2 korda nädalas 2 nädala vältel, 21-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravitsüklikuks. Bortesomiibi järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi.

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

Sellist kombineeritud ravi manustatakse neli ravitsükli.

Kombinatsioonravi deksametasooni ja talidomiidiga

Bortesomiibi 3,5 mg süstelahuse pulber manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m² kehapinna kohta 2 korda nädalas 2 nädala vältel, 28-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 4-nädalast perioodi nimetatakse ravitsüklikuks. Bortesomiibi järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi.

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

Talidomiidi suukaudne annus 50 mg manustatakse päevadel 1...14 ning hea taluvuse korral

suurendatakse annust 100 mg-ni päevadel 15...28 ja seejärel võib alates 2. tsüklit 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 hulgmüeloomiga patsientidele, kellele sobib vereloome tüvirakkude siirdamine

B+ Dx	Tsüklid 1...4						
	Nädal	1	2	3			
B (1,3 mg/m ²)	Päevad 1, 4	Päevad 8, 11		Ravivaba			
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	Ravivaba	
	T 50 mg	Ööpäevas	Ööpäevas		-	-	
	T 100 mg ^a	-	-		Ööpäevas	Ööpäevas	
	Dx 40 mg	Päevad 1, 2, 3, 4		Päevad 8, 9, 10, 11		-	-
	Tsüklid 2...4^b						
	B (1,3 mg/m ²)	Päevad 1, 4	Päevad 8, 11		Ravivaba	Ravivaba	
	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 ravikuuri.

Annuse kohandamine siirdamiseks sobivatele patsientidele

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

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

Annustamine eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga (MRL) patsientidele

Kombinatsioonravi rituksimabi, tsüklofosfamidi, doksorubiitsiini ja prednisooniga (BzR-CAP)

Bortesomiibi 3,5 mg süstelahuse pulber 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 ravitsükliks. 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 intravenoossete infusioonidena järgmistes annustes: rituksimab 375 mg/m², tsüklofosfamid 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/ μl .
- Hemoglobiin ≥ 8 g/dl.
- Mittehematoloogiline toksilisus peab olema taandunud 1. raskusastmeni või raviaelse algtasemeni.

Ravi Bortezomib Krka'ga tuleb peatada, kui tekib mis tahes bortesomiib-raviga 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 profülaktist kasutamist. Kliinilise sobivuse korral tuleb kaaluda trombotsütopeenia ravi trombotsüütide transfusiooniga.

Tabel 5: Raviaegsed annuste kohandamised eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga patsientidel

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

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

Patsientide erirühmad

Eakad

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

Puuduvad uuringud bortesomiibi kasutamise kohta eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga eakatel patsientidel, kellele sobib suurte annustega kemoteraapia koos vereloome tüvirakkude siirdamisega.

Seetõttu ei saa anda annustamissoovitusi selles populatsioonis.

Uuringus eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga patsientidel olid 42,9% bortesomiibi ravi saanud patsientidest vanuses 65...74 eluaastat ja 10,4% vanuses ≥ 75 eluaastat. Mõlemad raviskeemid, nii BzR-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 Bortezomib Krka 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
	$> 1,0 \times \dots 1,5 \times \text{ULN}$	Iga tase	Ei
Mõõdukas	$> 1,5 \times \dots 3 \times \text{ULN}$	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-oksalaadikhappe transaminaas;

ASAT = aspartaataminotransferaas; ULN = normi ülemine piirväärtus.

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

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõdukas neerukahjustus (kreatiini 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 Bortezomib Krka't 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). Hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

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

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

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

Intravenoosne süste

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

Subkutaanne süste

Bortezomib Krka 3,5 mg ettevalmistatud lahus manustatakse subkutaanselt (vasemasse või paremasse) reide või kõhtu (paremale või vasakule poole). Lahus tuleb süstida subkutaanselt 45...90° nurga all. Et süstimine oleks edukas, tuleb süste kohta pidevalt vahetada.

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

Kui Bortezomib Krka't manustatakse kombinatsioonis teiste ravimitega, siis vaadake juhiseid nende ravimite manustamiseks vastavatest ravimi omaduste kokkuvõtetest.

4.3 Vastunäidustused

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

Äge difuusne infiltratiivne pulmonaalne ja perikardiaalne haigus.

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kui Bortezomib Krka't kasutatakse kombinatsioonis teiste ravimpreparaatidega, tuleb enne Bortezomib Krka ravi alustamist tutvuda nende ravimite omaduste kokkuvõtetega. Kui kasutatakse talidomiidi, on vajalik pöörata erilist tähelepanu raseduse kindlakstegemisele ja sellest hoidumise nõuetele (vt lõik 4.6).

Intratekaalne manustamine

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

Gastrointestinaalne toksilisus

Ravi ajal bortesomiibiga esineb väga sageli gastrointestinaalset toksilisust, sh iiveldust, kõhulahtisust, oksendamist ja kõhukinnisust. Aeg-ajalt on kirjeldatud üleuse teket (vt lõik 4.8). Kõhukinnisusega patsiente tuleb seetõttu hoolikalt jälgida.

Hematoloogiline toksilisus

Bortesomiib-ravi põhjustab väga sageli hematoloogilist toksilisust (trombotsütopeenia, neutropeenia ja aneemia). Uuringutes retsidiveerunud hulgemüeloomiga, bortesomiib-ravi saanud patsientidel ja eelnevalt ravimata MRL-ga, bortesomiibi ja rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ning ning prednisooni kombinatsiooniga (BzR-CAP) ravitud patsientidel oli üheks kõige sagedamaks hematoloogiliseks toksilisuseks mööduv trombotsütopeenia. Trombotsüütide hulk oli madalaim iga bortesomiibi ravitsükli 11.päeval ja tüüpiliselt taastus ravieelsele tasemele järgmise tsükli alguseks. Kumulatiivse trombotsütopeenia juhte ei esinenud. Keskmise trombotsüütide hulga mõõdetud alampiir oli ligikaudu 40% trombotsüütide arvust enne ravi alustamist hulgemüeloomi 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/ μ l, ainult 14%-l 309-st patsiendist uuringu kestel trombotsüütide arv \leq 25 000/ μ l.

MRL patsientidel (uuring LYM-3002) esines \geq 3. raskusastme trombotsütopeeniat suurema sagedusega (56,7% versus 5,8%) bortesomiibi ravirühmas (BzR-CAP) võrreldes mitte-bortesomiibi ravirühmaga (rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, vinkristiin ja prednisoon [R-CHOP]). Mõlemas ravirühmas oli üldine esinemissagedus samasugune iga raskusastme veritsuste puhul (6,3% BzR-CAP rühmas ja 5,0% R-CHOP rühmas) ja ka 3. või suurema raskusastme veritsuste puhul (BzRCAP: 4 patsienti [1,7%];

R-CHOP: 3 patsienti [1,2%]). Trombotsüütide transfusiooni sai BZRCAP rühmas 22,5% patsientidest, võrreldes 2,9%-ga R-CHOP rühmas.

