

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bortezomib Sandoz 2,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 2,5 mg bortetsomibia (mannitoliboronihappoesterinä).

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.
Valkoinen tai melkein valkoinen kakku tai jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

Bortezomib Sandoz yhdessä rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin kanssa on tarkoitettu aikuispotilaille, jotka sairastavat aiemmin hoitamattomaa manttelisolulymfoomaa ja joille hematopieettinen kantasolusiirto ei sovellu.

4.2 Annostus ja antotapa

Bortezomib Sandoz -hoito on aloitettava syöpäpotilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa, mutta Bortezomib Sandoz -valmisteen voi antaa terveydenhuollon ammattilainen, jolla on kokemusta solunsalpaajien käytöstä. Terveydenhuollon ammattilaisen on saatettava Bortezomib Sandoz käyttökuntoon (ks. kohta 6.6).

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

Monoterapia

Bortezomib Sandoz injektiokuiva-aine, liuosta varten, annetaan injektiona laskimoon tai ihon alle suositeltuna annoksena 1,3 mg/m² kehon pinta-alaa kohden kahdesti viikossa kahden viikon ajan 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 4, 8 ja 11. Tämä yhteensä 3 viikon jakso on yksi hoitosykli. Potilaille suositellaan antamaan kaksi Bortezomib Sandoz -hoitosykliä täydellisen

hoitovasteen varmistumisen jälkeen. Hoitoon vastaaville potilaille, jotka eivät saavuta täydellistä remissiota, suositellaan yhteensä 8 Bortezomib Sandoz -hoitosykliä. Peräkkäisten Bortezomib Sandoz -annosten välillä tulee pitää vähintään 72 tunnin tauko.

Annoksen muuttaminen hoidon aikana ja monoterapiaa toistettaessa

Bortezomib Sandoz -hoito tulee keskeyttää, jos ilmenee mikä tahansa 3. asteen ei-hematologinen tai 4. asteen hematologinen haittavaikutus lukuun ottamatta alla mainittua neuropatiaa (ks. myös kohta 4.4). Haittavaikutusoireiden hävittyä voidaan Bortezomib Sandoz -hoito aloittaa uudelleen 25 % pienemmällä annoksella (1,3 mg/m² pienennetty tasolle 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² pienennetty tasolle 0,7 mg/m²). Jos haittavaikutus ei häviä tai toistuu pienintä annosta käytettäessä, tulee Bortezomib Sandoz -hoidon keskeyttämistä harkita, ellei hoidosta saatava hyöty ole selkeästi vaaroja suurempi.

Neuropaattinen kipu ja/tai perifeerinen neuropatia

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

Taulukko 1: Annostuksen muuttamista koskevat suositukset bortezomibihoitoon liittyvässä neuropatiassa.*

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

* Perustuu annostuksen muutoksiin vaiheen II ja III multippelin myelooman tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeiseen käyttökokemukseen. Asteikko perustuu NCI:n yleisiin toksisuusskriteereihin (NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0)

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

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

Yhdistelmähoito yhdistettynä doksorubisiinii pegyloidussa liposomaalisessa muodossa

Bortezomib Sandoz 2,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, annetaan injektiona laskimoon tai ihon alle suositeltuna annoksena 1,3 mg/m² kehon pinta-alaa kohden kahdesti viikossa kahden viikon ajan 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 4, 8 ja 11. Tämä yhteensä 3 viikon jakso on yksi hoitosykli. Peräkkäisten Bortezomib Sandoz -annosten välin on oltava vähintään 72 tuntia.

Doksorubisiinia pegyloidussa liposomaalisessa muodossa annetaan Bortezomib Sandoz -hoitosyklin päivänä 4 annetun Bortezomib Sandoz -injektion jälkeen annoksena 30 mg/m² 1 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon.

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

Ks. lisätietoja doksorubiiniä pegyloidussa liposomaalisessa muodossa koskevasta valmisteyhteenvedosta.

Yhdistelmähoito deksametasonin kanssa

Bortezomib Sandoz 2,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, annetaan injektiona laskimoon tai ihon alle suositeltuna annoksena 1,3 mg/m² kehon pinta-alaa kohden kahdesti viikossa kahden viikon ajan 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 4, 8 ja 11. Tämä yhteensä 3 viikon jakso on yksi hoitosykli. Peräkkäisten Bortezomib Sandoz -annosten välin on oltava vähintään 72 tuntia.

Deksametasonia annetaan 20 mg suun kautta Bortezomib Sandoz -hoitosyklin päivinä 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ja 12.

Jos potilas saa vasteen tai tauti on vakaa tällä yhdistelmähoidolla annettujen 4 hoitosyklin jälkeen, hoitoa voidaan jatkaa samalla yhdistelmällä vielä enintään 4 hoitosyklin ajan.

Ks. lisätietoja deksametasonin valmisteyhteenvedosta.

Annosmuutokset etenevää multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden yhdistelmähoidossa

Yhdistelmähoidossa tehtävissä Bortezomib Sandoz -valmisteen annosmuutoksissa noudatetaan edellä annettuja ohjeita monoterapian annosmuutoksista.

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

Hoito melfalaanin ja prednisonin yhdistelmällä

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

Melfalaani ja prednisoni annetaan suun kautta kunkin Bortezomib Sandoz -hoitosyklin ensimmäisellä viikolla päivinä 1, 2, 3 ja 4. Tätä yhdistelmähoitoa annetaan yhdeksän hoitosykliä.

Taulukko 2: Bortezomibin annostussuosituksukset yhdistelmähoidossa melfalaanin ja prednisonin kanssa

Bortezomibi kahdesti viikossa (hoitosykli 1–4)												
Viikko	1				2		3	4		5		6
B (1,3 mg/m ²)	Päi- vä 1	--	--	Päi- vä 4	Päivä 8	Päivä 11	Tauko	Päivä2 2	Päivä 25	Päivä 29	Päivä 32	Tauko
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Päi- vä 1	Päi- vä 2	Päi- vä 3	Päi- vä 4	--	--	Tauko	--	--	--	--	Tauko
Bortezomibi kerran viikossa (hoitosykli 5–9)												
Viikko	1				2	3	4	5		6		
B (1,3 mg/m ²)	Päi- vä 1-	--	--	--	Päivä 8	Tauko	Päivä 22	Päivä 29		Tauko		
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Päi- vä 1	Päi- vä 2	Päi- vä 3	Päi- vä 4	--	Tauko	--			Tauko		

B = bortezomibi; M = melfalaani; P = prednisoni

Melfalaanilla ja prednisonilla toteutettavan yhdistelmähoidon annoksen muuttaminen hoidon aikana ja hoidon toistaminen

Ennen uuden hoitosyklin aloitusta:

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

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

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

Lisätietoa melfalaanista ja prednisonista löytyy niiden valmisteyhteenvedosta.

Annostus aiemmin hoitamattomalla multipplialla myeloomaa sairastaville potilaille, joille hematopoieettinen kantasolusiirto soveltuu (induktiohoito)

Yhdistelmähoito deksametasonin kanssa

Bortezomib Sandoz 2,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, annetaan injektiona laskimoon tai ihon alle suositusannoksena 1,3 mg/m² kehon pinta-alan perusteella kahdesti viikossa kahden viikon ajan 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 4, 8 ja 11. Tämä kolmen viikon pituinen jakso on yksi hoitosykli. Peräkkäisten Bortezomib Sandoz -annosten välillä on pidettävä vähintään 72 tunnin tauko. Deksametasonia annetaan 40 mg suun kautta Bortezomib Sandoz -hoitosyklin päivinä 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 ja 11.

Tätä yhdistelmähoitoa annetaan neljä hoitosykliä.

Yhdistelmähoito deksametasonin ja talidomidin kanssa

Bortezomib Sandoz 2,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, annetaan injektiona laskimoon tai ihon alle suositusannoksena 1,3 mg/m² kehon pinta-alan perusteella kahdesti viikossa kahden viikon ajan 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 4, 8 ja 11. Tämä neljän viikon pituinen jakso on yksi hoitosykli. Peräkkäisten Bortezomib Sandoz -annosten välillä on pidettävä vähintään 72 tunnin tauko. Deksametasonia annetaan 40 mg suun kautta Bortezomib Sandoz -hoitosyklin päivinä 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 ja 11.

Talidomidia annetaan 50 mg vuorokaudessa suun kautta päivinä 1–14, ja jos potilas tänä aikana sietää hoidon, annos suurennetaan 100 mg:aan päivinä 15–28, ja annos voidaan tämän jälkeen suurentaa edelleen hoitosyklistä 2 lähtien 200 mg:aan vuorokaudessa (ks. taulukko 4).

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

Taulukko 4: Annostus bortetsomibiyhdistelmähoidossa potilaille, joilla on aiemmin hoitamaton multippeli myelooma ja joille hematopoieettinen kantasolusiirto soveltuu

B+Dx	Hoitosykli 1–4				
	Viikko	1	2	3	
	B (1,3 mg/m ²)	Päivät 1, 4	Päivät 8, 11	Hoitotauko	
Dx 40 mg	Päivät 1, 2, 3, 4	Päivät 8, 9, 10, 11	-		
B+Dx+T	Hoitosykli 1				
	Viikko	1	2	3	4
	B (1,3 mg/m ²)	Päivät 1, 4	Päivät 8, 11	Hoitotauko	Hoitotauko
	T 50 mg	Joka päivä	Joka päivä	-	-
	T 100 mg ^a	-	-	Joka päivä	Joka päivä
	Dx 40 mg	Päivät 1, 2, 3, 4	Päivät 8, 9, 10, 11	-	-
	Hoitosykli 2–4 ^b				
	B (1,3 mg/m ²)	Päivät 1, 4	Päivät 8, 11	Hoitotauko	Hoitotauko
	T 200 mg ^a	Joka päivä	Joka päivä	Joka päivä	Joka päivä
	Dx 40 mg	Päivät 1, 2, 3, 4	Päivät 8, 9, 10, 11	-	-
B = bortetsomibi; Dx = deksametasoni; T = talidomidi					
^a Talidomidiannos suurennetaan 100 mg:aan hoitosyklin 1 viikosta 3 lähtien vain, jos potilas sietää annoksen 50 mg, ja 200 mg:aan hoitosyklistä 2 lähtien, jos potilas sietää annoksen 100 mg.					
^b Jos potilas saa 4 hoitosyklin jälkeen vähintään osittaisen vasteen, enimmillään voidaan antaa 6 hoitosykliä.					

Annostuksen muuttaminen potilaille, joille kantasolusiirto soveltuu

Bortezomib Sandoz -annostuksen muuttamisessa pitää noudattaa monoterapiaa koskevia ohjeita annosmuutoksista.

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

Annostus potilaille, joilla on aiemmin hoitamaton manttelisolulymfooma (MCL)

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

Bortezomib Sandoz 2,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, annetaan injektiona laskimoon tai ihon alle suositusannoksena 1,3 mg/m² kehon pinta-alan perusteella kahdesti viikossa kahden viikon ajan päivinä 1, 4, 8 ja 11. Tämän jälkeen pidetään 10 päivän hoitotauko päivinä 12–21. Tämä kolmen viikon pituinen jakso on yksi hoitosykli. Bortezomib Sandoz -hoitoa suositellaan antamaan kuusi hoitosykliä, mutta jos potilaalla todetaan vaste vasta hoitosyklistä 6, voidaan antaa vielä kaksi Bortezomib Sandoz -hoitosykliä. Peräkkäisten Bortezomib Sandoz -annosten välillä on pidettävä vähintään 72 tunnin tauko.

Jokaisen kolmen viikon Bortezomib Sandoz -hoitosyklin päivänä 1 annetaan seuraavia lääkevalmisteita infuusioina laskimoon: rituksimabia annoksena 375 mg/m², syklofosfamidia annoksena 750 mg/m² ja doksorubisiinia annoksena 50 mg/m².

Prednisonia annetaan suun kautta annoksina 100 mg/m² kunkin Bortezomib Sandoz -hoitosyklin päivinä 1, 2, 3, 4 ja 5.

Aiemmin hoitamaton manttelisolulyymfooma sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen hoidon aikana

Ennen uuden hoitosyklin aloitusta:

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

Bortezomib Sandoz -hoito on keskeytettävä, jos potilaalle ilmaantuu jokin Bortezomib Sandoz -hoitoon liittyvä ≥ 3 . asteen ei-hematologinen haittavaikutus (neuropatiaa lukuun ottamatta) tai ≥ 3 . asteen hematologinen haittavaikutus (ks. myös kohta 4.4). Annosmuutokset, ks. taulukko 5.

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

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

Taulukko 5: Aiemmin hoitamaton manttelisolulyymfooma sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen hoidon aikana

Haittavaikutus	Annostuksen muuttaminen tai siirtäminen
<i>Hematologiset haittavaikutukset</i>	
<ul style="list-style-type: none">• ≥ 3. asteen neutropenia, johon liittyy kuumetta, yli 7 päivää kestävä 4. asteen neutropenia, trombosyyttimäärä $< 10 \times 10^9/l$	Bortezomib Sandoz -hoito pitää keskeyttää enintään 2 viikoksi, kunnes potilaan ANC on $\geq 0,75 \times 10^9/l$ ja trombosyyttimäärä on $\geq 25 \times 10^9/l$. <ul style="list-style-type: none">• Jos haittavaikutus ei häviä Bortezomib Sandoz -hoidon keskeyttämisen jälkeen edellä kuvatusti, Bortezomib Sandoz -hoito on lopetettava.• Jos haittavaikutus häviää eli potilaan ANC on $\geq 0,75 \times 10^9/l$ ja trombosyyttimäärä on $\geq 25 \times 10^9/l$, Bortezomib Sandoz -hoito voidaan aloittaa uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella (1,3 mg/m² pienennetty tasolle 1 mg/m²; 1 mg/m² pienennetty tasolle 0,7 mg/m²).
<ul style="list-style-type: none">• Jos trombosyyttimäärä on $< 25 \times 10^9/l$ tai ANC $< 0,75 \times 10^9/l$ Bortezomib Sandoz -valmisteen antopäivänä (muu kuin hoitosyklin päivä 1)	Bortezomib Sandoz -hoito pitää keskeyttää.
<i>Bortezomib Sandoz -hoitoon liittyviksi katsottujen ei-hematologisten haittavaikutusoireiden vaikeusaste ≥ 3</i>	Bortezomib Sandoz -hoito pitää keskeyttää, kunnes haittavaikutusoireet ovat lieventyneet asteelle 2 tai lievemmäksi. Tämän jälkeen Bortezomib Sandoz -hoito voidaan aloittaa uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella (1,3 mg/m ² pienennetty tasolle 1 mg/m ² ; 1 mg/m ² pienennetty tasolle 0,7 mg/m ²). Potilailla, joilla on Bortezomib Sandoz -hoitoon liittyvää neuropaattista kipua ja/tai perifeeristä neuropatiaa, Bortezomib Sandoz -hoito keskeytetään ja/tai annosta muutetaan taulukon 1 mukaisesti.

Lisäksi jos potilaalle ilmaantuu haittavaikutuksia käytettäessä Bortezomib Sandoz -valmistetta yhdistelmänä muiden kemoterapeuttisten lääkevalmisteiden kanssa, näiden lääkevalmisteiden annoksen pienentämistä tarkoituksenmukaisesti pitää harkita kyseisen valmisteen valmisteyhteenvedossa annettujen suositusten mukaisesti.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

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

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

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

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa, vaan heidän hoitoonsa käytetään suositeltuja annoksia. Keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden Bortezomib Sandoz -hoito on aloitettava pienemmällä annoksella 0,7 mg/m² injeksiota kohti ensimmäisen hoitosyklin aikana, minkä jälkeen annoksen suurentamista tasolle 1,0 mg/m² tai pienentämistä tasolle 0,5 mg/m² voidaan harkita potilaan sietokyvyn mukaan (ks. taulukko 6 ja kohdat 4.4 ja 5.2).

Taulukko 6: Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden Bortezomib Sandoz -hoidon aloitusannoksen muutossuosituksiset

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

Lyhenteet: SGOT = seerumin transaminaasi, ASAT = aspartaattiaminotransferaasi, ULN = viitevälin yläraja (upper limit of the normal range)

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Bortezomib Sandoz -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Bortezomib Sandoz 2,5 mg injeksiokuiva-ainetta, liuosta varten, on saatavana annettavaksi laskimoon tai ihon alle.

Bortezomib Sandoz -valmistetta ei saa antaa minkään muun antoreitin kautta. Intratekaalinen anto on johtanut potilaan kuolemaan.

Injektiona laskimoon

Käyttövalmiiksi saatettu Bortezomib Sandoz 2,5 mg liuos annetaan 3–5 sekunnin bolusinjektiona perifeerisen laskimokatettrin tai keskuslaskimokatettrin kautta, minkä jälkeen huuhtelu 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä. Peräkkäisten Bortezomib Sandoz -annosten välin on oltava vähintään 72 tuntia.

Injektiona ihon alle

Käyttövalmiiksi saatettu Bortezomib Sandoz 2,5 mg liuos annetaan (oikean tai vasemman) reiden tai vatsan (oikean tai vasemman puolen) ihon alle. Liuos injisoidaan ihon alle 45–90 asteen kulmassa.

Peräkkäisten pistosten pistoskohtaa on vaihdeltava.

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, boorille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Akuutti diffuusi keuhkoinfiltraatio tai perikardiaalinen sairaus.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos Bortezomib Sandoz annetaan yhdistelmänä muiden lääkevalmisteiden kanssa, näiden muiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin on tutustuttava ennen Bortezomib Sandoz -hoidon aloittamista. Talidomidin käytössä on kiinnitettävä erityistä huomiota raskaustestejä ja raskauden ehkäisyä koskeviin vaatimuksiin (ks. kohta 4.6).

Intratekaalinen anto

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

Ruoansulatuskanavaan kohdistuvat haittavaikutukset

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

Hematologiset haittavaikutukset

Bortezomibihoitoon liittyy hyvin yleisesti hematologisia haittavaikutuksia (trombosytopenia, neutropenia ja anemia). Yksi yleisimmistä hematologisista haittavaikutuksista tutkimuksissa, joissa oli mukana relapsoitunutta multippelia myeloomaa sairastavia bortezomibia saaneita potilaita sekä aiemmin hoitamattomia manttelisolulyymfoomia sairastavia bortezomibia yhdistelmänä rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubiinin ja prednisonin kanssa (BR-CAP) saaneita potilaita, oli ohimenevä trombosytopenia. Trombosyyttimäärät olivat pienimmillään kunkin bortezomibihoitosyklin päivänä 11, ja ne korjautuivat lähtötilanteeseen tyypillisesti seuraavaan hoitosyklin mennessä. Kumulatiivisesta trombosytopeniasta ei ollut näyttöä. Trombosyyttimäärän pienin arvo multippelin myelooman hoitoon annettua monoterapiaa koskeneissa tutkimuksissa oli keskimäärin noin 40 % lähtötilanteen arvosta ja

manttelisolulymfoomaa koskeneissa tutkimuksissa noin 50 % lähtötilanteen arvosta. Pitkälle edennyttä myeloomaa sairastavilla potilailla trombositopenian vaikeusaste oli yhteydessä hoitoa edeltäneeseen trombosyyttimäärään: trombosyyttimäärän ollessa < 75 000/μl lähtötilanteessa 21 potilaasta 90 prosentilla trombosyyttimäärä oli tutkimuksen aikana ≤ 25 000/μl ja 14 prosentilla se oli < 10 000/μl; sitä vastoin trombosyyttimäärän ollessa > 75 000/μl lähtötilanteessa 309 potilaasta vain 14 prosentilla trombosyyttimäärä oli tutkimuksen aikana ≤ 25 000/μl.

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

Bortetsomibihoidon yhteydessä on raportoitu maha-suolikanavan ja aivojensisäisiä verenvuotoja. Trombosyyttimäärää on siksi seurattava aina ennen jokaista Bortezomib Sandoz -annosta. Bortezomib Sandoz -hoito on keskeytettävä, jos trombosyyttimäärä on < 25 000/μl, samoin kuin annettaessa Bortezomib Sandoz -hoitoa yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa, jos trombosyyttimäärä on ≤ 30 000/μl (ks. kohta 4.2). Hoidosta mahdollisesti saatavaa hyötyä on punnittava huolellisesti riskien suhteen, erityisesti keskivaikean tai vaikean trombositopenian ja verenvuodon riskitekijöiden yhteydessä.

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

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

Herpes zoster -viruksen aktivoituminen uudelleen

Bortezomib Sandoz -hoitoa saaville potilaille suositellaan antiviraalisen estohoidon antamista. Vaiheen III tutkimuksessa, jossa mukana olleet potilaat sairastivat aiemmin hoitamaton multipplia myeloomaa, *herpes zoster* -viruksen uudelleenaktivoituminen oli kaikkiaan yleisempää bortetsomibin, melfalaanin ja prednisonin yhdistelmää (14 %) saaneilla potilailla verrattuna melfalaanin ja prednisonin yhdistelmää (4 %) saaneisiin potilaisiin.

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

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

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

Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML)

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

Perifeerinen neuropatia

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

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

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

Potilaiden, joilla ilmenee perifeeristä neuropatiaa ensimmäistä kertaa tai joilla olemassa oleva perifeerinen neuropatia pahenee, tulisi käydä neurologisessa arvioinnissa, ja heidän Bortezomib Sandoz -annostaan tai antoaikatauluun voidaan joutua muuttamaan tai valmiste voidaan joutua antamaan ihon alle (ks. kohta 4.2).

Neuropatian hoidossa on käytetty elintoimintoja tukevaa hoitoa ja muunlaisia hoitoja.

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

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

Kouristuskohdaukset

Kouristuskohdauksia on ilmoitettu melko harvinaisina tapauksina potilailla, joilla ei aiemmin ole esiintynyt kouristuskohdauksia tai epilepsiaa. Erityistä huolellisuutta edellytetään hoidettaessa potilaita, joilla on kouristuskohdauksen riskitekijöitä.

Hypotensio

Bortetsomibihoitoon liittyy yleisesti ortostaattista/posturaalista hypotensiota. Useimmiten nämä haittavaikutukset ovat luonteeltaan lieviä tai kohtalaisia ja ne esiintyvät läpi koko hoidon. Potilailla, joille ilmaantui bortetsomibihoidon (injektiona laskimoon) aikana ortostaattista hypotensiota, ei ollut esiintynyt ortostaattista hypotensiota ennen bortetsomibihoidon aloittamista. Useimmat potilaat tarvitsivat ortostaattisen hypotension hoitoa. Pienellä osalla ortostaattisesta hypotensiosta kärsivistä potilaista esiintyi pyörtymisiä. Ortostaattinen/posturaalinen hypotensio ei liittynyt välittömästi bortetsomibin bolusinjektioihin. Tämän tapahtuman mekanismeja ei tunneta, vaikkakin osasyynä voi olla

autonominen neuropatia. Autonominen neuropatia voi liittyä bortetsomibiin tai bortetsomibi voi pahentaa taustalla olevaa sairautta, kuten diabeettista tai amyloidottista neuropatiaa. Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joille tunnetusti hypotensiiviset lääkkeet ovat aiemmin aiheuttaneet pyörtyymiä tai jotka kärsivät kuivumisesta toistuvan ripulin tai oksentelun seurauksena. Ortostaattisen/posturaalisen hypotension hoitoon voi kuulua verenpainelääkityksen muuttaminen, nesteytys tai mineralokortikoidien ja/tai sympatomimeettien antaminen. Potilaita tulee kehottaa hakeutumaan lääkäriin hoitoon, jos heillä esiintyy huimausta, pyörtyystä tai pyörtyymiä.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

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

Sydämen vajaatoiminta

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

Elektrokardiografiatutkimus

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

Keuhkosairaudet

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

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

Kliinisessä tutkimuksessa kaksi potilasta (kahdesta tutkimuspotilaasta), jotka saivat relapsoituneen akuutin myelogeeneisen leukemian hoitoon suuria annoksia (2 g/m² vuorokaudessa) sytarabiinia jatkuvana infuusiona 24 tunnin ajan daunorubisiiniin ja bortetsomibiin yhdistettynä, kuolivat akuuttiin hengitysvaikeusoireyhtymään hoito-ohjelman alkuvaiheessa, ja tutkimus keskeytettiin. Sen vuoksi tällaista hoitoa ei suositella samanaikaisesti suurina annoksina (2 g/m² vuorokaudessa) jatkuvana infuusiona 24 tunnin ajan annettavan sytarabiinin kanssa.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Maksareaktiot

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

Tuumorinhajoamisoireyhtymä

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

Samanaikaisesti käytettävät valmisteet

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

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

Mahdollisesti immunokompleksivälitteiset reaktiot

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa arvioitiin melfalaani-prednisoni-yhdistelmän vaikutusta (injektiona laskimoon annetun) bortetsomibin farmakokinetiikkaan, 21 potilaan tietojen perusteella

todettiin bortetsomibin keskimääräisen AUC-arvon nousseen 17 %. Tätä ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehille ja naisille

Sekä miespotilaiden että naispotilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokkaita ehkäisymenetelmiä hoidon aikana ja kolme kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

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

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

Jos Bortezomib Sandoz -valmistetta käytetään raskauden aikana tai raskaus alkaa tämän lääkevalmisteen käytön aikana, pitää potilaalle kertoa mahdollisesta sikiövaurioiden vaarasta.

