

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 2,5 mg bortezomib (som mannitolboronsyreester).

Et hætteglas med 1 ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 2,5 mg bortezomib.

Et hætteglas med 1,4 ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 3,5 mg bortezomib.

Efter fortynding indeholder 1 ml injektionsvæske, opløsning til intravenøs injektion, 1 mg bortezomib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).

Klar, farveløs opløsning med en pH-værdi på 4,0-7,0.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Bortezomib Accord som monoterapi eller i kombination med pegyleret liposomal doxorubicin eller dexamethason er indiceret til behandling af voksne patienter med progressiv myelomatose, som tidligere har fået mindst én behandling, og som allerede har gennemgået eller er uegnede til hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

Bortezomib Accord kombineret med melphalan og prednison er indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, som er uegnede til højdosis kemoterapi med hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

Bortezomib Accord kombineret med dexamethason, eller med dexamethason og thalidomid, er indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, som er egnede til højdosis kemoterapi med hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

Bortezomib Accord kombineret med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison er indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet mantle-celle-lymfom, som ikke er egnede til hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med Bortezomib Accord skal initieres under tilsyn af en læge med erfaring inden for behandling af cancerpatienter. Bortezomib Accord kan dog også administreres af en sundhedsperson, der har erfaring med anvendelse af kemoterapeutika. Bortezomib Accord skal klargøres af en sundhedsperson (se pkt. 6.6).

Dosering til behandling af progressiv myelomatose (patienter, som tidligere har fået mindst én behandling)

Monoterapi

Bortezomib Accord administreres via intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m² legemsoverfladeareal to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 21-dages behandlingscyklus. Denne 3-ugers periode anses for en behandlingscyklus. Det anbefales, at

patienterne får to cyklusser med bortezomib efter bekræftelse af et komplet respons. Det anbefales ligeledes, at responderende patienter, som ikke opnår fuldstændig remission, gennemgår i alt 8 behandlings-cyklusser med bortezomib. Der skal gå mindst 72 timer mellem to på hinanden følgende doser bortezomib.

Dosisjusteringer i behandlingsforløbet og ved genoptagelse af behandling ved monoterapi

Bortezomib-behandling skal seponeres ved forekomst af ikke-hæmatologisk grad 3-toksicitet eller hæmatologisk grad 4-toksicitet med undtagelse af neuropati som beskrevet nedenfor (se pkt. 4.4). Når toksicitetssymptomerne er forsvundet, kan behandlingen med bortezomib genoptages i en dosis, der er reduceret med 25 % (1,3 mg/m² reduceret til 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² reduceret til 0,7 mg/m²). Hvis toksiciteten ikke forsvinder, eller hvis den forekommer igen ved den laveste dosis, skal seponering af bortezomib overvejes, medmindre fordelene ved behandlingen tydeligt opvejer risici.

Neuropatiske smerter og/eller perifer neuropati

Patienter, som oplever bortezomib-relaterede neuropatiske smerter og/eller perifer neuropati, skal behandles som angivet i tabel 1 (se pkt. 4.4). Patienter med præ-eksisterende, svær neuropati må kun behandles med bortezomib efter en omhyggelig vurdering af risici og fordele.

Tabel 1: Anbefalede dosisændringer ved Bortezomib Accord-relateret neuropati*

Sværhedsgrad af perifer neuropati	Dosisændringer
Grad 1 (asymptomatisk; tab af dybe senereflekser eller paræstesi) uden smerter eller funktionstab	Ingen
Grad 1 med smerter eller grad 2 (moderate symptomer, som begrænser daglige gøremål, der kræver hjælpemidler (instrumentel ADL**))	Reducér Bortezomib Accord til 1,0 mg/m ² eller Skift behandlingsplanen for Bortezomib Accord til 1,3 mg/m ² en gang om ugen
Grad 2 med smerter eller grad 3 (svære symptomer, der begrænser personlig pleje (personlig ADL***))	Bortezomib Accord-behandlingen seponeres, indtil toksicitetssymptomerne er forsvundet. Når toksiciteten er forsvundet, gives Bortezomib Accord igen, dosis reduceres til 0,7 mg/m ² en gang om ugen.
Grad 4 (livstruende konsekvenser, kræver akut intervention) og/eller autonom svær neuropati	Bortezomib Accord seponeres

* Baseret på dosisændringer i fase II- og III-studier vedrørende myelomatose og erfaring efter markedsføring.

Graden bestemt i henhold til det amerikanske National Cancer Institute's *Common Toxicity Criteria* (CTCAE) version 4.0.

** *Instrumentel ADL*: Dækker madlavning, indkøb af dagligvarer eller tøj, brug af telefon, håndtering af penge osv.

*** *Personlig ADL*: Dækker badning, på- og afklædning, spisning, toiletbesøg, indtagelse af lægemidler og ikke sengeliggende

Kombinationsbehandling med pegyleret liposomal doxorubicin

Bortezomib Accord administreres via intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m² legemsoverfladeareal to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 21-dages behandlingscyklus. Denne 3-ugers periode anses for en behandlingscyklus. Der skal gå mindst 72 timer mellem to på hinanden følgende doser Bortezomib Accord.

Pegyleret liposomal doxorubicin administreres i en dosis på 30 mg/m² på dag 4 af Bortezomib Accord-behandlingscyklussen som en 1-times intravenøs infusion, der administreres efter Bortezomib Accord-injektionen.

Der kan administreres op til 8 cyklusser af denne kombinationsbehandling, så længe patienterne ikke progredierer og tolererer behandlingen. Patienter, der opnår et komplet respons, kan fortsætte behandlingen i mindst 2 cyklusser efter første tegn på komplet respons, selv om dette kræver behandling i flere end 8 cyklusser. Patienter, hvis paraproteinniveau fortsat falder efter 8 cyklusser, kan også fortsætte, så længe de tolererer behandlingen og fortsat opnår respons.

Se det relevante produktresumé for yderligere oplysninger om pegyleret liposomal doxorubicin.

Kombination med dexamethason

Bortezomib Accord administreres via intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m² legemsoverfladeareal to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 21-dages behandlingscyklus. Denne 3-ugers periode anses for en behandlingscyklus. Der skal gå mindst 72 timer mellem to på hinanden følgende doser Bortezomib Accord.

Dexamethason administreres oralt ved en dosis på 20 mg på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i Bortezomib Accord-behandlingscyklussen.

Patienter, der opnår respons eller stabiliseret sygdom efter 4 cyklusser med denne kombinationsbehandling, kan fortsætte behandlingen med samme kombination i højst 4 yderligere cyklusser.

Se det relevante produktresumé for yderligere oplysninger om dexamethason.

Dosisjustering af kombinationsbehandling for patienter med progressiv myelomatose

Dosisjustering af Bortezomib Accord ved kombinationsbehandling skal følge retningslinjerne, der er beskrevet under monoterapi ovenfor.

Dosering til patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, som ikke er egnede til hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

Kombinationsbehandling med melphalan og prednison

Bortezomib Accord administreres som intravenøs eller subkutan injektion kombineret med oral melphalan og oral prednison som vist i tabel 2. En periode på 6 uger anses for en behandlingscyklus. I cyklus 1-4 administreres Bortezomib Accord to gange om ugen på dag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 og 32. I cyklus 5-9 administreres Bortezomib Accord en gang om ugen på dag 1, 8, 22 og 29. Der skal gå mindst 72 timer mellem to på hinanden følgende doser Bortezomib Accord.