Seoses bortesomiib-raviga 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 bortesomiib-ravi katkestada (vt lõik 4.2). Ravist saadavat potentsiaalset kasu tuleb hoolikalt kaaluda, võrreldes seda võimalike ohtudega, eriti mõõduka või tõsise trombotsütopeenia ja verejooksuriski korral.

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

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

Herpes zoster viiruse reaktiveerumine

Bortesomiib-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 BzR-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)

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

Perifeerne neuropaatia

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

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

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

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

Krambihood

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

Hüpotensioon

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

Pöörduv posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom (PRES)

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

Südamepuudulikkus

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

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

Kliinilises uuringus manustati kahele (kahest) ägenenud akuutse müelogeense leukeemiaga patsiendile 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 kelle üldseisund on raske. Lisaks on kirjeldatud järgmisi maksafunktsiooni häireid: maksaensüümide aktiivsuse tõus, hüperbilirubineemia ja hepatiit. Need reaktsioonid võivad taanduda bortesomiibravi katkestamisel (vt lõik 4.8).

Tuumori lüüsi sündroom

Kuna bortesomiib on tsütotoksiline ravim ja võib kiirelt hävitada pahaloomulisi plasmarakke ja MRL rakke, on võimalik tuumori lüüsi sündroomiga seotud tüsistuste teke. Tuumori lüüsi sündroomi risk on suurem patsientidel, kel enne ravi esineb kaugelearenenud 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 hüproglükeemilisi ravimeid, on vaja kontrollida, et maksafunktsioon oleks normis ja nende ravimisel on vajalik ettevaatus (vt lõik 4.5).

Potentsiaalsed immuunkompleksidega seotud reaktsioonid

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

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

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

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

Ravimite vastastikuse koostoime uuring, mis põhines 21 patsiendi andmetel ja hindas 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 hüpoplükeemilisi ravimeid, aeg-ajalt ja sageli kirjeldatud hüpo- ja hüperglükeemia teket. Patsientidel, kes kasutavad suukaudseid hüpoplükeemilisi ravimeid, võib olla bortesomiib-ravi ajal vajalik hoolikas veresuhkru taseme jälgimine ning diabeediravimite annuste kohaldamine.

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 teratogeenset potentsiaali ei ole täielikult uuritud.

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). Bortezomib Krka't tohib raseduse ajal kasutada vaid juhul, kui naise kliiniline seisund nõuab ravi Bortezomib Krka'ega. Kui Bortezomib Krka't manustatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub ravi ajal, on teda vajalik teavitada võimalikest riskidest lootele.

Talidomiid on teadaolevalt inimesele teratogeenne toimeaine, mis põhjustab raskeid eluohtlikke sünnidefekte. Talidomiid on vastunäidustatud raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, v.a juhul, kui talidomiidi rasedusest hoidumise programmi kõik tingimused on täidetud. Patsiendid, kes saavad Bortezomib Krka't kombinatsioonis talidomiidiga peavad kinni pidama talidomiidi rasedusest hoidumise programmist. Täiendavat teavet vt talidomiidi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Bortesomiibi ravi ajal on aeg-ajalt teatatud tõsistest kõrvaltoimetest, mille hulka kuuluvad südamepuudulikkus, tuumori lüüsi sündroom, pulmonaalne hüpertensioon, pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom, äge difuusne infiltratiivne kopsuhaigus ja harvadel juhtudel autonoomne neuropaatia.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks bortesomiibi ravi ajal on iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, oksendamine, väsimus, püreeksia, trombotsütopeenia, aneemia, neutropeenia, perifeerne neuropaatia (sh sensoorne), peavalu, paresteesia, vähenenud söögiisu, düspnoe, lööve, *herpes zoster* ja müalgia.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Hulgimüeloom

Tabelis 7 on esitatud kõrvaltoimed, millel oli uuringu läbiviijate hinnangul vähemalt võimalik või tõenäoline põhjuslik seos 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 (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Tabeli 7 loomisel lähtuti MedDRA versioonist 14.1. Lisatud on ka turuletulekujärgsed kõrvaltoimed, mida kliinilistes uuringutes ei esinenud.

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

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	<i>Herpes zoster</i> (sh dissemineeritud ja silma), kopsupõletik*, <i>Herpes simplex</i> *, seeninfektsioon*
	Aeg-ajalt	Infektsioon*, bakteriaalsed infektsioonid*, viirusinfektsioonid*, sepsis (s.h septiline šokk)*, bronhopneumoonia, herpesviirusinfektsioon*, herpesmeningoentsefaliit [#] , baktereemia (sh stafülokokk), odraiva, gripp, tselluliit, instrumendiga seotud infektsioon, nahainfektsioon*, kõrvainfektsioon*, stafülokokkinfektsioon, hambainfektsioon*
	Harv	Meningiit (sh bakteriaalne), Epstein-Barr'i viirusinfektsioon, genitaalherpes, tonsiliit, mastoidiit, viirusjärgse kurnatuse sündroom