Talidomidi on ihmiselle tunnetusti teratogeeninen vaikuttava aine, joka aiheuttaa vaikea-asteisia hengenvaarallisia epämuodostumia. Talidomidin käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana ja hoidoksi naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, elleivät kaikki talidomidia koskevat raskauden ehkäisyohjelman ehdot täyty. Bortezomib Sandoz -hoitoa yhdistelmänä talidomidin kanssa saavien potilaiden on noudatettava talidomidin raskauden ehkäisyohjelmaa. Ks. lisätietoja talidomidin valmisteyhteenvedosta.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Bortetsomibilla ei ole tehty fertilitettitutkimuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Bortetsomibihoidon yhteydessä yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat pahoinvointi, ripuli, ummetus, oksentelu, väsymys, kuume, trombosytopenia, anemia, neutropenia, perifeerinen neuropatia

(sensorinen mukaan lukien), päänsärky, parestesiat, heikentynyt ruokahalu, hengenhadistus, ihottuma, vyöruusu (*Herpes zoster*) ja lihassärky.

Haittavaikutustaulukko

Multippeli myelooma

Taulukossa 7 esitetyillä haittavaikutuksilla oli tutkijoiden arvion mukaan vähintään mahdollinen tai todennäköinen syy-yhteys bortetsomibiiniin. Nämä haittavaikutukset perustuvat 5 476 potilaan yhdistettyyn tietoaineistoon. Näistä potilaista 3 996 sai bortetsomibiannoksia 1,3 mg/m². Nämä haittavaikutukset esitetään taulukossa 7. Bortetsomibia annettiin multippelin myelooman hoitoon yhteensä 3 974 potilaalle.

Haittavaikutukset on ryhmitelty alla elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden perusteella.

Esiintymistiheyden määritelmät ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Taulukko 7 on laadittu MedDRA-termistön version 14.1 mukaisesti. Mukaan on otettu myös valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haitat, joita ei havaittu kliinisissä lääketutkimuksissa.

Taulukko 7: Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen bortetsomibihoitoa käyttöaiheesta riippumatta[#] saaneilla multippelia myeloomaa sairastaneilla potilailla esiintyneet haittavaikutukset.

Elinjärjestelmä	Ilmaantuvuus	Haittavaikutus
Infektiot	Yleinen	Herpes zoster (hajapesäkkeinen tautimuoto sekä silmän infektio mukaan lukien), keuhkokuume*, Herpes simplex*, sieni-infektio*
	Melko harvinainen	Infektio*, bakteeri-infektiot*, virusinfektiot*, sepsis (septinen sokki mukaan lukien)*, bronkopneumonia, herpesvirusinfektio*, herpesksen aiheuttama meningoencefaliitti [#] , bakteremia (stafylokokkibakteremia mukaan lukien), näärännäppy, influenssa, selluliitti, antolaitteeseen liittyvä infektio, ihotulehdus*, korvatulehdus*, stafylokokki-infektio, hammastulehdus*
	Harvinainen	Meningiitti (bakteerimeningiitti mukaan lukien), Epstein–Barr-virusinfektio, genitaalierpes, tonsilliitti, mastoidiitti, virusinfektion jälkeinen väsymysoireyhtymä
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Harvinainen	Pahanlaatuinen kasvain, plasmamoluleukemia, munuaissolukarsinoma, kyhmy, mycosis fungoides, hyvänlaatuinen kasvain*
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Trombosytopenia*, neutropenia*, anemia*
	Yleinen	Leukopenia*, lymfopenia*
	Melko harvinainen	Pansytopenia*, kuumeinen neutropenia, koagulopatia*, leukosytoosi*, lymfadenopatia, hemolyyttinen anemia [#]
	Harvinainen	Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio, trombosytoosi*, hyperviskositeettioireyhtymä, määrittelemätön trombosyytihäiriö, trombosytopeeninen purppura*, määrittelemätön verenkuvan häiriö, verenvuototaipumus, lymfosyytti-infiltraatio [#]
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Angioedeema [#] , yliherkkyys*
	Harvinainen	Anafylaktinen sokki, amyloidoosi, tyypin III immuunikompleksiväitteinen reaktio
Umpieritys	Melko harvinainen	Cushingin oireyhtymä*, hypertyreoosi*, antidiureettisen hormonin (ADH) epäasianmukainen erittyminen
	Harvinainen	Hypotyreoosi
Aineenvaihdunta	Hyvin yleinen	Ruokahalun heikentyminen

ja ravitseminen	Yleinen	Kuivuminen, hypokalemia*, hyponatremia*, poikkeava veren glukoosipitoisuus*, hypokalsemia*, entsyymien poikkeavuudet*
	Melko harvinainen	Tuumorinhajoamisoireyhtymä, imeväisikäisen huono kasvu ja kehittyminen*, hypomagnesemia*, hypofosfatemia*, hyperkalemia*, hyperkalsemia*, hypernatremia*, poikkeava virtsahappopitoisuus*, diabetes mellitus*, nesteen kertyminen elimistöön
	Harvinainen	Hypermagnesemia*, asidoosi, elektrolyyttitasapainon häiriö*, nesteylikuormitus, hypokloremia*, hypovolemia, hyperkloremia*, hyperfosfatemia*, aineenvaihduntahäiriö, B-vitamiiniryhmän puutos, B ₁₂ -vitamiinin puutos, kihti, ruokahalun lisääntyminen, alkoholin sietokyvyttömyys
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Mielialahäiriöt*, ahdistuneisuushäiriö*, unihäiriöt*
	Melko harvinainen	Mielenterveyden häiriö*, hallusinaatiot*, psykoottinen häiriö*, sekavuus*, levottomuus
	Harvinainen	Itsemurha-ajatukset*, sopeutumishäiriö, sekavuustila, heikentynyt sukupuolinen halu
Hermosto	Hyvin yleinen	Neuropatiat*, perifeerinen sensorinen neuropatia, dysestesia*, hermosärky*
	Yleinen	Motorinen neuropatia*, tajunnanmenetys (pyörtyminen mukaan lukien), heitehuimaus*, makuhäiriöt*, letargia, päänsärky*
	Melko harvinainen	Vapina, perifeerinen sensomotorinen neuropatia, pakkoliikkeet*, pikkuaivoperäiset koordinaatio- ja tasapainohäiriöt*, muistamattomuus (ei dementia)*, enkefalopatia*, posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä#, neurotoksisuus, kouristuskohtaukset*, herpesvirusinfektion jälkeinen hermosärky, puhehäiriöt*, levottomat jalat -oireyhtymä, migreeni, iskiaskipu, huomiokyvyn häiriöt, refleksien poikkeavuudet*, hajuharhat
	Harvinainen	Aivoverenvuoto*, kallonsisäinen verenvuoto (subaraknoidaalivuoto mukaan lukien)*, aivojen turvotus, TIA-kohtaus, kooma, autonomisen hermoston epätasapaino, autonomisen hermoston sairaus, aivohermosalvaus*, halvaus*, pareesi*, pyörtymistä enteilevät oireet, aivorungon oireyhtymä, aivoverisuonten häiriö, hermojuurivaurio, psykomotorinen yliaktiivisuus, selkäytimen puristustila, määrittelemättömät kognitiiviset häiriöt, motorinen toimintahäiriö, määrittelemättömät hermoston häiriöt, hermojuuritulehdus, kuolaaminen, hypotonia, Guillain-Barrén oireyhtymä#, demyelinoiva polyneuropatia#
Silmät	Yleinen	Silmän turvotus*, epänormaali näkökyky*, sidekalvotulehdus*
	Melko harvinainen	Silmän verenvuoto*, silmäluomen infektio*, silmätulehdus*, kahtena näkeminen, kuivat silmät*, silmä-ärsytys*, silmäkipu, lisääntynyt kyynelvuoto, silmien rähmiminen, luomirakkula#, luomitulehdus#
	Harvinainen	Sarveiskalvon vaurio*, silmän ulospullistuminen, retiniitti, skotooma, määrittelemätön silmän (mukaan lukien silmäluomen) häiriö, hankinnainen kyynelrauhaseen tulehdus, valonarkuus, valonvälähdyksen näkeminen, optikusneuropatia#, eriasteinen näön heikkeneminen (sokeuteen saakka)*
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	Kiertohuimaus*
	Melko harvinainen	Dysakusia (tinnitus mukaan lukien)*, kuulon heikkeneminen (kuurouteen saakka), epämukava tunne korvassa*
	Harvinainen	Verenvuoto korvasta, vestibulaarineuriitti, määrittelemätön korvahäiriö
Sydän	Melko harvinainen	Sydäntamponaatio#, sydän-keuhkopysähdys*, sydänvärinä (eteisvärinä mukaan lukien), sydämen vajaatoiminta (vasemman ja oikean kammion vajaatoiminta mukaan lukien)*, rytmihäiriö*, takykardia*, sydämentykytys, angina pectoris, perikardiitti (perikardiumeffuusio mukaan lukien)*, sydänlihassairaus*, kammion toimintahäiriö*, bradykardia
	Harvinainen	Eteislepatus, sydäninfarkti*, eteis-kammiokatkos*, sydämen ja

		verisuoniston häiriö (kardiogeeninen sokki mukaan lukien), kääntyvien kärkien takykardia (torsade de pointes), epästabili angina pectoris, sydämen läppäsairaus*, sepelvaltimon vajaatoiminta, sinus pysähdys
Verisuonisto	Yleinen	Hypotensio*, ortostaattinen hypotensio, hypertensio*
	Melko harvinainen	Aivohalvaus [#] , syvä laskimotukos*, verenvuoto*, laskimontukkotulehdus (pinnallinen mukaan lukien), verenkiertokollapsi (hypovoleeminen sokki mukaan lukien), laskimotulehdus, kasvojen ja kaulan punastelu*, hematooma (perirenaalinen mukaan lukien)*, heikko ääreisverenkierto*, verisuonitulehdus, hyperemia (silman hyperemia mukaan lukien)*
	Harvinainen	Veritulppa raajassa, lymfedeema, kalpeus, erytromelalgia, vasodilataatio, verisuonen värinmuutos, laskimoiden vajaatoiminta
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus*, nenäverenvuoto, ylempien/alempien hengitysteiden tulehdus*, yskä*
	Melko harvinainen	Keuhkoembolia, nestettä keuhkopussissa, keuhkoedeema (akuutti mukaan lukien), keuhkojen alveolaarinen verenvuoto [#] , bronkospasmi, keuhkohtaumatauti*, veren vähähappisuus*, hengitystiekongestio*, hypoksia, keuhkopussin tulehdus*, hikka, nuha, dysfonia, hengityksen vinkuminen
	Harvinainen	Hengityslama, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, apnea, ilmarinta, atelektiaasi, keuhkoverenpaine, veren yskiminen, hyperventilaatio, makuuasentoon liittyvä hengenahdistus, pneumoniitti, respiratorinen alkaloosi, takypnea, keuhkofibroosi, keuhkoputkisairaus*, hypokapnia*, interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkoinfiltraatio, kurkun ahtaus, kurkun kuivuminen, ylempien hengitysteiden lisääntyneet eritteet, kurkun ärsytys, takanieulun limaisuus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi- ja oksenteluoireet*, ripuli*, ummetus
	Yleinen	Ruoansulatuskanavan (limakalvot mukaan lukien) verenvuoto*, dyspepsia, stomatiitti*, vatsan turvotus, suunielun kipu*, vatsakipu (maha-suolikanavan ja pernan kipu mukaan lukien)*, suun häiriöt*, ilmavaivat
	Melko harvinainen	Haimatulehdus (krooninen mukaan lukien)*, verioksenus, huulen turpoaminen*, maha-suolikanavan tukos (ohutsuolitukos, ileus mukaan lukien)*, epämiellyttävä tunne vatsassa, suun haavaumat*, suolitulehdus*, gastriitti*, verenvuoto ikenistä, ruokatorven refluksisairaus*, koliitti (<i>Clostridium difficile</i> -peräinen koliitti mukaan lukien)*, iskeeminen koliitti [#] , ruoansulatuselimistön tulehdus*, nielimishäiriö, ärtyvän suolen oireyhtymä, määrittelemätön ruoansulatuskanavan häiriö, katekieli, ruoansulatuskanavan motiliteetin häiriöt*, sylkirauhasen häiriö*
	Harvinainen	Akuutti haimatulehdus, peritoniitti*, kielen turvotus*, askites, esofagiitti, huulitulehdus, ulosteen pidätyskyvyttömyys, peräaukon sulkijalihaksen velttous, ulostekovettuma*, maha-suolikanavan haavat ja perforaatio*, ikenien liikakasvu, megakoolon, eritteet peräsuolesta, suunielun rakkulat*, huulen kipu, hampaan kiinnityskudoksen tulehdus, peräaukon haavauma, vatsan toiminnan muutokset, peräsuolikipu, ulosteiden poikkeavuudet
Maksa ja sappi	Yleinen	Maksaentsyymien poikkeavuudet*
	Melko harvinainen	Maksatoksisuus (maksan häiriöt mukaan lukien), hepatiitti*, kolestaasi
	Harvinainen	Maksan vajaatoiminta, maksan suurentuma, Budd–Chiarin oireyhtymä, sytomegalovirusperäinen hepatiitti, maksan verenvuoto, kolelitiaasi
Iho ja ihonalainen kudokset	Yleinen	Ihottuma*, kutina*, ihon punoitus, ihon kuivuminen
	Melko harvinainen	Erythema multiforme, nokkosihottuma, akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi, toksinen ihottuma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi [#] , Stevens–Johnsonin oireyhtymä [#] , dermatiitti*, hiusten häiriöt*, petekiat, ekkymoosit, ihovaurio, purppura, kyhmy ihossa*, psoriaasi, liukahikoilu,

		yöhikoilu, makuuhaavat [#] , akne*, rakkulat*, pigmenttihäiriö*
	Harvinainen	Ihoreaktiot, Jessnerin lymfosyyttinen infiltraatio, käsi-jalkaoireyhtymä, ihonalainen verenvuoto, marmoriniho (livedo reticularis), ihon kovettuma, näppylät, valonherkkyysoireyhtymä, seborrea, kylmänhiki, määritlemätön ihon häiriö, ihon ja limakalvojen punoitus, haavat ihossa, kynsisairaus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Muskuloskeletaalinen kipu*
	Yleinen	Lihasspasmit*, raajakipu, lihasheikkous
	Melko harvinainen	Lihasnäppäykset, nivelten turvotus, niveltulehdus*, nivelten jäykkyys, lihassairaudet*, painavuuden tunne
	Harvinainen	Rabdomyolyyysi, temporomandibulaarinen dysfunktio, fisteli, niveleffuusio, leukakipu, luuhäiriö, luustolihas- ja sidekudoksen infektiot ja inflammatiot*, nivelkalvokysta
Munuaiset ja virtsatie	Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta*
	Melko harvinainen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, krooninen munuaisten vajaatoiminta*, virtsatieinfektio*, virtsateiden oireet ja löydökset*, hematuria*, virtsaumpi, virtsaamishäiriöt*, proteinuria, atsotemia, niukkavirtsaisuus*, tiheävirtsaisuus
	Harvinainen	Virtsarakon ärsytys
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	Verenvuoto emättimestä, sukupuolielinten kipu*, erektiohäiriö
	Harvinainen	Kiveshäiriö*, eturauhastulehdus, naisten rintojen häiriöt, lisäkivesten arkuus, lisäkivestulehdus, lantion alueen kipu, ulkosynnyttimen haavat
Synnyttämis- ja perinnölliset/ geneettiset häiriöt	Harvinainen	Aplasia, ruoansulatuselimistön epämuodostumat, kalansuomutauti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kuume*, väsymys, voimattomuus
	Yleinen	Turvotus (ääreisösien turvotus mukaan lukien), vilunväreet, kipu*, sairautentunne*
	Melko harvinainen	Yleisen fyysisen terveydentilan heikkeneminen*, kasvojen turvotus*, pistoskohdan reaktio*, limakalvojen häiriö*, rintakipu, kävelyn häiriö, viluisuus, ekstravasatio*, katetriin liittyvät komplikaatiot*, janon muutokset*, epämiellyttävä tunne rinnassa, tunne ruumiinlämmön muutoksista*, pistoskohdan kipu*
	Harvinainen	Kuolema (äkkikuolema mukaan lukien), monen elimen vajaatoiminta, verenvuoto pistoskohdassa*, tyrä (hiatustyrä mukaan lukien)*, hidas paraneminen*, tulehdus, laskimotulehdus pistoskohdassa*, arkuus, haavauma, ärtyvyys, sydämeen liittymätön rintakipu, katetrikohtainen kipu, vierasesineen tunne
Tutkimukset	Yleinen	Painon lasku
	Melko harvinainen	Hyperbilirubinemia*, poikkeavuudet proteiini-analyyseissä*, painon nousu, poikkeavuudet verikokeissa*, suurentunut CRP-arvo
	Harvinainen	Poikkeava veren kaasupitoisuus*, poikkeavuudet sydänsähkökäyrässä (QT-ajan piteneminen mukaan lukien)*, poikkeava INR-arvo*, pienentynyt mahalämpö, lisääntynyt trombosyyttiaggregaatio, suurentunut troponiini I -arvo, virusten toteaminen ja serologia*, poikkeavuudet virtsan analyyseissä*
Vammat ja myrkytykset	Melko harvinainen	Kaatuminen, ruhjevamma
	Harvinainen	Verensiirtoreaktio, luunmurtumat*, kankeus*, kasvojen vamma, nivelvamma*, palovammat, laseraatio, toimenpiteeseen liittyvä kipu, säteilyvamma*
Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet	Harvinainen	Makrofagien aktivoituminen

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

Markkinoille tulon jälkeinen raportointi, käyttöaiheesta riippumatta

Manttelisolulymfooma

Bortetsomibin turvallisuusprofiilia 240 manttelisolulymfoomaa sairastavalla bortetsomibia annoksina 1,3 mg/m² yhdistelmänä rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin kanssa (BR-CAP) saaneella potilaalla verrattiin 242 potilaaseen, jotka saivat rituksimabia, syklofosfamidia, doksorubisiinia, vinkristiiniä ja prednisonia [R-CHOP], ja se oli suhteellisen yhdenmukainen multipplea myeloomaa sairastavien potilaiden turvallisuusprofiilin kanssa. Keskeiset erot kuvataan jäljempänä. Muita yhdistelmähoidon (BR-CAP) käyttöön liittyviksi tunnistettuja haittavaikutuksia olivat hepatiitti B -infektio (< 1 %) ja sydänlihaskemia (1,3 %). Näiden tapahtumien samankaltainen ilmaantuvuus kummassakin hoitoryhmässä osoitti, että nämä haittavaikutukset eivät liity pelkästään bortetsomibiin. Manttelisolulymfoomaa sairastavan potilasjoukon ja multipplea myeloomaa koskeneissa tutkimuksissa mukana olleiden potilaiden välillä huomioitavia eroja olivat hematologisten haittavaikutusten (neutropenia, trombositopenia, leukopenia, anemia, lymfopenia), perifeerisen sensorisen neuropatian, hypertension, kuumeen, keuhkokuumeen, stomatiitin ja hiusten häiriöiden $\geq 5\%$ suurempi ilmaantuvuus.

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

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

Taulukko 8: Kliinisissä tutkimuksissa BR-CAP-hoitoa saaneilla manttelisolulymfoomaa sairastavilla potilailla esiintyneet haittavaikutukset

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

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

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

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Herpes zoster -viruksen uudelleenaktivoituminen

Multippeli myelooma

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

Manttelisolulymfooma

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

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

Manttelisolulymfooma

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

Perifeerinen neuropatia yhdistelmähoitojen yhteydessä

Multipple myelooma

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

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

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

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

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

Manttelisolulymfooma

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

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

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

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

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

Iäkkäät manttelisolulyymfoomaa sairastavat potilaat

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

Tärkeät erot turvallisuusprofiilissa annettaessa bortetsomibia ainoana lääkeaineena ihon alle versus laskimoon

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

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

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

Potilaan uusintahoito multippelin myelooman relapsin jälkeen

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

Bortetsomibin yliannokseen ei tunneta spesifistä vasta-ainetta. Yliannostustapauksessa on seurattava potilaan elintoimintoja ja hänelle on annettava asianmukaista elintoimintoja tukevaa hoitoa

ylläpitämään verenpainetta (kuten nesteytystä, verenpainetta nostavaa lääkitystä ja/tai inotrooppisia lääkkeitä) ja kehon lämpötilaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

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

Tutkimuksissa on havaittu, että bortetsomibin sytotoksiset vaikutukset kohdistuvat monentyypisiin kasvainsoluihin ja että kasvainsolut ovat tavallisia soluja herkempiä proteasomin estosta aiheutuville apoptoosia edistävälle vaikutuksille. Bortetsomibi on hidastanut kasvaimen kasvua *in vivo* monessa prekliinisessä kasvainmallissa, mukaan lukien multippelin myelooman malli.

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

Kliininen teho aiemmin hoitamattomassa multippelissa myeloomassa:

Kansainvälisessä, satunnaistetussa (1:1), avoimessa vaiheen III kliinisessä seurantatutkimuksessa (MMY-3002 VISTA), johon osallistui 682 potilasta, selvitettiin, pidensikö bortetsomibi (1,3 mg/m² injektiona laskimoon) käytettynä yhdessä melfalaanin (9 mg/m²) ja prednisonin (60 mg/m²) kanssa aikaa taudin etenemiseen verrattuna melfalaaniin (9 mg/m²) ja prednisoniin (60 mg/m²) potilailla, joilla oli aiemmin hoitamaton multippeli myelooma. Hoitoa annettiin korkeintaan 9 hoitosykliä (noin 54 viikkoa), ja hoito keskeytettiin ennenaikaisesti, kun tauti eteni tai potilaalla esiintyi sietämättömiä haittavaikutuksia. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden iän mediaani oli 71 vuotta, 50 % oli miehiä, 88 % oli valkoihoisia ja potilaiden Karnofsky-toimintakykyymittarin pisteiden mediaani oli 80. Potilaista 63 % sairasti IgG-myeloomaa, 25 % sairasti IgA-myeloomaa ja 8 % sairasti kevytketjumyeloomaa. Potilaiden hemoglobiiniarvon mediaani oli 105 g/l ja trombosyyttimäärän mediaani oli 221,5 x 10⁹/l. Vastaavalla osuudella potilaista kreatiiniinipuhdistuma oli ≤ 30 ml/min (3 % kummassakin ryhmässä). Ennalta sovitun välianalyysin ajankohtana ensisijainen päätemuuttuja, aika taudin etenemiseen, oli saavutettu ja melfalaani-prednisoni-hoitoryhmän potilaille tarjottiin bortetsomibia yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa. Seurantajakson pituuden mediaani oli 16,3 kuukautta. Lopullinen elossaolotietojen päivitys tehtiin 60,1 kuukautta (mediaani) kestäneen seurannan yhteydessä.

