

LIITE I

Päivitetty tuotetieto

VALMISTEYHTEENVETO

Velcade injektiokuiva-aine, liuosta varten -valmisteen valmisteyhteenvetoa on muutettu Euroopan komission 21.4.2008 päiväämän päätöksen mukaisesti. Muutokset on tehty korjausmerkinnöin valmisteyhteenvedon kohtiin 4.3 Vasta-aiheet, 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet ja 4.8 Haittavaikutukset.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VELCADE 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 3,5 mg bortetsomibia (mannitoliboorihaptoesterinä).

Käyttövalmiiksi saatettuna 1 ml injektionestettä sisältää 1 mg:n 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

VELCADE on tarkoitettu monoterapiaksi etenevää multippelia myeloomaa sairastaville potilaille, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään yhtä hoitoa ja joille on jo tehty luuytimen siirto tai joille se ei sovellu.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon tulee tapahtua solunsalpaajahoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostussuositus

Bortetsomibin suositeltu aloitusannos on 1,3 mg/m² kehon pinta-alaa kohden kahdesti viikossa kahden viikon ajan (päivät 1, 4, 8 ja 11), minkä jälkeen pidetään 10 päivän tauko (päivät 12–21). Tämä yhteensä 3 viikon jakso on yksi hoitosykli. Peräkkäisten VELCADE-annosten välillä tulee pitää vähintään 72 tunnin tauko.

Täydellisen hoitovasteen varmistuttua potilaille suositellaan vielä kahta VELCADE-hoitosykliä. Hoitoon vastaaville potilaille, jotka eivät saavuta täydellistä hoitovastetta, suositellaan yhteensä 8 VELCADE-hoitosykliä.

Uusintahoidosta VELCADE-lääkityksellä on tällä hetkellä vain niukasti tietoa.

Annoksen muuttamista koskevat suositukset hoidon aikana ja hoitoa toistettaessa

VELCADE-hoito tulee keskeyttää, jos ilmenee mikä tahansa 3. asteen ei-hematologinen hättäväs vaikutus lukuun ottamatta neuropatiaa, ks. alla (ks. myös kohta 4.4), tai 4. asteen hematologinen hättäväs vaikutus. Hättäväs vaikutusoireiden hävittyä voidaan VELCADE-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 hättäväs vaikutus ei häviä tai toistuu pienintä annosta käytettäessä, tulee VELCADE-hoidon keskeyttämistä harkita, ellei hoidosta saatava hyöty ole selkeästi vaaroja suurempi.

Potilaita, joilla esiintyy VELCADE-hoitoon liittyvää neuropatiakipua ja/tai perifeeristä neuropatiaa, tulee hoitaa taulukossa 1 kuvatulla tavalla. Potilaita, joilla on ennestään vaikea neuropatia, voidaan hoitaa VELCADE-valmisteella vain huolellisen hättäväs/hyötyarvioinnin jälkeen.

Taulukko 1: Annoksen muuttamista koskevat suositukset* VELCADE-hoitoon liittyvässä neuropatiassa.

Neuropatian vaikeusaste	Annostelu (ks. kohta 4.4)
Aste 1 (parestesia, heikkous ja/tai refleksien häviäminen), ei kipua tai toimintakyvyn menetystä	Ei toimenpiteitä.
Aste 1 ja kipua, tai Aste 2 (vaikuttaa toimintakykyyn, mutta ei päivittäisistä toiminnoista suoriutumiseen)	Pienennetään tasolle 1,0 mg/m ²
Aste 2 ja kipua, tai Aste 3 (vaikuttaa päivittäisistä toiminnoista suoriutumiseen)	VELCADE-hoito keskeytetään, kunnes haittavaikutus on hävinnyt. Haittavaikutusten hävitessä VELCADE-hoito aloitetaan uudelleen ja annos pienennetään tasolle 0,7 mg/m ² ja annostellaan kerran viikossa.
Aste 4 (toimintakykyä heikentävä sensorinen neuropatia tai henkeä uhkaava tai halvaantumiseen johtava motorinen neuropatia) Ja/tai vaikea autonominen neuropatia	VELCADE-hoito lopetetaan

*Perustuu annosmuutoksiin vaiheen II ja III myeloomatutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeiseen käyttökokemukseen.

Antotapa

Käyttövalmiiksi saatettu liuos annetaan 3–5 sekunnin bolusinjektiona perifeeriseen laskimoon tai keskuslaskimokatetrin kautta, minkä jälkeen huuhtelu 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä.

Lapsipotilaat

VELCADE-valmisteen käytöstä lapsilla ja nuorilla on vain vähän kokemusta. Siksi valmistetta ei tule toistaiseksi käyttää lapsilla.

Iäkkäät potilaat

Annoksen säätötarpeesta iäkkäillä potilailla ei ole näyttöä (ks. kohta 4.8).

Käyttö potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta

VELCADEa ei ole varsinaisesti tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Potilaita, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, tulee tarkkailla huolellisesti, erityisesti jos kreatiniinipuhdistuma on ≤ 30 ml/min, ja annostuksen pienentämistä tulee harkita (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Käyttö potilailla, joilla on häiriintynyt maksan toiminta

VELCADEa ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan häiriintynyt toiminta. Merkitsevä maksan toimintahäiriö voi vaikuttaa bortetsomibin eliminoitumiseen ja voi lisätä lääkkeiden yhteisvaikutusriskiä. Potilaita, joilla on häiriintynyt maksan toiminta, tulee hoitaa äärimmäistä varovaisuutta noudattaen, ja annostuksen pienentämistä tulee harkita (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys bortetsomibille, boorille tai jollekin apuaineelle.