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Harv	Pahaloomuline kasvaja, plasmotsütaarne leukeemia, neerurakuline kartsinoom, tuumor, fungoidne mükoos, healoomuline kasvaja*
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Trombotsütopeenia, neutropeenia*, aneemia*
	Sage	Leukopeenia*, lümfopeenia*
	Aeg-ajalt	Pantsütopeenia, febriline neutropeenia, koagulopaatia*, leukotsütoos*, lümfadenopaatia, hemolüütiline aneemia [#]
	Harv	Dissemneeritud intravaskulaarne koagulatsioon, trombotsütoos*, hüperviskoossuse sündroom, MK trombotsüütide häire, trombootiline mikroangiopaatia (sh trombotsütopeeniline purpur) [#] , MK verehäire, hemorraagiline diatees, lümfotsütaarne infiltratsioon
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Angioödem [#] , ülitundlikkus*
	Harv	Anafülaktiline šokk, amüloidoos, III tüüpi immuunkompleksi poolt vahendatud reaktsioon
Endokriinsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Cushingi sündroom*, hüpertüreoidism*, antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom
	Harv	Hüpotüreoidism
Ainevahetus ja toitumishäired	Väga sage	Söögiisu vähenemine
	Sage	Dehüdratsioon, hüpokaleemia*, hüponatreemia*, vere glükoosisisalduse kõrvalekaldeid*, hüpokaleemia*, ensüümide kõrvalekaldeid*
	Aeg-ajalt	Tuumori lüüsi sündroom, kasvupeetus*, hüpomagneseemia*, hüperfosfateemia*, hüperkaleemia*, hüperkaltseemia*, hüpernatreemia*, kusihaige sisalduse kõrvalekaldeid*, suhkrutõbi*, vedelikupeetus
	Harv	Hüpermagneseemia*, atsidoos, elektrolüütide tasakaalu häired*, tursed, hüpokloreemia*, hüpovoleemia, hüperkloreemia*, hüperfosfateemia*, metaboolne häire, B-vitamiini kompleksi puudus, B12-vitamiini puudus, podagra, söögiisu suurenemine, alkoholitalumatus
Psühhiaatrilised häired	Sage	Meeleolu häired ja kõrvalekaldeid*, ärevushäire*, unehäired ja kõrvalekaldeid*
	Aeg-ajalt	Vaimne häire*, hallutsinatsioonid*, psühhootiline häire*, segasus*, rahutus
	Harv	Suitsiidimõtted*, kohanemishäire, deliirium, libiido vähenemine
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Neuropaatiad*, perifeerne sensoorne neuropaatia, düsesteesia*, neuralgia*
	Sage	Motoorne neuropaatia*, teadvuse kaotus (sh minestus), pearinglus*, düsgeusia*, letargia, peavalu*
	Aeg-ajalt	Tremor, perifeerne sensomotoorne neuropaatia, düskinesia*, tserebellaarsed koordinatsiooni ja tasakaaluhäired*, mälukaotus (v.a dementsus)*, entsefalopaatia*, posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom [#] , neurotoksilisus, krambivalmidus*, post-herpeetiline neuralgia, kõnehäire*, rahutute jalgade sündroom, migreen, ishias, tähelepanuhäire, ebanormaalsed refleksid*, parosmia

	Harv	Ajuverejooks*, intrakraniaalne hemorraagia (sh subarahnoidaalne)*, ajuturse, transitoorse isheemia hoog, kooma, autonoomse närvisüsteemi tasakaalu häire, autonoomne neuropaatia, kraniaalnärvi halvatus*, paralüüs*, parees*, presükoop, ajutüve sündroom, tserebrovaskulaarne häire, närvijuure kahjustus, psühhomotoorne hüperaktiivsus, seljaaju kompressioon, MK kognitiivne häire, motoorse düsfunktsiooni häire, MK närvisüsteemi häire, radikuliit, süljevool, hüpotoonia, Guillain-Barrè sündroom [#] , demüeliniseeriv polüneuropaatia [#]
Silma kahjustused	Sage	Silma turse*, nägemishäired*, konjunktiviit*
	Aeg-ajalt	Silmaverejooks*, silmalau infektsioon*, rahetera [#] , blefariit [#] , silmapõletik*, diploopia, silma kuivus*, silmaärritus*, silmavalu, suurenenud pisaravool, eritis silmast
	Harv	Sarvkesta kahjustus*, eksoftalmia, retiniit, skotoomid, MK silmakahjustus (sh silmalau), omandatud dakrüoadeniit, fotofoobia, fotopsia, optiline neuropaatia [#] , erineva astmega nägemiskahjustused (kuni pimeduseni)*
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Vertiigo*
	Aeg-ajalt	Düsakuusia (sh tinnitus)*, kuulmislangus (kuni kurtuseni, k.a), ebamugavustunne kõrvas*
	Harv	Kõrva verejooks, vestibulaarne neuronit, MK kõrvakahjustus
Südame häired	Aeg-ajalt	Südame tamponaad [#] , kardiopulmonaarne seiskus*, südame fibrillatsioon (sh atriaalne), südamepuudulikkus (sh vasaku ja parema vatsakese puudulikkus)*, arütmia*, tahhükardia*, palpitatsioonid, stenokardia, perikardiit (sh perikardi efusioon)*, kardiomüopaatia*, ventrikulaarne funktsioonihäire*, bradükardia
	Harv	Kodade laperdus, müokardiinfarkt*, atrioventrikulaarne blokaad*, kardiovaskulaarne häire (sh kardiogeenne šokk), <i>torsade de pointes</i> , ebastabiilne stenokardia, südameklapirikked*, pärgarterite puudulikkus, siinuseiskus
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpotensioon*, ortostaatiline hüpotensioon, hüpertensioon*
	Aeg-ajalt	Tserebrovaskulaarne tüsistus [#] , süvaveenitromboos*, hemorraagia*, tromboflebiit (sh pindmine), vereringe kollaps (sh hüpovoleemiline šokk), flebiit, õhetus*, hematoom (sh perirenaalne)*, perifeersed vereringehäired*, vaskuliit, hüpereemia (sh silmades)*
	Harv	Perifeerne emboolia, lümfödeem, kahvatus, erütromelalgia, vasodilatatsioon, veeni värvuse muutus, venoosne puudulikkus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Düspnoe*, ninaverejooks, ülemiste/alumiste hingamisteede infektsioon*, köha*
	Aeg-ajalt	Kopsuemboolia, pleuraefusioon, kopsuturse (sh äge), 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, pigistustunne kurgus, kurgu kuivus, suurenenud sekretsioon ülemistes hingamisteedes, kurguärritus, ülemiste hingamisteede köhasündroom

Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus- ja oksendamissümptomid*, kõhulahtisus*, kõhukinnisus
	Sage	Seedetrakti verejooks (sh limaskesta)*, düspepsia, stomatiit*, kõhupuhitus, suu- ja neeluvalu*, kõhuvalu (sh seedetrakti ja põrna valu)*, suu kahjustus*, meteorism
	Aeg-ajalt	Pankreatiit (sh krooniline)*, veriokse, huulte turse*, seedetrakti obstruktsioon (sh peensoole obstruktsioon, iileus)*, ebamugavustunne kõhus, suuhaavandid*, enteriit*, gastriit*, igemete veritsus, gastroösofageaalne reflukshaigus*, koliit (sh <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, keiliit, roojapidamatus, anaalsfinkteri atoonia, fekaloom*, seedetrakti haavandumine ja perforatsioon*, igemete hüpertroofia, megakoolon, eritis pärasoolest, villide teke suus ja neelus*, huulte valu, periodoniit, anaalfissuur, sooletegevuse muutus, proktalgia, ebanormaalne väljaheide	
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Maksaensüümide kõrvalekalded*
	Aeg-ajalt	Maksatoksilisus (sh maksakahjustus), hepatiit*, kolestaas
	Harv	Maksapuudulikkus, hepatomegalia, Budd-Chiar'i sündroom, tsütomegaloviirus-hepatiit, maksaverejooks, kolelitiaas
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve*, kihelus*, erüteem, kuiv nahk
	Aeg-ajalt	Multiforme erüteem, urikaaria, akuutne febriline neurotoksiline 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, Jessneri lümfotsütaarne infiltratsioon, palmoplantaarse erütrodüsteesia sündroom, subkutaanne hemorraagia, retikulaarne varikoos, naha induratsioon, paapulid, valgustundlikkustreaktsioon, seborröa, külm higi, MK nahakahjustus, erütroos, nahahaavand, küünte kahjustused
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihaste ja luustiku valu*
	Sage	Lihasspasmid*, valu jäsemetes, lihasnõrkus
	Aeg-ajalt	Lihastõmbused, liigeste turse, artriit*, liigeste jäikus, müopaatid*, raskustunne
	Harv	Rabdomüolüüs, temporomandibulaarse liigese sündroom, fistul, liigese efusioon, valu lõualuus, luukahjustus, lihaste, luustiku ja sidekoe infektsioonid ja põletikud*, sünoviaalne tsüst
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Neerukahjustus*
	Aeg-ajalt	Äge neerupuudulikkus, krooniline neerupuudulikkus*, kuseteede infektsioon*, kuseteede nähud ja sümptomid*, hematuuria*, uriinipeetus, mikturitsiooni häire*, proteiinuuria, asoteemia, oliguuria*, pollakisuuria
	Harv	Kusepõie ärritus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Tupekaudne verejooks, genitaalide valu*, erektsioonihäire
	Harv	Testikulaarne häire*, prostatiit, rinnanäärme häire naistel, epididümaalpiirkonna hellus, epididümiit, vaagnapiirkonna valu, haavandid vulval

Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired	Harv	Aplasia, kaasasündinud väärareng, ihtüoos
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	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, ekstrasvasatsioon*, 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 vereanalüüsides*, C-reaktiivse valguga tõus
	Harv	Kõrvalekalded vere gaaside sisalduses*, kõrvalekalded elektrokardiogrammil (sh QT-intervalli pikenemine)*, INR kõrvalekalded*, mao pH taseme lagus, 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 eelistermiini

Turuletulekujärgsed teated, sõltumata näidustusest

Mantelrakuline lümfoom (MRL)

Bortesomiibi ohutusprofiil 240-l MRL patsiendil, kes said ravi bortesomiibiga annuses 1,3 mg/m² ja rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubiini ning prednisooni kombinatsiooniga (BzR-CAP) ja 242-l patsiendil, kes said ravi rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubiini, vinkristiini ja prednisooniga [R-CHOP], oli suhteliselt samasugune hulgemüeloomiga patsientidel täheldatuga, mõnede erinevustega, mida on järgnevalt kirjeldatud. Seoses kombinatsiooniraviga (BzR-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. Märkavad erinevused MRL patsiendipopulatsioonis võrreldes hulgemüeloomiga patsientide uuringutega olid järgmised: hematoloogiliste kõrvaltoimete (neutropeenia, trombotsütopeenia, leukopeenia, aneemia, lümfopeenia), perifeerse sensoorse neuropaatia, hüpertensiooni, püreeksia, pneumoonia, stomatiidi ja juuste/kehakarvade kahjustuste ≥ 5 võrra suurem esinemissagedus. Allpool on tabelis 8 loetletud uuringus identifitseeritud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus BzR-CAP harus oli $\geq 1\%$, sarnane või suurem ja millel oli vähemalt võimalik või ilmne põhjuslik seos BzR-CAP komponentidega. Lisatud on ka need kõrvaltoimed, mis tuvastati BzR-CAP harus ja millel uurija hinnangul oli vähemalt võimalik või ilmne põhjuslik seos bortesomiibiga, tuginedes hulgemüeloomi uuringute varasematele andmetele.

Alljärgnevalt on loetletud kõrvaltoimed vastavalt organsüsteemi klassile ja esinemissagedusele.

Esinemissagedused on määratletud kui: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (esinemissagedust ei

saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras. Tabeli 8 koostamisel võeti aluseks MedDRA versioon 16.

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

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Kopsupõletik*
	Sage	Sepsis (sh septiline šokk)*, <i>Herpes zoster</i> (sh dissemineeritud ja silmainfektsioon), herpesviirusinfektsioon*, bakteriaalsed infektsioonid*, ülemiste/alumiste hingamisteede infektsioon*, seeninfektsioon*, <i>Herpes simplex</i> *
	Aeg-ajalt	B-hepatiit, infektsioon*, bronhopneumoonia
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Trombotsütopeenia*, palavikuga neutropeenia, neutropeenia*, leukopeenia*, aneemia*, lümfopeenia*
	Aeg-ajalt	Pantsütopeenia*
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkus*
	Aeg-ajalt	Anafülaktiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Söögiisu vähenemine
	Sage	Hüpokaleemia*, normist erinev vere glükoosisisaldus*, hüponatreemia*, suhkurtõbi*, 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, peeringlus*, düsgeusia*, autonoomne neuropaatia
	Aeg-ajalt	Autonoomse närvisüsteemi tasakaaluhäire
Silma kahjustused	Sage	Nägemishäire*
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Düsakuusia (sh tinnitus)*
	Aeg-ajalt	Vertiigo*, kuulmislangu (kuni kurtuseni, k.a)
Südame häired	Sage	Südame fibrillatsioon (sh kodade virvendus), arütmia*, südamepuudulikkus (sh vasaku ja parema vatsakese)*, müokardi isheemia, vatsakeste funktsiooni häire*
	Aeg-ajalt	Kardiovaskulaarne häire (sh kardiogeenne šokk)
Vaksulaarsed 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, düspesia, orofarüంగాalne valu*, gastriit*, suuhaavandid*, ebamugavustunne kõhus, düsfaagia, seedetrakti põletik*, kõhuvalu (sh seedetrakti või põrna valu)*, suu kahjustused*
	Aeg-ajalt	Koliit (sh <i>clostridium difficile</i>)*
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Maksatoksilisus (sh maksakahjustus)
	Aeg-ajalt	Maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Juuste kahjustus*
	Sage	Kihelus*, dermatiit*, lööve*

Lihaste ja luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Lihasspasmid*, lihaste ja luustiku valu*, valu jäsemetes
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Kuseteede infektsioon*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Püreeksia*, kurnatus, jõuetus
	Sage	Tursed (sh perifeersed), külmavärinad, süstekoha reaktsioon*, halb enesetunne*
Uuringud	Sage	Hüperbilirubineemia*, kõrvalekalded proteiinide sisalduse analüüsid*, kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine

*Tähistab termineid, mis hõlmavad rohkem kui ühte MedDRA eelistermiini

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Herpes zoster viiruse reaktiveerumine

Hulgimüeloom

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

Mantelrakuline lümfoom

240-st BzR-CAP haru patsiendist said viirusevastast profülaktikat 137 (57%). *Herpes zoster*'i esinemissagedus BzR-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-bortesomiib 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 (BzR-CAP). B-hepatiidi infektsiooni üldine esinemus oli sarnane nii BzR-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 IFM2005-01) või talidomiidi-deksametasooniga (uuring MMY-3010):

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

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BzDx (N=239)	TDx (N=126)	BzTDx (N=130)
PN esinemissagedus (%)				
Iga raskusastme PN	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; BzDx=bortesomiib, deksametasoon; TDx=talidomiid, deksametasoon; BzTDx=bortesomiib, talidomiid, deksametasoon; PN=perifeerne neuropaatia

Märkus: Perifeerne neuropaatia hõlmab järgmisi eelistermiine: perifeerne neuropaatia, motoorne perifeerne neuropaatia, sensoorne perifeerne neuropaatia ja polüneuropaatia.