Bortetsomibi-melfalaani-prednisoni-hoitoryhmän todettiin hyötyneen hoidosta elossaoloajan kannalta tilastollisesti merkitsevästi paremmin (riskisuhde = 0,695, p = 0,00043) huolimatta tämän jälkeen annetusta hoidosta, myös bortetsomibipohjaisesta hoidosta. Bortetsomibi-melfalaani-prednisoni-hoitoryhmän elossaoloajan mediaani oli 56,4 kuukautta verrattuna melfalaani-prednisoni-hoitoryhmän 43,1 kuukauteen. Tehotulokset on esitetty taulukossa 11:

Taulukko 11: VISTA-tutkimuksen lopullisen elossaolotietojen päivityksen jälkeiset tehon tulokset

Tehopääte muuttuja	B+M+P n = 344	M+P n = 338
Aika taudin etenemiseen		
Tapahtumat n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediaani ^a (95 % luottamusväli)	20,7 kk (17,6, 24,7)	15,0 kk (14,1, 17,9)
Riskisuhde (hazard ratio) ^b (95 % luottamusväli)	0,54 (0,42, 0,70)	
p-arvo ^c	0,000002	
Aika ilman merkkejä taudin etenemisestä		
Tapahtumat n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediaani ^a (95 % luottamusväli)	18,3 kk (16,6, 21,7)	14,0 kk (11,1, 15,0)
Riskisuhde (hazard ratio) ^b (95 % luottamusväli)	0,61 (0,49, 0,76)	
p-arvo ^c	0,00001	
Kokonaiselossaolo*		
Tapahtumat (kuolemat) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediaani ^a (95 % luottamusväli)	56,4 kk (52,8, 60,9)	43,1 kk (35,3, 48,3)
Riskisuhde (hazard ratio) ^b (95 % luottamusväli)	0,695 (0,567, 0,852)	
p-arvo ^c	0,00043	
Vasteluku	n = 337	n = 331
potilaspopulaatio ^c n = 668		
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-arvo ^d	< 10 ⁻¹⁰	
See rumin M-proteiinimäärän väheneminen	n = 336	n = 331
potilaspopulaatio ^g n=667		
≥ 90 % n (%)	151 (45)	34 (10)
Aika ensimmäiseen vasteeseen CR + PR		
Mediaani	1,4 kk	4,2 kk
Vasteen keston mediaani^a		
CR ^f	24,0 kk	12,8 kk
CR+PR ^f	19,9 kk	13,1 kk
Aika seuraavaan hoitoon		
Tapahtumat n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediaani ^a (95 % luottamusväli)	27,0 kk (24,7, 31,1)	19,2 kk (17,0, 21,0)
Riskisuhde (hazard ratio) ^b (95 % luottamusväli)	0,557 (0,462, 0,671)	
p-arvo ^c	< 0,000001	

^a Kaplan–Meier-arvio.

^b Riskisuhteen arvio perustuu Coxin suhteellisen riskin malliin, jota on vakioitu stratifikaatiotekijöillä: β₂-mikroglobuliini, albumiini ja alue. Alle 1 suuruinen riskisuhde ilmaisee VMP-hoidon paremmuutta.

- ^c Nimellinen p-arvo perustuu ositettuun log-rank-testiin, jota on vakioitu stratifikaatiotekijöillä: β_2 -mikroglobuliini, albumiini ja alue.
- ^d Vasteen (CR+PR) p-arvo perustuu stratifikaatiotekijöillä vakioituun Cochran–Mantel–Haenszelin khiin neliö -testiin.
- ^e Vasteen saavuttanut populaatio sisältää potilaat, joilla oli mitattavissa oleva tauti lähtötilanteessa.
- ^f CR = täydellinen vaste, PR = osittainen vaste. EBMT-kriteerit.
- ^g Kaikki satunnaistetut potilaat, joilla oli sekretorinen tauti.
- * Eloisaolotietojen päivitys perustuu 60,1 kuukauden (mediaani) seuranta-aikaan.
- kk: kuukautta.

Kantasolusiirtoon soveltuvat potilaat

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

Tutkimuksessa IFM-2005-01 bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmää [BDx, n = 240] verrattiin vinkristiiniin, doksorubisiin ja deksametasonin yhdistelmään [VDDx, n = 242]. BDx-ryhmän potilaat saivat neljä 21 päivän mittaista hoitosykliä, josta jokaiseen sisältyi bortetsomibi (1,3 mg/m² laskimoon kahdesti viikossa hoitosyklin päivinä 1, 4, 8 ja 11) ja suun kautta annettava deksametasoni (40 mg/vrk hoitosyklien 1 ja 2 päivinä 1–4 ja päivinä 9–12 sekä hoitosyklien 3 ja 4 päivinä 1–4). Autologisen kantasolusiirron sai 198 (82 %) VDDx-ryhmän potilaista ja 208 (87 %) BDx-ryhmän potilaista. Siirto tehtiin suurimmalle osalle potilaista vain kerran. Potilaiden demografiset ominaisuudet ja sairauden ominaisuudet tutkimuksen alkaessa olivat samankaltaiset kummassakin hoitoryhmässä. Tutkimuksessa mukana olleiden potilaiden iän mediaani oli 57 vuotta, 55 % oli miehiä ja potilaista 48 %:lla oli suuren riskin sytogenetiikka. Hoidon keston mediaani oli VDDx-ryhmässä 13 viikkoa ja BDx-ryhmässä 11 viikkoa. Potilaiden saamien hoitosyklien lukumäärän mediaani oli kummassakin hoitoryhmässä 4 sykliä. Tutkimuksen ensisijainen tehon päätetapahtuma oli induktion jälkeinen vasteluku (CR+nCR). Tilastollisesti merkitsevä ero vasteluvussa (CR+nCR) havaittiin useammin ryhmässä, jossa bortetsomibia annettiin yhdistelmänä deksametasonin kanssa. Toissijaiset tehon päätetapahtumat olivat kantasolusiirron jälkeinen vasteluku (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), aika ilman merkkejä taudin etenemisestä ja kokonaiselossaolo. Keskeiset tehotulokset esitetään taulukossa 12.

Taulukko 12: Tutkimuksen IFM-2005-01 tehotulokset

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

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

* ensisijainen päätetapahtuma

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

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

Huom. OR > 1 osoittaa bortetsomibin sisältävän induktiohoidon paremmaksi.

Tutkimuksessa MMY-3010 induktiohoitoa bortetsomibilla yhdistelmänä talidomidin ja deksametasonin kanssa [BTDx, n = 130] verrattiin talidomidin ja deksametasonin yhdistelmään [TDx, n = 127]. BTDx-ryhmän potilaat saivat kuusi 4 viikon hoitosykliä, joista jokainen sisälsi bortetsomibia (1,3 mg/m² kahdesti viikossa päivinä 1, 4, 8 ja 11, jota seurasi 17 päivän taukojakso päivästä 12 päivään 28), deksametasonia (40 mg suun kautta päivinä 1–4 ja päivinä 8–11) sekä talidomidia (50 mg suun kautta päivinä 1–14, minkä jälkeen annos suurennettiin 100 mg:aan päiviksi 15–28 ja sen jälkeen 200 mg:aan päivässä).

Yhden autologisen kantasolusiirron sai 105 (81 %) BTDx-ryhmän potilaista ja 78 (61 %) TDx-ryhmän potilaista. Potilaiden demografiset ominaisuudet ja sairauden ominaisuudet tutkimuksen alkaessa olivat samankaltaiset kummassakin hoitoryhmässä. Potilaiden iän mediaani oli BTDx-ryhmässä 57 vuotta ja TDx-ryhmässä 56 vuotta, valkoihoisia oli 99 % BTDx-ryhmän potilaista ja 98 % TDx-ryhmän potilaista ja miehiä oli 58 % BTDx-ryhmän potilaista ja 54 % TDx-ryhmän potilaista.

12 % potilaista BTDx-ryhmässä ja 16 % potilaista TDx-ryhmässä oli luokiteltu sytogeneettisesti suuren riskin luokkaan. Hoidon keston mediaani oli 24,0 viikkoa ja annettujen hoitosykliden lukumäärän mediaani oli 6,0; luvut olivat vastaavat kaikissa hoitoryhmissä. Tutkimuksen ensisijaiset tehon päätetapahtumat olivat induktion ja kantasolusiirron jälkeiset vasteluvut (CR+nCR). Tilastollisesti merkitsevä ero vasteluvussa (CR+nCR) havaittiin useammin ryhmässä, jossa bortetsomibi annettiin yhdistelmänä deksametasonin ja talidomidin kanssa. Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat aika ilman merkkejä taudin etenemisestä ja kokonaiselossaolo. Keskeiset tehotulokset esitetään taulukossa 13.

Taulukko 13: Tutkimuksen MMY-3010 tehotulokset

Pääte tapahtumat	BTDx	TDx	OR; 95 % luottamusväli; p-arvo ^a
MMY-3010	N = 130 (ITT-potilasjoukko)	N = 127 (ITT-potilasjoukko)	
* Vasteluku (induktion jälkeen)			
CR+nCR	49,2 (40,4, 58,1)	17,3 (11,2, 25,0)	4,63 (2,61, 8,22); < 0,001 ^a
CR+nCR+PR	84,6 (77,2, 90,3)	61,4 (52,4, 69,9)	3,46 (1,90, 6,27); < 0,001 ^a
% (95 % luottamusväli)			
* Vasteluku (kantasolusiirron jälkeen)			
CR+nCR	55,4 (46,4, 64,1)	34,6 (26,4, 43,6)	2,34 (1,42, 3,87); 0,001 ^a
CR+nCR+PR	77,7 (69,6, 84,5)	56,7 (47,6, 65,5)	2,66 (1,55, 4,57); < 0,001 ^a
% (95 % luottamusväli)			

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

* ensisijainen päätetapahtuma

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

Huom. OR > 1 osoittaa bortetsomibia sisältävän induktiohoidon paremmaksi.

Kliininen teho uusiutuneessa tai hoitoon vastaamattomassa multippelissa myeloomassa

Bortetsomibin (injektiona laskimoon) tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa tutkimuksessa suositusannostuksella 1,3 mg/m²: vaiheen III satunnaistettu, deksametasoniin (Dex) nähden vertaava vertailututkimus (APEX), johon osallistui 669 relapsoivaa tai hoitoresistenttiä multippelia myeloomaa sairastavaa potilasta, jotka olivat aiemmin saaneet 1–3 hoitoa, sekä vaiheen II yhden haaran tutkimus, johon osallistui 202 relapsoivaa ja hoitoresistenttiä multippelia myeloomaa sairastavaa potilasta, jotka olivat aiemmin saaneet vähintään kahta hoitoa ja joilla sairaus oli edennyt viimeisen hoidon aikana.

Vaiheen III tutkimuksessa bortetsomibilla aika taudin etenemiseen oli merkitsevästi pidempi, elossaoloaika oli merkitsevästi pidempi ja vasteen saaneiden määrä oli merkitsevästi suurempi verrattuna deksametasonihoitoon (ks. taulukko 14) sekä kaikilla potilailla että potilailla, jotka olivat saaneet yhtä aiempaa hoitoa. Etukäteen suunnitellun välianalyysin seurauksena tutkimus keskeytettiin deksametasonitutkimushaarassa tutkimuksen seurantaryhmän suosituksesta ja kaikille deksametasoniryhmään satunnaistetuille potilailla tarjottiin mahdollisuutta saada bortetsomibia

riippumatta heidän tilastaan. Tämän varhaisessa vaiheessa tapahtuneen vaihdon vuoksi elossa olevien potilaiden seuranta-ajan mediaani on 8,3 kuukautta. Kokonaiselossaoloaika oli merkitsevästi pidempi ja vasteen saaneiden määrä oli merkitsevästi suurempi bortetsomibitutumushaarassa sekä niillä potilailla, joiden tauti oli hoitoresistentti edelliselle hoidolle, että niillä potilailla, joiden tauti ei ollut hoitoresistentti.

Tutkimukseen mukaan otetuista 669 potilaasta 245 (37 %) oli 65-vuotiaita tai vanhempia. Vastemuuttajat sekä aika taudin etenemiseen olivat bortetsomibin osalta merkitsevästi paremmat iästä riippumatta. Lähtötilanteen β_2 -mikroglobuliiniarvoista riippumatta kaikki tehon parametrit (aika taudin etenemiseen ja kokonaiselossaolo sekä vasteen saaneiden määrä) paranivat merkitsevästi bortetsomibitutumushaarassa.

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

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

	Vaihe III		Vaihe III		Vaihe III		Vaihe II
	Kaikki potilaat		1 aiempi hoito		> 1 aiempaa hoitoa		≥ 2 aiempaa hoitoa
Aikariippuvaiset tapahtumat	B n = 333 ^a	Dex n = 336 ^a	B n = 132 ^a	Dex n = 119 ^a	B n = 200 ^a	Dex n = 217 ^a	B n = 202 ^a
Aika taudin etenemiseen, päivää [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]
Elosaolo vuoden kuluttua, % [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
Paras vaste (%)	B n = 315 ^c	Dex n = 312 ^c	B n = 128	Dex n = 110	B n = 187	Dex n = 202	B n = 193
CR	20 (6) ^b	2 (< 1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Keston mediaani päivää (kuukautta)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Aika vasteeseen CR+PR (päivää)	43	43	44	46	41	27	38*

^a Intent to Treat (ITT) -populaatio

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

^c Vasteen saaneet potilaat käsittää myös potilaat, joilla oli lähtötilanteessa mitattavissa oleva sairaus ja jotka saivat vähintään yhden tutkimuslääkevalmisteanoksen.

^d ositustekijöillä vakioitun Cochran–Mantel–Haenszelin khiin neliö -testin p-arvo; analyysi hoidoittain ei huomioi hoitohistorian ositusta

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

NA = ei sovellu, NE = ei arvioitu
 CI = luottamusväli
 B = bortetsomibi, Dex = deksametasoni
 CR = täydellinen vaste, nCR = lähes täydellinen vaste
 PR = osittainen vaste, MR = minimaalinen vaste

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

Ihon alle annetun bortetsomibin kliininen teho uusiutunutta/hoitoon vastaamatonta multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla

Avoimessa, satunnaistetussa, hoitojen samanveroisuutta (non-inferiority) selvittäneessä vaiheen III tutkimuksessa verrattiin bortetsomibin ihon alle tapahtuneen annon tehoa ja turvallisuutta laskimoon tapahtuneeseen antoon. Tässä tutkimuksessa oli mukana 222 uusiutunutta/hoitoon vastaamatonta multippelia myeloomaa sairastanutta potilasta, jotka satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan 8 hoitosyklin ajan bortetsomibiannoksia 1,3 mg/m² joko ihon alle tai laskimoon. Jos potilas ei saanut optimaalista hoitovastetta (jos potilas ei saanut ainoana lääkkeenä annettuun bortetsomibiin täydellistä vastetta [CR] 4 hoitosyklin jälkeen), hänelle voitiin antaa bortetsomibin antopäivänä ja annon jälkeisenä päivänä 20 mg deksametasonia vuorokaudessa. Potilasta ei otettu tutkimukseen mukaan, jos hänellä oli tutkimuksen alkaessa ≥ 2 . asteen perifeerinen neuropatia tai trombosyyttimäärä oli $< 50\ 000/\mu\text{l}$. Kaikkiaan 218 potilaan vaste oli arvioitavissa.

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

Taulukko 15: Ihon alle ja laskimoon annetun bortetsomibin tehon analyysien yhteenveto

	Bortetsomibi laskimoon		Bortetsomibi ihon alle
Potilaat, joiden vaste oli arvioitavissa	n = 73		n = 145
Vasteluku 4 hoitosyklin jälkeen n (%)			
ORR (CR+PR)	31 (42)		61 (42)
p-arvo ^a		0,00201	
CR n (%)	6 (8)		9 (6)
PR n (%)	25 (34)		52 (36)
nCR n (%)	4 (5)		9 (6)
Vasteluku 8 hoitosyklin jälkeen n (%)			
ORR (CR+PR)	38 (52)		76 (52)
p-arvo ^a		0,0001	
CR n (%)	9 (12)		15 (10)
PR n (%)	29 (40)		61 (42)
nCR n (%)	7 (10)		14 (10)
Intent to Treat -potilaat^b	n = 74		n = 148

Aika taudin etenemiseen, kuukautta (95 % CI)	9,4 (7,6, 10,6)	10,4 (8,5, 11,7)
Riskisuhde (95 % CI) ^c		0,839 (0,564, 1,249)
p-arvo ^d		0,38657
Aika ilman merkkejä taudin etenemisestä, kuukautta (95 % CI)	8,0 (6,7, 9,8)	10,2 (8,1, 10,8)
Riskisuhde (95 % CI) ^c		0,824 (0,574, 1,183)
p-arvo ^d		0,295
Elossaolo vuoden kuluttua (%)^e (95 % CI)	76,7 (64,1, 85,4)	72,6 (63,1, 80,0)
^a	p-arvo koskee samanveroisuuden (non-inferiority) oletusta, että valmisteen ihon alle saanut ryhmä säilyttää vähintään 60 % valmisteen laskimoon saaneiden ryhmän vasteluvusta.	
^b	Tutkimukseen otettiin mukaan 222 tutkimuspotilasta; 221 tutkimuspotilasta sai bortetsomibia	
^c	Riskisuhteen estimaatti perustuu stratifikaatiotekijöiden mukaisesti korjattuun Coxin malliin: ISS-levinneisyys ja aiempien hoitojen lukumäärä.	
^d	Stratifikaatiotekijöiden mukaisesti korjattu log rank -testi: ISS-levinneisyys ja aiempien hoitojen lukumäärä.	
^e	Seurannan kestoajan mediaani on 11,8 kuukautta	

Bortetsomibi yhdistettynä doksorubisiiniiin pegyloidussa liposomaalisessa muodossa (tutkimus DOXIL-MMY-3001)

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

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

Seuranta-ajan (8,6 vuotta, mediaani) jälkeen tehty kokonaiselossaoloajan (OS) loppuanalyysi ei osoittanut kokonaiselossaoloajassa merkitseviä eroja näiden kahden hoitoryhmän välillä.

Bortetsomibimonoterapiaa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani oli 30,8 kuukautta (95 % CI: 25,2–36,5 kuukautta), ja bortetsomibia ja doksorubisiinia pegyloidussa liposomaalisessa muodossa yhdistelmähoitona saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani oli 33,0 kuukautta (95 % CI: 28,9–37,1 kuukautta).

Bortetsomibi yhdistelmähoitona deksametasonin kanssa

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

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

Bortetsomibiusintahoidosta multipelin myelooman relapsoitumisen jälkeen on vähän tietoa saatavissa.

Vaiheen II yhden hoitoryhmän avoin tutkimus MMY-2036 (RETRIEVE) tehtiin bortetsomibiusintahoidon turvallisuuden ja tehon tutkimiseksi. Satakolmekymmentä (≥ 18 -vuotiasta) multipelia myeloomaa sairastavaa potilasta, jotka olivat aiemmin saaneet vähintään osittaisen vasteen bortetsomibia sisältäneeseen hoitoon, saivat hoitoa uudelleen taudin edetessä. Bortetsomibihoito aloitettiin vähintään 6 kuukautta aiemman hoidon jälkeen potilaan viimeksi sietämällä annoksella, $1,3 \text{ mg/m}^2$ ($n = 93$) tai $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$ ($n = 37$), jota annettiin kolmen viikon välein päivinä 1, 4, 8 ja 11 enintään 8 hoitosyklin ajan joko ainoana lääkevalmisteena tai yhdistelmänä deksametasonin kanssa tavanomaisen hoitotavan mukaan. Deksametasonin ja bortetsomibin yhdistelmää annettiin 83 potilaalle hoitosykliä 1, ja lisäksi 11 potilasta sai deksametasonia bortetsomibiusintahoitosyklien aikana. Ensisijainen päätetapahtuma oli EBMT-kriteerien perusteella paras varmistettu vaste uusintahoitoon. Paras kokonaisvasteluku (CR+PR) 130 potilaan uusintahoitoon oli 38,5 % (95 %:n luottamusväli: 30,1, 47,4).

Kliininen teho aiemmin hoitamattomassa manttelisolulymfoomassa

Tutkimus LYM-3002 oli vaiheen III satunnaistettu, avoin tutkimus, jossa bortetsomibin, rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin yhdistelmän (BR-CAP; $n = 243$) tehoa ja turvallisuutta verrattiin rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin, vinkristiinin ja prednisonin yhdistelmän (R-CHOP; $n = 244$) tehoon ja turvallisuuteen aiemmin hoitamattomaa manttelisolulymfoomaa (levinneisyysaste II, III tai IV) sairastavilla aikuispotilailla. BR-CAP-hoitoryhmän potilaat saivat bortetsomibia ($1,3 \text{ mg/m}^2$ päivinä 1, 4, 8, 11, hoitotauko päivinä 12–21), rituksimabia 375 mg/m^2 laskimoon päivänä 1; syklofosfamidia 750 mg/m^2 laskimoon päivänä 1; doksorubisiinia 50 mg/m^2 laskimoon päivänä 1 ja prednisonia 100 mg/m^2 suun kautta 21 päivän pituisen bortetsomibihoitosyklin päivästä 1 päivään 5. Jos potilaalla todettiin vaste vasta hoitosykliä 6, annettiin vielä kaksi hoitosykliä.

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

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

Taulukko 16: Tutkimuksen LYM-3002 tehon tulokset

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

^a Perustuu riippumattoman arviointikomitean (Independent Review Committee, IRC) arvioon (vain radiologiset tiedot).

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

^c Perustuu Kaplan–Meier-menetelmän estimaatteihin

^d Perustuu IPI-riskin ja taudin levinneisyysasteen mukaan ositettuun Log rank -testiin

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

^f Sisältää kaikki täydelliset vasteet (CR + CRu) riippumattoman arviointikomitean, luuydinnäytteen ja laktatidehydrogenaasin perusteella

^g Cochran–Mantel–Haenszelin khiin neliö -testin p-arvo, missä ositustekijät ovat IPI-riski ja taudin levinneisyysaste

^h Sisältää kaikki radiologiset vasteet (CR+CRu+PR) riippumattoman arviointikomitean arvion perusteella riippumatta varmistuksesta luuydinnäytteen ja laktatidehydrogenaasin perusteella.

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

Aika ilman merkkejä taudin etenemisestä (mediaani) oli tutkijan arvion mukaan VcR-CAP-ryhmässä 30,7 kuukautta ja R-CHOP-ryhmässä 16,1 kuukautta (riskisuhde [HR] = 0,51; p < 0,001). Ajassa taudin etenemiseen (mediaani 30,5 versus 16,1 kuukautta), ajassa lymfooman seuraavaan hoitoon (mediaani 44,5 versus 24,8 kuukautta) ja hoitotauon kestoajassa (mediaani 40,6 versus 20,5 kuukautta) havaittiin VcR-CAP-hoitoryhmässä R-CHOP-ryhmään verrattuna tilastollisesti merkitsevä hyöty

(p < 0,001). Täydellisen vasteen kestoajan mediaani oli VcR-CAP-ryhmässä 42,1 kuukautta verrattuna

18 kuukauteen R-CHOP-ryhmässä. Kokonaisvasteen kesto aika oli VcR-CAP-ryhmässä 21,4 kuukautta pidempi (mediaani 36,5 kuukautta versus 15,1 kuukauteen R-CHOP-ryhmässä).

Kokonaiselossaoloajan (OS) loppuanalyysi tehtiin 82 kuukauden (mediaani) seuranta-ajan jälkeen. Kokonaiselossaoloajan mediaani oli VcR-CAP-ryhmässä 90,7 kuukautta ja R-CHOP-ryhmässä 55,7 kuukautta (riskisuhde = 0,66; p = 0,001). Kokonaiselossaoloajan mediaanin lopulliseksi eroksi kahden hoitoryhmän välillä todettiin 35 kuukautta.

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

Avoimessa, satunnaistamattomassa, vaiheen I/II tutkimuksessa selvitettiin bortetsomibin tehoa ja turvallisuutta AL (light-chain) -amyloidoosiin hoitoa aiemmin saaneilla potilailla. Tutkimuksessa ei havaittu uusia turvallisuuteen liittyviä seikkoja eikä bortetsomibi etenään pahentanut kohde-elinvaurioita (sydämessä, munuaisissa ja maksassa). Eksploratiivisessa tehon analyysissä vasteluvuksi raportoitiin 67,3 % (mukaan lukien täydellinen vaste 28,6 %:lla) hematologisen vasteen (M-proteiini) perusteella 49:llä arvioitavissa olleella potilaalla, jotka saivat hoitona suurimman sallitun annoksen 1,6 mg/m² kerran viikossa ja 1,3 mg/m² kaksi kertaa viikossa. Vuoden kuluttua yhdistetty elossaoloprosentti oli näiden annoskohorttien osalta 88,1 %.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Bortezomib Sandoz -valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien osalta multipplein myelooman ja manttelisolulymfooman hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

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

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun 11 multippleia myeloomaa sairastavalle potilaalle, joiden kreatiniinipuhdistuma oli yli 50 ml/min, annettiin 1,0 mg/m² ja 1,3 mg/m² bortetsomibia boluksena laskimoon, bortetsomibin huippupitoisuus plasmassa ensimmäisen annoksen jälkeen oli keskimäärin 57 ng/ml annoksen 1,0 mg/m² yhteydessä ja 112 ng/ml annoksen 1,3 mg/m² yhteydessä. Seuraavien annosten jälkeen havaitut plasman huippupitoisuudet olivat keskimäärin 67–106 ng/ml annoksen 1,0 mg/m² jälkeen ja 89–120 ng/ml annoksen 1,3 mg/m² jälkeen.