Vaikea maksan vajaatoiminta.

[Akuutti diffuusi keuhkoinfiltraatio tai perikardiitti.](#)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ruoansulatuskanava

Ruoansulatuskanavaan kohdistuva haittavaikutus, kuten pahoinvointi, ripuli, oksentelu ja ummetus on hyvin yleistä VELCADE-hoidon aikana. Ileustapauksia on ilmoitettu, minkä vuoksi ummetuksesta kärsiviä potilaita tulee tarkkailla huolellisesti.

Veri

VELCADE-hoitoon liittyy hyvin yleisesti hematologisia haittavaikutuksia (trombosytopenia, neutropenia ja anemia). Yleisin hematologinen haittavaikutus on ohimenevä trombosytopenia. Trombosyyttimäärä oli pienimmillään kunkin VELCADE-hoitosyklin päivänä 11. Kumulatiivisesta trombosytopeniasta ei ollut näyttöä, ei myöskään vaiheen II jatkotutkimuksessa. Trombosyyttimäärän pienin arvo oli keskimäärin noin 40 % alkutilanteen arvosta. Pitkälle edennyttä myeloomaa sairastavilla potilailla trombosytopenian vaikeusaste oli yhteydessä hoitoa edeltäneeseen trombosyyttimäärään: trombosyyttimäärän ollessa $< 75\ 000/\mu\text{l}$ alkutilanteessa 21 potilaasta 90 prosentilla trombosyyttimäärä oli tutkimuksen aikana $\leq 25\ 000/\mu\text{l}$ ja 14 prosentilla se oli $< 10\ 000/\mu\text{l}$, sitä vastoin trombosyyttimäärän ollessa $> 75\ 000/\mu\text{l}$ alkutilanteessa 309 potilaasta vain 14 prosentilla trombosyyttimäärä oli tutkimuksen aikana $\leq 25 \times 10^9/\text{l}$. Trombosyyttimäärää on seurattava aina ennen jokaista VELCADE-annosta. Hoito on keskeytettävä, jos trombosyyttimäärä on $< 25\ 000/\mu\text{l}$ ja sitä jatketaan pienemmällä annostuksella, kun arvot ovat palautuneet aiemmalle tasolle (ks. kohta 4.2). Hoidosta mahdollisesti saatavaa hyötyä on punnittava huolellisesti riskien suhteen, erityisesti keskivaikean tai vaikean trombosytopenian ja verenvuodon riskitekijöiden yhteydessä.

Täydellinen verenkuva (TVK), trombosyyttiarvot mukaan lukien, tulee siis määrittää usein VELCADE-hoidon aikana.

Perifeerinen neuropatia

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

Suositus on, että potilaita seurataan huolella neuropatiaoireiden varalta (mm. kuumotus, hyperestesia, hypostesia, parestesia, epämiellyttävät tuntemukset, neuropaattinen kipu tai heikkous). Potilaiden, joilla ilmenee perifeeristä neuropatiaa ensimmäistä kertaa tai joilla olemassa oleva perifeerinen neuropatia pahenee, tulisi käydä neurologisessa arvioissa, ja heidän VELCADEN annostelua voidaan joutua muuttamaan (ks. kohta 4.2). Neuropatian hoidossa on käytetty oireenmukaista hoitoa ja muunlaisia hoitoja. Perifeerisen neuropatian lievenemistä tai tilan korjautuminen ilmoitettiin 51 prosentilla niistä potilaista, joilla oli 2. asteen tai vaikeampi perifeerinen neuropatia vaiheen III tutkimuksissa, ja 71 prosentilla niistä potilaista, joilla oli 3. tai 4. asteen perifeerinen neuropatia tai hoidon lopettamiseen johtava perifeerinen neuropatia vaiheen II tutkimuksissa.

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

Kouristuskohtaukset

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

Hypotensio

VELCADE-hoitoon liittyy yleisesti ortostaattista/posturaalista hypotensiota. Useimmiten nämä haittavaikutukset ovat luonteeltaan lieviä tai kohtalaisia ja niitä esiintyy missä tahansa vaiheessa hoitoa. Potilailla, joille VELCADE-hoito aiheutti ortostaattista hypotensiota, ei ollut esiintynyt ortostaattista hypotensiota ennen VELCADE-hoidon aloittamista. Useimmat potilaat tarvitsivat

ortostaattisen hypotensioon hoitoa. Pienellä osalla ortostaattisesta hypotensiosta kärsivistä potilaista esiintyi pyörtymisiä. Ortostaattinen/posturaalinen hypotensio ei liittynyt välittömästi VELCADEn 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 pyörtymisiä tai jotka kärsivät kuivumisesta toistuvan ripulin tai oksentelun seurauksena. Ortostaattisen/posturaalisen hypotension hoitoon voi kuulua verenpainelääkityksen muuttaminen, nesteytys tai mineralokortikoidien ja/tai sympatomimeettien antaminen. Potilaita tulee kehottaa hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heillä esiintyy huimausta, pyörrytystä tai pyörtymisiä.

Sydämen vajaatoiminta

Kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan kehittymistä tai pahenemista akuutisti ja/tai ensimmäistä kertaa ilmenevää sydämen vasemman kammion ejektiofraktion pienenemistä on ilmoitettu bortetsomibihoidon aikana. Vaiheen III satunnaistetussa vertailututkimuksessa sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys VELCADE-ryhmässä oli samankaltainen verrattuna deksametasoniryhmään. Nesteen kertyminen saattaa olla sydämen vajaatoiminnan oireille altistava tekijä. Potilaita, joilla on sydänsairaus tai sen riskitekijöitä, tulee tarkkailla huolellisesti.