Mantelrakuline lümfoom

Alljärgnevas tabelis on perifeerse neuropaatia esinemissagedused kombineeritud raviskeemide puhul

uurings 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 katkestamised perifeerse neuropaatia tõttu

	BzR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
PN esinemissagedus (%)		
Iga raskusastme PN	30	29
≥ 2.astme PN	18	9
≥ 3.astme PN	8	4
Ravi lõpetamine seoses PN'ga (%)	2	< 1

BzR-CAP= bortesomiib, rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin ja prednisoon; R-CHOP = rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, vinkristiin ja prednisoon; PN = perifeerne neuropaatia
Perifeerne neuropaatia hõlmas järgmisi eelistermineid: perifeerne sensoorne neuropaatia, perifeerne neuropaatia, perifeerne motoorne neuropaatia ja perifeerne sensomotoorne neuropaatia

Eakad MRL patsiendid

BzR-CAP harus oli 42,9% patsientidest vanuses 65...74 eluaastat ja 10,4% vanuses ≥ 75 eluaastat. ≥ 75-aastased patsiendid talusid nii BzR-CAP kui ka R-CHOP ravi halvemini, kuid tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus oli BzR-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 bortesomiib-ravi katkestamist esines 5% võrra vähem. Subkutaanses rühmas oli kõhulahtisuse, seedetrakti- ja kõhuvalu, asteeniliste seisundite, ülemiste hingamisteede infektsioonide ja perifeersete neuropaatiade üldine esinemissagedus 12%...15% võrra väiksem kui intravenooskes rühmas. Lisaks oli vähemalt 3. astme perifeersete neuropaatiade esinemissagedus 10% väiksem ning perifeersete neuropaatiade tõttu ravi katkestamist esines subkutaanses rühmas 8% vähem kui intravenooskes 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 intravenooskes rühmas oli surma põhjuseks „progresseeruv haigus“.

Retsidiveerunud hulgimüeloomiga patsientide kordusravi

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Patsientidel, kes on saanud bortesomiibi kaks korda suuremas annuses kui ette nähtud, on esinenud

sümptomatiliselt hüpotensiooni ja letaalse lõppega trombotsütopeeniat. Prekliinilised kardiovaskulaarse ohutuse farmakoloogilised uuringud, vt lõik 5.3.

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

5. FARMAKOLOOGLISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

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

Bortesomiibi poolt vahendatud proteasoomi inhibeerimine mõjutab vähirakku mitmel viisil, sealhulgas (kuid mitte ainult) reguleerivate valkude kaudu, mis kontrollivad rakutsükli progressiooni ja nukleaarfaktor kapp 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 hulгимüeloomi 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 hulгимüeloomiga ja kaasuva kaugelearenenud osteolüütilise haigusega patsientidel, keda raviti bortesomiibiga.

Kliiniline efektiivsus eelnevalt ravimata hulгимüeloomi korral

682 patsiendiga prospektiivne III faasi rahvusvaheline randomiseeritud (1:1) avatud kliiniline uuring (MMY-3002 VISTA) viidi läbi eesmärgiga kindlaks teha, kas 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 hulгимüeloomiga patsientidel. Ravi kestis maksimaalselt 9 tsükli (ligikaudu 54 nädalat) ja lõpetati varem kas haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tõttu. Uuringus osalenud patsientide vanuse mediaan oli 71 aastat, 50% olid meessoost, 88% euroopiidest rassist ning Karnofsky sooritusvõime skoori mediaan oli neil patsientidel 80. IgG/IgA/Kergahela müeloom oli 63%/25%/8% juhtudest, hemoglobiini mediaanväärtus oli 105 g/l ning trombotsüütide hulga mediaan oli 221,5 x 10⁹/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 Bz+M+P ravile. Uuringuperioodi mediaan oli 16,3 kuud. Lõplikku elulemust hinnati uuesti pärast uuringuperioodi, mille mediaanne pikkus oli 60,1 kuud. Bz+M+P ravigrupis täheldati statistiliselt olulist kasu elulemusele (riskimäär = 0,695; p = 0,00043), vaatamata järgnevatele ravidele, sealhulgas bortesomiibi-põhiste raviskeemidele. Bz+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	Bz+M+P n=344	M+P n=338
Aeg progresseerumiseni		
Juhud n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediaan ^a (95% CI)	20,7 kuud (17,6; 24,7)	15,0 kuud (14,1; 17,9)
Riskitiheduste suhe ^b (95% CI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-väärtus ^c	0,000002	
Progressioonivaba elulemus		
Juhud n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediaan ^a (95% CI)	18,3 kuud (16,6; 21,7)	14,0 kuud (11,1; 15,0)
Riskitiheduste suhe ^b (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-väärtus ^c	0,00001	
Üldine elulemus*		
Juhud (surmad) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediaan ^a (95% CI)	56,4 kuud (52,8; 60,9)	43,1 kuud (35,3; 48,3)
Riskitiheduste suhe ^b (95% CI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p-väärtus ^c	0,00043	
Ravivastuse määr populatsioon ^e n=668	n=337	n=331
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+ PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
p-väärtus ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Seerumi M-proteiini taseme langus populatsioon ^g n=667	n=336	n=331
≥90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Aeg esimese vastuseni CR + PR korral		
Mediaan	1,4 kuud	4,2 kuud

Ravivastuse kestuse mediaan^a		
CR ^f	24,0 kuud	12,8 kuud
CR+ PR ^f	19,9 kuud	13,1 kuud
Aeg järgmise ravini		
Juhud n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediaan ^a (95% CI)	27,0 kuud (24,7; 31,1)	19,2 kuud (17,0; 21,0)
Riskitiheduste suhe ^b (95% CI)	0,557 (0,462; 0,671)	
p-väärtus ^c	< 0,000001	

a Kaplan-Meieri hinnang

b Riskitiheduste suhe põhineb Cox' i 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-rank*' i 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 mediaaniga 60,1 kuud kestnud uurimisperioodil

CI = usaldusintervall

Patsiendid, kellele sobib tüvirakkude siirdamine

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

Uuringus IFM-2005-01 bortesomiibi kombinatsiooni deksametasooniga (BzDx, n=240) võrreldi vinkristiini-doksorubitsiini-deksametasooni kombinatsiooniga (VDDx, n=242). BzDx rühma patsiendid said neli 21- päevast ravikuuri, iga tsüklil koosnes bortesomiibist (1,3 mg/m² manustati intravenoosselt kaks korda nädalas päevadel 1, 4, 8 ja 11) ja suukaudselt deksametasoonist (40 mg ööpäevas, esimese ja teise tsükli ajal päevadel 1 kuni 4 ja päevadel 9 kuni 12, kolmanda ja neljanda tsükli ajal päevadel 1 kuni 4).