Kun multippleia myeloomaa sairastaville potilaille annettiin annos 1,3 mg/m² boluksena laskimoon tai injektiona ihon alle (n = 14 valmisteen laskimoon saaneessa ryhmässä, n = 17 valmisteen ihon alle saaneessa ryhmässä), systeeminen kokonaisaltistus oli toistuvien annosten jälkeen (AUC_{last}) samanlainen ihon alle ja laskimoon tapahtuneen annon jälkeen. C_{max} oli ihon alle tapahtuneen annon jälkeen pienempi (20,4 ng/ml) kuin laskimoon tapahtuneen annon jälkeen (223 ng/ml). AUC_{last}-arvon geometrisen keskiarvon suhde oli 0,99 ja 90 %:n luottamusvälit olivat 80,18–122,80 %.

Jakautuminen

Bortetsomibin keskimääräinen jakautumistilavuus (V_d) oli multipplelia myeloomaa sairastavilla 1 659–3 294 litraa kerta-annosten tai toistettujen laskimoon annettujen annosten 1,0 mg/m² ja 1,3 mg/m² jälkeen. Tämä viittaa siihen, että bortetsomibi jakautuu laajasti ääreiskudoksiin.

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Bortetsomibin eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli toistuvien annosten jälkeen keskimäärin 40–193 tuntia. Bortetsomibi eliminoituu nopeammin ensimmäisen annoksen jälkeen kuin seuraavien annosten jälkeen. Bortetsomibin keskimääräinen kokonaispuhdistuma elimistöstä oli 102 l/h ensimmäisen annoksen 1,0 mg/m² jälkeen ja 112 l/h ensimmäisen annoksen 1,3 mg/m² jälkeen.

Seuraavien annosten yhteydessä keskimääräinen kokonaispuhdistuma elimistöstä oli 15–32 l/h annosten 1,0 mg/m² jälkeen ja 18–32 l/h annosten 1,3 mg/m² jälkeen.

Erytisyryhmät

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta bortetsomibin farmakokineetiikkaan arvioitiin vaiheen I tutkimuksessa bortetsomibiannoksilla 0,5–1,3 mg/m² toteutetun ensimmäisen hoitosyklin ajan. Tutkimuksessa oli mukana 61 potilasta, joilla oli pääasiassa kiinteitä kasvaimia ja eriasteista maksan vajaatoimintaa. Kun verrattiin potilaita, joiden maksan toiminta oli normaali ja joilla oli lievä maksan vajaatoiminta, lievä maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut bortetsomibin annosnormalisoituaan AUC-arvoon. Annosnormalisoidut keskimääräiset AUC-arvot suurenevät kuitenkin noin 60 %, jos potilaalla oli keskivaikkea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Keskivaikkea tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta, ja näitä potilasryhmiä on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.2, taulukko 6).

Munuaisten vajaatoiminta

Eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla toteutettiin farmakokineettinen tutkimus. Potilaat jaettiin ryhmiin kreatiniinipuhdistuman (CrCL) mukaan seuraavasti: normaali munuaisten toimintakyky (CrCL ≥ 60 ml/min/1,73 m², n = 12), lievä munuaisten vajaatoiminta (CrCL 40–59 ml/min/1,73 m², n = 10), kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (CrCL 20–39 ml/min/1,73 m², n = 9) ja vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCL < 20 ml/min/1,73 m², n = 3). Tutkimukseen otettiin mukaan myös ryhmä dialyysipotilaita (n = 8), joille lääke annettiin dialyysihoidon jälkeen. Potilaat saivat bortetsomibia 0,7–1,3 mg/m² kahdesti viikossa laskimoon. Bortetsomibialtistus (annosnormalisoitu AUC ja C_{max}) oli verrannollinen kaikissa ryhmissä (ks. kohta 4.2).

Ikä

Bortetsomibin farmakokineetiikkaa tutkittiin kaksi kertaa viikossa laskimoon boluksena annettujen annosten 1,3 mg/m² antamisen jälkeen. Hoitoa annettiin 104 pediatrikalle (2–16-vuotiaalle) potilaalle, joilla oli akuutti lymfoblastileukemia (ALL) tai akuutti myeloinen leukemia (AML). Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella bortetsomibin puhdistuma suureni kehon pinta-alan mukaan. Puhdistuman geometrinen keskiarvo (%CV) oli 7,79 (25 %) l/h/m², vakaan tilan jakautumistilavuus oli 834 (39 %) l/m² ja eliminaation puoliintumisaika oli 100 (44 %) tuntia. Muilla demografisilla ominaisuuksilla, kuten iällä, painolla ja sukupuolella, ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta kehon pinta-alan suhteen korjattuun bortetsomibin puhdistumaan. Kehon pinta-alan suhteen normalisoitu bortetsomibin puhdistuma oli pediatrikalla potilailla samankaltainen kuin aikuisilla on havaittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Monta hoitosykliä käsittäneissä yleistä toksisuutta koskevista tutkimuksista rotilla ja apinoilla pääasiallisia kohde-elimä olivat: ruoansulatuskanava, minkä seurauksena ilmeni oksentelua ja/tai ripulia; verta muodostavat kudokset ja imukudokset, seurauksena perifeerisiä sytopenioita, lymfakudoksen surkastumista ja verta muodostavan luuytimen solujen niukkuutta; hermosto, jossa perifeeristä neuropatiaa (havaittu apinoilla, hiirillä ja koirilla) kohdistuen sensoristen hermosolujen aksoneihin; sekä munuaiset, joissa vähäisiä muutoksia. Kaikissa näissä kohde-elimissä havaittiin osittainen tai täydellinen toipuminen hoidon lopettamisen jälkeen.

Eläintutkimusten perusteella bortetsomibi näyttää läpäisevän veri-aivoesteen vain vähäisessä määrin, jos lainkaan, mutta tämän merkitystä ihmisen kannalta ei tiedetä.

Apinoilla ja koirilla tehdyt kardiovaskulaarista turvallisuutta koskevat farmakologiset tutkimukset osoittavat, että laskimoon annetut annokset, jotka mg/m²-perusteella määriteltynä ovat noin kaksin- tai kolminkertaiset ihmisille suositeltuun kliiniseen annokseen nähden, aiheuttavat sydämen lyöntitaajuuden kiihtymistä, supistumiskyvyn heikkenemistä, hypotensiota ja kuoleman. Koirilla sydänlihaksen supistumiskyvyn heikkeneminen ja hypotensio oli hoidettavissa akuutilla interventiolla, jolloin annettiin inotroppeja tai verenpainetta kohottavia lääkeaineita. Koirilla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin lisäksi korjatun QT-ajan lievää pitenemistä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo
3 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu liuos

Käytön aikaiseksi kemiallisesti ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 8 vuorokautta +25 °C:n lämpötilassa / 60 % suhteellisessa ilmakesteydessä tai 15 vuorokautta 5 ± 3 °C:n lämpötilassa valolta suojattuna injektio pullossa ja polypropeeniruiskussa.

Mikrobiologisesti kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi, ellei käyttöönvalmistus-/laimennustapa eliminoi mikrobikontaminaation riskiä. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Bortezomib Sandoz 2,5 mg on pakattu värittömästä tyypin 1 lasista valmistettuun 10R-injektiopulloon (nimellistilavuus 10 ml), jossa on bromobutyylimukimulppa ja keltainen repäisykorkki.

Yksi pakkaus sisältää 1, 3, 5 tai 10 kertakäyttöistä injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleiset varotoimet

Bortezomibi on sytotoksinen lääkeaine. Siksi Bortezomib Sandoz -valmisteen käsittelyssä ja valmistuksessa tulee noudattaa varovaisuutta. Ihokontaktin välttämiseksi suositellaan suojakäsineitä ja muuta suojavaatetusta.

Bortezomib Sandoz -valmisteen käsittelyssä pitää ehdottomasti noudattaa **aseptistä tekniikkaa**, koska valmiste ei sisällä säilytysainetta.

Bortezomibin tahaton anto intratekaalisesti on johtanut kuolemaan. Bortezomib Sandoz 2,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, on tarkoitettu annettavaksi laskimoon tai ihon alle. Bortezomib Sandoz -valmistetta ei saa antaa intratekaalisesti.

Ohjeet valmisteen käyttökuntoon saattamiseksi

Terveydenhuollon ammattilaisen on saatettava Bortezomib Sandoz käyttökuntoon.

Injektio laskimoon

Käyttökuntoon saattaminen tapahtuu liuottamalla yhden Bortezomib Sandoz injektiopullon (nimellistilavuus 10 ml) sisältö 2,5 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä varovasti sopivan kokaisen ruiskun avulla injektiopullon tulppaa poistamatta. Kylmäkuivattu jauhe liukenee alle 2 minuutissa.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi ml liuosta sisältää 1 mg bortezomibia. Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkas ja väritön ja sen lopullinen pH on 4–7.

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

Injektio ihon alle

Käyttökuntoon saattaminen tapahtuu liuottamalla yhden Bortezomib Sandoz injektiopullon (nimellistilavuus 10 ml) sisältö 1,0 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä varovasti sopivan kokaisen ruiskun avulla injektiopullon tulppaa poistamatta. Kylmäkuivattu jauhe liukenee alle 2 minuutissa.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi ml liuosta sisältää 2,5 mg bortezomibia. Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkas ja väritön ja sen lopullinen pH on 4–7.

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

Hävittäminen

Bortezomib Sandoz on vain yhtä käyttökertaa varten.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

MT nr: 36669

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.03.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bortezomib Sandoz 2,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 2,5 mg bortezomib (som en mannitol-boronsyraester).

Efter rekonstituering innehåller 1 ml intravenös injektionsvätska 1 mg bortezomib.

Efter rekonstituering innehåller 1 ml subkutan injektionsvätska 2,5 mg bortezomib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning

Vit till gulvit kaka eller pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bortezomib Sandoz är indicerat som monoterapi eller i kombination med pegylerat liposomalt doxorubicin eller dexametason för behandling av progressivt multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling och som redan har genomgått eller är olämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation.

Bortezomib Sandoz i kombination med melfalan och prednison är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som inte är lämpliga för högdos kemoterapi vid hematopoetisk stamcellstransplantation.

Bortezomib Sandoz i kombination med dexametason, eller med dexametason och talidomid, är indicerat för induktionsbehandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom vilka är lämpliga för högdos kemoterapi med hematopoetisk stamcellstransplantation.

Bortezomib Sandoz i kombination med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat mantelcellslymfom som inte är lämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen med bortezomib måste påbörjas under övervakning av läkare med erfarenhet av behandling av cancerpatienter, men bortezomib får ges av sjukvårdspersonal med erfarenhet av användning av cytostatika. Bortezomib måste beredas av sjukvårdspersonal (se avsnitt 6.6).

Dosering vid behandling av progressivt multipelt myelom (patienter som tidigare har fått minst en behandling)

Monoterapi

Bortezomib 2,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning, administreras som intravenös eller subkutan injektion.

Bortezomib ges med en rekommenderad dos av 1,3 mg/m² kroppsytta två gånger i veckan under två veckor på dag 1, 4, 8 och 11 i en 21-dagars behandlingscykel. Denna treveckorsperiod betraktas som en behandlingscykel. Det rekommenderas att patienter får 2 behandlingscykler av bortezomib efter det att ett fullständigt svar bekräftats. Det rekommenderas också att patienter som svarar men inte uppnår fullständig remission erhåller totalt 8 behandlingscykler av bortezomib. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib.

Dosjusteringar under pågående behandling och återinsättande av behandling vid monoterapi

Behandling med bortezomib måste avbrytas om det uppstår en icke-hematologisk toxicitet av grad 3 eller en hematologisk toxicitet av grad 4, med undantag för neuropati såsom diskuteras nedan (se även avsnitt 4.4). Sedan symtomen på toxicitet har avhjälpats kan behandling med bortezomib åter sättas in med en dos som reducerats med 25 % (1,3 mg/m² minskat till 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² minskat till 0,7 mg/m²). Om toxiciteten inte avhjälpas eller om den återkommer vid den lägsta dosen måste man överväga att avbryta behandlingen med bortezomib om inte behandlingsvinsten klart överväger över riskerna.

Neuropatisk smärta och/eller perifer neuropati

Patienter som drabbas av neuropatisk smärta och/eller perifer neuropati i samband med behandling med bortezomib bör behandlas på det sätt som anges i Tabell 1 nedan (se avsnitt 4.4). Patienter som före behandlingen lidit av allvarlig neuropati kan behandlas med bortezomib endast efter noggrant övervägande av risk/nytta.

Tabell 1: Rekommenderade* dosförändringar vid neuropati i samband med behandling med bortezomib

Allvarlighetsgrad av neuropati	Dosförändring
Grad 1 (asymtomatisk; förlust av djupa senreflexer eller parestesier) utan smärta eller funktionsförlust	Ingen
Grad 1 med smärta eller grad 2 (måttliga symtom; begränsande instrumentell Allmän Daglig Livsföring (ADL)**)	Minska bortezomib till 1,0 mg/m ² eller Ändra behandling med bortezomib till 1,3 mg/m ² en gång per vecka
Grad 2 med smärta eller grad 3 (allvarliga symtom; begränsande egenomsorgs-ADL***)	Avbryt behandlingen med bortezomib tills symtomen på toxicitet har försvunnit. När toxiciteten avklingat återupptas behandlingen med bortezomib, dosen reduceras till 0,7 mg/m ² en gång per vecka.
Grad 4 (livshotande konsekvenser; kräver akuta insatser) och/eller allvarlig autonom neuropati	Avbryt behandlingen med bortezomib

* Baserat på dosförändringar i fas II- och fas III-studierna på multipelt myelom och erfarenheter efter marknadsintroduktion. Gradering baserad på NCI "Common Toxicity Criteria", CTCAE v 4.0.

** *instrumentell ADL*: avser matlagning, inköp av dagligvaror eller kläder, telefonanvändning, hantering av pengar, etc.

*** *egenomsorgs-ADL*: avser badning, påklädning och avklädning, matintag, toalettanvändning, intag av läkemedel, och ej sängbunden.

Kombinationsbehandling med pegylerat liposomalt doxorubicin

Bortezomib 2,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning, administreras som intravenös eller subkutan injektion. Bortezomib administreras med en rekommenderad dos av 1,3 mg/m² kroppsytta två gånger i veckan under två veckor på dag 1, 4, 8 och 11 i en 21-dagars behandlingscykel. Denna

treveckorsperiod betraktas som en behandlingscykel. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib.

Pegylerat liposomalt doxorubicin administreras med 30 mg/m² på dag 4 i behandlingscykeln med bortezomib som en intravenös infusion under 1 timme administrerad efter injektionen med bortezomib.

Upp till 8 cykler av denna kombinationsbehandling kan administreras så länge patienten inte har försämrats och tolererar behandling. Patienter som har uppnått full respons kan fortsätta behandlingen i minst 2 cykler efter de första tecknen på fullständig respons, även om det innebär behandling i mer än 8 cykler. Patienter vars paraproteinnivåer fortsätter att sjunka efter 8 cykler kan också fortsätta så länge som de tolererar behandlingen och de fortsätter att svara.

För ytterligare information om pegylerat liposomalt doxorubicin, se motsvarande produktresumé.

Kombination med dexametason

Bortezomib 2,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning, administreras som intravenös eller subkutan injektion. Bortezomib administreras med en rekommenderad dos av 1,3 mg/m² kroppsytta två gånger i veckan under två veckor på dag 1, 4, 8 och 11 i en 21-dagars behandlingscykel. Denna treveckorsperiod betraktas som en behandlingscykel. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib.

Dexametason administreras oralt med 20 mg på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 och 12 i behandlingscykeln med bortezomib.

Patienter som uppnår respons eller stabil sjukdom efter 4 cykler av denna kombinationsbehandling, kan fortsätta med samma kombination i maximalt 4 påföljande cykler. För ytterligare information om dexametason, se motsvarande produktresumé.

Dosjusteringar vid kombinationsbehandling för patienter med progressivt multipelt myelom

För dosjustering av bortezomib vid kombinationsbehandling, följ riktlinjerna för dosjustering som finns beskrivna ovan under monoterapi.

Dosering hos patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som inte är lämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation.

Kombinationsterapi med melfalan och prednison

Bortezomib 2,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning, administreras som intravenös eller subkutan injektion. Bortezomib administreras i kombination med oralt melfalan och oralt prednison som visas i Tabell 2. En 6-veckorscykel anses som en behandlingscykel. I cykel 1-4, administreras bortezomib två gånger per vecka på dag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 och 32. I cykel 5-9, administreras bortezomib en gång per vecka på dag 1, 8, 22 och 29. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib. Både melfalan och prednison ska ges oralt dag 1, 2, 3 och 4 under den första veckan i varje behandlingscykel med bortezomib. Nio behandlingscykler av denna kombinationsbehandling administreras.

Tabell 2: Rekommenderad dosering för bortezomib i kombination med melfalan och prednison

Två gånger per vecka bortezomib (Cykel 1-4)												
Vecka	1				2		3	4		5		6
B (1,3 mg/m ²)	Dag 1	--	--	Dag 4	Dag 8	Dag 11	viloperiod	Dag 22	Dag 25	Dag 29	Dag 32	viloperiod
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	--	--	viloperiod	--	--	--	--	viloperiod

En gång per vecka bortezomib (Cykel 5-9)										
Vecka	1				2	3	4	5	6	
B (1,3 mg/m ²)	Dag 1	--	--	--	Dag 8	viloperiod	Dag 22	Dag 29	viloperiod	
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	--	viloperiod	--	--	viloperiod	

B = bortezomib; M = melfalan, P = prednison

Dosjusteringar under pågående behandling och återupptagen behandling vid kombinationsterapi med melfalan och prednison

Innan påbörjan av ny terapicykel:

- Trombocyttal bör vara $\geq 70 \times 10^9/l$ och det absoluta antalet neutrofiler (ANC) ska vara $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Icke hematologiska toxiciteter bör vara bestämda till grad 1 eller baseline

Tabell 3: *Dosförändringar under senare cykler av bortezomib-behandling i kombination med melfalan och prednison*

Toxicitet	Dosförändring eller -fördröjning
<i>Hematologisk toxicitet under en cykel:</i> <ul style="list-style-type: none">• Om förlängd grad 4 neutropeni eller trombocytopeni, eller trombocytopeni med blödning observerats i föregående cykel	Överväg minskning av melfalandos med 25 % i nästa cykel.
<ul style="list-style-type: none">• Om trombocyttal $\leq 30 \times 10^9/l$ eller ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ på en bortezomib-doseringsdag (annan dag än dag 1)	Behandling med bortezomib ska inte ges.
<ul style="list-style-type: none">• Om flera bortezomib-doseringar i en cykel inte ges (≥ 3 doseringar under administrering två gånger per vecka eller ≥ 2 doseringar under administrering en gång per vecka)	Bortezomibdosen ska reduceras 1 doseringsnivå (från $1,3 \text{ mg/m}^2$ till 1 mg/m^2 , eller från 1 mg/m^2 till $0,7 \text{ mg/m}^2$)
<i>Grad ≥ 3 icke-hematologiska toxiciteter</i>	Behandling med bortezomib ska inte ges förrän symtom av toxicitet har bestämts till grad 1 eller baseline. Då, kan bortezomib återinföras med en reducerad doseringsnivå (från $1,3 \text{ mg/m}^2$ till 1 mg/m^2 , eller från 1 mg/m^2 till $0,7 \text{ mg/m}^2$). För bortezomib-relaterad neuropatisk smärta och/eller perifer neuropati, gör uppehåll i och/eller modifiera bortezomib enligt översikt i Tabell 1.

För ytterligare information avseende melfalan och prednison, se motsvarande produktresumé.

Dosering för patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som är lämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation (induktionsbehandling)

Kombinationsterapi med dexametason

Bortezomib 2,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning, administreras som intravenös eller subkutan injektion. Bortezomib administreras med en rekommenderad dos på $1,3 \text{ mg/m}^2$ kroppsytan två gånger i veckan under två veckor på dag 1, 4, 8 och 11 i en 21-dagars behandlingscykel. Denna treveckorsperiod betraktas som en behandlingscykel. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib.

Dexametason ges oralt 40 mg på dag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 och 11 av behandlingscykeln med bortezomib. Fyra behandlingscykler med denna kombinationsbehandling administreras.

Kombinationsterapi med dexametason och talidomid

Bortezomib 2,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning, administreras som intravenös eller subkutan injektion. Bortezomib administreras med en rekommenderad dos på $1,3 \text{ mg/m}^2$ kroppsytan två gånger i veckan under två veckor på dag 1, 4, 8 och 11 i en 28-dagars behandlingscykel. Denna fyraveckorsperiod betraktas som en behandlingscykel. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib.

Dexametson ges oralt 40 mg på dag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 och 11 av behandlingscykeln med bortezomib.

Talidomid ges oralt 50 mg dagligen på dag 1-14, och om detta tolereras ökas dosen därefter till 100 mg på dag 15-28 och kan därefter ökas ytterligare till 200 mg dagligen från cykel 2 (se tabell 4). Fyra behandlingscykler av denna kombinationsbehandling administreras. Det rekommenderas att patienter med åtminstone partiell respons får ytterligare 2 behandlingscykler.

Tabell 4: Dosering för bortezomib kombinationsterapi hos patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som är lämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation

B+ Dx	Cykel 1 till 4				
	Vecka	1	2	3	
	B (1,3 mg/m ²)	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Viloperiod	
Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-		
B+Dx+T	Cykel 1				
	Vecka	1	2	3	4
	B (1,3 mg/m ²)	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Viloperiod	Viloperiod
	T 50 mg	Dagligen	Dagligen	-	-
	T 100 mg ^a	-	-	Dagligen	Dagligen
	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	-
	Cykel 2 till 4 ^b				
	B (1,3 mg/m ²)	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Viloperiod	Viloperiod
	T 200 mg ^a	Dagligen	Dagligen	Dagligen	Dagligen
	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	-

B = bortezomib; Dx = dexametason; T = talidomid

^a Talidomidosen ökas till 100 mg från vecka 3 av cykel 1 endast om 50 mg tolereras och till 200 mg från cykel 2 och framåt om 100 mg tolereras.

^b Upp till 6 cykler kan ges till patienter som uppnår åtminstone partiell respons efter 4 cykler

Dosjustering för patienter lämpliga för transplantation

För dosjustering av bortezomib ska riktlinjer för dosmodifiering som beskrivs för monoterapi följas. När bortezomib ges i kombination med andra cytostatikaläkemedel skall dessutom lämpliga dosreduktioner för dessa produkter övervägas vid fall av toxicitet, i enlighet med rekommendationerna i produktresumén.

Dosering för patienter med tidigare obehandlat mantelcellslymfom (MCL)

Kombinationsbehandling med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison (BR-CAP)

Bortezomib 2,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning, administreras som intravenös eller subkutan injektion. Bortezomib administreras med en rekommenderad dos av 1,3 mg/m² kroppsytta två gånger i veckan under två veckor på dag 1, 4, 8 och 11 följt av en viloperiod på 10 dagar under dag 12-21. Denna 3-veckorsperiod betraktas som en behandlingscykel. Sex behandlingscykler med bortezomib rekommenderas, men till patienter för vilka ett svar dokumenteras först under cykel 6 kan ytterligare två behandlingscykler ges. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib.

Följande läkemedel administreras som intravenösa infusioner dag 1 i varje 3-veckorscykel med bortezomib: rituximab 375 mg/m², cyklofosfamid 750 mg/m² och doxorubicin 50 mg/m². Prednison 100 mg/m² administreras oralt dag 1, 2, 3, 4 och 5 i varje behandlingscykel med bortezomib.

Dosjusteringar under behandling för patienter med tidigare obehandlat mantelcellslymfom

- Innan en ny behandlingscykel påbörjas:
- Trombocyttallet bör vara $\geq 100 \times 10^9/l$ och absolut neutrofilantal (ANC) bör vara $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- Trombocyttallet bör vara $\geq 75 \times 10^9/l$ hos patienter med benmärgsinfiltration eller mjältsekestreering
- Hemoglobin ≥ 80 g/l
- Icke-hematologiska toxiciteter bör ha gått tillbaks till grad 1 eller baseline.