EKG-tutkimus

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

Keuhkosairaudet

VELCADE-hoitoa saaneilla potilailla on harvinaisina tapauksina raportoitu tuntemattomasta syystä aiheutuneita äkillisiä diffuuseja infiltoivia keuhkosairauksia, kuten pneumoniitti, interstitiaalipneumonia, keuhkoinfiltraatio ja äkillinen hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.8). Osa näistä tapahtumista on johtanut kuolemaan. **Suhteellisesti suurempi osuus näistä tapahtumista on raportoitu Japanissa.** [Ennen hoidon aloittamista potilaalle suositellaan keuhkokuvausta jotta selviää mahdollisten muiden diagnostisten toimenpiteiden tarve. Lähtötilanteen keuhkokuvausta voidaan myös tarvita mahdollisten hoidon jälkeen ilmaantuvien muutosten vertailussa.](#)

Jos potilaalla ilmenee uusia keuhko-oireita (esim. yskä, hengenahdistus) tai keuhko-oireiden pahenemista, diagnostinen arvio on tehtävä pikaisesti ja potilas on hoidettava asianmukaisesti. [Hyötyjä ja haittoja tulee verrata ennen VELCADE-hoidon jatkamista.](#)

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

Munuaisten vajaatoiminta

Vakavien haittavaikutusten esiintyvyyden on havaittu lisääntyvän potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta on normaali (ks. kohta 4.8). Munuaiskomplikaatiot ovat multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla yleisiä. Tällaisia potilaita tulee seurata huolella ja annoksen pienentämistä harkita.

Maksan toimintahäiriö

Niiden potilaiden hoidossa, joilla on häiriintynyt maksan toiminta, tulee noudattaa erityistä varovaisuutta ja annostuksen pienentämistä tulee harkita (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Maksareaktiot

Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu maksan akuutista vajaatoiminnasta potilailla, jotka saivat useita muita samanaikaisia lääkityksiä 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 tappa pahanlaatuiset plasmalolut, 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.

Amyloidoosi

Bortetsomibin proteasomeja estävää vaikutusta häiriöissä, joihin liittyy proteiinien kertymistä, kuten amyloidoosissa, ei tunneta. Varovaisuutta suositellaan hoidettaessa näitä potilaita.

Varotoimet käytettäessä tiettyjä valmisteita samanaikaisesti

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

Maksan normaali toimintakyky tulee varmistaa ja varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa oraalaisia 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 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 huonosti metaboloivan CYP2D6-fenotyypin oleteta kaikkiaan vaikuttavan bortetsomibin poistumiseen.

Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa 12 potilaan tietojen perusteella arvioitiin voimakkaan CYP3A4-estäjän ketokonatsolin vaikutusta, 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 17 potilaan tietojen perusteella arvioitiin voimakkaan CYP2C19-estäjän omepratsolin vaikutusta, ei havaittu merkittävää vaikutusta bortetsomibin farmakokinetiikkaan.

Potilaita tulee seurata huolellisesti, kun bortetsomibia annetaan yhdessä voimakkaiden CYP2C19-estäjien (esim. fluoksetiini) kanssa.

Koska lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia CYP3A4-induktorien vaikutuksesta bortetsomibin farmakokinetiikkaan ei ole tehty, potilaita tulee seurata huolellisesti, kun bortetsomibia annetaan yhdessä voimakkaiden CYP3A4-induktorien (esim. rifampisiini) kanssa.

Hypoglykemiaa ja hyperglykemiaa on kliinisissä tutkimuksissa raportoitu diabetespotilailla, jotka saivat oraalaisia diabeteslääkkeitä. Oraalisia diabeteslääkkeitä saavien potilaiden verensokeriarvoja tulee tarvittaessa seurata huolella VELCADE-hoidon aikana ja diabeteslääkityksen annostelua voidaan joutua muuttamaan.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaudenaikaisesta VELCADEn käytöstä 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 annostusta. Synnytystä ja syntymänjälkeistä kehitystä koskevia eläintutkimuksia ei ole tehty (katso kohta 5.3).

Sekä miesten että hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää varmaa ehkäisyä hoidon aikana ja kolme kuukautta VELCADE-hoidon päättymisen jälkeen. Jos VELCADEa käytetään raskauden aikana tai raskaus alkaa tämän lääkevalmisteen käytön aikana, tulee potilaalle kertoa mahdollisesta sikiövaurioiden vaarasta.

Ei tiedetä, erittyykö VELCADE ihmisellä rintamaitoon. Koska VELCADE voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia rintaruokinnassa oleville imeväisille, imettämistä on vältettävä VELCADE-hoidon aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

VELCADE saattaa vaikuttaa kohtalaisesti ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. VELCADE-hoitoon voi liittyä väsymystä, huimausta, pyörtymistä, ortostaattista/posturaalista hypotensiota ja näön hämärtymistä. Siksi potilaiden on noudatettava varovaisuutta käyttäessään koneita tai ajaessaan autoa (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Tässä esitetyillä haittavaikutuksilla oli tutkijan arvion mukaan vähintään mahdollinen tai todennäköinen syy-yhteys VELCADE-valmisteseen viidessä ei-vertailevassa vaiheen II tutkimuksessa ja yhdessä vaiheen III vertailututkimuksessa, jossa VELCADEa verrattiin deksametasoniin 663 relapsoivaa tai hoitoresistenttiä multippelia myeloomaa sairastavalla potilaalla, joista 331 sai VELCADE-valmistetta ainoana lääkkeenä. Turvallisuustietokanta sisältää tietoja multippelia myeloomaa tai lymfaattista B-soluleukemiaa (KLL) sairastavista potilaista. Potilaat saivat VELCADE-valmistetta joko ainoana lääkkeenä tai yhdessä deksametasonin kanssa.