Melphalan og prednison bør begge gives oralt på dag 1, 2, 3 og 4 i den første uge af hver behandlingscyklus med Bortezomib Accord.

Der administreres ni behandlingscyklusser med denne kombinationsbehandling.

Tabel 2: Anbefalet dosering for Bortezomib Accord i kombination med melphalan og prednison

Bortezomib Accord to gange om ugen (cyklus 1-4)												
Uge	1				2		3	4		5		6
Bz (1,3 mg/m ²)	da	--	--	dag 4	dag 8	da g 11	pause	dag 22	dag 25	dag 29	dag 32	pause
M (9 mg/m²) P (60 mg/m²)	da g 1	da g 2	da g 3	dag 4	--	--	pause	--	--	--	--	pause

Bortezomib Accord én gang om ugen (cyklus 5-9)								
Uge	1				2	3	4	5
Bz (1,3 mg/m ²)	da g 1	--	--	--	dag 8	pause	dag 22	dag 29
M (9 mg/m²) P (60 mg/m²)	da g 1	da g 2	da g 3	dag 4	--	pause	--	--

Bz = Bortezomib Accord; M = melphalan, P = prednison

Dosisjusteringer i behandlingsforløbet og ved genoptagelse af kombinationsbehandling med melphalan og prednison

Før påbegyndelse af en ny behandlingscyklus:

- Trombocytal skal være $\geq 70 \times 10^9/l$, og absolut neutrofilal skal være $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Ikke-hæmatologiske, toksiske hændelser skal være vurderet til grad 1 eller *baseline*

Tabel 3: Dosisjusteringer under efterfølgende cyklusser med Bortezomib Accord i kombination med melphalan og prednison

Toksicitet	Dosisjustering eller udsættelse
Hæmatologisk toksicitet i løbet af en cyklus:	

Toksicitet	Dosisjustering eller udsættelse
<ul style="list-style-type: none"> Hvis der observeres langvarig grad 4 neutropeni eller trombocytopeni, eller trombocytopeni med blødning i den foregående cyklus 	Overvej reduktion af melphalan dosis med 25 % i den næste cyklus.
<ul style="list-style-type: none"> Hvis trombocytaltallet er $\leq 30 \times 10^9/l$ eller ANC-værdien $\leq 0,75 \times 10^9/l$ på en Bortezomib Accord-dosisdag (bortset fra dag 1) 	Bortezomib Accord-behandling skal tilbageholdes
<ul style="list-style-type: none"> Hvis flere Bortezomib Accord-doser i en cyklus tilbageholdes (≥ 3 doser under administration to gange om ugen eller ≥ 2 doser under administration en gang om ugen) 	Bortezomib Accord-dosis skal reduceres med 1 dosisniveau (fra $1,3 \text{ mg/m}^2$ til 1 mg/m^2 eller fra 1 mg/m^2 til $0,7 \text{ mg/m}^2$)
Ikke-hæmatologiske, toksiske hændelser af grad ≥ 3	Bortezomib Accord-behandlingen skal indstilles, indtil symptomerne på toksiciteten er vurderet til grad 1 eller <i>baseline</i> . Bortezomib Accord kan så genoptages med et reduceret dosisniveau (fra $1,3 \text{ mg/m}^2$ til 1 mg/m^2 eller fra 1 mg/m^2 til $0,7 \text{ mg/m}^2$). I tilfælde af bortezomib-relateret neuropatisk smerte og/eller perifer neuropati indstilles og/eller modificeres Bortezomib Accord-behandlingen som beskrevet i tabel 1.

For yderligere oplysninger om melphalan og prednison henvises til produktresumé for disse produkter.

Dosering til patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, som er egnede til hæmatopoietisk stamcelletransplantation (induktionsbehandling)

Kombinationsbehandling med dexamethason

Bortezomib Accord administreres som intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på $1,3 \text{ mg/m}^2$ legemsoverflade to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 21-dages behandlingscyklus. Denne 3-ugers periode anses for en behandlingscyklus. Der skal gå mindst 72 timer mellem to på hinanden følgende doser Bortezomib Accord.

Dexamethason administreres oralt med 40 mg på dag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 og 11 i Bortezomib Accord behandlingscyklussen.

Der administreres fire behandlingscyklusser af denne kombinationsbehandling.

Kombinationsbehandling med dexamethason og thalidomid

Bortezomib Accord administreres som intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på $1,3 \text{ mg/m}^2$ legemsoverflade to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 28-dages behandlingscyklus. Denne 4-ugers periode anses for en behandlingscyklus. Der skal gå mindst 72 timer mellem to på hinanden følgende doser Bortezomib Accord.

Dexamethason administreres oralt med 40 mg på dag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 og 11 i Bortezomib Accord behandlingscyklus.

Thalidomid administreres oralt med 50 mg dagligt dag 1-14, og hvis det tåles, øges dosis til 100 mg dagligt dag 15-28, hvorefter dosis kan øges yderligere til 200 mg dagligt fra cyklus 2 (se tabel 4).

Der administreres fire behandlingscyklusser af denne kombination. Det anbefales, at patienter med i det mindste partielt respons får 2 ekstra cyklusser.

Tabel 4: Dosering for Bortezomib Accord-kombinationsbehandling til patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, som er egnede til hæmatopoietisk stamcelletransplantation

Bz+ Dx	Cyklus 1-4			
	Uge	1	2	3
	Bz ($1,3 \text{ mg/m}^2$)	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Pause

	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	
Bz+Dx+T	Cyklus 1				
	Uge	1	2	3	4
	Bz (1,3 mg/m ²)	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Pause	Pause
	T 50 mg	Dagligt	Dagligt	-	-
	T 100 mg ^a	-	-	Dagligt	Dagligt
	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	-
	Cyklus 2 - 4 ^b				
	Bz (1,3 mg/m ²)	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Pause	Pause
	T 200 mg ^a	Dagligt	Dagligt	Dagligt	Dagligt
	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	-

Bz= Bortezomib Accord; Dx=dexamethason; T=thalidomid

^a Thalidomid-dosis øges kun til 100 mg fra uge 3 i cyklus 1, hvis 50 mg tåles, og til 200 mg fra og med cyklus 2, hvis 100 mg tåles.

^b Op til 6 cyklusser kan gives til patienter, der får i det mindste partielt respons efter 4 cyklusser

Dosisjusteringer til transplantationsegnede patienter

For justering af Bortezomib Accord-dosis: Retningslinjerne for dosisændringer som beskrevet for monoterapi skal følges.

Når Bortezomib Accord gives i kombination med andre kemoterapeutika, skal passende dosisreduktion af disse præparater overvejes i tilfælde af toksicitet, se anbefalingerne i de respektive produktresuméer.

Dosering til patienter med tidligere ubehandlet mantle-celle-lymfom (MCL)

Kombinationsbehandling med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (BzR-CAP)

Bortezomib Accord administreres via intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m² legemsoverfladeareal to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11, efterfulgt af en 10-dages hvileperiode dag 12-21. Denne 3-ugers periode anses for en behandlingscyklus. Seks bortezomib-cyklusser anbefales, men patienter med et respons, som først dokumenteres ved cyklus 6, kan gives yderligere to bortezomib-cyklusser. Der skal gå mindst 72 timer mellem to på hinanden følgende doser Bortezomib Accord.

Følgende lægemidler administreres som intravenøse infusioner på dag 1 i hver 3-ugers behandlingscyklus med bortezomib: rituximab 375 mg/m², cyclophosphamid 750 mg/m² og doxorubicin 50 mg/m².