Autoloogsete tüvirakkude siirdamine teostati 198 (82%) VDDx rühma patsiendil ja 208 (87%) BzDx rühma patsiendil; enamusel patsientidest teostati üksainus siirdamise protseduur. Patsientide demograafilised ja ravieelsed haiguse näitajad olid ravirühmades sarnased. Uuringupatsientide vanuse mediaanväärtus oli 57 aastat, neist 55% olid meessoost ja 48% patsientidest olid kõrgriski tsütogeneetilised markerid. Ravi kestuse mediaanväärtus oli VDDx rühmas 13 nädalat ja BzDx 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. Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad olid siirdamise järgse 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

Tulemusnäitajad	BzDx	VDDx	OR; 95% CI; P väärtus^a
IFM-2005-01	N=240 (ITT populatsioon)	N=242 (ITT populatsioon)	

<i>Ravivastuse määr (RR)(induktsioonijärgne)</i> *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
<i>Ravivastuse määr (RR)(siirdamise järgne)^b</i> 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; Bz= bortesomiib; BzDx= bortesomiib, deksametasoon; VDDx=vinkristiin, doksorubitsiin, 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 siirdamist patsientidel, kellel teostati teine siirdamine(42/240 [18%] BzDx grupis ja 52/242 [21%] VDDx grupis)

Märkus: OR > 1 näitab Bz-i sisaldavast induktsioonravist saadavat kasu

Uuringus MMY-3010 võrreldi bortesomiibi kombinatsioonravi talidomiidi ja deksametasooniga [BzTDx, n=130] talidomiid-deksametasoonraviga [TDx, n=127]. BzTDx 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 autoloogsete tüvirakkude siirdamine teostati 105 (81%) BzTDx rühma patsiendil ja 78 (61%) TDx rühma patsiendil. Patsientide demograafilised ja ravieelsed haiguse näitajad olid ravirühmades sarnased. BzTDx 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% BzTDx rühma patsientidest klassifitseerus tsütogeneetiliselts kõrgriskipatsientideks, võrreldes 16%-ga TDx rühma patsientidest. Ravi kestuse mediaanväärtus oli 24,0 nädalat ja manustatud ravitsükli mediaan oli 6,0 ja see oli sarnane kõigis ravirühmades. Uuringu esmasteks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid induktsioonijärgsed ja siirdamise järgsed ravivastuse määrad (CR+nCR). Statistiliselt olulist CR+nCR erinevust täheldati selle ravirühma kasuks, milles rakendati bortesomiibi kombinatsioonravi deksametasooni ja talidomiidiga. Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad olid progresseerumisvaba elulemus ja üldine elulemus. Peamised efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 13.

Tabel 13: Efektiivsuse tulemused uuringus MMY-3010

Tulemusnäitajad	BzTDx	TDx	OR; 95% CI; P väärtus^a
MMY-3010	N=130 (ITT populatsioon)	N=127 (ITT populatsioon)	
* <i>Ravivastuse määr (RR)(induktsioonijärgne)</i> 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
* <i>Ravivastuse määr (RR)(siirdamise järgne)</i> 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; Bz= bortesomiib; BzTDx= bortesomiib, talidomiid, deksametasoon; TDx=talidomiid, deksametasoon; PR= osaline ravivastus, OR= erinevuste suhe

* Esmane tulemusnäitaja

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

Märkus: OR > 1 näitab Bz-i sisaldavast induktsioonravist saadavat kasu

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

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

669-st kaasatud patsiendist olid 245 (37%) 65-aastased või vanemad. Ravivastuse parameetrid ja TTP (*time to progression*, 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. Elulemuse mediaan kõigi uuringus osalenud patsientide lõikes oli 17 kuud (vahemik <1 kuni 36+kuud). Elulemuse mediaan oli pikem, kui eeldasid konsultantideks olnud kliinilised uurijad, kes hindasid eeldatavaks elulemuse pikkuse mediaaniks sarnasel patsientide kontingendil kuus kuni üheksa kuud. Hinnates tulemusi mitmemuutujalise analüüsi meetodikat kasutades selgus, et ravivastuse saavutamine osutus sõltumatuks müeloomi tüübist, patsiendi seisundist, 13. kromosoomi deletsiooni olemasolust ning eelnevate raviskeemide arvust ja tüübist. Patsientidel, kellel oli eelnevalt kasutatud 2...3 raviskeemi, ilmnes ravivastus 32% (10/32), ning neil, kellel kasutati enam kui 7 raviskeemi, ilmnes vastus 31% (21/67).

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

	III faas		III faas		III faas		II faas
	Kõik patsiendid		1 eelnev raviskeem		> 1 eelnev raviskeem		≥ 2 eelnevat raviskeemi
Ajaga seotud sündmused	Bz n=333 ^a	Dex n=336 ^a	Bz n=132 ^a	Dex n=119 ^a	Bz n=200 ^a	Dex n=217 ^a	Bz 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 (%)	Bz n=315 ^c	Dex n=312 ^c	Bz n=128	Dex n=110	Bz n=187	Dex n=202	Bz 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)**
Kestuse mediaan päevi (kuid)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Aeg ravivastuseni CR+PR (päevi)	43	43	44	46	41	27	38*

a ITT (*Intent to treat*, ravikavatsuslik) populatsioon b p-väärtus, mis on saadud stratifitseeritud log-rank'i 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:= pole kohaldatav, NE= pole hinnatav

TTP = aeg progresseerumiseni

CI = usaldusintervall

Bz = bortesomiib; Dex = deksametasoon

CR = täielik ravivastus; nCR = peaaegu täielik ravivastus

PR = osaline ravivastus; MR = minimaalne ravivastus

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

Kliiniline efektiivsus bortesomiibi subkutaansel manustamisel retsidiveerunud/refraktaarse hulgemüeloomiga patsientidel

Avatud juhuvalikuga III faasi mitte-halvemuse uuringus võrreldi subkutaanselt ja intravenoosselt manustatud bortesomiibi ohutust ja efektiivsust. Uuringus osales 222 retsidiveerunud/refraktaarse hulgemüeloomiga patsienti, kellele manustati 8 tsükli jooksul juhuvaliku alusel bortesomiibi annuses 1,3 mg/m² kas subkutaanselt või intravenoosselt, suhtega 2:1. Patsiendid, kellel ei saavutatud bortesomiibi monoteeraapiaga 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 raviga oli perifeerse neuropaatia aste ≥ 2 või trombotsüütide hulk <50 000/ μ l. Ravivastust oli võimalik hinnata kokku 218 patsiendil.