Haittavaikutukset on lueteltu 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), mukaan lukien yksittäiset raportit. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot

Hyvin yleiset: herpes zoster (hajapesäkkeinen tautimuoto mukaan lukien)

Yleiset: keuhkokuume, keuhkoputkentulehdus, sinuiitti, nasofaryngiitti, herpes simplex.

Melko harvinaiset: sepsis, bakteremia, pneumokokin aiheuttama keuhkokuume, bronkopneumonia, ylempien ja alempien hengitysteiden infektio, katetriin liittyvä infektio, keuhkopussin tulehdus, hemofilusinfektio, sytomegalovirusinfektio, influenssa, mononukleoosi-infektio, vesirokko, virtsatieinfektio, maha-suolitulehdus, candida-infektiot, sieni-infektio, postherpeettinen neuralgia, suun kandidiaasi, blefariitti, infektio.

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)

Melko harvinaiset: tuumorinhaljoamisoireyhtymä (ks. kohta 4.4).

<p><u>Veri ja imukudos (ks. kohta 4.4)</u> Hyvin yleiset: trombosytopenia, neutropenia, anemia. Yleiset: leukopenia, lymfopenia. Melko harvinaiset: pansytopenia, kuumeinen neutropenia, hemolyyttinen anemia, trombosytopeeninen purppura, lymfadenopatia.</p>
<p><u>Immuunijärjestelmä</u> Melko harvinaiset: yliherkkyys, immunokompleksivälitteinen yliherkkyys, mahdollisesti immunokompleksivälitteiset reaktiot, kuten seerumitautityyppiset reaktiot, moniniveltulehdus, johon liittyy ihottuma sekä proliferaatiivinen munuaiskerästulehdus (ks. kohta 4.4).</p>
<p><u>Umpieritys</u> Melko harvinaiset: antidiureettisen hormonin (ADH) epätarkoituksenmukainen erittyminen.</p>
<p><u>Aineenvaihdunta- ja ravitsemus</u> Hyvin yleiset: ruokahalun heikentyminen. Yleiset: kuivuminen, hypokalemia, hyperglykemia. Melko harvinaiset: hyperkalemia, näivettyminen, hyperkalsemia, hypokalsemia, hypernatremia, hyponatremia, hypoglykemia, hyperurikemia, B12-vitamiinin puutos, ruokahalun lisääntyminen, hypomagnesemia, hypofosfatemia.</p>
<p><u>Psyykkiset häiriöt</u> Yleiset: sekavuus, masennus, unettomuus, ahdistuneisuus. Melko harvinaiset: kiihtyneisyys, sekavuustila, hallusinaatiot, levottomuus, mielialan vaihtelut, mielentilan muutokset, unihäiriöt, ärtyneisyys, epänormaalit unet.</p>
<p><u>Hermosto (ks. kohdat 4.4 ja 4.7)</u> Hyvin yleiset: perifeerinen neuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia (ks. kohta 4.4), parestesia, päänsärky. Yleiset: polyneuropatia, perifeerisen neuropatian voimistuminen, heitehuimaus (ei kiertohuimaus), makuhäiriöt, dysestesia, hypestesia, vapina. Melko harvinaiset: alaraajahalvaus, kallonsisäinen verenvuoto, lukinkalvonalainen verenvuoto, kouristukset (ks. kohta 4.4), perifeerinen motorinen neuropatia, pyörtyminen, halvaus, huomiokyvyn häiriöt, aktiivisuuden lisääntyminen, makuaistin puute, uneliaisuus, migreeni, kognitiiviset häiriöt, liikkeen nykivyyden, asentohuimaus, iskiaskipu, mononeuropatia, puhehäiriöt, levottomat jalat –oireyhtymä.</p>
<p><u>Silmät</u> Yleiset: näön hämärtyminen (ks. kohta 4.7), silmäkipu. Melko harvinaiset: silmän verenvuoto, epänormaali näkökyky, kuiva silmä, sidekalvotulehdus, silmien rähhiminen, valonarkuus, silmä-ärsytys, lisääntynyt kyynelvuoto, sidekalvon verentungos, silmän turvotus.</p>
<p><u>Kuulo ja tasapainoelin</u> Yleiset: kiertohuimaus. Melko harvinaiset: kuurous, tinnitus, huonokuuloisuus, kuulon heikentyminen.</p>
<p><u>Sydän</u> Melko harvinaiset: sydämenpysähdys, sydänperäinen sokki, sydäninfarkti, angina pectoris, epästabili angina pectoris, kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan kehittyminen tai sen paheneminen (ks. kohta 4.4), sydämen vajaatoiminta, ventrikulaarinen hypokinesia, keuhkopöhö ja akuutti keuhkopöhö, sinuspysähdys, täydellinen eteis-kammiokatkos, takykardia, sinustakykardia, supraventrikulaarinen takykardia, rytmihäiriö, eteisvärinä, sydämentykytys. Harvinaiset: Ensimmäistä kertaa ilmenevä sydämen vasemman kammion ejektiofraktion pieneneminen.</p>