Prednison administreres oralt 100 mg/m² på dag 1, 2, 3, 4 og 5 i hver bortezomib-behandlingscyklus.

Dosisjustering under behandlingen af patienter med tidligere ubehandlet mantle-celle-lymfom

Før påbegyndelse af en ny behandlingscyklus:

- Trombocytaltal skal være $\geq 100 \times 10^9$ celler/l og absolut neutrofiltal (ANC) skal være $\geq 1,5 \times 10^9$ celler/l
- Trombocytaltal skal være $\geq 75 \times 10^9$ celler/l hos patienter med infiltreret knoglemarv eller sekvestration af milten.
- Hæmoglobin ≥ 8 g/dl (4,96 mmol/l)
- Ikke-hæmatologisk toksicitet skal være bedret til grad 1 eller *baseline*-niveau.

Bortezomib-behandling skal indstilles ved forekomst af \geq grad 3 bortezomib-relateret ikke-hæmatologisk toksicitet (undtagen neuropati) eller \geq grad 3 hæmatologisk toksicitet (se også pkt. 4.4). Se Tabel 5 nedenfor vedrørende dosisjusteringer.

Granulocyt-kolonistimulerende faktorer kan administreres ved hæmatologisk toksicitet i henhold til lokal standardpraksis. Profylaktisk brug af granulocyt-kolonistimulerende faktorer skal overvejes i tilfælde af gentagne udsættelser af cyklusadministration. Trombocyttransfusion til behandling af trombocytopeni skal overvejes, når det er klinisk relevant.

Tabel 5: Dosisjusteringer under behandlingen af patienter med tidligere ubehandlet mantle-celle-lymfom

Toksicitet	Dosisjustering eller udsættelse
<i>Hæmatologisk toksicitet</i>	
- \geq Grad 3 neutropeni med feber, grad 4 neutropeni, som varer mere end 7 dage, trombocytal $<10 \times 10^9$ celler/l	Bortezomib Accord-behandlingen skal indstilles i op til 2 uger, indtil patienten har ANC $\geq 0,75 \times 10^9$ celler/l og trombocytal $\geq 25 \times 10^9$ celler/l. - Hvis toksiciteten ikke forsvinder efter, at Bortezomib Accord har været indstillet som defineret ovenfor, skal Bortezomib Accord seponeres. - Hvis toksiciteten forsvinder, dvs. patienten har ANC $\geq 0,75 \times 10^9$ celler/l og trombocytal $\geq 25 \times 10^9$ celler/l, kan Bortezomib Accord-behandlingen genoptages ved en dosis, som er reduceret med ét dosisniveau (fra $1,3 \text{ mg/m}^2$ til 1 mg/m^2 eller fra 1 mg/m^2 til $0,7 \text{ mg/m}^2$).
- Hvis trombocytaltallet er $<25 \times 10^9$ celler/l eller ANC er $<0,75 \times 10^9$ celler/l på en dag med Bortezomib Accord-dosering (undtagen dag 1 i hver cyklus)	Indstil Bortezomib Accord-behandlingen
<i>Grad ≥ 3 ikke-hæmatologisk toksicitet, som anses for relateret til Bortezomib Accord</i>	Bortezomib Accord-behandlingen skal indstilles, indtil symptomerne på toksicitet er bedret til grad 2 eller bedre. Derefter kan Bortezomib Accord-behandlingen genoptages ved en dosis, som er reduceret med ét dosisniveau (fra $1,3 \text{ mg/m}^2$ til 1 mg/m^2 eller fra 1 mg/m^2 til $0,7 \text{ mg/m}^2$). I tilfælde af bortezomib-relateret neuropatisk smerte og/eller perifer neuropati indstilles og/eller modificeres Bortezomib Accord-behandlingen som beskrevet i tabel 1.

Når bortezomib gives i kombination med andre kemoterapeutika, skal passende dosisreduktioner af disse lægemidler overvejes i tilfælde af toksicitet, i henhold til anbefalingerne i de respektive produktresuméer.

Særlige populationer

Ældre

Der er ikke data, der tyder på, at dosisjustering er nødvendig hos patienter med myelomatose eller mantle-celle-lymfom, der er ældre end 65 år.

Der foreligger ingen studier af anvendelsen af bortezomib til ældre patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, som er egnede til højdosis kemoterapi med hæmatopoietisk stamcelletransplantation. Derfor kan der ikke gives nogen dosis anbefalinger til denne population.

I et studie med patienter med tidligere ubehandlet mantle-celle-lymfom var henholdsvis 42,9 % og 10,4 % af de patienter, der fik bortezomib, i alderen 65-74 år og ≥ 75 år. Patienter ≥ 75 år tolererede begge regimer dårligere, både BzR-CAP og R-CHOP (se pkt. 4.8).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion. Patienterne skal behandles med den anbefalede dosis. Patienter med moderat eller alvorligt nedsat leverfunktion skal starte med en reduceret dosis af Bortezomib Accord på $0,7 \text{ mg/m}^2$ pr. injektion i den første behandlingscyklus. Efterfølgende dosisøgning til $1,0 \text{ mg/m}^2$ eller yderligere dosisreduktion til $0,5 \text{ mg/m}^2$ kan overvejes, afhængigt af patientens tolerabilitet (se Tabel 6 samt pkt. 4.4 og 5.2).

Tabel 6: Anbefalet justering af initialdosis for Bortezomib Accord hos patienter med nedsat leverfunktion

Grad af leverfunktions-nedsættelse*	Bilirubin	ASAT	Justering af initialdosis
Let nedsættelse	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	Ingen
	$> 1,0 - 1,5 \times \text{ULN}$	Alle	Ingen
Moderat nedsættelse	$> 1,5 - 3 \times \text{ULN}$	Alle	Reducér Bortezomib Accord til $0,7 \text{ mg/m}^2$ i første behandlingscyklus. Overvej dosisøgning til $1,0 \text{ mg/m}^2$ eller yderligere dosisreduktion til $0,5 \text{ mg/m}^2$ i de efterfølgende cyklusser afhængigt af patientens tolerabilitet.
Svær nedsættelse	$> 3 \times \text{ULN}$	Alle	

Forkortelser: ASAT = aspartat-aminotransferase, ULN = øvre grænse for normalområdet.

* Baseret på klassifikation til inddeling af nedsat leverfunktion (let, moderat, svær) udarbejdet af en arbejdsgruppe vedrørende organdysfunktion under NCI.

Nedsat nyrefunktion

Bortezomibs farmakokinetik påvirkes ikke hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance $[\text{CrCl}] > 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Dosisjustering er derfor ikke nødvendig hos disse patienter. Det er uvist, om bortezomibs farmakokinetik bliver påvirket hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ($\text{CrCl} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), som ikke er i dialyse. Da dialyse kan reducere koncentrationen af bortezomib, bør Bortezomib Accord administreres efter dialyse (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Bortezomibs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt (se pkt. 5.1 og 5.2). De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml injektionsvæske, opløsning, er kun tilgængelig til subkutan administration, og, efter fortynding, også til intravenøs administration.

Bortezomib Accord må ikke indgives via andre administrationsveje. Intratekal administration har medført dødsfald.

Intravenøs injektion

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml injektionsvæske, opløsning, fortyndes først til 1 mg/ml (se pkt. 6.6), og, efter fortynding, administreres det som en intravenøs bolusinjektion af 3-5 sekunders varighed gennem et perifert eller centralt intravenøst kateter. Dette skal efterfølges af skylning med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske. Der skal gå mindst 72 timer mellem på hinanden følgende doser Bortezomib Accord.