Behandlingen med bortezomib ska avbrytas vid debut av bortezomib-relaterade icke-hematologiska toxiciteter (exklusive neuropati) \geq grad 3 eller hematologiska toxiciteter \geq grad 3 (se även avsnitt 4.4). För dosjusteringar, se tabell 5 nedan.

Granulocytkolonistimulerande faktorer kan administreras för hematologisk toxicitet enligt lokal standardiserad praxis. Profylaktisk användning av granulocytkolonistimulerande faktorer bör övervägas i händelse av upprepade fördröjningar av cykeladministrering. Trombocyttransfusion för behandling av trombocytopeni bör övervägas när det är kliniskt lämpligt.

Tabell 5: Dosjustering under behandling för patienter med tidigare obehandlat mantelcellslymfom

Toxicitet	Förändring eller fördröjning av dosen
<i>Hematologisk toxicitet</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Neutropeni av \geq grad 3 med feber, neutropeni grad 4 som varar mer än 7 dagar, trombocytal $< 10 \times 10^9/l$ 	<p>Uppehåll i behandlingen med bortezomib bör göras i upp till 2 veckor tills patienten har ANC $\geq 0,75 \times 10^9/l$ och trombocytal $\geq 25 \times 10^9/l$.</p> <ul style="list-style-type: none"> Om toxiciteten, efter behandlingsuppehåll med bortezomib, inte klingar av enligt definition ovan, ska bortezomib sättas ut. Om toxiciteten klingar av, dvs. patienten har ANC $\geq 0,75 \times 10^9/l$ och trombocytal $\geq 25 \times 10^9/l$, kan bortezomib sättas in igen med en dos reducerad med en dosnivå (från 1,3 mg/m² till 1 mg/m² eller från 1 mg/m² till 0,7 mg/m²).
<ul style="list-style-type: none"> Vid trombocytal $< 25 \times 10^9/l$ eller ANC $< 0,75 \times 10^9/l$ på en doseringsdag med bortezomib (annan dag än dag 1 i varje cykel) 	Uppehåll i behandlingen med bortezomib bör göras.
<i>Icke-hematologiska toxiciteter grad ≥ 3 som anses ha samband med bortezomib</i>	Uppehåll i behandlingen med bortezomib bör göras tills dess att symtomen på toxicitet har avklingat till grad 2 eller bättre. Därefter kan bortezomib sättas in igen med en dos reducerad med en dosnivå (från 1,3 mg/m ² till 1 mg/m ² , eller från 1 mg/m ² till 0,7 mg/m ²). Vid bortezomib-relaterad neuropatisk smärta och/eller perifer neutropati, gör uppehåll i och/eller modifiera behandlingen med bortezomib enligt i tabell 1.

När bortezomib ges i kombination med andra cytostatika ska dessutom lämpliga dosreduktioner för dessa läkemedel övervägas i händelse av toxicitet, i enlighet med rekommendationerna i deras produktresuméer.

Speciella populationer

Äldre

Det finns inget som tyder på att dosjusteringar krävs vid behandling av patienter över 65 år med multipelt myelom eller med mantelcellslymfom.

Det finns inga studier på användningen av bortezomib till äldre personer med tidigare obehandlat multipelt myelom vilka är lämpliga för högdos kemoterapi med hematopoetisk stamcellstransplantation. Därför kan inga dosrekommendationer ges för denna population.

I en studie med patienter med tidigare obehandlat mantelcellslymfom var 42,9 % och 10,4 % av patienterna som exponerades för bortezomib i åldern 65-74 år respektive ≥ 75 år. Hos patienter ≥ 75 år tolererades både behandlingen med BR-CAP och R-CHOP mindre väl (se avsnitt 4.8).

Nedsatt leverfunktion

Patienter med lätt nedsatt leverfunktion behöver ingen dosjustering och ska behandlas med den rekommenderade dosen. Patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion ska påbörja bortezomib-behandling med en reducerad dos på 0,7 mg/m² per injektion under första behandlingscykeln och sedan kan en efterföljande doshöjning till 1,0 mg/m² eller ytterligare dosreducering till 0,5 mg/m² övervägas beroende på patientens tolererbarhet (se Tabell 6 och avsnitt 4.4. och 5.2).

Tabell 6: Rekommenderad anpassning av startdosen för bortezomib hos patienter med nedsatt leverfunktion

Graden av leverfunktionsnedsättning*	Bilirubinnivå	SGOT (ASAT)-nivåer	Anpassning av startdos
Lätt	≤ 1,0 x ULN	> ULN	Ingen
	> 1,0 x–1,5 x ULN	Alla	Ingen
Måttlig	> 1,5 x–3 x ULN	Alla	Reducera bortezomib-dosen till 0,7 mg/m ² under första behandlingscykeln. Överväg att höja dosen till 1,0 mg/m ² , eller sänka dosen ytterligare till 0,5 mg/m ² under efterföljande cykler beroende på patientens tolererbarhet.
Kraftig	> 3 x ULN	Alla	

Förkortningar: SGOT = serum glutamic oxaloacetic transaminase; ASAT = aspartataminotransferas; ULN = övre gränsen för normalvärdet.

* Baserat på klassificeringen av NCI Organ Dysfunction Working Group beträffande kategorier av leverfunktionsnedsättning (lätt, måttlig, kraftig).

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för bortezomib påverkas inte hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CrCl] > 20 ml/min/1,73 m²), därav behövs inga dosjusteringar för dessa patienter. Det är inte känt om farmakokinetiken för bortezomib påverkas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion som inte genomgår dialys (CrCl < 20 ml/min/1,73 m²). Eftersom dialys kan minska koncentrationerna av bortezomib ska bortezomib administreras efter dialysproceduren (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för bortezomib för barn under 18 år har inte fastställts (se avsnitt 5.1 och 5.2). Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Bortezomib Sandoz 2,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning, finns tillgängligt för intravenös eller subkutan administrering.

Bortezomib Sandoz får inte ges via andra administreringsvägar. Intratekal administrering har resulterat i dödsfall.

Intravenös injektion

Bortezomib Sandoz 2,5 mg rekonstituerad lösning administreras som en intravenös bolusinjektion under 3-5 sekunder genom en perifer eller central venkateter följt av spolning med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska. Det ska gå minst 72 timmar mellan upprepade doser av Bortezomib Sandoz.

Subkutan injektion

Bortezomib Sandoz 2,5 mg rekonstituerad lösning administreras subkutant i låren (höger eller vänster) eller buken (höger eller vänster). Lösningen ska injiceras subkutant i en vinkel på 45°-90°. Injektionsstället ska varieras för påföljande injektioner.

Om lokala reaktioner vid injektionsstället uppkommer efter subkutan injektion med Bortezomib Sandoz, rekommenderas att antingen administrera en mindre koncentrerad Bortezomib Sandoz lösning (Bortezomib Sandoz 2,5 mg som rekonstitueras till 1 mg/ml i stället för 2,5 mg/ml) subkutant eller byta till intravenös administrering.

När Bortezomib Sandoz ges i kombination med andra läkemedel, se produktresumérerna för dessa läkemedel för anvisningar om administrering.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, bor eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Akut diffus infiltrativ pulmonell och perikardiell sjukdom.

När bortezomib ges i kombination med andra läkemedel, se deras produktresuméer för ytterligare kontraindikationer.

4.4 Varningar och försiktighet

När bortezomib ges i kombination med andra läkemedel ska produktresuméerna för de andra läkemedlen studeras innan behandling med bortezomib sätts in. När talidomid används ska särskild uppmärksamhet ges till graviditetstest och preventiva åtgärder är nödvändiga (se avsnitt 4.6).

Intratekal administrering

Det har förekommit dödsfall vid oavsiktlig intratekal administrering av bortezomib. Bortezomib 2,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning är avsett för intravenös eller subkutan användning. Bortezomib ska inte administreras intratekalt.

Gastrointestinal toxicitet

Gastrointestinal toxicitet, inklusive illamående, diarré, kräkningar och förstoppning är mycket vanligt förekommande vid behandling med bortezomib. Fall av ileus har rapporterats som mindre vanliga (se avsnitt 4.8). Därför ska patienter som drabbas av förstoppning övervakas noga.

Hematologisk toxicitet

Behandling med bortezomib är mycket ofta förknippad med hematologisk toxicitet (trombocytopeni, neutropeni och anemi). I studier på patienter med recidiverande multipelt myelom behandlade med bortezomib och patienter med tidigare obehandlat MCL behandlade med bortezomib i kombination med rituximab, cyklofosamid, doxorubicin och prednison (BR-CAP), var en av de vanligaste hematologiska toxiciteterna övergående trombocytopeni. Trombocyttallet var lägst dag 11 i varje behandlingscykel med bortezomib och hade vanligtvis återgått till baseline vid nästa cykel. Inget tydde på någon kumulativ trombocytopeni. Det genomsnittliga minimivärdet för trombocyttallet var ungefär 40 % av ursprungsvärdet i monoterapistudierna med multipelt myelom och 50 % i MCL-studien. Hos patienter med långt framskridet myelom var trombocytopenins svårighetsgrad relaterad till trombocyttallet före behandlingen. För initialt trombocytal <math> < 75 \times 10^9 / l < /math> hade 90 % av 21 patienter ett trombocytal <math> \leq 25 \times 10^9 / l < /math> under studien, inklusive 14 % <math> < 10 \times 10^9 / l < /math>. Å andra sidan, hos patienter med initialt trombocytal >math> > 75 \times 10^9 / l < /math> hade endast 14 % av 309 patienter ett tal <math> \leq 25 \times 10^9 / l < /math> under studien.

Hos patienter med MCL (studie LYM-3002) sågs en högre incidens (56,7 % mot 5,8 %) trombocytopeni grad ≥ 3 i behandlingsgruppen som fick bortezomib (BR-CAP) jämfört med behandlingsgruppen som inte fick bortezomib (rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin och prednison [R-CHOP]). De två behandlingsgrupperna var jämförbara när det gäller den totala incidensen av alla grader av blödningshändelser (6,3 % i BR-CAP-gruppen och 5,0 % i R-CHOP-gruppen) samt blödningshändelser grad 3 eller högre (BR-CAP: 4 patienter [1,7 %]; R-CHOP: 3 patienter [1,2 %]). I BR-CAP-gruppen fick 22,5 % av patienterna trombocyttransfusioner jämfört med 2,9 % av patienterna i R-CHOP-gruppen.

Gastrointestinal och intracerebral blödning har rapporterats i samband med behandling med bortezomib. Trombocyttallet bör därför kontrolleras före varje dos av bortezomib. Behandlingen med bortezomib bör avbrytas när trombocyttallet är $< 25 \times 10^9/l$ eller vid kombination med melfalan och prednison, när trombocyttallet är $\leq 30 \times 10^9/l$ (se avsnitt 4.2). Den förväntade behandlingsfördelen bör noga vägas mot riskerna, särskilt hos patienter med måttlig till allvarlig trombocytopeni och riskfaktorer för blödning.

Fullständig blodstatus (CBC) med differential och inklusive trombocytter bör tas frekvent under behandling med bortezomib. Trombocyttransfusion bör övervägas när det är kliniskt lämpligt (se avsnitt 4.2).

Hos patienter med MCL observerades övergående neutropeni som var reversibel mellan cyklerna, utan tecken på kumulativ neutropeni. Neutrofiler var lägst dag 11 i varje behandlingscykel med bortezomib och hade vanligtvis återgått till baseline vid nästa cykel. I studie LYM-3002 gavs kolonistimulerande faktorer till 78 % av patienterna i BR-CAP-gruppen och 61 % av patienterna i R-CHOP-gruppen.

Eftersom patienter med neutropeni löper ökad risk för infektioner bör de övervakas för tecken och symtom på infektion och behandlas omedelbart. Granulocytolonistimulerande faktorer kan administreras för hematologisk toxicitet enligt lokal standardiserad praxis. Profylaktisk användning av granulocytolonistimulerande faktorer bör övervägas i händelse av upprepade fördröjningar av cykeladministrering (se avsnitt 4.2).

Herpes zoster virusreakivering

Antiviral profylax rekommenderas hos patienter som behandlas med bortezomib.

I fas III-studien på patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom, var den totala incidensen av herpes zoster reaktivering vanligare hos patienter som behandlats med bortezomib + melfalan + prednison jämfört med melfalan + prednison (14 % jämfört med 4 %).

Hos patienter med MCL (studie LYM-3002) var incidensen av herpes zoster-infektion 6,7 % i BR-CAP-gruppen och 1,2 % i R-CHOP-gruppen (se avsnitt 4.8).

Hepatit B-virus (HBV) – reaktivering och infektion

När rituximab används i kombination med bortezomib måste HBV-screening alltid utföras på patienter som löper risk för infektion med HBV innan behandling påbörjas. Bärare av hepatit B och patienter med hepatit B i anamnesen måste övervakas noggrant för kliniska och laboriebaserade tecken på aktiv HBV-infektion under och efter kombinationsbehandling med rituximab och bortezomib. Antiviral profylax bör övervägas. Se produktresumén för rituximab för ytterligare information.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Mycket sällsynta fall med okänd kausalitet av John Cunningham (JC) virusinfektion med PML och dödsfall till följd, har rapporterats hos patienter som behandlats med bortezomib. Patienter med diagnosen PML hade tidigare fått eller fick samtidig immunosuppressiv behandling. De flesta fall av PML diagnostiserades inom 12 månader efter första dosen av bortezomib. Patienter bör övervakas regelbundet med avseende på nya eller förvärrade neurologiska symtom eller tecken som kan indikera PML som en del av differentialdiagnosen av CNS problem. Vid misstanke om PML-diagnos, bör patienten remitteras till specialist i PML och relevanta diagnostiska åtgärder för PML ska initieras. Bortezomib ska sättas ut om PML diagnostiseras.

Perifer neuropati

Behandling med bortezomib är mycket ofta förknippad med perifer neuropati, mestadels sensorisk. Fall av allvarlig motorisk neuropati med eller utan perifer sensorisk neuropati har dock rapporterats. Incidensen av perifer neuropati ökar tidigt under behandlingen och ett maximum har setts under cykel 5.

Det rekommenderas att patienter noga övervakas för symtom på neuropati såsom brännande känsla, hyperestesi, hypoestesi, parestesi, obehagskänsla, neuropatisk smärta eller svaghet.

I fas III-studien som jämförde intravenös och subkutan administrering av bortezomib var incidensen av grad ≥ 2 perifera neuropatiepisoder 24 % i gruppen med subkutan injektion och 41 % i gruppen med intravenös injektion ($p=0,0124$). Grad ≥ 3 perifer neuropati inträffade hos 6 % av patienterna i den subkutana behandlingsgruppen, jämfört med 16 % i den intravenösa behandlingsgruppen ($p=0,0264$). Incidensen av alla grader av perifer neuropati med bortezomib som administrerats intravenöst var lägre i de historiska studierna där bortezomib administrerats intravenöst än i studien MMY-3021.

Patienter som drabbas av ny eller förvärrad perifer neuropati ska genomgå neurologisk utvärdering och kan behöva förändring av dos, dosschema eller administreringsväg till subkutan injektion (se avsnitt 4.2).

Neuropati har hanterats med understödjande och annan behandling.

Tidig och regelbunden övervakning av symtom på behandlingsrelaterad neuropati med neurologisk utvärdering skall övervägas hos patienter som får bortezomib i kombination med läkemedel som är kända för att vara associerade med neuropati (t ex talidomid) och lämplig dosreduktion eller avbruten behandling bör övervägas.

Utöver perifer neuropati kan det föreligga bidrag av autonom neuropati till biverkningar såsom blodtrycksfall vid ändrad kroppsställning och allvarlig förstoppning med tarmvred. Informationen om autonom neuropati och dess bidrag till dessa oönskade effekter är begränsad.

Krampanfall

Krampanfall har rapporterats i mindre vanlig utsträckning hos patienter utan tidigare krampanfall eller epilepsi i sjukdomshistorien. Särskild försiktighet erfordras när patienter med någon riskfaktor för krampanfall behandlas.

Hypotension

Behandling med bortezomib är ofta förknippad med ortostatisk/postural hypotension. Flertalet biverkningar är milda eller måttligt svåra till sin natur och observeras under hela behandlingsförloppet. De patienter som utvecklade ortostatisk hypotension under behandlingen med bortezomib (intravenös injektion) uppvisade inga tecken på ortostatisk hypotension före behandlingen med bortezomib. Flertalet patienter behövde behandlas för sin ortostatiska hypotension. Ett fåtal patienter med ortostatisk hypotension drabbades av episoder av synkope. Ortostatisk/postural hypotension var inte akut relaterad till bolusinfusion av bortezomib. Verkningsmekanismen hos denna biverkan är inte känd även om en komponent kan bero på autonom neuropati. Autonom neuropati kan vara relaterad till bortezomib, eller bortezomib kan förvärra ett bakomliggande tillstånd såsom diabetesneuropati eller amyloidotisk neuropati. Försiktighet tillråds vid behandling av patienter med synkope i sjukdomshistorien som behandlas med läkemedel med hypotension som känd biverkan, eller som är dehydrerade på grund av upprepade diarréer eller upprepade kräkningar. Behandling av ortostatisk hypotension kan innefatta inställning av blodtrycksläkemedel, rehydrering eller administrering av mineralkortikosteroider och/eller sympatomimetika. Patienterna bör instrueras att söka läkare om de får symtom såsom yrsel eller svimningsanfall.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

PRES har rapporterats hos patienter som fått bortezomib. PRES är ett sällsynt, ofta reversibelt snabbt utvecklande neurologiskt tillstånd, som kan förekomma med kramper, hypertoni, huvudvärk, letargi, förvirring, blindhet och andra visuella och neurologiska störningar. Hjärnscanning lämpligen med magnetisk resonanstomografi (MRT) används för att säkerställa diagnos. Hos patienter som utvecklar PRES, ska behandling med bortezomib avbrytas.

Hjärtsvikt

Akut utveckling eller försämring av hjärtsvikt, och/eller debut av nedsatt ejektionsfraktion vänster kammare har rapporterats under behandling med bortezomib. Vätskeansamling kan vara en

predisponerande faktor för symtom på hjärtsvikt. Patienter med riskfaktorer för eller existerande hjärtsjukdom ska följas noggrant.

Elektrokardiografi

Enstaka fall av QT-förlängning har rapporterats i kliniska prövningar, kausalitet har inte fastställts.

Lungpåverkan

Sällsynta fall av akut infiltrativ lungsjukdom av okänd etiologi såsom pneumonit, interstitiell pneumoni, lunginfiltration och akut svår andningsinsufficiens (ARDS) har rapporterats hos patienter som behandlats med bortezomib (se avsnitt 4.8). Några av dessa händelser har haft dödlig utgång. Det rekommenderas att en lungröntgen görs före behandlingen för att ha som ett utgångsläge vid eventuella lungförändringar efter behandlingen.

I händelse av nya eller förvärrade lungsymtom (t.ex. hosta, dyspné) ska en diagnostisk utvärdering utföras omgående och patienten ska behandlas på lämpligt sätt. Hänsyn ska tas till risk/nytta-förhållandet innan behandlingen med bortezomib fortsätter.

I en klinisk prövning tillfördes cytarabin i högdos (2 g/m² per dag) genom kontinuerlig infusion under 24 timmar med daunorubicin och bortezomib som behandling för recidiverande akut myeloid leukemi. Två patienter (av två) avled av ARDS tidigt under behandlingsprogrammet och studien avbröts. Därför rekommenderas inte denna särskilda regim med samtidig administrering av cytarabin i högdos (2 g/m² per dag) genom kontinuerlig infusion under 24 timmar.

Nedsatt njurfunktion

Njurkomplikationer är vanliga hos patienter med multipelt myelom. Patienter med nedsatt njurfunktion ska övervakas noga (se avsnitten 4.2 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Bortezomid metaboliseras av leverenzymerna. Exponeringen av bortezomid är ökad hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion. Dessa patienter ska behandlas med bortezomid i reducerade doser och ska övervakas noggrant med avseende på toxicitet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Leverpåverkan

Sällsynta fall av leversvikt har rapporterats hos patienter som får bortezomid och samtidig medicinerad med andra läkemedel och med underliggande allvarliga medicinska tillstånd. Annan rapporterad leverpåverkan inkluderar förhöjda leverenzymerna, hyperbilirubinemi och hepatit. Dessa förändringar kan vara reversibla när behandlingen med bortezomid avslutas (se avsnitt 4.8).

Tumörcellsnekros med lytiskt syndrom

Eftersom bortezomid är ett cytotoxiskt läkemedel som snabbt kan döda maligna plasmaceller och MCL-celler kan komplikationer förknippade med tumörcellsnekros med lytiskt syndrom uppträda. De patienter som har en stor tumörbörda före behandlingen löper hög risk att drabbas av detta. Dessa patienter bör övervakas noga, och adekvata försiktighetsåtgärder bör vidtas.

Samtidigt givna läkemedel

Patienter som får bortezomid tillsammans med potenta CYP3A4-inhibitorer ska övervakas noga. Försiktighet ska iaktas när bortezomid kombineras med CYP3A4- eller CYP2C19-substrat (se avsnitt 4.5).

Normal leverfunktion bör bekräftas och försiktighet bör iaktas hos patienter som behandlas med orala diabetesmedel (se avsnitt 4.5).

Reaktioner som kan vara immunkomplex-medierade

Reaktioner som kan vara immunkomplex-medierade, såsom serumsjuka, polyartrit med hudutslag och proliferativ glomerulonefrit har rapporterats som mindre vanliga. Behandling med bortezomid ska avbrytas om allvarliga reaktioner inträffar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro-studier antyder att bortezomib är en svag hämmare av cytokrom P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 och 3A4. Baserat på det begränsade bidraget (7 %) av CYP2D6 till metabolismen av bortezomib förväntas inte genetiskt betingad låg CYP2D6 aktivitet påverka den totala dispositionen av bortezomib.

I en interaktionsstudie mellan läkemedel studerades effekten av ketokonazol, en potent CYP3A4-hämmare, på farmakokinetiken för bortezomib (intravenös injektion). Baserat på data från 12 patienter sågs en ökning av AUC för bortezomib med i genomsnitt 35 % (CI_{90%} [1,032 till 1,772]). Därför ska patienter följas noggrant då de ges bortezomib i kombination med potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol, ritonavir).

I en interaktionsstudie mellan läkemedel studerades effekten av omeprazol, en potent CYP2C19-hämmare, på farmakokinetiken för bortezomib (intravenös injektion). Ingen signifikant effekt på bortezomibs farmakokinetik påvisades baserat på data från 17 patienter.

I en interaktionsstudie mellan läkemedel studerades effekten av rifampicin, en potent CYP3A4-inducerare, på farmakokinetiken för bortezomib (intravenös injektion). Baserat på data från 6 patienter sågs en minskning av AUC för bortezomib med i genomsnitt 45 %. Samtidig användning av bortezomib och starka CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital och johannesört) rekommenderas därför inte eftersom effekten kan försämrats.

I samma interaktionsstudie mellan läkemedel studerades effekten av dexametason, en svagare CYP3A4-inducerare, på farmakokinetiken för bortezomib (intravenös injektion). Ingen signifikant effekt på bortezomibs farmakokinetik påvisades baserat på data från 7 patienter.

En interaktionsstudie mellan läkemedel, som utvärderade effekten av melfalan-prednison på farmakokinetiken för bortezomib (intravenös injektion), visade en genomsnittlig ökning av AUC för bortezomib med 17 % baserat på data från 21 patienter. Detta anses inte kliniskt relevant.

I kliniska prövningar rapporterades hypoglykemi och hyperglykemi i mindre vanlig och vanlig utsträckning hos patienter med diabetes vilka behandlades med orala diabetesläkemedel. Patienter som behandlas med orala diabetesläkemedel och med bortezomib kan behöva täta kontroller av sina blodglukosnivåer och dosen av diabetesläkemedlet kan behöva anpassas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Födelsekontroll hos män och kvinnor

Män och kvinnor i fertil ålder måste använda effektiva preventivmetoder under behandling och i tre månader efter behandling.

Graviditet

Inga kliniska data finns tillgängliga för bortezomib vad gäller exponering under graviditet. Den teratogena potentialen för bortezomib har inte utretts fullständigt.

I prekliniska studier hade bortezomib ingen effekt på fosterutvecklingen hos råtta och kanin vid den högsta dos som tolererades av modern. Djurstudier för att bestämma effekten av bortezomib på nedkomsten eller den post-natala utvecklingen har inte utförts (se avsnitt 5.3). Bortezomib ska användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med bortezomib.