<p><u>Verisuonisto</u> Yleiset: hypotensio, ortostaattinen ja asentoon liittyvä hypotensio (ks. kohdat 4.4 ja 4.7), laskimotulehdus, mustelmat, hypertensio. Melko harvinaiset: aivoverenvuoto, verisuonitulehdus, aivohalvaus, keuhkoverenpainetauti, petekiat, ekkymoosit, purppura, verisuonen värinmuutos, verisuonten laajeneminen, haavan verenvuoto, punoitus, kuumat aallot.</p>
<p><u>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</u> Hyvin yleiset: hengenahdistus Yleiset: rasitushengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä, nuha. Melko harvinaiset: hengityspysähdys, hypoksia, keuhkokongestio, nestettä keuhkopussissa, astma, respiratorinen alkaloosi, takypnea, hengityksen vinkuminen, nenän tukkoisuus, äänenkäheys, riniitti, hyperventilaatio, ortopnea, rintakehän kipu, sinusten kipu, kurkun ahtaus, limaa irrottava yskä.</p>
<p><u>Ruoansulatuselimistö (ks. kohta 4.4)</u> Hyvin yleiset: oksentelu, ripuli, pahoinvointi, ummetus. Yleiset: vatsakivut, stomatiitti, dyspepsia, löysät ulosteet, ylävatsakipu, ilmavaivat, vatsan turvotus, hikka, suun haavaumat, nielun ja kurkunpään kivet, suun kuivuminen. Melko harvinaiset: akuutti haimatulehdus, paralyttinen ileus, antibiootteihin liittyvä koliitti, koliitti, verioksennus, verinen ripuli, ruoansulatuskanavan verenvuoto, peräsuolen verenvuoto, suolitulehdus, nielemishäiriöt, vatsavaivat, röyhtäily, ruoansulatuskanavan motiliteetin häiriöt, kipu suussa, yökkäily, vatsan toiminnan muutokset, pernan kipu, esofagiitti, gastriitti, ruokatorven refluksisairaus, maha-suolikanavan kipu, verenvuoto ikenistä, ikenien kipu, hiastustyrä, ärtyvän suolen oireyhtymä, suun limakalvon petekiat, syljen liikaeritys, katekieli, kielen värinmuutos, ulostekovettuma.</p>
<p><u>Maksa ja sappi (ks. kohta 4.4)</u> Melko harvinaiset: hepatiitti, maksan verenvuoto, hypoproteinemia, hyperbilirubinemia.</p>
<p><u>Iho ja ihonalainen kudος</u> Hyvin yleiset: ihottuma. Yleiset: silmänympärysturvotus, nokkosihottuma, kutiava ihottuma, kutina, ihon punoitus, hikoilun lisääntyminen, ihon kuivuminen, ekseema. Melko harvinaiset: vaskuliittityyppinen ihottuma, punoittava ihottuma, valonherkkyysoireet, ruhjevammat, yleistynyt kutina, läiskäinen ihottuma, näppyläihottuma, psoriaasi, yleistynyt ihottuma, silmäluomien turvotus, kasvojen turvotus, dermatiitti, alopesia, kynsisairaus, ihon värinmuutos, atooppinen ihottuma, hiusten poikkeava rakenne, lämpöihottuma, yöhikoilu, painehaavat, kalansuomutauti, kyhmyt iholla.</p>
<p><u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u> Hyvin yleiset: lihaskipu. Yleiset: lihasheikkous, muskuloskeletaalin kipu, kipu raajoissa, lihaskrampit, nivelkipu, luukipu, selkäkipu, ääreisosien turvotus. Melko harvinaiset: lihasspasmit, lihasnykäykset tai painavuuden tunne, lihasjäykkyys, nivelten turvotus, nivelten jäykkyys, pakarakipu, turvotus, leukakipu.</p>
<p><u>Munuaiset ja virtsatiet</u> Yleiset: munuaisten vajaatoiminta, dysuria. Melko harvinaiset: akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, niukkavirtsaisuus, munuaiskoliikki, hematuria, proteinuria, virtsaumpi, tihentynyt virtsaamistarve, virtsaamisvaikeudet, lannekipu, virtsan pidätyskyvyttömyys, virtsaamispakko.</p>
<p><u>Sukupuolielimet ja rinnat</u> Melko harvinaiset: kivesten kipu, erektiohäiriö.</p>
<p><u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u> Hyvin yleiset: väsymys (ks. kohta 4.7), kuume. Yleiset: voimattomuus, heikotus, raukeus, jäykkyys, sairautentunne, influenssan kaltaiset oireet, ääreisosien turvotus, rintakipu, kipu, turvotus. Melko harvinaiset: kaatumiset, limakalvojen verenvuoto, limakalvotulehdus, neuralgia, laskimotulehdus pistoskohdassa, ekstrasvasaation aiheuttama tulehdus, kosketusarkuus, pistoskohdan punoitus, kylmyyden tunne, puristava tunne rinnassa, rintavaivat, nivuskipu, kireyden tunne rinnassa.</p>

Tutkimukset

Yleiset: painon lasku, suurentunut LDH-arvo.

Melko harvinaiset: suurentunut ALAT-arvo, suurentunut ASAT-arvo, suurentunut veren bilirubiiniarvo, suurentunut AFOS-arvo, suurentunut kreatiniiniarvo, suurentunut urea-arvo, suurentunut GT-arvo, lisääntynyt veren amylaasi, poikkeavuudet maksan toimintakokeissa, pienentynyt punasolujen lukumäärä, pienentynyt valkosolujen määrä, veren bikarbonaattipitoisuuden väheneminen, epäsäännöllinen sydämensyke, suurentunut CRP-arvo, pienentynyt veren fosfaattiarvo, painon nousu.

Vammat ja myrkytykset

Melko harvinaiset: katetriin liittyvät komplikaatiot, toimenpiteen jälkeinen kipu, toimenpiteen jälkeinen verenvuoto, palovammat.

Käyttökokemus myyntiluvan saamisen jälkeen

Kliinisesti merkitsevät haittatapahtumat on lueteltu, jos niitä on ilmoitettu VELCADEn käytöstä myyntiluvan saamisen jälkeen [ja ne on tai eikä](#)-niitä [ei](#) ole ilmoitettu kliinisisä tutkimuksissa. Näiden haittojen esiintymistiheyttä ei tiedetä.