Subkutan injektion

Bortezomib Accord 2,5 mg injektionsvæske, opløsning, administreres subkutan i låret (højre eller venstre) eller abdomen (højre eller venstre side). Opløsningen skal indgives subkutan i en vinkel på $45^\circ - 90^\circ$. Der skal vælges et nyt injektionssted hver gang.

Hvis der opstår lokale reaktioner på injektionsstedet efter en subkutan injektion af Bortezomib Accord, bør Bortezomib Accord enten administreres subkutan i en lavere koncentration (1 mg/ml i stedet for 2,5 mg/ml), eller der bør skiftes til intravenøs injektion.

Når Bortezomib Accord gives i kombination med andre lægemidler, henvises der til produkt-resuméerne for disse lægemidler vedrørende anvisninger om administration.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for bor eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Akut diffus infiltrativ lunge- og perikardiesygdom.

Når Bortezomib Accord gives i kombination med andre lægemidler, bør produktresuméerne for disse lægemidler kontrolleres for yderligere kontraindikationer.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Når Bortezomib Accord gives i kombination med andre lægemidler, bør produktresuméerne for disse lægemidler kontrolleres før initiering af behandling med Bortezomib Accord. Ved anvendelse af thalidomid skal man være særligt opmærksom på behovet for graviditetsprøver og prævention (se pkt. 4.6).

Intratekal administration

Der er forekommet dødelige tilfælde af utilsigtet intratekal administration af bortezomib. Bortezomib Accord 2,5 mg/ml injektionsvæske, opløsning, er til intravenøs eller subkutan anvendelse. Bortezomib må ikke administreres intratekalt.

Gastrointestinal toksicitet

Gastrointestinal toksicitet, inklusive kvalme, diarré, opkastning og forstoppelse, er meget almindelig ved behandling med bortezomib. Der er rapporteret tilfælde af ileus (med frekvensen ”ikke almindelig”, se pkt. 4.8). Derfor skal patienter, som oplever forstoppelse, monitoreres omhyggeligt.

Hæmatologisk toksicitet

Behandlingen med bortezomib forbindes meget ofte med hæmatologisk toksicitet (trombocytopeni, neutropeni og anæmi). I studier med patienter med recidiverende myelomatose, som blev behandlet med bortezomib, og med patienter med tidligere ubehandlet MCL, som blev behandlet med bortezomib i kombination med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (BzR-CAP), var en af de hyppigste hæmatologiske bivirkninger forbigående trombocytopeni. Trombocytallet var lavest på dag 11 i hver cyklus af bortezomib-behandlingen og var typisk vendt tilbage til *baseline*-niveau ved den næste cyklus. Der var ingen tegn på kumulativ trombocytopeni. Nadir for det gennemsnitlige trombocytaltal var ca. 40 % af værdien ved *baseline* i myelomatose-studier med monoterapi og 50 % i MCL-studiet. Hos patienter med fremskreden myelom var sværhedsgraden af trombocytopeni relateret til trombocytallet før behandlingen: for trombocytaltal ved *baseline* $<75 \times 10^9/l$ havde 90 % af 21 patienter et tal på $\leq 25 \times 10^9/l$ under studiet, herunder 14 % $<10 \times 10^9/l$. I modsætning hertil havde kun 14 % af 309 patienter med et trombocytaltal ved *baseline* på $>75 \times 10^9/l$ et tal på $\leq 25 \times 10^9/l$ under studiet.

Hos patienter med MCL (studie LYM-3002) var der en højere forekomst (56,7 % *versus* 5,8 %) af grad ≥ 3 trombocytopeni i bortezomib-armen (BzR-CAP) sammenlignet med non-bortezomib-armen (rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison [R-CHOP]). De to behandlingsgrupper var sammenlignelige, hvad angår den samlede forekomst af alle grader af blødningshændelser (6,3 % i BzR-CAP-gruppen og 5,0 % i R-CHOP-gruppen) såvel som blødningshændelser af grad 3 og højere (BzR-CAP: 4 patienter [1,7 %], R-CHOP: 3 patienter [1,2 %]). I BzR-CAP-gruppen fik 22,5 % af patienterne trombocyttransfusioner sammenlignet med 2,9 % af patienterne i R-CHOP-gruppen.

Gastrointestinal og intracerebral blødning er blevet rapporteret i forbindelse med bortezomib-behandling. Trombocytallet skal derfor monitoreres før hver bortezomib-dosis. Behandlingen med bortezomib skal indstilles, når trombocytallet er $<25 \times 10^9/l$ eller, ved kombinationsbehandling med melphalan og prednison, når trombocytallet er $\leq 30 \times 10^9/l$ (se pkt. 4.2). De mulige fordele ved behandlingen skal nøje afvejes i forhold til risikoen, især ved moderat til svær trombocytopeni og risikofaktorer for blødning.

Komplet blodtælling (CBC) med differentieltælling og inklusive trombocytal skal gennemføres hyppigt under behandlingen med bortezomib. Trombocytttransfusion skal overvejes, når det er klinisk relevant (se pkt. 4.2).

Hos patienter med MCL blev der observeret forbigående neutropeni, som var reversibel mellem cyklusser og uden evidens for kumulativ neutropeni. Neutrofilantal var lavest på dag 11 i hver cyklus af bortezomib-behandlingen og var typisk vendt tilbage til *baseline*-niveau ved næste cyklus. I studie LYM-3002 fik 78 % af patienterne i BzR-CAP-armen og 61 % af patienterne i R-CHOP-armen support med kolonistimulerende faktor. Eftersom patienter med neutropeni har en øget risiko for infektioner, skal de monitoreres for tegn og symptomer på infektion og omgående behandles. Granulocyt-kolonistimulerende faktorer kan administreres ved hæmatologisk toksicitet i henhold til lokal standardpraksis. Profylaktisk brug af granulocyt-kolonistimulerende faktorer skal overvejes i tilfælde af gentagne udsættelser af cyklusadministration (se pkt. 4.2).

Herpes zoster-virusreakivering

Antiviral profylakse anbefales hos patienter, der bliver behandlet med bortezomib.

I fase III-studiet med hidtil ubehandlede myelomatoserpatienter var den samlede forekomst af herpes zoster-reakivering større hos patienter behandlet med bortezomib+melfalan+prednison sammenlignet med melfalan+prednison (14 % *versus* 4 %).

Hos patienter med MCL (studie LYM-3002) var forekomsten af herpes zoster-infektion 6,7 % i BzR-CAP-armen og 1,2 % i R-CHOP-armen (se pkt. 4.8).

Hepatitis B-virus (HBV)-reakivering og -infektion

Når rituximab anvendes i kombination med bortezomib, skal patienter, som har risiko for infektion med HBV, altid screenes for HBV, inden behandlingen startes. Bærere af hepatitis B og patienter med en anamnese med hepatitis B skal nøje monitoreres for kliniske og laboratoriemæssige tegn på aktiv HBV-infektion under og efter rituximab-kombinationsbehandling med bortezomib. Antiviral profylakse skal overvejes. Der findes yderligere oplysninger i produktresuméet for rituximab.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Der er hos patienter behandlet med bortezomib rapporteret meget sjældne tilfælde af John Cunningham-virus (JC-virus), der førte til PML og død. Årsagssammenhængen er ukendt. De patienter, hvor PML blev diagnosticeret, havde tidligere fået eller fik samtidig immunsuppressiv behandling. De fleste tilfælde af PML blev diagnosticeret inden for 12 måneder efter første dosis bortezomib. Patienterne bør kontrolleres regelmæssigt for nye eller tiltagende neurologiske symptomer eller tegn, der kunne tyde på PML, som led i differentialdiagnosticeringen af lidelser i centralnervesystemet. Hvis der er mistanke om PML, skal patienterne henvises til en læge med specialviden om PML, og der bør indledes passende diagnostiske undersøgelser for PML. Hvis PML diagnosticeres, skal bortezomib seponeres.