Om bortezomib används under graviditet eller om patienten blir gravid under behandlingen med läkemedlet ska patienten informeras om den potentiella risken för fostret.

Talidomid är känd som en humant teratogen aktiv substans som orsakar svåra livshotande fosterskador. Talidomid är kontraindicerat vid graviditet och till kvinnor i fertil ålder så tillvida inte alla kriterier i det graviditetsförebyggande programmet för talidomid är uppfyllda. Patienter som får

bortezomib i kombination med talidomid ska ta del av det graviditetsförebyggande programmet för talidomid. Se produktresumén för talidomid för ytterligare information.

Amning

Det är inte känt om bortezomib utsöndras i human modersmjölk. På grund av risken för allvarliga biverkningar hos ammade barn ska amning avbrytas under behandling med bortezomib.

Fertilitet

Fertilitetsstudier med bortezomib har inte utförts (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Bortezomib kan ha måttlig inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Bortezomib kan vara förknippat med trötthet (mycket vanligt), yrsel (vanligt), synkope (mindre vanligt) och ortostatisk/postural hypotension eller dimsyn (vanligt). Därför måste patienter vara försiktiga vid bilkörning eller vid användning av maskiner och ska rådas att inte köra bil eller använda maskiner om de upplever dessa symtom (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Allvarliga biverkningar rapporterade som mindre vanliga under behandling med bortezomib inkluderar hjärtsvikt, tumörylssyndrom, pulmonell hypertoni, posteriort reversibelt encefalopatisyndrom, akut diffus infiltrativ lungsjukdom och som sällsynt rapporterades autonom neuropati. De vanligaste rapporterade biverkningarna under behandling med bortezomib är illamående, diarré, förstoppning, kräkningar, utmattning, pyrexia, trombocytopeni, anemi, neutropeni, perifer neuropati (inklusive sensorisk), huvudvärk, parestesi, minskad aptit, dyspné, utslag, herpes zoster och myalgi.

Biverkningstabell

Multipelt myelom

Biverkningarna i tabell 7 ansågs av prövarna ha åtminstone ett möjligt eller troligt orsakssamband med bortezomib. Dessa biverkningar baseras på en integrerad dataserie med 5 476 patienter varav 3 996 behandlades med bortezomib 1,3 mg/m² och är inkluderade i tabell 7.

Totalt administrerades bortezomib för behandling av multipelt myelom hos 3 974 patienter.

Biverkningarna presenteras nedan, uppdelat på klass av organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Tabell 7 har skapats genom att använda version 14.1 av MedDRA. Biverkningar som observerats efter marknadsintroduktion, men inte i kliniska prövningar, ingår också.

Tabell 7: *Biverkningar hos patienter med multipelt myelom behandlade med bortezomib i kliniska prövningar och alla biverkningar efter marknadsintroduktion oavsett indikation#.*

Klass av organsyste	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Vanliga	Herpes zoster (inklusive disseminerad och oftalmisk), Lunginflammation*, Herpes simplex*, Svampinfektion*

Klass av organsyste	Frekvens	Biverkningar
	Mindre vanliga	Infektion*, Bakteriella infektioner*, Virala infektioner*, Sepsis (inkl. septisk chock)*, Bronkopneumoni, Herpesvirusinfektion*, Herpesviral meningoencefalit [#] , Bakteriemi (inklusive stafylokocker), Hordeolum, Influensa, Cellulit, Lokal infektion vid intravenös infart, Hudinfektion*, Öroninfektion*, Stafylokockinfektion, Tandinfektion*
	Sällsynta	Meningit (inklusive bakteriell), Epstein-Barr-virusinfektion, Genital herpes, Tonsillit, Mastoidit, Postviralt trötthetssyndrom
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Sällsynta	Maligna neoplasmer, Plasmacytisk leukemi, Njurcellskarcinom, Knölar, Mycosis fungoides, Benigna neoplasmer*
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Trombocytopeni*, Neutropeni*, Anemi*
	Vanliga	Leukopeni*, Lymfopeni*
	Mindre vanliga	Pancytopeni*, Febril neutropeni, Koagulopati*, Leukocytos*, Lymfadenopati*, Hemolytisk anemi [#]
	Sällsynta	Disseminerad intravasal koagulation, Trombocytos*, Hyperviskositetssyndrom, Trombocytsjukdom UNS, Trombocytopen purpura, Blodsjukdom UNS, Blödningsbenägenhet, Lymfocyt infiltration
Immunsystemet	Mindre vanliga	Angioödem [#] , Överkänslighet*
	Sällsynta	Anafylaktisk chock, Amyloidos, Typ III immunkomplexmedierad reaktion
Endokrina systemet	Mindre vanliga	Cushings syndrom*, Hypertyreoidism*, Inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon
	Sällsynta	Hypotyreoidism
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Nedsatt aptit
	Vanliga	Dehydrering, Hypokalemi*, Hyponatremi*, Onormalt blodglukos* Hypokalcemi*, Enzymabnormalitet*
	Mindre vanliga	Tumörlyssyndrom, Failure to thrive*, Hypomagnesemi*, Hypofosfatemi*, Hyperkalemi*, Hyperkalcemi, Hypernatremi*, Onormalt urinsyra*, Diabetes mellitus*, Vätskeretention
	Sällsynta	Hypermagnesemi*, Acidosis, Elektrolytobalans*, Övervätskning, Hypokloremi*, Hyperkloremi*, Hypovolemi, Hyperfosfatemi*, Metabola störningar, B-vitaminkomplexbrist, B12-vitaminbrist, Gikt, Ökad aptit, Alkoholintolerens
Psyksiska störningar	Vanliga	Humörpåverkan och störningar*, Oro*, Sömnpåverkan och störningar*
	Mindre vanliga	Psykisk störning*, Hallucinationer*, Psykotisk störning*, Förvirring*, Rastlöshet
	Sällsynta	Själv mordstankar*, Anpassningsstörning, Delirium, Minskad libido
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Neuropatier*, Perifer sensorisk neuropati, Dysestesi*, Neuralgi
	Vanliga	Motorisk neuropati*, Medvetlöshet (inkl. synkope), Yrsel*, Dysgeusi*, Letargi, Huvudvärk*

Klass av organsyste	Frekvens	Biverkningar
	Mindre vanliga	Tremor, Perifer sensomotorisk neuropati, Dyskinesi*, Cerebellära koordinations- och balansstörningar*, Minnesförlust (exkl. demens)*, Encefalopati*, Posterior reversibelt encefalopatisyndrom [#] , Neurotoxicitet, Krampsjukdomar*, Postherpetisk neuralgi, Talstörning*, Rastlösa ben-syndrom, Migrän, Ischias, Störd uppmärksamhet, Onormala reflexer*, Parosmi
	Sällsynta	Cerebral blödning*, Intrakraniell blödning (inkl. subaraknoidal)*, Hjärnödem, Transitorisk ischemisk attack, Koma, Obalans i autonoma nervsystemet, Autonom neuropati, Kramper, Kraniell pares*, Paralys*, Pares*, Presynkope, Hjärnstamssyndrom, Cerebrovaskulära störningar, Nervrotskada, Psykomotorisk hyperaktivitet, Ryggmärgskompression, Kognitiv störning UNS, Motorisk dysfunktion, Sjukdom i nervsystemet UNS, Radikulit, Dregling, Hypotoni, Guillain-Barrés syndrom [#] , Demyeliniserande polyneuropati [#]
Ögon	Vanliga	Ögonsvullnad*, Onormal syn*, Konjunktivit*
	Mindre vanliga	Ögonblödning*, Ögonlocksinfektion*, Ögoninflammation*, Diplopi, Torra ögon*, Ögonirritation*, Ögonsmärta, Ökad tårsekretion, Flytningar från ögat, chalazion [#] , blefarit [#]
	Sällsynta	Hornhinneskada*, Exoftalmus, Retinit, Skotom, Ögonsjukdom (inkl. ögonlock) UNS, Förvärvad dakryoadenit, Fotofobi, Fotopsi, Optisk neuropati [#] , Olika grader av synförsämring (upp till blindhet)*
Öron och balansorgan	Vanliga	Vertigo*
	Mindre vanliga	Dysakusi (inkl. tinnitus)*, Nedsatt hörsel (upp till och inkl. dövhet), Öronobehag*
	Sällsynta	Öronblödning, Vestibulär neuronit, Öronsjukdom UNS
Hjärtat	Mindre vanliga	Hjärttamponad [#] , Hjärt-lungstillestånd*, Hjärtflimmer (inkl. förmak), Hjärtsvikt (inkl. vänster och höger kammare)*, Arytmi*, Takykardi*, Palpitationer, Angina pectoris, Perikardit (inkl. perikardiell effusion)*, Kardiomyopati*, Ventrikulär dysfunktion*, Bradykardi
	Sällsynta	Förmaksfladder, Hjärtinfarkt*, AV-block*, Kardiovaskulär sjukdom (inkl. kardiogen chock), Torsade de pointes, Instabil angina, Hjärtklaffssjukdom*, Kranskärllssjukdom, Sinusarrest
Blodkärl	Vanliga	Hypotoni*, Ortostatisk hypotoni, Hypertoni*
	Mindre vanliga	Cerebrovaskulär händelse [#] , Djup ventrombos*, Blödning*, Tromboflebit (inkl. ytlig), Cirkulatorisk kollaps (inkl. hypovolemisk chock), Flebit, Rodnad*, Hematom (inkl. perirenant)*, Dålig perifer cirkulation*, Vaskulit, Hyperemi (inkl. okulär)*
	Sällsynta	Perifer emboli, Lymfödem, Blekhet, Erytromelalgi, Vasodilatation, Missfärgning av vener, Venös insufficiens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné*, Epistaxis, Övre/nedre luftvägsinfektion*, Hosta*
	Mindre vanliga	Lungemboli, Pleurautgjutning, Lungödem (inkl. akut), Lungalveolblödning [#] , Bronkospasm, KOL*, Hypoxemi*, Trånghets känsla i luftvägarna*, Hypoxi, Pleurit*, Hicka, Rinorré, Dysfoni, Väsande andning
	Sällsynta	Andningssvikt, Akut andnödssyndrom, Apné, Pneumotorax, Atelektas, Pulmonell hypertoni, Hemoptys, Hyperventilering, Ortopné, Pneumonit, Respiratorisk alkalos, Takypné, Lungfibros, Bronkialsjukdom*, Hypokapni*, Interstitiell lungsjukdom, Lunginfiltration, Trånghets känsla i halsen, Torr hals, Ökad övre luftvägssekretion, Halsirritation, Baksnuva

Klass av organsyste	Frekvens	Biverkningar
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående och kräkning*, Diarré*, Förstoppning
	Vanliga	Gastrointestinal blödning (inkl. mukosal)*, Dyspepsi, Stomatit*, Utspänd buk, Smärta i mun och svalg*, Buksmärta (inkl. gastrointestinal smärta och smärta i mjälten)*, Munstörningar*, Flatulens
	Mindre vanliga	Pankreatit (inkl. kronisk)*, Hematemes, Läppsvullnad*, Gastrointestinal obstruktion (inkl. tunntarmsobstruktion, ileus)*, Munsår*, Obehagskänsla i buken*, Enterit*, Gastrit*, Blödning i tandköttet, Gastroesofageal refluxsjukdom*, Kolit (inkl. Clostridium difficile)*, Ischemisk kolit [#] , Gastrointestinal inflammation*, Dysfagi, Colon irritabile, Gastrointestinal sjukdom UNS, Beläggningar på tungan, Gastrointestinal motilitetsstörning*, Spottkörtelsjukdom*
	Sällsynta	Akut pankreatit, Peritonit*, Tungödem*, Ascites, Esofagit, Keilit, Fekal inkontinens, Analsfinkterförlappning, Fekalom, Gastrointestinal sårbildning och perforering*, Tandköttshypertrofi, Megakolon, Rektalt utflöde, Orofaryngeal blåsbildning*, Läppsmärta, Parodontit, Analfissur, Ändrade avföringsvanor, Proktalgi, Onormal avföring
Lever och gallvägar	Vanliga	Abnormala leverenzymmer*
	Mindre vanliga	Hepatotoxicitet (inkl. leversjukdom), Hepatit*, Kolestas
	Sällsynta	Leversvikt, Hepatomegali, Budd-Chiaris syndrom, Cytomegalovirushepatit, Hepatisk blödning, Kolelitiatis
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag*, Pruritus*, Erytem, Torr hud
	Mindre vanliga	Erythema multiforme, Urtikaria, Akut febril neutrofil dermatos, Toxiskt hudutslag, Toxisk epidermal nekrolys [#] , Stevens-Johnson-syndrom [#] , Dermatit*, Hårsjukdom*, Petekier, Ekkymos, Hudskada, Purpura, Hudknölar*, Psoriasis, Hyperhidros, Nattsvettningar, Trycksår [#] , Akne*, Blåsor*, Missfärgning av huden*
	Sällsynta	Hudreaktion, Jessners lymphocytära infiltrat, Palmoplantart erytrodysestesisyndrom, Subkutana blödningar, Livedo reticularis, Hudinduration, Papula, Ljuskänslighetsreaktion, Seborré, Kallsvettning, Hudsjukdomar UNS, Erytros, Hudsår, Nagelproblem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskuloskeletal smärta*
	Vanliga	Muskelpasmer*, Värk i extremiteter, Muskelsvagheter
	Mindre vanliga	Muskelryckningar, Ledsvullnad, Artrit*, Stelhet i leder, Myopati*, Tyngdkänsla
	Sällsynta	Rabdomyolys, Käkledssyndrom, Fistel, Ledutgjutning, Käksmärta, Bensjukdom, Muskuloskeletala- och bindvävsinfektioner och inflammationer*, Synovialcysta
Njurar och urinvägar	Vanliga	Njurfunktionsnedsättning*
	Mindre vanliga	Akut njursvikt, Kronisk njursvikt*, Urinvägsinfektion*, Urinvägsbevärr- och symtom*, Hematuri*, Urinretention, Miktionsstörningar*, Proteinuri, Azotemi, Oliguri*, Pollakisuri
	Sällsynta	Irritation i urinblåsan
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Vaginal blödning, Genital smärta*, Erektill dysfunktion,
	Sällsynta	Testikelsjukdomar*, Prostatit, Bröstsjukdomar hos kvinnor, Epididymal ömhet, Epididymit, Bäckensmärta, Sår i vulva

Klass av organsyste	Frekvens	Biverkningar
Medfödda och/eller genetiska störningar	Sällsynta	Aplasi, Gastrointestinala missbildningar, Iktyos
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Pyrexia*, Trötthet, Asteni
	Vanliga	Ödem (inkl. perifert), Frossbrytningar, Smärta*, Sjukdomskänsla*
	Mindre vanliga	Nedsatt allmäntillstånd*, Ansiktsödem*, Reaktion vid injektionsstället*, Slemhinnesjukdom*, Bröstmärta, Gånggrubbning, Köldkänsla, Extravasering*, Kateterrelaterad komplikation*, Törst, Obehagskänsla i bröstet, Känsla av kroppstemperaturförändring*, Smärta vid injektionsstället*
	Sällsynta	Dödsfall (inkl. plötsligt), Multiorgansvikt, Blödning vid injektionsstället*, Hernia (inkl. hiatus)*, Försämrade läkningar*, Inflammation, Flebit vid injektionsstället*, Ömhet, Sår, Irritabilitet, Icke-kardiell bröstsmärta, Smärta vid kateter, Känsla av främmande kropp
Undersökningar	Vanliga	Viktminskning
	Mindre vanliga	Hyperbilirubinemi*, Proteinanalys onormalt*, Viktökning, Blodprov onormalt*, Ökat C-reaktivt protein
	Sällsynta	Onormala blodgaser*, Onormalt elektrokardiogram (inkl. QT-förlängning)*, Onormal internationell normaliserad kvot (INR)*, Minskat pH i magsäcken, Ökad aggregering av blodplättar, Ökat troponin I, Virusidentifiering och serologi*, Urinanalys onormalt*
Skador och förgiftningar och	Mindre vanliga	Fall, Blåmärke
behandlingskomplikationer	Sällsynta	Transfusionsreaktion, Frakturer*, Frossa*, Ansiktsskada, Ledskada*, Brännskador, Sårskada, Procedurmässiga smärtor, Strålnings-skador*
Kirurgiska och medicinska åtgärder	Sällsynta	Makrofagaktivering

UNS = utan närmare specifikation

* Indikerar termer där mer än en MedDRA-term är inkluderad

Biverkning efter marknadsintroduktion oavsett indikation.

Mantelcellslymfom (MCL)

Säkerhetsprofilen hos bortezomib hos 240 patienter med MCL behandlade med bortezomib i dosen 1,3 mg/m² i kombination med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison (BR-CAP) och den hos 242 patienter behandlade med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin och prednison [R-CHOP] var relativt likvärdig med den som observerats hos patienter med multipelt myelom med undantag för de huvudsakliga skillnader som beskrivs nedan. Ytterligare biverkningar som förknippades med kombinationsbehandling (BR-CAP) var hepatit B-infektion (< 1 %) och myokardis kemi (1,3 %). De jämförbara incidenserna av dessa händelser i båda behandlingsgrupperna tyder på att dessa biverkningar inte beror på bortezomib ensamt. Anmärkningsvärda skillnader i populationen med MCL jämfört med patienter i studierna av multipelt myelom var $\geq 5\%$ högre incidens av hematologiska biverkningar (neutropeni, trombocytopeni, leukopeni, anemi, lymfopeni), perifer sensorisk neuropati, hypertoni, pyrexia, pneumoni, stomatit och hårsjukdom.

Biverkningar som identifierats med $\geq 1\%$ incidens, jämförbar eller högre incidens i BR-CAP-gruppen och med minst ett möjligt eller troligt orsakssamband med komponenterna i BR-CAP-gruppen anges i tabell 8 nedan. Även biverkningar som identifierats i BR-CAP-gruppen

och som prövarna ansåg ha minst ett möjligt eller troligt orsakssamband med bortezomib baserat på historiska data i studierna av multipelt myelom är inkluderade.

Biverkningarna presenteras nedan, uppdelat på klass av organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Tabell 8 har skapats genom att använda MedDRA version 16.

Tabell 8: Biverkningar hos patienter med mantelcellslymfom behandlade med BR-CAP i en klinisk prövning

Klass av organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Lunginflammation*
	Vanliga	Sepsis (inkl. septisk chock)*, Herpes zoster (inkl. disseminerad och oftalmisk), Herpesvirusinfektion*, Bakteriella infektioner*, Övre/nedre luftvägsinfektion*, Svampinfektion*, Herpes simplex*
	Mindre Vanliga	Hepatit B, Infektion*, Bronkopneumoni
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Trombocytopeni*, Febril neutropeni, Neutropeni*, Leukopeni*, Anaemi*, Lymfopeni*
	Mindre vanliga	Pancytopeni*
Immunsystemet	Vanliga	Överkänslighet*
	Mindre vanliga	Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Nedsatt aptit
	Vanliga	Hypokalemi*, Onormalt blodglukos*, Hyponatremi*, Diabetes mellitus*, Vätskeretention
	Mindre vanliga	Tumörlyssyndrom
Psykiska störningar	Vanliga	Sömnpåverkan och störningar*
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Perifer sensorisk neuropati, Dysestesi*, Neuralgi*
	Vanliga	Neuropatier*, Motorisk neuropati*, Medvetslöshet (inkl. synkope), Encefalopati*, Perifer sensorimotorisk neuropati, Yrsel*, Dysgeusi*, Autonom neuropati
	Mindre vanliga	Obalans i autonoma nervsystemet
Ögon	Vanliga	Onormal syn*
Öron och balansorgan	Vanliga	Dysakusi (inkl. tinnitus)*
	Mindre vanliga	Vertigo*, Nedsatt hörsel (upp till och inkl. dövhet)
Hjärtat	Vanliga	Hjärtflimmer (inkl. atriellt), Arytmi*, Hjärtsvikt (inkl. vänster och höger kammare)*, Myokardischemi, Ventrikulär dysfunktion*
	Mindre vanliga	Kardiovaskulär sjukdom (inkl. kardiogen chock)
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni*, Hypotoni*, Ortostatisk hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné*, Hosta*, Hicka
	Mindre vanliga	Akut andnödssyndrom, Lungemboli, Pneumonit, Pulmonell hypertoni, Lungödem (inkl. akut)

Klass av organsystem	Frekvens	Biverkning
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående och kräkningssymtom*, Diarré*, Stomatit*, Förstoppning
	Vanliga	Gastrointestinal blödning (inkl. mukosal)*, Utspänd buk, Dyspepsi, Orofaryngeal smärta*, Gastrit*, Munsår*, Obehagskänsla i buken, Dysfagi, Gastrointestinal inflammation*, Buksmärta (inkl. gastrointestinal smärta och smärta i mjälten)*, Munbesvär*
	Mindre vanliga	Kolit (inkl. Clostridium difficile)*
Lever och gallvägar	Vanliga	Hepatotoxicitet (inkl. leversjukdom)
	Mindre vanliga	Leversvikt
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hårsjukdom*
	Vanliga	Pruritus*, Dermatit*, Utslag*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelspasmer*, Muskuloskeletal smärta*, Värk i extremiteter
Njurar och urinvägar	Vanliga	Urinvägsinfektion*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Pyrexia*, Trötthet, Asteni
	Vanliga	Ödem (inkl. perifert), Frossa, Reaktion vid injektionsstället*, Sjukdomskänsla*
Undersökningar	Vanliga	Hyperbilirubinemi*, Onormala proteinanalyser*, Viktminskning, Viktökning

* Indikerar termer där mer än en MedDRA-term är inkluderad.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Reaktivering av Herpes Zoster-virus

Multipelt myelom

Profylaktisk behandling med virushämmande medel administrerades till 26 % av patienterna i B+M+P-armen. Incidensen av Herpes Zoster hos patienterna i B+M+P-behandlingsgruppen var 17 % för patienter som inte erhöll virushämmande medel profylaktiskt jämfört med 3 % för patienter som erhöll virushämmande medel profylaktiskt.

Mantelcelllymfom

Antiviral profylax administrerades till 137 av 240 patienter (57 %) i BR-CAP-gruppen. Incidensen av herpes zoster bland patienter i BR-CAP-gruppen var 10,7 % hos patienter som inte fick antiviral profylax jämfört med 3,6 % hos patienter som fick antiviral profylax (se avsnitt 4.4).

Hepatit B (HBV) -virusreaktivering och -infektion

Mantelcelllymfom

HBV-infektion med dödlig utgång inträffade hos 0,8 % (n = 2) av patienterna i behandlingsgruppen som inte fick bortezomib (rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin och prednison; R-CHOP) och hos 0,4 % (n = 1) av patienterna som fick bortezomib i kombination med rituximab, cyklofosamid, doxorubicin och prednison (BR-CAP). Den totala incidensen av hepatit B-infektioner var jämförbar hos patienter behandlade med BR-CAP eller R-CHOP (0,8 % respektive 1,2 %).

Perifer neuropati vid kombinationsbehandling

Multipelt myelom

I kliniska studier där bortezomib gavs som induktionsbehandling i kombination med dexametason (studie IFM-2005-01) och dexametason-talidomid (studie MMY-3010), var incidensen av perifer neuropati vid kombinationsbehandlingarna enligt vad som anges i tabellen nedan:

Tabell 9: Incidens av perifer neuropati under induktionsterapi redovisat som toxicitet och avbruten behandling som följt av perifer neuropati.

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BDx (N=239)	TDx (N=126)	BTDx (N=130)
Incidens av PN (%)				
PN alla grader	3	15	12	45
PN ≥ grad 2	1	10	2	31
PN grad 3	< 1	5	0	5
Avbruten behandling som följt av PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx = vinkristin, doxorubicin, dexametason; BDx = bortezomib, dexametason; TDx = talidomid, dexametason; BTDx = bortezomib, talidomid, dexametason, PN = perifer neuropati
 Observera: Perifer neuropati inkluderade följande *preferred terms*: perifer neuropati, perifer motorisk neuropati, perifer sensorisk neuropati, och polyneuropati.