Infektiot

Herpesviruksen aiheuttama meningoencefaliitti.

Immuunijärjestelmä

Angioedeema.

Hermosto

Enkefalopatia, autonominen neuropatia.

Silmät

Silmäherpes.

Sydän

Sydämen tamponaatio, [perikardiitti](#), [sydämenpysähdys ja sydän-keuhkopysähdys](#), [kammioperäinen rytmihäiriö](#), [täydellinen eteis-kammiokatkos](#), [eteisvärinä](#), [takykardia](#), [sinus- ja kammiotakykardia](#).

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina (ks. kohta 4.4)

Pneumoniitti, [keuhkokuume](#), interstitiaalipneumonia, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS), [akuutti diffuusi keuhkoinfiltraatio](#), [kohonnut keuhkoverenpaine](#), [hengityslama](#), [keuhkorakkuloiden verenvuoto](#), [akuutti keuhkoedeema](#), [keuhkoedeema](#), [keuhkoembolia](#), [perifeerinen embolia](#).

Ruoansulatuselimistö

Iskeeminen koliitti.

Maksa ja sappi

Maksan vajaatoiminta.

4.9 Yliannostus

Potilailla tapahtuneiden yliannostusten yhteydessä, joissa annos oli vähintään kaksinkertainen suositeltuun annokseen nähden, on esiintynyt kuolemaan johtanutta äkillistä oireista verenpaineen laskua ja trombosytopeniaa (ks. kohdasta 5.3 kardiovaskulaarista turvallisuutta koskevat prekliiniset farmakologiset tutkimukset).

VELCADEn yliannostukseen 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: Antineoplastiset lääkkeaineet
ATC-koodi: L01XX32

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisilla perusteilla. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteen ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa tieteellisistä syistä. Euroopan lääkevirasto (EMA) arvioi vuosittain uuden tiedon ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

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

Bortetsomibi on hyvin selektiivinen proteasomille. Pitoisuuden ollessa 10 µM, bortetsomibi ei estä mitään suuresta joukosta tutkittuja reseptoreita eikä proteaasientsyymejä, ja se on yli 1500 kertaa selektiivisempi proteasomia kuin seuraavaa sellaista entsyymiä kohtaan, mihin sillä on vaikutusta. Proteasomin eston kinetiikkaa selvitettiin *in vitro*, ja bortetsomibin osoitettiin irtoavan proteasomista ($t_{1/2} = 20$ minuuttia), mikä osoittaa, että proteasomin esto bortetsomibilla on reversiibeli ilmiö.

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

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

Kliiniset tutkimukset

VELCADEn tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa tutkimuksessa suositusannostuksella 1,3 mg/m²: vaiheen III satunnaistettu, deksametasoniin (Dex) nähden vertaava, vertailututkimus, johon osallistui 669 relapsoivaa tai hoitoresistenttiä multipeliiä myeloomaa sairastavaa potilasta, jotka olivat aiemmin saaneet 1-3 hoitoa, sekä vaiheen II yhden haaran tutkimus, johon osallistui 202 relapsoivaa ja hoitoresistenttiä multipeliiä myeloomaa sairastavaa potilasta, jotka olivat aiemmin saaneet vähintään kahta hoitoa ja joilla sairaus oli edennyt viimeisen hoidon aikana. (Katso taulukot 2, 3 ja 4).

Taulukko 2: Annostusohjelma vaiheen II ja III tutkimuksissa

Vaihe/haara	Lääkitysohjelma	Annostus	Hoito-ohjelma
II	VELCADE: päivät 1, 4, 8, 11, (taukopäivät 12-21)	1,3 mg/m ² (IV bolus)	Q3 viikkoa x 8 sykliä (jatko**)
III	VELCADE* a) päivät 1, 4, 8, 11, (taukopäivät 12-21) b) päivät 1, 8, 15, 22	1,3 mg/m ² (IV bolus)	a) Q3 viikkoa x 8, jonka jälkeen b) Q5 viikkoa x 3
III	DEKSAMETASONI a) päivät 1-4, 9-12, 17-20	40 mg (suun kautta)	a) Q5 viikkoa x 4

	b) päivät 1–4		b) Q4 viikkoa x 5
II	Lisää DEKSAMETASONI***	20 mg (suun kautta) (päivät 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12)	Q3 viikkoa

* a) on alkuvaiheen hoito, a) ja b) ovat toteutettu hoito kokonaisuudessaan

**Hoidosta hyötynneet potilaat saivat jatkaa VELCADE-hoitoa jatkotutkimuksessa

*** Jos potilaan sairaus eteni kahden VELCADE-syklin jälkeen tai neljän VELCADE-syklin jälkeen sairaus oli stabiili, heille voitiin antaa deksametasonia

Taulukko 3: Potilaiden taustatiedot vaiheen II ja III tutkimuksissa

	Vaihe II VELCADE	Vaihe III VELCADE	Vaihe III Dex
Potilasmäärä, ITT-analyysi	202	333	336
Miehiä %	60	56	60
Iän mediaani, vuotta (vaihteluväli)	59 (34-84)	61 (33-84)	61 (27-86)
Valkoihoisia	81 %	90 %	88 %
Karnofsky PS > 80 %	80 %	87 %	84 %
Trombosyytit < 75 000/µl	21 %	6 %	4 %
Hemoglobiini < 100 g/l	44 %	32 %	28 %
Kreatiniinipuhdistuman mediaani, ml/min (vaihteluväli)	74 (14-221)	73,3 (15,6-170,7)	73,3 (15,3-261,1)
IgG-myelooma	60 %	60 %	59 %
IgA-myelooma	24 %	23 %	24 %
Kevytketjummyelooma	14 %	12 %	13 %
Ajan mediaani diagnoosista (vuotta)	4,0	3,5	3,1
Kromosomin 13 poikkeamia	15 %	25,7 %	25,0 %
β2-mikroglobuliinin mediaani (mg/l)	3,5	3,7	3,6
Aiempien hoitojen* määrän mediaani (vaihteluväli)	6 (2-15)	2 (1-7)	2 (1-8)
1 aiempi hoito > 1 aiempaa hoitoa	0	N=132 (40 %) N= 186 (60 %)	N= 119 (35 %) N= 194 (65 %)