Perifer neuropati

Behandling med bortezomib er meget ofte forbundet med perifer neuropati, som er overvejende sensorisk. Der er imidlertid også rapporteret alvorlige tilfælde af motorisk neuropati med eller uden sensorisk perifer neuropati. Forekomsten af perifer neuropati øges tidligt i behandlingen og når et højdepunkt i cyklus 5.

Det anbefales, at patienter monitoreres omhyggeligt for symptomer på neuropati, f.eks. brændende fornemmelse, hyperæstesi, hypæstesi, paræstesi, ubehag, neuropatiske smerter eller svækkelse.

I fase III-studiet til sammenligning af bortezomib administreret intravenøst *versus* subkutant var forekomsten af hændelser med \geq grad 2 perifer neuropati 24 % i gruppen, der fik subkutane injektioner, og 41 % i gruppen, der fik intravenøse injektioner ($p=0,0124$). Perifer neuropati \geq grad 3 forekom hos 6 % af patienterne i den subkutane behandlingsgruppe sammenlignet med 16 % i den intravenøse behandlingsgruppe ($p=0,0264$). Forekomsten af alle grader af perifer neuropati efter intravenøs administration af bortezomib var lavere i de ældre studier med bortezomib administreret intravenøst end i studie MMY-3021.

Patienter, der oplever ny eller forværret perifer neuropati, bør få foretaget en neurologisk evaluering og kan have brug for ændring af dosis, behandlingsplan eller ændring til den subkutane administrationsvej (se pkt. 4.2). Neuropati er blevet håndteret med understøttende behandling og andre behandlinger.

Tidlig og regelmæssig monitorering for symptomer på behandlingsrelateret neuropati og neurologisk evaluering skal overvejes hos patienter, der får bortezomib i kombination med lægemidler, der vides at være forbundet med neuropati (fx thalidomid), og passende dosisreduktion eller behandlingsseponering skal overvejes.

Ud over perifer neuropati kan der forekomme autonom neuropati ved nogle bivirkninger, f.eks. postural hypotension og svær forstoppelse med ileus. Viden om autonom neuropati og dets bidrag til disse uønskede virkninger er begrænset.

Krampeanfald

Der er rapporteret enkelte tilfælde af krampeanfald hos patienter, som ikke tidligere har oplevet sådanne anfald eller epilepsi. Der skal udvises særlig forsigtighed ved behandling af patienter med risikofaktorer for krampeanfald.

Hypotension

Behandlingen med bortezomib forbindes almindeligvis med ortostatisk/postural hypotension. De fleste bivirkninger er milde til moderate og ses i hele behandlingsperioden. Patienter, der udviklede ortostatisk hypotension ved bortezomib (som intravenøs injektion) viste ikke tegn på ortostatisk hypotension før behandlingen med bortezomib. De fleste patienter havde brug for behandling mod ortostatisk hypotension. En lille gruppe patienter med ortostatisk hypotension oplevede synkopale hændelser. Ortostatisk/postural hypotension var ikke akut relateret til bolusinjektion af bortezomib. Mekanismerne ved denne hændelse er ukendt, selvom en komponent kan skyldes autonom neuropati. Autonom neuropati kan relateres til bortezomib, eller bortezomib kan forværre en tilgrundliggende tilstand som f.eks. diabetisk eller amyloid neuropati. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med tidligere synkope, der får lægemidler, som er kendt for at være forbundet med hypotension, eller patienter som er dehydreret pga. tilbagevendende diarré eller opkastning. Håndtering af ortostatisk/postural hypotension kan omfatte justeringer af antihypertensiva, rehydrering eller administration af mineralkortikosteroider og/eller sympatomimetika. Patienterne skal instrueres i at søge læge, hvis de oplever symptomer som svimmelhed, uklarhed eller besvimelse.

Posteriort reversibelt encefalopatisk syndrom (PRES)

Der er indberettet PRES hos patienter, der fik bortezomib. PRES er en sjælden, ofte reversibel neurologisk lidelse, som udvikles hurtigt, og som kan optræde med blandt andet kramper, hypertension, hovedpine, sløvhed, konfusion, blindhed og andre visuelle og neurologiske forstyrrelser. Til bekræftelse af PRES-diagnosen anvendes hjernescanning, fortrinsvis magnetisk resonans (MR). Hos patienter, der udvikler PRES, skal behandlingen med bortezomib seponeres.

Hjertesvigt

Der er rapporteret akut udvikling eller forværring af kongestiv hjerter insufficiens og/eller ny forekomst af nedsat ejektionsfraktion fra venstre ventrikel ved behandling med bortezomib. Væskeretention kan være en forudgående faktor for tegn og symptomer på hjerter insufficiens. Patienter med risiko for eller med eksisterende hjertesygdom skal monitoreres nøje.

Elektrokardiogram undersøgelser

Der har været enkeltstående tilfælde af forlængelse af QT-intervallet i kliniske studier. Årsagssammenhængen er ikke fastlagt.

Lungefunktionsforstyrrelser

Der er rapporteret sjældne tilfælde af akut diffus lungesygdom (infiltration) med ukendt ætiologi, f.eks. pneumonitis, interstitiel pneumoni, lungeinfiltration og ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) hos patienter i bortezomib-behandling (se pkt. 4.8). Nogle af disse tilfælde har været dødelige. Thoraxrøntgen anbefales før behandling for at tjene som udgangspunkt for potentielle lungeforandringer efter behandling.

I tilfælde af nye eller forværring af lungesymptomer (f.eks. hoste, dyspnø) er det nødvendigt med en hurtig diagnosticering, og at patienterne behandles i overensstemmelse hermed. Forholdet mellem fordele og risici skal overvejes, før behandlingen med bortezomib fortsætter.

I et klinisk studie døde to patienter (ud af 2) af ARDS tidligt under behandlingen, og studiet blev stoppet. Patienterne fik højdosis cytarabin (2 g/m² dagligt) ved kontinuerlig infusion over en periode på 24 timer med daunorubicin og bortezomib for recidiverende akut myeloid leukæmi (AML). Derfor frarådes det at anvende dette regime med samtidig administration af højdosis cytarabin (2 g/m² dagligt) ved kontinuerlig infusion over en periode på 24 timer.

Nedsat nyrefunktion

Nyrekomplicationer er hyppige hos patienter med myelomatose. Patienter med nedsat nyrefunktion skal monitoreres nøje (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Bortezomib metaboliseres af leverenzymen. Eksponeringen for bortezomib øges hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion. Disse patienter skal behandles med reducerede doser af bortezomib og overvåges nøje for bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2).

Leverreaktioner

Der er rapporteret sjældne tilfælde af leversvigt hos patienter, der får bortezomib og andre lægemidler samtidig og med alvorlige tilgrundliggende helbredsproblemer. Andre rapporter om leverreaktioner omfatter øget leverenzymtal, hyperbilirubinæmi og hepatitis. Sådanne ændringer kan være reversible ved seponering af bortezomib (se pkt. 4.8).