Mantelcellslymfom

I studie LYM-3002 där bortezomib administrerades med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison (R-CAP) presenteras incidensen av perifer neuropati för kombinationsbehandlingarna i tabellen nedan:

Tabell 10: Incidens av perifer neuropati i studie LYM-3002 vid toxicitet och behandlingsavbrott på grund av perifer neuropati

	BR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Incidens av PN (%)		
PN alla grader	30	29
PN ≥ grad 2	18	9
PN ≥ grad 3	8	4
Avbruten behandling som följt av PN (%)	2	< 1

BR-CAP=bortezomib, rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison; R-CHOP= rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin och prednison; PN=perifer neuropati
 Observera: Perifer neuropati inkluderade följande *preferred terms*: perifer sensorisk neuropati, perifer neuropati, perifer motorisk neuropati, perifer sensomotorisk neuropati.

Äldre patienter med MCL

42,9 % och 10,4 % av patienterna i BR-CAP-gruppen var i åldern 65-74 år respektive ≥ 75 år. Även om BR-CAP and R-CHOP tolererades mindre väl hos patienter ≥ 75 år var antalet allvarliga biverkningar i BR-CAP-grupperna 68 % jämfört med 42 % i R-CHOP-gruppen.

Anmärkningsvärda skillnader i säkerhetsprofilen för bortezomib som monoterapi med subkutan jämfört med intravenös administrering

Patienter som i fas III-studien fick bortezomib subkutan jämfört med intravenös administrering hade 13 % lägre total förekomst av behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3 eller högre i toxicitet, och en 5 % lägre förekomst av avbrytande av bortezomibbehandling. Den totala incidensen av diarré, gastrointestinal smärta och buksmärta, asteni, övre luftvägsinfektioner och perifera neuropatier var 12 %–15 % lägre i den subkutana gruppen än i den intravenösa gruppen. Incidensen av perifera neuropatier av grad 3 eller högre var dessutom 10 % lägre och andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av perifera neuropatier var 8 % lägre för den subkutana gruppen jämfört med den intravenösa gruppen.

Sex procent av patienterna fick en lokal biverkning vid subkutan administrering, huvudsakligen rodnad. Dessa biverkningar försvann med en median på 6 dagar, dosjustering krävdes hos två patienter. Två (1 %) av patienterna rapporterades ha allvarliga reaktioner; 1 fall av klåda och 1 fall av rodnad.

Incidensen av dödsfall under behandling var 5 % i den subkutana behandlingsgruppen och 7 % i den intravenösa behandlingsgruppen. Incidensen av dödsfall på grund av "Progressiv sjukdom" var 18 % i den subkutana gruppen och 9 % i den intravenösa gruppen.

Upprepad behandling hos patienter med recidiverande multipelt myelom

I en studie där bortezomib gavs som upprepade behandlingskur hos 130 patienter med recidiverande multipelt myelom, vilka tidigare hade minst ett partiellt svar på en bortezomib-innehållande regim, var de vanligaste biverkningarna av alla grader som inträffade hos minst 25 % av patienterna: trombocytopeni (55 %), neuropati (40 %), anemi (37 %), diarré (35 %) och förstoppning (28 %). Alla grader av perifer neuropati och perifer neuropati grad ≥ 3 observerades hos 40 % respektive 8,5 % av patienterna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning direkt till:

Webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser av patienter med mer än dubbel rekommenderad dos har associerats med akut symtomatisk hypotension och trombocytopeni med dödlig utgång. För prekliniska farmakologiska kardiovaskulära säkerhetsstudier, se avsnitt 5.3.

Det finns ingen känd specifik antidot vid överdosering med bortezomib. Vid eventuell överdosering måste patientens vitala funktioner övervakas och lämplig understödande behandling ges för att upprätthålla blodtryck (såsom vätska, blodtryckshöjande och/eller inotropa medel) och kroppstemperatur (se avsnitten 4.2 och 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, ATC-kod: L01XG01.

Verkningsmekanism

Bortezomib är en proteasom-hämmare. Den är specifikt avsedd att hämma den chymotrypsin-liknande aktiviteten hos 26S-proteasom i mammalieceller. 26S-proteasom är ett stort proteinkomplex som bryter ned ubiquitinerade proteiner. Metaboliseringsvägen ubiquitin-proteasom spelar en väsentlig roll i styrningen av omsättningen av specifika proteiner, varigenom homeostasen i cellen upprätthålls. Inhibering av 26S proteasom förhindrar denna riktade proteolys och påverkar ett flertal signalkaskader i cellen, vilket slutligen resulterar i att cancercellen dör.

Bortezomib är högst selektiv för proteasom. Vid en koncentration av 10 μM inhiberar inte bortezomib någon av många studerade receptorer och proteaser och är mer än 1 500 gånger mer selektiv för proteasom än för det närmast föredragna enzymet. Kinetiken hos proteasom-inhiberingen studerades *in vitro*, och bortezomib visades dissociera från proteasom med en $t_{1/2}$ av 20 minuter, vilket visar att proteasom-inhibition med bortezomib är reversibel.

Proteasom-hämning medierad av bortezomib påverkar cancerceller på flera sätt inklusive, men inte begränsat till, förändringar av reglerande proteiner, som kontrollerar cellcykelprogression och aktivering av nuclear factor kappa B (NF- κ B). Inhibering av proteasom leder till cellcykelarrest och apoptos. NF- κ B är en transkriptionsfaktor vars aktivering krävs för många aspekter av tumörbildning, inklusive celltillväxt och cellöverlevnad, angiogenes, interaktioner mellan celler och metastasbildning. Vid myelom påverkar bortezomib förmågan hos myelom-celler att interagera med mikroomgivningen i benmärgen.

Experiment har visat att bortezomib är cytotoxiskt i ett flertal typer av cancerceller och att cancerceller är känsligare för den pro-apoptotiska effekten av proteasom-inhibition än normala celler. Bortezomib förorsakar reduktion av tumörtillväxt *in vivo* i många prekliniska tumörmodeller inklusive multipelt myelom.

Data från *in vitro*, *ex vivo*, och djurmodeller tyder på att bortezomib ökar differentiering och aktivitet hos osteoblaster samt hämmar funktionen hos osteoklaster. Dessa effekter har setts hos patienter med multipelt myelom vilka har en långt framskriden osteolytisk sjukdom och som behandlats med bortezomib.

Klinisk effekt för tidigare obehandlat multipelt myelom

En prospektiv fas III, internationell, randomiserad (1:1), öppen klinisk prövning (MMY-3002 VISTA) med 682 patienter genomfördes för att fastställa huruvida bortezomib (1,3 mg/m^2 intravenös injektion) i kombination med melfalan (9 mg/m^2) and prednison (60 mg/m^2) resulterade i förbättring av tid till progression (TTP) jämfört med melfalan (9 mg/m^2) och prednison (60 mg/m^2) till patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom. Behandlingen administrerades i maximalt 9 cykler (cirka 54 veckor) och avbröts tidigt vid sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Medianåldern för patienterna i studien var 71 år, 50 % var män, 88 % var kaukasier och medianen för Karnofsky performance status score var 80. Patienterna hade IgG/IgA/light chain myelom i 63 %/ 25 %/ 8 % av fallen, hemoglobin på en median av 105 g/l och ett mediantrombocytantal på $221,5 \times 10^9/\text{l}$. Liknande andelar av patienterna hade kreatininclearance på $\leq 30 \text{ ml}/\text{min}$ (3 % i varje arm). Vid tidpunkten för en i förväg specificerad interimsanalys mättes tid till progression (primär endpoint) och patienter i M+P-armen erbjöds B+M+P-behandling. Uppföljning var i median 16,3 månader.

Den finala uppdateringen av överlevnad genomfördes med en genomsnittlig (median) uppföljning på 60,1 månader. En statistiskt signifikant överlevnadsfördel observerades i B+M+P-behandlingsgruppen (HR = 0,695; $p = 0,00043$) trots att påföljande behandlingar inkluderade bortezomib-baserade behandlingsregimer. Genomsnittlig (median) överlevnad för B+M+P-behandlingsgruppen var 56,4 månader jämfört med 43,1 för M+P-behandlingsgruppen. Effekresultaten presenteras i Tabell 11:

Tabell 11: Effektresultat efter den finala uppdateringen av överlevnad i VISTA-studien

Effekt endpoint	B+M+P n = 344	M+P n = 338
Tid till progression		
Händelser n (%)	101 (29)	152 (45)
Median ^a (95 % CI)	20,7 mån (17,6; 24,7)	15,0 mån (14,1; 17,9)
Hazard ratio ^b (95 % CI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-värde ^c	0,000002	
Progressionsfri överlevnad		
Händelser (%)	135 (39)	190 (56)
Median ^a (95 % CI)	18,3 mån (16,6; 21,7)	14,0 mån (11,1; 15,0)
Hazard ratio ^b (95 % CI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-värde ^c	0,00001	
Total överlevnad*		
Händelser (dödsfall) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Median ^a (95 % CI)	56,4 mån (52,8; 60,9)	43,1 mån (35,3; 48,3)
Hazard ratio ^b (95 % CI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p-värde ^c	0,00043	
Svarsfrekvens population^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-värde ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Reduktion i serum M-protein population^e n = 667	n = 336	n = 331
≥ 90 % n (%)	151 (45)	34 (10)
Tid till första svar CR + PR		
Median	1,4 mån	4,2 mån
Median^a svarsduration		
CR ^f	24,0 mån	12,8 mån
CR+PR ^f	19,9 mån	13,1 mån
Tid till nästa terapi		
Händelser n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Median ^a (95 % CI)	27,0 mån (24,7; 31,1)	19,2 mån (17,0; 21,0)
Hazard ratio ^b (95 % CI)	0,557 (0,462; 0,671)	
p-värde ^c	< 0,000001	

^a Kaplan-Meier-skattning

^b Hazard ratio skattning baseras på en Cox proportional-hazard modell justerad för stratifieringsfaktorer: β_2 -mikroglobulin, albumin, och region. En hazard ratio mindre än 1 indikerar en fördel för B+M+P

^c Nominellt p-värde baserat på stratifierat log-rank test justerat för stratifieringsfaktorer: β_2 -mikroglobulin, albumin, och region

^d p-värde för svarsfrekvens (CR+PR) från Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 -test justerat för stratifieringsfaktorer

^e Svartspopulation inkluderar patienter som hade mätbar sjukdom vid baseline

^f CR (Complete Response) = fullständigt svar, PR (Partial Response) = partiellt svar. EBMT kriteria

[§] Alla randomiserade patienter med sekretorisk sjukdom

* Överlevnadsuppdateringen är baserad på en genomsnittlig (median) durationsuppföljning på 60,1 månader

mån: månader

CI (Confidence Interval) = konfidensintervall

Patienter lämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation

Två randomiserade, öppna, multicenter, fas III-studier (IFM-2005-01, MMY-3010) utfördes för att fastställa säkerhet och effekt av bortezomib i dubbel- och trippelkombinationer med andra cytotatikaläkemedel, som induktionsbehandling före stamcellstransplantation hos patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom.

I studie IFM-2005-01 jämfördes bortezomib i kombination med dexametason [BDx, n = 240] med vinkristin-doxorubicin-dexametason [VDDx, n = 242]. Patienter i BDx-gruppen fick fyra 21 dagars cykler, var och en bestående av bortezomib (1,3 mg/m²) givet intravenöst två gånger per vecka på dag 1, 4, 8, och 11), och oralt dexametason (40 mg/dag på dag 1 till 4 och dag 9 till 12, under cykel 1 och 2, och på dag 1 till 4 under cykel 3 och 4).

Autogloga stamcellstransplantationer utfördes hos 198 (82 %) och 208 (87 %) av patienterna i de respektive VDDx- och BDx-grupperna; majoriteten av patienterna genomgick ett enda transplantationsingrepp. Patienternas demografi- och baseline-profiler var jämförbara mellan behandlingsgrupperna. Medianåldern för patienterna i studien var 57 år, 55 % var män och 48 % av patienterna hade högriskscytogenetik. Medianen på behandlingstiden var 13 veckor för VDDx-gruppen och 11 veckor för BDx-gruppen. Medianen på antalet behandlingscykler för båda grupperna var 4 cykler.

Primär endpoint för studien var behandlingssvarsfrekvensen efter induktionsbehandling CR+nCR. En statistiskt signifikant skillnad i CR+nCR observerades till förmån för gruppen som fick bortezomib i kombination med dexametason. Sekundära effektbaserade endpoints inkluderade behandlingssvar efter transplantation (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad.

Huvudsakliga effektresultat presenteras i Tabell 12.

Tabell 12: Effekresultat från studie IFM-2005-01

Endpoints	BDx	VDDx	OR; 95 % CI; P-värde ^a
IFM-2005-01	N = 240 (ITT-population)	N = 242 (ITT-population)	
RR (Efter induktion)			
*CR+nCR	14,6 (10,4, 19,7)	6,2 (3,5, 10,0)	2,58 (1,37, 4,85); 0,003
CR+nCR+VGPR+PR	77,1 (71,2, 82,2)	60,7 (54,3, 66,9)	2,18 (1,46, 3,24); < 0,001
% (95 % CI)			
RR (Efter transplantation) ^b			
CR+nCR	37,5 (31,4, 44,0)	23,1 (18,0, 29,0)	1,98 (1,33, 2,95); 0,001
CR+nCR+VGPR+PR	79,6 (73,9, 84,5)	74,4 (68,4, 79,8)	1,34 (0,87, 2,05); 0,179
% (95 % CI)			

CI (confidence interval) = konfidensintervall; CR (complete response) = fullständigt svar; nCR (near complete response) = nära fullständigt svar; ITT = intent to treat; RR = svarsfrekvens B = bortezomib; BDx = bortezomib, dexametason; VDDx = vincristin, doxorubicin, dexametason; VGPR (very good partial response) = mycket gott partiellt svar; PR (partial response) = partiellt svar; OR (odds ratio) = oddskvot

Primär endpoint

^a OR för behandlingssvarsfrekvenser baserad på Mantel-Haenszel-skattning av oddskvot för stratifierade tabeller; p-värden genom Cochran-Mantel-Haenszel-test.

^b Baseras på svarsfrekvens efter en andra transplantation för individer som har fått en andra transplantation (42/240 [18 %] i BDx-gruppen och 52/242 [21 %] i VDDx-gruppen).

Observera: En OR > 1 indikerar en fördel för induktionsterapi med B som del av behandlingen

I studie MMY-3010 jämfördes induktionsbehandling med bortezomib i kombination med talidomid och dexametason [BTDx, n = 130] mot talidomid-dexametason [TDx, n = 127]. Patienter i BTDx-gruppen fick sex 4-veckors cykler, var och en bestående av bortezomib (1,3 mg/m² givet två gånger per vecka dag 1, 4, 8, och 11, följt av en 17-dagars viloperiod från dag 12 till dag 28), dexametason

(40 mg oralt på dag 1 till 4 och dag 8 till 11) och talidomid (administreras oralt 50 mg dagligen dag 1– 14, ökas till 100 mg under dag 15–28 och därefter till 200 mg dagligen).

En enda autolog stamcellstransplantation erhöles hos 105 (81 %) av patienterna och 78 (61 %) av patienterna i de respektive BTDX- och TDx-grupperna. Patienternas demografi- och baseline-profiler var jämförbara mellan behandlingsgrupperna. Patienter i BTDX- och TDx-grupperna hade en medianålder på 57 respektive 56 år, 99 % respektive 98 % av patienterna var kaukasier och 58 % respektive 54 % var män. I BTDX-gruppen hade 12 % av patienterna högriskscytogenetik jämfört med 16 % i TDx-gruppen. Behandlingstiden var i medeltal 24,0 veckor och de erhållna behandlingscyklerna var i medeltal 6,0 och var konsekventa mellan behandlingsgrupperna. Primära effektbaserade endpoints i studien var behandlingssvarsfrekvenser efter induktionsbehandling och efter transplantation (CR+nCR). En statistiskt signifikant skillnad i CR+nCR observerades till förmån för gruppen som fick bortezomib i kombination med dexametason och talidomid. Sekundära effektbaserade endpoints inkluderade progressionsfri överlevnad och generell överlevnad. Huvudsakliga effektresultat presenteras i Tabell 13.

Tabell 13: Effekresultat från studie MMY-3010

Endpoints	BTDX	TDx	OR; 95 % CI; P-värde ^a
MMY-3010	N = 130 (ITT-population)	N = 127 (ITT-population)	
<i>*RR (Efter induktion)</i>			
CR+nCR	49,2 (40,4, 58,1)	17,3 (11,2, 25,0)	4,63 (2,61, 8,22); < 0,001 ^a
CR+nCR+PR % (95 % CI)	84,6 (77,2, 90,3)	61,4 (52,4, 69,9)	3,46 (1,90, 6,27); < 0,001 ^a
<i>*RR (Efter transplantation)</i>			
CR+nCR	55,4 (46,4, 64,1)	34,6 (26,4, 43,6)	2,34 (1,42, 3,87); 0,001 ^a
CR+nCR+PR % (95 % CI)	77,7 (69,6, 84,5)	56,7 (47,6, 65,5)	2,66 (1,55, 4,57); < 0,001 ^a

CI (confidence interval) = konfidensintervall; CR (complete response) = fullständigt svar; nCR (near Complete Response) = nära fullständigt svar; ITT = intent to treat; RR = svarsfrekvens B = bortezomib; BTDX = bortezomib, talidomid, dexametason; TDx = talidomid, dexametason; PR (partial response) = partiellt svar, OR (odds ratio) = oddskvot;

* Primär endpoint

^a OR för behandlingssvarsfrekvenser baserad på Mantel-Haenszel-skattning av oddskvot för stratifierade tabeller; p-värden genom Cochran-Mantel-Haenszel-test.

Observera: En OR > 1 indikerar en fördel för induktionsterapi med B som del av behandlingen

Klinisk effekt för recidiverande eller refraktärt multipelt myelom

Effekten och säkerheten hos bortezomib (intravenös injektion) studerades vid den rekommenderade dosen 1,3 mg/m² i 2 studier: en randomiserad, jämförande fas III-studie (APEX) mot dexametason (Dex), med 669 patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom, vilka hade erhållit 1-3 tidigare behandlingar, och en enarmad fas II-studie med 202 patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom, vilka hade erhållit minst 2 tidigare behandlingar och som progredierade på sin senaste behandling.

I fas III-studien ledde behandling med bortezomib till en signifikant längre tid till progress, en signifikant förlängd överlevnad och signifikant högre svarsgrad, jämfört med behandling med dexametason (se Tabell 14), hos samtliga patienter liksom hos patienter som erhållit 1 tidigare behandling. Som resultat av en förplanerad interimanalys avbröts dexametasonarmen på rekommendation från prövningens styrkommitté och alla patienter som randomiserats till dexametason blev erbjudna bortezomib, oavsett sjukdomsstatus. På grund av denna tidiga crossover är medianvärdet för uppföljningstiden för överlevande patienter 8,3 månader. Såväl hos patienter som var refraktära till sin senaste föregående behandling som hos patienter som inte var refraktära var den totala överlevnaden och svarsgraden signifikant högre i behandlingsarmen med bortezomib.

Av de rekryterade 669 patienterna var 245 (37 %) 65 år eller äldre. Svarsparametrar såväl som TTP kvarstod signifikant bättre för bortezomib, oberoende av ålder. Oavsett β_2 -mikroglobulin-nivåer vid baseline var alla effektparametrar (tid till progress, total överlevnad och svarsgrad) signifikant bättre i behandlingsarmen med bortezomib.

I den refraktära populationen i fas II-studien bedömdes behandlingssvaret av en oberoende granskningskommitté och svarskriterierna var de som fastställdes av European Bone Marrow Transplant Group. Medianen för överlevnadstiden för alla inkluderade patienter var 17 månader (intervall < 1 till 36+ månader). Denna överlevnad var större än den medianöverlevnad på sex till nio månader som konsulterade kliniska prövare uppskattade för en liknande patientpopulation. Med multivariat analys visades svarsgraden vara oberoende av typ av myelom, patientens kondition, frånvaro av kromosom 13, liksom av antal och typ av tidigare behandlingar. Patienter som hade fått 2 till 3 tidigare behandlingar hade en svarsgrad av 32 % (10/32), och patienter som fick mer än 7 tidigare behandlingar hade en svarsgrad av 31 % (21/67).

Tabell 14: Sammanfattning av sjukdomsförlopp från fas III- (APEX) och fas II-studien

	Fas III		Fas III		Fas III		Fas II
	Alla patienter		1 tidigare behandling		> 1 tidigare behandling		≥ 2 tidigare behandlingar
Tidsrelaterade händelser	B n = 333 ^a	Dex n = 336 ^a	B n = 132 ^a	Dex n = 119 ^a	B n = 200 ^a	Dex n = 217 ^a	B n = 202 ^a
Tid till progress, dagar [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]
Ettårsöverlevnad, % [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
Bästa svar (%)	B n = 315^c	Dex n = 312^c	B n = 128	Dex n = 110	B n = 187	Dex n = 202	B n = 193
CR	20 (6) ^b	2 (< 1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Medianduration Dagar (månader)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Tid till svar CR+PR (dagar)	43	43	44	46	41	27	38*

^a Intent to Treat (ITT) population

^b p-värde från stratifierat log-rank test; analys per terapilinje utesluter stratifiering för terapihistoria; p < 0,0001

^c Populationen av responders innefattar patienter med mätbar sjukdom initialt och som erhöll minst en dos av studieläkemedlet

^d p-värde från Cochran-Mantel-Haenszel chi-kvadrattest anpassat för stratifieringsfaktorema; analys per terapilinje utesluter stratifiering för terapihistoria

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

NA = ej applicerbart, NE = går ej att uppskatta TTP = tid till progression

CI (Confidence Interval) = konfidensintervall

B = bortezomib, Dex = dexametason

CR (Complete Response) = fullständigt svar; nCR (near Complete Response) = nära fullständigt svar

PR (Partial Response) = partiellt svar, MR (Minimal Response) = minimalt svar

I fas II-studien kunde patienter som inte uppnådde ett optimalt svar på behandlingen med enbart bortezomib få dexametason i högdos tillsammans med bortezomib. Protokollet medgav att patienterna fick dexametason om de hade ett svar på bortezomib enbart som var lägre än optimalt. Totalt 74 evaluerbara patienter fick dexametason tillsammans med bortezomib. Arton procent av patienterna uppnådde ett svar eller fick ett förbättrat svar [MR (11 %) eller PR (7 %)] med kombinationsbehandling.

Klinisk effekt efter subkutan administrering av bortezomib hos patienter med recidiverande/refraktärt multipelt myelom

I en öppen, randomiserad, fas III non-inferiority-studie jämfördes effekt och säkerhet av subkutan administrering av bortezomib jämfört med intravenös administrering. Denna studie inkluderade 222 patienter med recidiverande/refraktärt multipelt myelom, som randomiserades i förhållandet 2:1 för att få 1,3 mg/m² av bortezomib antingen subkutan eller intravenöst under 8 cykler. Patienter som inte

uppnådde ett optimalt svar (mindre än Complete Response [CR]) med behandling med enbart bortezomib efter 4 cykler kunde få dexametason 20 mg dagligen på samma dag och dagen efter administrering av bortezomib. Patienter med baselinje på grad ≥ 2 perifer neuropati eller trombocyter $< 50 \times 10^9/l$ exkluderades. Totalt utvärderas 218 patienter.

Denna studie uppnådde sitt primära mål om non-inferiority med avseende på svarsfrekvens (CR + PR) efter 4 cykler med bortezomib som monoterapi för både subkutan och intravenös administrering, 42 % i båda grupperna. Dessutom visade sekundära svarsrelaterade och tid till händelse-relaterade effektmått konsekventa resultat för subkutan och intravenös administrering (tabell 15).