* steroidit, alkyloivat aineet, antrasykliinit, talidomidi ja kantasolusiirrot mukaan lukien

Taulukko 4: Potilaiden altistus VELCADE-hoidolle vaiheen 2 ja 3 tutkimusten aikana

	Vaihe II VELCADE	Vaihe III VELCADE	Vaihe III Dex
Vähintään 1 annoksen saaneita	N= 202	N=331	N= 332
4 sykliä saaneita	62%	69 %	
a) kaikki alkuvaiheen sykliä (lukumäärä)	27 % (8 sykliä)	29 % (8 sykliä)	36 % (4 sykliä)
b) koko hoito-ohjelma (lukumäärä)	NA	9 % (11 sykliä)	5 % (9 sykliä)
c) jatkotutkimus *	N= 63 potilasta (mediaani 7 sykliä) tai kokonais- mediaani 14 sykliä (vaihteluväli 7 - 32)	NA	NA

*Potilas sai jatkaa hoitoa 8 hoitosyklin jälkeen, jos hän hyöttyi hoidosta

NA = ei sovellu

Vaiheen III tutkimuksessa VELCADE-hoidolla aika taudin etenemiseen oli merkittävästi pidempi, elossaoloaika oli merkittävästi pidempi ja vasteen saaneiden määrä oli merkittävästi suurempi verrattuna deksametasonihoitoon (katso taulukko 5) sekä kaikilla potilailla että potilailla, jotka olivat saaneet yhtä aiempaa hoitoa. Etukäteen suunnitellun välianalyysin seurauksena tutkimus keskeytettiin

deksametasonitutkimushaarassa tutkimuksen seurantar ryhmän suosituksesta ja kaikille deksametasoniryhmään satunnaistetuille potilaille tarjottiin mahdollisuutta saada VELCADE-hoitoa 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 VELCADE-tutkimushaarassa sekä niillä potilailla, joiden tauti oli hoitoresistentti edelliselle hoidolle, että niillä potilailla, joiden tauti ei ollut hoitoresistentti.

Tutkimukseen mukaan otetuista 669 potilaasta 245 (37 %) oli 65-vuotiaita tai vanhempia. Vastemuuttajat sekä aika taudin etenemiseen olivat VELCADEn osalta merkitsevästi paremmat iästä riippumatta. Alkutilanteen β 2-mikroglobuliiniarvoista riippumatta kaikki tehon parametrit (aika taudin etenemiseen ja kokonaiselossaolo sekä vasteen saaneiden määrä) paranivat merkitsevästi VELCADE-tutkimushaarassa.

Vaiheen II tutkimuksessa hoitoresistenttien potilaiden vasteet arvioi riippumaton arviointiryhmä ja vastekriteereinä käytettiin European Bone Marrow Transplant Groupin kriteerejä. Kaikkien tutkimukseen otettujen potilaiden elossaoloajan mediaani oli 17 kuukautta (vaihteluväli < 1 – 36+ kuukautta). Elossaoloaika oli pidempi kuin konsultoitujen lääkäritutkijoiden arvioima 6–9 kuukautta vastaavanlaiselle potilaspopulaatiolle. Monimuuttuja-analyyseissä vasteen saavuttaminen ei riippunut myeloomatypistä, 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 5: Yhteenvedo vaiheen III ja vaiheen II tutkimusten hoitotuloksista

	Vaihe III		Vaihe III		Vaihe III		Vaihe II
	Kaikki potilaat		1 aiempi hoito		>1 aiempaa hoitoa		≥ 2 aiempaa hoitoa
<u>Aikariippuvaiset tapahtumat</u>	VELCADE N=333 ^a	Dex N=336 ^a	VELCADE N=132 ^a	Dex N=119 ^a	VELCADE N=200 ^a	Dex N=217 ^a	VELCADE 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]
Elossaolo 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
<u>Paras vaste (%)</u>	VELCADE N=315 ^c	Dex N=312 ^c	VELCADE N=128	Dex N=110	VELCADE N=187	Dex N=202	VELCADE 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 alkutilanteessa mitattavissa oleva sairaus ja jotka saivat vähintään yhden tutkimuslääkeannoksen.

^d ositustekijöillä vakioidun Cochran-Mantel-Haenszelin khi-neliö-testin p-arvo, analyysi hoidoittain ei huomioi hoitohistorian ositusta

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

NA = ei sovellu, NE = ei arvioitu

Vaiheen II tutkimuksessa niiden potilaiden, jotka eivät saaneet optimaalista vastetta VELCADEa ainoana lääkkeenä annettaessa, oli mahdollista saada deksametasonia suurina annoksina VELCADE-hoitoon yhdistettynä (katso taulukko 2). Tutkimussuunnitelmassa potilaille sallittiin deksametasoni, jos VELCADE-hoito yksin ei tuottanut suotuisaa vastetta. Yhteensä 74 potilasta sai deksametasonia yhdistelmänä VELCADE-hoidon kanssa. Kahdeksalletoista prosentille potilaista vaste ilmaantui tai se parani (MR (11 %) tai PR (7 %)) yhdistelmähoidon avulla.