Tumorlysesyndrom

Da bortezomib er et cytotoxisk stof, som hurtigt kan dræbe maligne plasmaceller og MCL-celler, kan der opstå komplikationer i form af tumorlysesyndrom. Patienter med risiko for tumorlysesyndrom er dem, der allerede har en høj tumorbyrde forud for behandlingen. Sådanne patienter skal monitoreres omhyggeligt, og de nødvendige forholdsregler skal tages.

Samtidig behandling med andre lægemidler

Patienterne skal monitoreres omhyggeligt, når der gives bortezomib sammen med kraftige CYP3A4-hæmmere. Der skal udvises forsigtighed, når bortezomib kombineres med CYP3A4- eller CYP2C19-substrater (se pkt. 4.5).

Normal leverfunktion skal bekræftes, og der skal udvises forsigtighed ved patienter, der behandles med orale hypoglykæmika (se pkt. 4.5).

Mulige immunkompleksmedierede reaktioner

Der er i sjældne tilfælde rapporteret mulige immunkompleksmedierede reaktioner, f.eks. serumsyge, polyarthritis med udslæt og proliferativ glomerulonefritis. Bortezomib bør seponeres, hvis der opstår alvorlige reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

In vitro-studier viser, at bortezomib er en svag hæmmer af cytochrom P450 CYP-isozymer 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4. På baggrund af det begrænsede bidrag (7 %) fra CYP2D6 til metaboliseringen af bortezomib, forventes det ikke, at CYP2D6-fænotypen som metaboliserer dårligt, påvirker den samlede disponering for bortezomib.

Et lægemiddelinteraktionsstudie til vurdering af effekten af ketoconazol, en kraftig CYP3A4-hæmmer, på bortezomibs farmakokinetik (som intravenøs injektion) viste en gennemsnitlig stigning i bortezomibs AUC på 35 % (CI₉₀ % (1,032 til 1,772)) baseret på data fra 12 patienter. Patienterne skal derfor monitoreres omhyggeligt, når der gives bortezomib sammen med kraftige CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol, ritonavir).

Et lægemiddelinteraktionsstudie til vurdering af effekten af omeprazol, en kraftig CYP2C19-hæmmer, på bortezomibs farmakokinetik (som intravenøs injektion) viste ingen signifikant effekt på bortezomibs farmakokinetik baseret på data fra 17 patienter.

I et lægemiddelinteraktionsstudie til vurdering af virkningen af rifampicin, som er en potent CYP3A4-induktor, på bortezomibs farmakokinetik (som intravenøs injektion) sås en middelreduktion af bortezomibs AUC på 45 % baseret på data fra 6 patienter. Bortezomib bør derfor ikke anvendes samtidig med potente CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital og perikon), da effekten derved kan blive nedsat.

I det samme lægemiddelinteraktionsstudie blev virkningen af den svagere CYP3A4-induktor dexamethason på bortezomibs farmakokinetik (som intravenøs injektion) vurderet. Der sås ingen signifikant påvirkning af bortezomibs farmakokinetik i data fra 7 patienter.

Et lægemiddelinteraktionsstudie til vurdering af effekten af melphalan-prednison på bortezomibs farmakokinetik (som intravenøs injektion) viste en gennemsnitlig stigning i bortezomibs AUC på 17 % baseret på data fra 21 patienter. Dette anses ikke for at være klinisk relevant.

Der er i kliniske studier rapporteret hypoglykæmi og hyperglykæmi som ikke almindelige og almindelige bivirkninger hos diabetes-patienter i behandling med orale hypoglykæmika. Patienter i behandling med orale antidiabetika, som behandles med bortezomib, kan have brug for nøje monitorering af deres blodsukkerniveau og justering af deres antidiabetikadosis.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kontraception til mænd og kvinder

Mandlige patienter og kvindelige fertile patienter skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i 3 måneder efter behandlingen.

Graviditet

Der foreligger ingen kliniske data for bortezomib vedrørende eksponering under graviditet. Det teratogene potentiale ved bortezomib er ikke fuldstændigt undersøgt.

I non-kliniske studier havde bortezomib ingen indvirkning på den embryonale/føtale udvikling hos rotter og kaniner ved den højest maternelt tålte dosis. Der er ikke gennemført dyrestudier til bestemmelse af bortezomibs effekt på fødslen og den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Bortezomib bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med bortezomib. Hvis bortezomib anvendes under graviditeten, eller hvis patienten bliver gravid, mens hun får dette lægemiddel, skal hun orienteres om de mulige risici for fostret.

Thalidomid er et kendt teratogent lægemiddel, der medfører livstruende medfødte misdannelser hos mennesker. Thalidomid er kontraindiceret under graviditet og til kvinder i den fertile alder, medmindre alle betingelserne i det svangerskabsforebyggende program for thalidomid overholdes. Patienter, der får bortezomib i kombination med thalidomid, skal overholde det særlige svangerskabsforebyggende program for thalidomid. Se yderligere oplysninger i produktresuméet for thalidomid.

Amning

Det er ukendt, om bortezomib udskilles i human mælk. På grund af risiko for alvorlige bivirkninger hos ammede børn bør amning ophøre under behandling med bortezomib.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier med bortezomib (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Bortezomib påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Bortezomib kan forbindes med træthed (meget almindeligt), svimmelhed (almindeligt), besvimelse (ikke

almindeligt) og ortostatisk/postural hypotension eller sløret syn (almindeligt). Patienterne skal derfor være forsigtige, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, og skal advares om ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de oplever disse symptomer (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over bivirkningsprofilen

Alvorlige "ikke almindelige" bivirkninger, der er indberettet under behandling med bortezomib, omfatter hjerteinsufficiens, tumorlysesyndrom, pulmonal hypertension, posterioort reversibelt encefalopatisyndrom samt akutte, diffuse, infiltrative lungesygdomme. Endvidere er autonom neuropati indberettet i sjældne tilfælde. De almindeligste bivirkninger, der er indberettet under behandling med bortezomib, er kvalme, diarré, obstipation, opkastning, træthed, pyreksi, trombocytopeni, anæmi, neutropeni, perifer neuropati (inklusive sensorisk neuropati), hovedpine, paræstesier, nedsat appetit, dyspnø, udslæt, herpes zoster og myalgi.

Oversigt over bivirkningerne i tabelform

Myelomatose

Bivirkningerne i tabel 7 ansås af investigatorerne for mindst at have en mulig eller sandsynlig årsagsmæssig sammenhæng med bortezomib. Disse bivirkninger er baseret på et integreret datasæt med 5.476 patienter, hvoraf 3.996 patienter blev behandlet med bortezomib ved 1,3 mg/m² og er medtaget i tabel 7.

Samlet blev bortezomib givet til 3.974 patienter til behandling af myelomatose.

Bivirkningerne er angivet nedenfor i henhold til systemorganklasser og frekvensgrupper. Frekvensen defineres som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Tabel 7 blev genereret ved hjælp af MedDRA version 14.1.

Den omfatter også bivirkninger fremkommet efter markedsføring, som ikke er set i kliniske studier.