Tabell 15: Sammanfattning av effekt vid jämförelse med subkutan och intravenös administration av bortezomib

	bortezomib intravenös grupp	bortezomib subkutan grupp
Svar i evaluerbar population	n=73	n=145
Svarsfrekvens vid cykel 4 n (%)		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-värde ^a	0,00201	
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Svarsfrekvens vid cykel 8 n (%)		
ORR (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
p-värde ^a	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Intent to Treat Population^b	n=74	n=148
TTP, månader	9,4	10,4
(95% CI)	(7,6, 10,6)	(8,5, 11,7)
Hazard ratio (95% CI) ^c	0,839 (0,564, 1,249)	
p-värde ^d	0,38657	
Progressionsfri överlevnad, månader	8,0	10,2
(95% CI)	(6,7, 9,8)	(8,1, 10,8)
Hazard ratio (95% CI) ^c	0,824 (0,574, 1,183)	
p-värde ^d	0,295	

1 års total överlevnad (%)^c	76,7	72,6
(95% CI)	(64,1, 85,4)	(63,1, 80,0)

^a p-värde är för non-inferiority hypotesen är att SC-gruppen behåller minst 60 % av svarsfrekvensen i IV-gruppen

^b 222 patienter inkluderades i studien; 221 patienter behandlades med bortezomib

^c Hazards ratio skattning baseras på en Cox-modell justerad för stratifieringsfaktorerna: ISS staging och antal tidigare behandlingar

^d Log-ranktest justerat för stratifieringsfaktorer: ISS staging och antal av tidigare terapi

^e Medianduration av uppföljning är 11,8 månader

Kombinationsbehandling med bortezomib och pegylerat liposomalt doxorubicin (studie DOXIL-MMY-3001)

En randomiserad, parallellgrupps, öppen, multicenter fas III-studie utfördes på 646 patienter för att jämföra säkerhet och effekt hos bortezomib plus pegylerat liposomalt doxorubicin jämfört med monoterapi med bortezomib till patienter med multipelt myelom som hade fått minst 1 tidigare behandling, och där sjukdomen inte förvärrades medan de fick antracyclinbaserad behandling. Primär effektendpoint var TTP medan sekundära effektendpoints var OS och ORR (CR+PR), enligt kriterierna från European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

En protokolldefinierad interimanalys (baserad på 249 TTP-händelser) utlöste ett förtida avslut av studien för effekt. Denna interimanalys visade en TTP-riskreduktion på 45 % (95 % CI; 29-57 %, $p < 0,0001$) för patienter behandlade med en kombinationsbehandling med bortezomib och pegylerat liposomalt doxorubicin. Median-TTP var 6,5 månader för patienter med bortezomib som monoterapi jämfört med 9,3 månader för patienter med kombinationsbehandling med bortezomib plus pegylerat liposomalt doxorubicin. Även om dessa resultat inte var definitiva utgjorde de den protokolldefinierade slutliga analysen.

Den slutliga analysen av total överlevnad (OS) utförd efter en medianuppföljning på 8,6 år visade ingen signifikant skillnad i OS mellan de två behandlingsgrupperna. Median OS var 30,8 månader (95 % CI: 25,2–36,5 månader) för patienter som fick bortezomib som monoterapi och 33,0 månader (95 % CI: 28,9–37,1 månader) för patienter som fick bortezomib plus pegylerat liposomalt doxorubicin som kombinationsbehandling.

Kombinationsbehandling med bortezomib och dexametason

I avsaknad av någon direkt jämförelse mellan bortezomib och bortezomib i kombination med dexametason till patienter med progressivt multipelt myelom utfördes en statistisk analys med matchade par för att jämföra resultaten från den icke randomiserade armen med bortezomib i kombination med dexametason (den öppna fas II-studien MMY-2045) och resultat erhållna i monoterapiarmarna för bortezomib från olika randomiserade fas III-studier (M34101-039 [APEX] och DOXIL MMY-3001) för samma indikation.

Analys med matchade par är en statistisk metod där patienterna i behandlingsgruppen (t.ex. bortezomib i kombination med dexametason) och patienterna i jämförelsegruppen (t.ex. bortezomib) görs jämförbara med hänsyn till förväxlingsfaktorer genom att försökspersonerna paras samman individuellt. Detta minimerar effekterna av observerade förväxlingsfaktorer vid en uppskattning av behandlingseffekterna med hjälp av icke randomiserade data.

Ettthundratjugo sju matchade patientpar identifierades. Analysen visade förbättrat ORR (CR+PR) (oddskvot 3,769; 95 % CI 2,045–6,947; $p < 0,001$), PFS (riskkvot 0,511; 95 % CI 0,309-0,845; $p = 0,008$), TTP (riskkvot 0,385; 95 % CI 0,212-0,698; $p = 0,001$) för bortezomib i kombination med dexametason jämfört med bortezomib som monoterapi.

Begränsad information vid upprepad behandling med bortezomib vid recidiverande multipelt myelom finns tillgängligt.

Den enarmade, öppna, fas II-studien MMY-2036 (RETRIEVE), utfördes för att bestämma effekt och säkerhet vid upprepad behandling med bortezomib hos etthundratrettio patienter (≥ 18 år) med multipelt myelom. Patienter (≥ 18 år) som tidigare hade haft minst partiell respons på bortezomib-innehållande regim behandlades på nytt vid progression. Vid minst 6 månader efter tidigare terapi

startades bortezomib vid den sist tolererade dosen med 1,3 mg/m² (n = 93) eller ≤ 1,0 mg/m² (n = 37) och gavs på dag 1,4,8 och 11 var 3:e vecka i maximalt 8 cykler antingen ensamt eller i kombination med dexametason enligt gällande vårdpraxis. Dexametason gavs i kombination med bortezomib till 83 patienter i cykel 1 och ytterligare 11 patienter fick dexametason under den upprepande behandlingscykeln med bortezomib.

Den primära effekt-endpointen var det bäst konfirmerade svaret på upprepad behandling enligt bedömning med EBMT-kriterier. Den totalt sett bästa svarsfrekvensen (CR+PR) vid upprepad behandling hos 130 patienter var 38,5 % (95 % CI: 30,1, 47,4).

Klinisk effekt vid tidigare behandlat mantelcellslymfom (MCL)

Studie LYM-3002 var en randomiserad, öppen fas III-studie som jämförde effekt och säkerhet av kombinationen bortezomib, rituximab, cyklofosamid, doxorubicin och prednison (BR-CAP; n = 243) med rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin och prednison (R-CHOP; n = 244) på vuxna patienter med tidigare behandlat MCL (stadium II, III eller IV). Patienter i BR-CAP-gruppen fick bortezomib (1,3 mg/m²; dag 1, 4, 8, 11, viloperiod dag 12-21), rituximab 375 mg/m² intravenöst dag 1; cyklofosamid 750 mg/m² intravenöst dag 1; doxorubicin 50 mg/m² intravenöst dag 1 och prednison 100 mg/m² oralt dag 1 till dag 5 i den 21 dagar långa behandlingscykeln med bortezomib. Patienter med ett svar som dokumenterades först i cykel 6 fick två ytterligare behandlingscykler.

Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad baserad på en bedömning av en oberoende granskningskommitté (IRC, *Independent Review Committee*). Sekundära resultatmått omfattade tid till progression (TTP), tid till nästa anti-lymfombehandling (TNT), duration behandlingsfritt intervall (TFI), total svarsfrekvens (ORR) och komplett svarsfrekvens (CR/CRu), total överlevnad (OS) och svarsduration.

Demografiska egenskaper och sjukdomsegenskaper vid baseline var i allmänhet väl balanserade mellan de två behandlingsgrupperna: median patientålder var 66 år, 74 % var män, 66 % var kaukasier och 32 % asiater, 69 % av patienterna hade ett positivt benmärgsaspirat och/eller en positiv benmärgsbiopsi för MCL, 54 % av patienterna hade IPI-poäng (*International Prognostic Index*) ≥ 3 och 76 % hade sjukdom i stadium IV. Behandlingsduration (median = 17 veckor) och uppföljningsduration (median = 40 månader) var jämförbara i båda behandlingsgrupperna. Patienterna i båda behandlingsgrupperna fick 6 cykler i median och 14 % av patienterna i BR-CAP-gruppen och 17 % av patienterna i R-CHOP-gruppen fick ytterligare 2 cykler. Majoriteten av patienterna i båda grupperna avslutade behandlingen, 80 % i BR-CAP-gruppen och 82 % i R-CHOP-gruppen. Effektni resultatet visas i tabell 16:

Tabell 16: Effektni resultat från studie LYM-3002

Effektni resultat	BR-CAP	R-CHOP	
n: ITT-patienter	243	244	
Progressionsfri överlevnad (IRC)^a			
Händelser n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	HR ^b (95 % CI) = 0,63 (0,50;0,79)
Median ^c (95 % CI) (månader)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	p-värde ^d < 0,001
Svarsfrekvens			
n: svar utvärderbara patienter	229	228	
Totalt komplett svar (CR+CRu) ^f n(%)	122 (53,3 %)	95(41,7 %)	OR ^e (95 % CI) = 1,688 (1,148; 2,481) p-värde ^g = 0,007
Totalt svar (CR+CRu+PR) ^h n (%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	OR ^e (95 % CI) = 1,428 (0,749; 2,722) p-värde ^g = 0,275

^a Baserad på IRC-bedömning (*Independent Review Committee*) (endast radiologiska data).

^b Uppskattning av riskkvot baseras på en Cox modell stratifierad med IPI-risk och sjukdomsstadium. Riskkvot < 1 indikerar en fördel för BR-CAP.

^c Baserad på Kaplan-Meier-skattningar.

^d Baserat på Log rank-test stratifierat med IPI-risk och sjukdomsstadium.

^e Mantel-Haenszel-skattning av den vanliga oddskvoten för stratifierade tabeller används med IPI-risk och sjukdomsstadium som stratifieringsfaktorer. En oddskvot (OR) > 1 indikerar en fördel för BR-CAP.

^f Inkluderar alla CR + CRu av IRC, benmärg och LDH.

^g p-värde från Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrattest, med IPI och sjukdomsstadium som stratifieringsfaktorer.

^h Inkluderar alla radiologiska CR+CRu+PR av IRC oavsett verifiering med benmärg och LDH.

CR = Komplet svar; CRu = Komplet svar, obekräftat; PR = partiellt svar; CI = konfidensintervall, HR = riskkvot; OR = oddskvot; ITT = Intent to Treat

Median PFS vid prävarbedömning var 30,7 månader i BR-CAP-gruppen och 16,1 månader i R-CHOP-gruppen (riskkvot [HR] = 0,51; $p < 0,001$). En statistiskt signifikant fördel ($p < 0,001$) för BR-CAP-behandlingsgruppen jämfört med R-CHOP-gruppen observerades för TTP (median 30,5 jämfört med 16,1 månader, TNT (median 44,5 jämfört med 24,8 månader) och TFI (median 40,6 jämfört med 20,5 månader). Median duration för komplett svar var 42,1 månader i BR-CAP-gruppen jämfört med 18 månader i R-CHOP-gruppen. Durationen för totalt svar var 21,4 månader längre i BR-CAP-gruppen (median 36,5 månader jämfört med 15,1 månader i R-CHOP-gruppen). Den slutliga analysen av total överlevnad (OS) utfördes efter en medianuppföljning på 82 månader. Median OS var 90,7 månader för BR-CAP-gruppen jämfört med 55,7 månader för R-CHOP-gruppen (HR = 0,66; $p = 0,001$). Den observerade slutliga skillnaden i median OS mellan de 2 behandlingsgrupperna var 35 månader.

Patienter med tidigare behandlad AL-Amyloidos (AL = amyloid lättkedja)

En icke randomiserad öppen fas I/II-studie genomfördes för att undersöka säkerhet och effekt av bortezomib hos patienter med tidigare behandlad AL-Amyloidos. Inga nya säkerhetsproblem observerades under studien, och framför allt förvärrades inte skadan på målorgan (hjärta, njure och lever) av bortezomib. I en explorativ effektanalys rapporterades svarsfrekvensen 67,3 % (inkluderande en CR-frekvens på 28,6 %) mätt som hematologiskt svar (M-protein) hos 49 utvärderbara patienter behandlade med de maximala tillåtna doserna 1,6 mg/m² per vecka och 1,3 mg/m² två gånger per vecka. För dessa dosgrupper var den kombinerade 1 årsöverlevnaden 88,1 %.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag kravet att skicka in studieresultat för bortezomib för alla grupper av den pediatrika populationen för multipelt myelom och för mantelcellslymfom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

En fas II-studie av effekt, säkerhet och farmakokinetik med en behandlingsgrupp utförd av ”The Children’s Oncology Group” utvärderade effekten av tillägg av bortezomib till reinduktionskemoterapi med flera läkemedel hos pediatrika och unga vuxna patienter med lymfoida maligniteter (pre-B-cell akut lymfatisk leukemi [ALL], T-cell ALL och T-cell lymfoblastlymfom [LBL]). En effektiv regim av reinduktionskemoterapi med flera läkemedel administrerades i 3 block. Bortezomib administrerades bara i block 1 och 2 för att undvika möjlig överlappande toxicitet med samtidigt administrerade läkemedel i block 3.

Komplett behandlingssvar (CR) utvärderades i slutet av block 1. Hos alla B-ALL patienter med recidiv inom 18 månader efter diagnos ($n = 27$) var CR-frekvensen 67 % (95 % CI: 46, 84), och frekvensen för 4 månaders händelsefri överlevnad 44 % (95 % CI: 26, 62). Hos B-ALL patienter med recidiv 18-36 månader från diagnos ($n = 33$) var CR-frekvensen 79 % (95 % CI: 61, 91) och frekvensen för 4 månaders händelsefri överlevnad 73 % (95 % CI: 54, 85). CR-frekvensen för patienter med första recidiv av T-cell ALL ($n = 22$) var 68 % (95 % CI: 45, 86) och frekvensen för 4 månaders händelsefri överlevnad 67 % (95 % CI: 42, 83). Rapporterade effektdata anses vara ofullständiga (se avsnitt 4.2).

Det fanns 140 patienter med ALL eller LBL som inkluderats och utvärderats avseende säkerhet; medianålder 10 år (intervall 1 till 26). Inga nya biverkningar observerades när bortezomib lades till i den standardiserade pediatrika bakgrundregimen med kemoterapi vid pre-B-cell ALL. Följande biverkningar (grad ≥ 3) observerades med en högre incidens i behandlingsregimen som innehöll bortezomib jämfört med bakgrundsregimen i den historiska kontrollstudien där bakgrundsregimen gavs ensamt: i block 1 perifer sensorisk neuropati (3 % mot 0 %), ileus (2,1 % mot 0 %), hypoxi (8 % mot 2 %). Ingen information om möjligt följd tillstånd eller frekvens av upphörande av perifer neuropati fanns tillgänglig i den här studien. Högre incidenser noterades också för infektioner med neuropati av grad ≥ 3 (24 % mot 19 % i block 1 och 22 % mot 11 % i block 2), förhöjt ALAT (17 % mot 8 % i block 2), hypokalemi (18 % mot 6 % i block 1, och 21 % mot 12 % i block 2) och hyponatremi (12 % mot 5 % i block 1, och 4 % mot 0 % i block 2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intravenös bolusadministrering av en dos på 1,0 mg/m² och 1,3 mg/m² till 11 patienter med multipelt myelom och kreatininclearancevärden över 50 ml/min var medelvärdet av de maximala plasmakoncentrationerna av bortezomib efter första dosen 57 respektive 112 ng/ml. Under senare doser varierade medelvärdet av de maximala observerade plasmakoncentrationerna från 67 till 106 ng/ml för dosen på 1,0 mg/m² och 89 till 120 ng/ml för dosen på 1,3 mg/m².

Efter en intravenös bolusdos eller subkutan injektion av en 1,3 mg/m² dos till patienter med multipelt myelom (n=14 i den intravenösa gruppen, n=17 i den subkutana gruppen), var den totala systemiska exponeringen efter upprepad dosering (AUC_{last}) ekvivalent för subkutan och intravenös administrering. C_{max} efter subkutan administrering (20,4 ng/ml) var lägre än efter intravenös administrering (223 ng/ml). AUC_{last}-geometriskt medelvärdet var 0,99 och 90 % konfidensintervall var 80,18 %–122,80 %.

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen (V_d) för bortezomib varierade från 1 659 l till 3 294 l efter administrering av singeldoser eller upprepade intravenösa doser på 1,0 mg/m² eller 1,3 mg/m² till patienter med multipelt myelom. Detta tyder på en omfattande distribution av bortezomib till perifera vävnader. Över ett koncentrationsintervall för bortezomib av 0,01-1,0 mikrog/ml var proteinbindningsgraden *in vitro* i genomsnitt 82,9 % i human plasma. Fraktionen bortezomib bundet till plasmaproteiner var inte koncentrationsberoende.

Metabolism

In vitro-studier med humana levermikrosomer och humana cDNA-uttryckta cytokrom P450-isozymer antyder att bortezomib främst metaboliseras oxidativt via cytokrom P450-enzymerna 3A4, 2C19 och 1A2. Den huvudsakliga metabolismvägen är deborering för bildning av två deborerade metaboliter som därefter genomgår hydroxylering till flera metaboliter. Metaboliter av deborerad bortezomib är inaktiva som 26S proteasomhämmare.

Eliminering

Den genomsnittliga eliminationshalveringstiden (t_{1/2}) för bortezomib vid flerdosadministrering varierade mellan 40 och 193 timmar. Bortezomib elimineras snabbare efter den första dosen jämfört med efterföljande doser. Den genomsnittliga totala kroppselimineringen efter den första dosen på 1,0 mg/m² och 1,3 mg/m² var 102 respektive 112 liter/timme. Efter de efterföljande doserna var den genomsnittliga kroppselimineringen 15-32 liter/timme för dosen 1,0 mg/m² respektive 18-32 liter/timme för dosen 1,3 mg/m².

Speciella populationer

Nedsatt leverfunktion

Påverkan av leverfunktionsnedsättning på bortezomibs farmakokinetik utvärderades i en fas 1-studie, omfattande 61 patienter som huvudsakligen hade solida tumörer och varierande grader av leverfunktionsnedsättning, med bortezomibdoserna från 0,5 till 1,3 mg/m² under den första behandlingscykeln.

Jämfört med patienter med normal leverfunktion ändrade inte en lätt leverfunktionsnedsättning bortezomibs dosnormaliserade AUC. De genomsnittliga dosnormaliserade AUC-värdena ökades dock med ungefär 60 % hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion. En lägre startdos rekommenderas till patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion och dessa patienter ska observeras noggrant (se avsnitt 4.2, Tabell 6).

Nedsatt njurfunktion

En farmakokinetisk studie utfördes på patienter med nedsatt njurfunktion av varierande grad. Patienterna indelades utifrån sina kreatininclearancevärden (CrCl) i följande grupper: normal njurfunktion (CrCl ≥ 60 ml/min/1,73 m², n = 12); lätt nedsatt njurfunktion (CrCl = 40-59 ml/min/1,73

m², n = 10); måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl = 20-39 ml/min/1,73 m², n = 9) samt kraftigt nedsatt njurfunktion (CrCl < 20 ml/min/1,73 m², n = 3). En grupp dialyspatienter, som medicinerades efter dialys, ingick också i studien (n = 8). Patienterna fick bortezomib intravenöst i doser på 0,7 till 1,3 mg/m² två gånger i veckan. Exponeringen för bortezomib (dosnormaliserade värden på AUC och C_{max}) var jämförbar i samtliga grupper (se avsnitt 4.2).

Ålder

De farmakokinetiska parametrarna för bortezomib bestämdes efter intravenös administrering två gånger i veckan av bolusdoser på 1,3 mg/m² till 104 pediatrika patienter (2-16 år) med akut lymfatisk leukemi (ALL) eller akut myeloisk leukemi (AML). Baserat på en farmakokinetisk populationsanalys ökade clearance av bortezomib med ökande kroppsytta (*body surface area*, BSA). Geometriskt medelvärde (% CV) för clearance var 7,79 (25 %) l/timme/m², distributionsvolym vid steady state var 834 (39 %) l/m², och elimineringshalveringstiden var 100 timmar (44 %). Efter korrigering för BSA-effekten hade andra demografiska parametrar såsom ålder, kroppsvikt och kön inga kliniskt signifikanta effekter på clearance av bortezomib. BSA-normaliserad clearance av bortezomib hos pediatrika patienter överensstämde med den som observerats hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Bortezomib var klastogent (strukturella kromosomavvikelser) i *in vitro* kromosomaberrationstest på ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) vid koncentrationer ned till 3,125 µg/ml, vilket var den lägsta utvärderade koncentrationen. Bortezomib var inte gentoxiskt när det testades i *in vitro* mutagenest (Ames test) och *in vivo* mikronukleustest på mus.

Studier avseende reproduktionstoxikologi på råttor och kanin har visat embryo-fetal dödlighet vid för moderdjuret toxiska doser, men ingen direkt embryo-fetal toxicitet vid doser lägre än de som var toxiska för modern. Fertilitetsstudier har inte utförts men undersökning av reproduktionsorgan har gjorts i de allmänna toxicitetsstudierna. I en 6-månadersstudie på råttor har degenerativa effekter setts på såväl testiklar som ovarier. Därför är det sannolikt att bortezomib kan ha en potentiell inverkan på såväl manlig eller kvinnlig fertilitet. Studier avseende peri- och postnatal utveckling har inte utförts.

I allmänna toxicitetsstudier omfattande ett flertal behandlingcykler utförda på råttor och apa var de viktigaste målorganen magtarmkanalen, vilket resulterade i kräkningar och/eller diarré, hematopoetisk och lymfatisk vävnad som resulterade i cytopenier i perifert blod, atrofi i lymfvävnad, hematopoetisk hypocellularitet i benmärg, perifer neuropati (iakttagen hos apa, mus och hund) innefattande sensoriska axoner, samt lindriga njurförändringar. Alla dessa målorgan har uppvisat partiell till fullständig återhämtning efter utsättning av behandlingen.

Baserat på djurstudier förefaller penetration av bortezomib genom blod-hjärnbarriären, att vara begränsad, om överhuvud någon, och relevansen för människa är okänd.

Farmakologiska kardiovaskulära säkerhetsstudier på apa och hund visar att intravenösa doser på cirka två till tre gånger den rekommenderade kliniska dosen, räknat på mg/m², förknippas med ökning av hjärtfrekvensen, minskad kontraktionsförmåga, hypotension och död. Hos hund svarade den minskade kontraktionsförmågan och hypotensionen på akut behandling med medel med positiv inotrop eller blodtryckshöjande effekt. Vidare sågs i hundstudierna en lätt ökning av det korrigerade QT-intervallet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E 421)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad
injektionsflaska
3 år

Rekonstituerad lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning för en beredd lösning har visats under 8 dagar i upp till 25°C/60% relativ luftfuktighet eller för 15 dagar vid 5±3 °C i mörker både i injektionsflaska och polypropenspruta.

Ur mikrobiologisk synvinkel, om inte metoden för rekonstitution/utspädning utesluter risken för mikrobiell förorening, bör lösningen användas omedelbart. Om lösningen ej används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden före användningen.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bortezomib Sandoz 2,5 mg levereras i en injektionsflaska av färglöst glas (typ I) 10R (nominell volym 10 ml) med en brombutylgummipropp och gullt snäpplock.

Varje förpackning innehåller 1, 3, 5 och 10 injektionsflaska för engångsbruk.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmänna försiktighetsåtgärder

Bortezomib är ett cytotoxiskt läkemedel. Därför ska försiktighet iakttas under hantering och beredning av Bortezomib Sandoz. Användning av handskar och annan skyddsklädsel rekommenderas för att undvika hudkontakt.

Aseptisk teknik måste iakttas strikt under hanteringen av Bortezomib Sandoz eftersom produkten inte innehåller något konserveringsmedel.

Det har förekommit dödsfall vid oavsiktlig intratekal administrering av bortezomib. Bortezomib Sandoz 2,5 mg pulver till injektionsväska, lösning, är avsett för intravenös eller subkutan användning. Bortezomib Sandoz ska inte ges intratekalt.

Anvisningar för rekonstituering

Bortezomib Sandoz måste beredas av sjukvårdspersonal.

Intravenös injektion

Varje 10 ml injektionsflaska med Bortezomib Sandoz måste rekonstitueras med 2,5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion, genom att använda en spruta av passande storlek utan att ta bort proppen. Upplösningen av det frystorkade pulvret sker fullständigt inom 2 minuter.

Efter rekonstituering innehåller varje ml lösning 1 mg bortezomib. Den rekonstituerade lösningen är klar och färglös, med ett slutligt pH mellan 4 och 7.

Den rekonstituerade lösningen måste inspekteras visuellt för förekomst av partiklar och missfärgning före administrering. Om någon missfärgning eller partikelförekomst observeras ska den rekonstituerade lösningen kasseras.

Subkutan injektion

Varje 10 ml injektionsflaska med Bortezomib Sandoz måste rekonstitueras med 1,0 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion, genom att använda en spruta av passande storlek utan att ta bort proppen. Upplösningen av det frystorkade pulvret sker fullständigt inom 2 minuter.

Efter rekonstituering innehåller varje ml lösning 2,5 mg bortezomib. Den rekonstituerade lösningen är klar och färglös, med ett slutligt pH mellan 4 och 7.

Den rekonstituerade lösningen måste inspekteras visuellt för förekomst av partiklar och missfärgning före administrering. Om någon missfärgning eller partikelförekomst observeras ska den rekonstituerade lösningen kasseras.

Destruktion

Bortezomib Sandoz är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2,5 mg: 36669

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

08.03.2023