5.2 Farmakokinetiikka

Kun 11 multippelia 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. Bortetsomibin eliminaation puoliintumisaika oli toistuvien annosten jälkeen keskimäärin 40–193 tuntia. Bortetsomibi eliminoituu nopeammin ensimmäisen annoksen jälkeen kuin seuraavien annosten jälkeen. Bortetsomibin 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 kokonaispuhdistuma elimistöstä oli 15-32 l/h annosten 1,0 mg/m² jälkeen ja 18-32 l/h annosten 1,3 mg/m² jälkeen.

Bortetsomibin keskimääräinen jakautumistilavuus oli multippelia myeloomaa sairastavilla 1659–3294 litraa kerta-annosten tai toistettujen 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 proteiiniin sitoutumiseen.

Ihmisen maksan mikrosomeilla ja ihmisen ekspressio-cDNA 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.

Vaikeaa munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei tähän mennessä ole tehty tutkimuksia. Siksi bortetsomibin antamisessa näille potilaille tulee noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 4.4). Tietojen puuttuessa VELCADE on vasta-aiheinen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien hoidossa (ks. kohta 4.3).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Bortetsomibilla oli klastogeeninen vaikutus (rakenteelliset kromosomuutokset) *in vitro* -kromosomipoikkeavuustestissä, jossa käytettiin kiinanhamsterin munasarjasoluja, 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 hiireissä *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 analyysyjä on tehty yleisissä toksisuustutkimuksissa. Kuusi kuukautta kestäneessä rottatutkimuksessa on havaittu rappeuttavia vaikutuksia sekä kiveksissä että munasarjoissa. Siksi bortetsomibilla todennäköisesti voi

olla vaikutusta joko uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen. Peri- ja postnataalista kehitystä koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

Monta hoitosykliä käsittäneissä yleistä toksisuutta koskevissa tutkimuksissa rotilla ja apinoilla pääasiallisia kohde-elimiä olivat: ruoansulatuskanava, minkä seurauksena ilmeni oksentelua ja/tai ripulia; verta muodostavat kudokset ja imukudokset, seurauksena perifeerisiä sytopenioita, lymfakudoksen surkastumista, 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 suoneen annetut annokset, jotka mg/m² perusteella määriteltynä ovat noin kaksin- tai kolminkertaiset ihmisille suositeltuun annokseen nähden, aiheuttavat sydämen lyöntitaajuuden kiihtymistä, supistumiskyvyn heikkenemistä, hypotensiota ja kuoleman. Koirilla sydänlihaksen supistumiskyvyn heikkeneminen ja hypotensio oli hoidettavissa akuutilla interventiolla, jolloin annettiin inotrooppisia tai verenpainetta kohottavia lääkeaineita. Koirilla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin lisäksi korjatun QT-ajan lievää pitenemistä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421).
Typpi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Käyttövalmiiksi saatettu liuos: 8 tuntia.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi saatettu liuos tulee käyttää välittömästi valmiiksi saattamisen jälkeen. Jos käyttövalmiiksi saatettua liuosta ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen valmisteen antoa ovat käyttäjän vastuulla. Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen käytön aikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi stabiiliudeksi on kuitenkin osoitettu 8 tuntia +25 °C:n lämpötilassa, kun se säilytetään ennen antoa alkuperäisessä injektiopullossa ja/tai injektioruiskussa, ruiskussa enintään 8 tuntia.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10 ml, tyyppin 1 lasista valmistettu injektiopullo, jossa on harmaa bromobutyylitulppa ja alumiinisinetti.

10 ml:n injektiopullon korkki on syvänsininen.

Injektiopullo on pakattu läpinäkyvään läpipainopakkaukseen, joka koostuu kannella varustetusta alustasta.

VELCADE toimitetaan 1 injektiopullon pakkauksessa yhtä käyttökertaa varten.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Vain yhtä käyttökertaa varten.

VELCADE on sytotoksinen lääkeaine. Siksi sen, kuten muidenkin mahdollisesti toksisten valmisteiden, käsittelyssä ja valmistuksessa tulee noudattaa varovaisuutta. Ihokontaktin välttämiseksi suositellaan suojakäsineitä ja muuta suojavaatetusta.

**VELCADEN KÄSITTELYSSÄ TULEE EHDOTTOMASTI NOUDATTA A SEPTISTA
TEKNIKKAA, SILLÄ VALMISTE EI SISÄLLÄ SÄILYTYSAINETTA.**

VELCADE on kylmäkuivattua jauhetta mannitoliiboerihapooesterin muodossa. Käyttövalmiiksi saatetussa liuoksessa mannitoliesteri on tasapainossa hydrolyysisituotteensa, monomeerisen boorihapon, kanssa.

Yhden VELCADE-injektiopullon sisältämästä 3,5 mg:sta saadaan käyttövalmiiksi saattamalla liuos, jonka pitoisuus on 1 mg/ml. Käyttövalmiiksi saattaminen tapahtuu liuottamalla yhden injektiopullon sisältö 3,5 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneestettä. Liukeneminen tapahtuu alle 2 minuutissa. Käyttövalmiiksi saatettu liuos on kirkas ja väritön ja sen pH on 4–7. Käyttövalmiiksi saatettu liuos tulee ennen antamista tarkistaa silmämääräisesti, ettei siinä ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Jos värimuutoksia tai hiukkasia on havaittavissa, käyttövalmiiksi saatettu liuos on hävitettävä.

Oikea hävittäminen

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/04/274/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 26.04.2004

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 3.1.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[21.4.2008](#)