Tabel 7: Bivirkninger hos patienter med myelomatose behandlet med bortezomib i kliniske studier samt alle bivirkninger efter markedsføring, uanset indikation[#]

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Herpes zoster (inkl. dissemineret & oftalmisk), pneumoni*, herpes simplex*, svampeinfektion*
	Ikke almindelig	Infektion*, bakterieinfektion*, virusinfektioner*, sepsis (inkl. septisk chok)*, bronkopneumoni, herpes virusinfektion*, herpetisk meningoencefalitis [#] , bakteriæmi (inkl. stafylokok), hordeolum, influenza, cellulitis, udstyrsrelateret infektion, hudinfektion*, øreinfektion*, stafylokokinfektion, tandinfektion*
	Sjælden	Meningitis (inkl. bakteriel), Epstein-Barr-virusinfektion, herpes genitalis, tonsillitis, mastoiditis, postviralt træthedssyndrom
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Sjælden	Malign tumor, leukaemia plasmacytica, nyrecellekarcinom, masse (benign cyste), mycosis fungoides, godartet tumor*
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Trombocytopeni*, neutropeni*, anæmi*
	Almindelig	Leukopeni*, lymfopeni*
	Ikke almindelig	Pancytopeni*, febril neutropeni, koagulopati*, leukocytose*, lymfadenopati, hæmolytisk anæmi [#]

	Sjælden	Dissemineret intravaskulær koagulation, trombocytose*, hyperviskositetssyndrom, uspecificeret påvirkning af trombocytfunktionen, trombotisk mikroangiopati (herunder trombocytopenisk purpura) [#] , uspecificeret blodsygdom, hæmoragisk diatase, lymfocytinfiltration,
Immunsystemet	Ikke almindelig	Angioødem [#] , overfølsomhed*
	Sjælden	Anafylaktisk chok, amyloidose, immunkompleks-medieret (type III) overfølsomhedsreaktion
Det endokrine system	Ikke almindelig	Cushings syndrom*, hypertyroidisme*, uhensigtsmæssig produktion af antidiuretikahormon
	Sjælden	Hypothyroidisme
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit
	Almindelig	Dehydrering, hypokaliæmi*, hyponatriæmi*, unormal blodglucose*, hypokalcæmi*, enzymforstyrrelser*
	Ikke almindelig	Tumorlysesyndrom, manglende trivsel*, hypomagnesiæmi*, hypofosfatæmi*, hyperkaliæmi*, hyperkalcæmi*, hypernatriæmi*, unormal urinsyre*, diabetes mellitus*, væskeretention
	Sjælden	Hypermagnesiæmi*, acidose, forstyrrelser i elektrolytbalancen*, væskeophobning, hypokloræmi*, hypovolæmi, hyperkloræmi*, hyperfosfatæmi*, stofskiftesygdom, B-vitaminmangel, B12-vitaminmangel, arthritis urica, øget appetit, alkoholintolerans
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Påvirket sindstilstand og stemningssving*, angsttilstande*, søvnforstyrrelser*
	Ikke almindelig	Sindslidelser*, hallucinationer*, psykose*, konfusion*, rastløshed
	Sjælden	Selvmodstanker*, tilpasningsforstyrrelser, delirium, nedsat libido
Nervesystemet	Meget almindelig	Neuropati*, perifer sensorisk neuropati, dysæstesi*, neuralgi*
	Almindelig	Motorisk neuropati*, bevidsthedstab (inkl. synkope), svimmelhed*, dysgeusi*, letargi, hovedpine*
	Ikke almindelig	Tremor, perifer sensomotorisk neuropati, dyskinesi*, forstyrrelser i cerebellar koordination og balanceforstyrrelser*, hukommelsestab (ekskl. demens)*, encefalopati*, posteriort reversibelt encefalopatisk syndrom [#] , neurotoksicitet, epileptiske anfald*, postherpetisk neuralgi, taleforstyrrelser*, restless legs-syndrom, migræne, skiatika, opmærksomhedsforstyrrelser, abnorme reflekser*, parosmi
	Sjælden	Hjerneblødning*, intrakraniell blødning (inkl. subaraknoidal-blødning)*, hjerneødem, transitorisk cerebral iskæmi (TCI), koma, forstyrrelser i det autonome nervesystem, autonom neuropati, kranial parese*, paralyse*, parese*, præsynkope, hjernestammesyndrom, cerebrovaskulær sygdom, nerverodsskade, psykomotorisk hyperaktivitet, kompression af rygmarven, uspecificeret kognitiv forstyrrelse, motorisk dysfunktion, uspecificeret sygdom i nervesystemet, radikulitis, savlen, hypotoni, Guillain-Barrés syndrom [#] , demyeliniserende polyneuropati [#]
Øjne	Almindelig	Hævede øjne*, synsforstyrrelser*, konjunktivitis*
	Ikke almindelig	Øjenblødning*, øjenlågssinfektion*, chalazion [#] , blefaritis [#] , øjeninflammation*, diplopi, øjentørhed*, øjenirritation*, øjensmerter, øget tåreflåd, øjenflåd

	Sjælden	Læsion i cornea*, eksoftalmi, retinitis, skotom, uspecificeret øjensygdom (inkl. øjenlåg), erhvervet dacryoadenitis, fotofobi, fotopsi, optisk neuropati [#] , forskellige grader af synsnedsættelse (inkl. blindhed)*
Øre og labyrint	Almindelig	Vertigo*
	Ikke almindelig	Dysakuse (inkl. tinnitus)*, nedsat hørelse (inkl. døvhed), ubehag i øret*
	Sjælden	Blødning i øret, vestibulær neuronitis, uspecificeret øresygdom
Hjerte	Ikke almindelig	Hjertetamponade [#] , hjerte-respirationsstop*, hjertereflimren (inkl. atrieflimren), hjertesvigt (inkl. venstre og højre ventrikel)*, arytmi*, takykardi*, palpitationer, angina pectoris, perikarditis (inkl. perikardie-effusion)*, kardiomyopati*, ventrikeldysfunktion*, bradykardi
	Sjælden	Atrieflagren, myokardieinfarkt*, atrioventrikulært blok*, kardiovaskulær sygdom (inkl. kardiogent chok), torsades de pointes, ustabil angina, hjerteklapsygdomme*, koronarinsufficiens, sinusarrest
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypotension*, ortostatisk hypotension, hypertension*
	Ikke almindelig	Cerebrovaskulært attack [#] , dyb venøs trombose*, blødning*, tromboflebitis (inkl. superficiel), kredsløbskollaps (inkl. hypovolæmisk chok), flebitis, rødmen*, hæmatom (inkl. perirenalt)*, perifere kredsløbsforstyrrelser*, vaskulitis, hyperæmi (inkl. okulær)*
	Sjælden	Perifer emboli, lymfødem, bleghed, erytromelalgi, vasodilatation, misfarvning af vener, veneinsufficiens
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø*, epistaxis, øvre/nedre luftvejsinfektion*, hoste*
	Ikke almindelig	Lungeemboli, pleural effusion, lungeødem (inkl. akut), pulmonal alveolær hæmragi [#] , bronkospasme, KOL*, hypoksæmi*, luftvejskongestion*, hypoksi, pleuritis*, hikke, rinoré, dysfoni, pibende vejtrækning
	Sjælden	Respirationssvigt, akut <i>respiratory distress syndrome</i> , apnø, pneumothorax, atelektase, pulmonal hypertension, hæmoptysis, hyperventilation, ortopnø, pneumonitis, respiratorisk baseosis, takypnø, lungefibrose, bronkiesygdom*, hypokapni*, interstitiel lungesygdom, lungeinfiltration, sammensnøring af halsen, tør i halsen, øget sekret i de øvre luftveje, halsirritation, øvre luftvej-hoste-syndrom
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme og opkastning*, diarré*, obstipation
	Almindelig	Gastrointestinal blødning (inkl. fra slimhinde)*, dyspepsi, stomatitis*, abdominal distension, orofaryngeale smerter*, abdominalsmerter (inkl. smerter i mave-tarm-kanalen og milten)*, mundsygdom*, flatulens
	Ikke almindelig	Pankreatitis (inkl. kronisk*), hæmatemese, hævede læber*, mave-tarm-obstruktion (inkl. tyndtarmsobstruktion, ileus)*, abdominalt ubehag, mundsår*, enteritis*, gastritis*, gingival blødning, gastroøsofageal refluks sygdom*, colitis (inkl. <i>Clostridium difficile</i>)*, iskæmisk kolitis [#] , gastrointestinal inflammation*, dysfagi, colon irritabile, uspecificeret sygdom i mave-tarm-kanalen, belagt tunge, forstyrrelser af mave-tarm-kanalens funktion*, sygdom i spytkirtlerne*
	Sjælden	Akut pankreatitis, peritonitis*, tungeødem*, ascites, øsofagitis, læbebetændelse, fækal inkontinens, analsfinkteratoni, fækalom*, gastrointestinal ulcus og perforation*, gingival hypertrofi, megacolon, rektalt udflåd, blæredannelse i hals og svælg*, læbesmerter, parodontitis, analfissur, forandringer i peristaltikken, proktalgi, anormal fæces