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

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

	Bortesomiibi intravenoosne haru	Bortesomiibi subkutaanne haru
Hinnatava ravivastusega populatsioon	n=73	n=145
Ravivastuse määr pärast 4 tsükli 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 tsükli 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), kuud	9,4	10,4
(95% CI)	(7,6; 10,6)	(8,5; 11,7)
Riski määr (95% CI) ^c	0,839 (0,564; 1,249)	
p-väärtus ^d	0,38657	
Progressioonivaba elulemus, kuud	8,0	10,2
(95% CI)	(6,7; 9,8)	(8,1; 10,8)
Riski määr (95% CI) ^c	0,824 (0,574; 1,183)	
p-väärtus ^d	0,295	
1-aastane üldine elulemus (%)^e	76,7	72,6
(95% CI)	(64,1; 85,4)	(63,1; 80,0)

a p-väärtus on mittehalmemuse 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 Cox'i 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 keskmine kestus oli 11,8 kuud

Bortesomiibi kombineeritud ravi pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga (uuring DOXIL-MMY3001)

III faasi randomiseeritud, paralleelrühmadega, avatud mitmekeskuselises uuringus, mis hõlmas 646 patsienti, võrreldi bortesomiibi pluss pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini ja bortesomiibi monoteeraapia ohutust ja efektiivsust hulgimüeloomiga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud ravi vähemalt 1 korral ning kelle haigus ei olnud progresseerunud antratsükliinipõhise ravi ajal. Esmaseks tulemusnäitajaks oli TTP (aeg progresseerumiseni), teisesteks tulemusnäitajateks OS ja ORR (CR+PR), vastavalt EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) kriteeriumitele.

Protokollitud vaheanalüüs (249 TTP juhu alusel) sai põhjuseks lõpetada efektiivsuse uuring varakult. Selles vaheanalüüsis selgus, et patsientidel, kes said kombineeritud ravi bortesomiibi ja pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga, vähenes TTP risk 45% (95% CI; 29...57%, $p < 0,0001$). Bortesomiibi monoteeraapiat saanud patsientidel oli TTP mediaan 6,5 kuud, bortesomiibi koos pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga saanud patsientidel aga 9,3 kuud. Nende tulemuste alusel, ehkki need ei olnud täielikud, koostati protokollitud lõplik analüüs.

Üldise elulemuse lõplikul analüüsil, mis viidi läbi pärast jälgimisperioodi mediaani 8,6 aastat, ei leitud olulisi erinevusi kahe raviharu üldise elulemuse määrades. Üldise elulemuse mediaan bortesomiibi monoteeraapia patsientide seas oli 30,8 kuud (95% CI; 25,2...36,5 kuud) ja bortesomiibi pluss pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini kombineeritud ravi rühmas 33,0 kuud (95% CI; 28,9...37,1 kuud).

Bortesomiibi kombineeritud ravi deksametasooniga

Kuna puudus vahetu võrdlus bortesomiibi ja bortesomiibi ning deksametasooni kombinatsiooni vahel progresseeruva hulgimüeloomiga patsientidel, siis viidi läbi statistiliselt sobitatud paaride analüüs, et võrrelda uuringutulemusi, mis pärinesid bortesomiibi ja deksametasooni kombinatsiooni mitterandomiseeritud harust (II faasi avatud uuring MMY-2045), tulemustega, mis saadi bortesomiibi monoteeraapia 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) (riskisuhe 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).

Bortesomiibiga teostatud kordusravi kohta retsidi veerunud hulgimüeloomi korral on olemas piiratud andmed.

II faasi uuring MMY-2036 (RETRIEVE) oli ühe rühmaga avatud uuring, mis viidi läbi tegemaks kindlaks bortesomiibi kordusravi ohutust ja efektiivsust. Sada kolmkümmend hulgimüeloomiga patsienti (≥ 18-aastased), kes varem olid saanud vähemalt osalise ravivastuse bortesomiibi sisaldava raviskeemiga, said kordusravi haiguse progresseerumisel. Vähemalt 6 kuud pärast eelnevat ravi alustati bortesomiibi viimase talutava annusega 1,3 mg/m² (n = 93) või ≤ 1,0 mg/m² (n = 37) manustatuna päevadel 1, 4, 8 ja 11 iga 3 nädala järel kuni 8 tsükli, kas monoravina või kombinatsioonis deksametasooniga vastavalt ravijuhisele. Deksametasooni manustati kombinatsioonis 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 (BzR-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). BzR-CAP haru patsiendid said raviks bortesomiibi (1,3 mg/m² 1., 4., 8. ja 11. päeval, ravivaba periood 12. kuni 21. päeval), rituksimabi 375 mg/m² i.v. 1. päeval, tsüklofosfamiidi 750 mg/m² i.v. 1. päeval, doksorubiitsiini 50 mg/m² i.v. 1. päeval ja suukaudselt prednisooni 100 mg/m² 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 (*Independent Review Committee, IRC*) hinnangul. Sekundaarsed tulemusnäitajad olid aeg haiguse progresseerumiseni (TTP, *time to progression*), aeg järgmise lümfoomivastase ravini (*time to next anti-lymphoma treatment, TNT*), ravivaba intervalli kestus (*duration of treatment free intervall, TFI*), üldine ravivastus (*overall response rate, ORR*) ja täieliku ravivastuse (*complete response, CR/CRu*) määr, üldine elulemus (*overall survival, OS*) ja ravivastuse kestus.

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

Tabel 16: Efektiivsustulemused uuringus LYM-3002

Efektiivsuse tulemusnäitaja	BzR-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) (kuud)	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-value ^g =0,007
Üldine ravivastus (CR+CRu+PR) ^h n(%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR ^e (95% CI)=1,428 (0,749; 2,722) p-väärtus ^g =0,275

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

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

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

g P-väärtus Cochran-Mantel-Haenszel chi-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=riskitiheduste suhe; OR=riskisuhe; ITT=ravikavatsuslik

Progresseerumisvaba elulemuse mediaan (*progression free survival*, PFS) oli BzR-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) BzR-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 BzR-CAP rühmas 42,1 kuud võrreldes 18 kuuga R-CHOP rühmas. Üldise ravivastuse kestus oli BzR-CAP rühmas 21,4 kuu võrra pikem (mediaan 36,5 kuud *versus* 15,1 kuud R-CHOP rühmas). Üldise elulemuse (OS, overall survival) lõppanalüüs viidi läbi pärast jälgimisperioodi (mediaankestus 82 kuud). OS mediaan oli 90,7 kuud BzR-CAP rühmas, võrreldes 55,7 kuuga R-CHOP rühmas (HR=0,66; p=0,001). Täheldatud lõplik mediaanne erinevus kahe ravirühma üldistes elulemustes oli 35 kuud.

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

Patsientidel, kellel on eelnevalt ravitud kerge ahela (AL) amüloidoosi, viidi bortesomiibi ohutuse ja efektiivsuse määramiseks läbi avatud, mitterandomiseeritud I/II faasi uuring. Uuringu jooksul ei täheldatud ohutuse suhtes midagi uut ja eeskätt ei halvendanud bortesomiib sihtorganite (süda, neerud ja maks) kahjustust. 49-st hinnatavast patsiendist, keda raviti maksimaalsete lubatud annustega 1,6 mg/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

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-eellasrakuline äge lümfoblastleukeemia [ALL], T-rakuline äge lümfoblastleukeemia ja T-rakuline lümfoblastlümfoom [LL]) lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel. Efektiivset mitme toimeainega reinduktsioon-kemoterapiat manustati kolmes blokis. Bortesomiibi manustati ainult 1. ja 2. blokis, et ära hoida võimalikku kumuleeruvat toksilisust samaaegselt 3. blokis manustatavate ravimitega.

1.bloki lõpus hinnati täielikku ravivastust (CR). B-ALL patsientidel, kellel esines haiguse retsidiiv 18 kuu jooksul pärast diagnoosi saamist (n = 27), oli täieliku ravivastuse määr 67% (95% CI: 46; 84); 4 kuu haigusevaba elulemuse määr oli 44% (95% CI: 26; 62). B-ALL patsientidel, kellel esines haiguse retsidiiv 18...36 kuud pärast diagnoosi saamist (n = 33), oli täieliku ravivastuse määr 79% (95% CI: 61; 91) ja 4

kuu haigusevaba elulemuse määr oli 73% (95% CI: 54; 85). T-rakulise ALL esmakordse retsidiiviga patsientide seas (n = 22) oli täieliku ravivastuse määr 68% (95% CI: 45; 86) ja 4 kuu haigusevaba elulemuse määr oli 67% (95% CI: 42; 83). Esitatud efektiivsusandmeid ei loeta ammendavaks (vt lõik 4.2).

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast intravenoosse annuse 1,0 mg/m² ja 1,3 mg/m² manustamist 11 hulgimüeloomiga ja kreatiniini kliirensi väärtustega üle 50 ml/min patsiendile, olid esmasannuse keskmised maksimaalsed bortesomiibi kontsentratsioonid plasmas vastavalt 57 ja 112 ng/ml. Järgnevate annuste puhul jäi keskmine maksimaalne kontsentratsioon plasmas annuse 1,0 mg/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/1,73m², 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/1,73m², 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 (annus-normaliseeritud 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 geomeetriline 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 korrigeerimist ei omanud teised demograafilised näitajad nagu vanus, kehakaal ja sugu kliiniliselt olulist toimet bortesomiibi kliirensile. Bortesomiibi KP-normaliseeritud kliirens oli lastel sarnane täiskasvanutel täheldatuga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Bortesomiib andis klastogeense (kromosoomide struktuurimuutusi põhjustava) aktiivsuse uuringus Hiina hamstri munasarja rakkude 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.

Arengutoksilisuse uuringud rottide ja küülikutega on näidanud embrüofetaalset letaalsust emasloomale toksiliste annuste kasutamisel, kuid otsesest toimet lootele ei leitud. Fertiilsusuuringuid ei ole läbi viidud, kuid üldistes toksilisuse uuringutes 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 toksilisuse uuringute andmetel on toksilisuse sihtelunditeks seedetrakt, väljendudes oksendamise ja/või kõhulahtisusena; vereloome- ja lümfikoed, väljendudes perifeerse vere tsütopeenias, lümfaatilise koe atroofias ja luuüdi rakuvaesuses; perifeerne neuropaatia (ahvidel, hiirtel, koertel), mis haarab sensoorsete närvide aksoneid; ning neerud, kus esines kergeid muutusi. Kõigi nimetatud elundite funktsioon on ravi lõppedes osaliselt või täielikult taastuv.

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

Kardiovaskulaarse ohutuse alased farmakoloogilised uuringud ahvidel ja koertel näitavad, et bortesomiibi manustamine intravenoosselt kaks kuni kolm korda suuremas annuses kui kliiniliselt soovitatavad annused mg/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 pikenedamist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)
Lämmastik*

*Lämmastik esineb valmistootes (viaali ülemises osas), kuid seda ei sisaldu patsiendile manustatavas ravimis (manustamiskõlblikuks muudetud lahus).

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal:
3 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus:

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud temperatuuril kuni 25°C kuni 8 tundi, kui ravimit hoitakse originaalviaalis.

Kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetod ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada.

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

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse säilitamisaeg ei tohi enne manustamist ületada kokku 8 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

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

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus:

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist 10 ml viaal, millel on alumiiniumsulguriga hall bromobutüülkummist kork ja sinine äravõetav plastikkaas. Viaal sisaldab 3,5 mg bortesomiibi.

Pakendi suurused: 1, 5 ja 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üldised hoiatused

Bortesomiib on tsütotoksiline aine. Seetõttu tuleb Bortezomib Krka't käsitseda ettevaatusega. Soovitatakse kinnaste ja teiste kaitseriie kasutamine, vältimaks preparaadi kokkupuudet nahaga.

Rasedad meditsiinិតõtjad ei tohi Bortezomib Krka't käsitleda.

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

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

Manustamiskõlblikuks muutmise juhend

Bortezomib Krka't tohib lahustada ainult tervishoiutöötaja.

Intravenoosne süste

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

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 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

Üks 10 ml Bortezomib Krka viaali sisu tuleb ettevaatlikult lahustada 1,4 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, kasutades sobiva suurusega süstalt, ilma viaalilt korki eemaldamata. Lüofiliseeritud pulber lahustub täielikult vähem kui 2 minutiga.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab iga ml lahust 2,5 mg bortesomiibi. Valmis süstelahus on selge ja värvitu, lõplik pH on 4...7.

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

Hävitamine

Bortezomib Krka on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

977818

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.12.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

september 2021