Lever og galdeveje	Almindelig	Abnorme leverenzzymer*
	Ikke almindelig	Hepatotoksicitet (inkl. leversygdom), hepatitis*, kolestase
	Sjælden	Leversvigt, hepatomegali, Budd-Chiaris syndrom, cytomegalovirus-hepatitis, leverblødning, kolelithiasis
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt*, kløe*, erytem, tør hud
	Ikke almindelig	Erythema multiforme, urticaria, akut febril neutrofil dermatose, toksisk hudruption, toksisk epidermal nekrolyse [#] , Stevens-Johnsons syndrom [#] , dermatitis*, hårsygdom*, petekkier, ekkymose, hudlæsion, purpura, udfyldning i huden*, psoriasis, hyperhidrose, nattesved, decubitus [#] , akne*, blærer*, fejlpigmentering*
	Sjælden	Hudreaktion, Jessners benigne lymfocyt-infiltration, palmoplantar erytrodysestesi (hånd-fod-syndrom), subkutan blødning, livedo reticularis, fortykkelse af huden, papler, lysfølsomhedsreaktion, seboré, koldsved, uspecificeret hudsygdom, erytrose, hudsår, neglesygdom
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskuloskeletale smerter*
	Almindelig	Muskelspasmer*, ekstremitetssmerter, muskelsvaghed
	Ikke almindelig	Muskeltræknings, hævede led, arthritis*, stive led, myopati*, fornemmelse af tyngde
	Sjælden	Rabdomyolyse, kæbeledssyndrom, fistel, ledeffusion, kæbesmerter, knoglesygdom, infektioner og inflammationer i knogler, led og bindevæv*, synovialcyste
Nyrer og urinveje	Almindelig	Nedsat nyrefunktion*
	Ikke almindelig	Akut nyresvigt, kronisk nyresvigt*, urinvejsinfektion*, urinvejssymptomer*, hæmaturi*, urinretention, miktionsforstyrrelser*, proteinuri, azotæmi, oliguri*, pollakisuri
	Sjælden	Blæreirritation
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Vaginalblødning, genitale smerter*, erektil dysfunktion
	Sjælden	Testikelsygdom*, prostatitis, sygdom i mammae hos kvinder, epididymal ømhed, epididymitis, bækken smerter, sår dannelse på vulva
Medfødte, familiære og genetiske sygdomme	Sjælden	Aplasi, misdannelse i mave-tarm-kanalen, iktyose
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Pyreksi*, træthed, asteni
	Almindelig	Ødem (inkl. perifert), kuldegysninger, smerter*, utilpashed*
	Ikke almindelig	Almen fysisk helbredsforringelse*, ansigtsødem*, reaktion på injektionsstedet*, slimhindegener*, smerter i brystet, gangforstyrrelser, kuldefornemmelse, ekstravasation*, kateterrelaterede komplikationer*, forandringer i væskebehov*, trykken for brystet, fornemmelse af ændret legemstemperatur*, smerter på injektionsstedet*,
	Sjælden	Død (inkl. pludselig død), multiorgansvigt, blødning fra injektionsstedet*, hernie (inkl. hiatus)*, nedsat sårheling*, inflammation, flebitis på injektionsstedet*, ømhed, ulcus, irritabilitet, ikke-kardielle brystsmerter, smerter på kateterstedet, fornemmelse af fremmedlegeme
Undersøgelser	Almindelig	Vægttab
	Ikke almindelig	Hyperbilirubinæmi*, abnorme proteinanalyser*, vægtstigning, abnorm blodprøve*, forhøjet C-reaktivt protein

	Sjælden	Abnorme blodgasser*, elektrokardiografiske abnormaliteter (inkl. QT-forlængelse)*, abnorm INR (<i>international normalised ratio</i>)*, nedsat gastrisk pH, øget trombocyttaggregation, forhøjet troponin I, identifikation og serologisk test af virus*, abnorm urinprøve*
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Ikke almindelig	Fald, kontusion
	Sjælden	Transfusionsreaktion, frakturer*, rigor*, ansigtsskader, ledsår*, brandsår, laceration, behandlingsrelaterede smerter, stråleskader*
Kirurgiske og medicinske procedurer	Sjælden	Aktivering af makrofager

* Indikerer termer, der omfatter mere end én MedDRA "foretrukken term"

Indberetninger efter markedsføring, uanset indikation

Mantle-celle-lymfom (MCL)

Bortezomib's sikkerhedsprofil vurderet hos 240 MCL-patienter behandlet med bortezomib i en dosis på 1,3 mg/m² i kombination med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (BzR-CAP) kontra 242 patienter behandlet med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison [R-CHOP] var relativt overensstemmende med den, som blev observeret hos patienter med myelomatose, med de væsentligste forskelle beskrevet nedenfor. Yderligere bivirkninger, som blev identificeret i forbindelse med brug af kombinationsbehandling (BzR-CAP), var hepatitis B-infektion (<1 %) og myokardie-iskæmi (1,3 %). Forekomsten af disse hændelser var sammenlignelig i de to behandlingsarme, hvilket tyder på, at disse bivirkninger ikke udelukkende kan tilskrives bortezomib. Bemærkelsesværdige forskelle i MCL-patientpopulationen sammenlignet med patienter i myelomatose-studierne var en ≥ 5 % højere forekomst af hæmatologiske bivirkninger (neutropeni, trombocytopeni, leukopeni, anæmi, lymfopeni), perifer sensorisk neuropati, hypertension, pyreksi, pneumoni, stomatitis og hårsygdomme.

Lægemiddelbivirkninger, identificeret med en forekomst på ≥ 1 %, tilsvarende eller højere forekomst i BzR-CAP-armen og med mindst en mulig eller sandsynlig årsagssammenhæng med komponenterne i BzR-CAP-armen, er anført i tabel 8 nedenfor. Den inkluderer desuden bivirkninger, som blev identificeret i BzR-CAP-armen, og som af investigatorene blev anset for at have mindst en mulig eller sandsynlig årsagssammenhæng med bortezomib, baseret på historiske data i myelomatose-studierne.

Bivirkningerne er angivet nedenfor i henhold til systemorganklasser og frekvensgrupper. Frekvensen defineres som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $<1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $<1/1.000$), meget sjælden ($<1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Tabel 8 blev genereret ved hjælp af MedDRA version 16.

Tabel 8: Bivirkninger hos patienter med mantle-celle-lymfom, som blev behandlet med BzR-CAP i et klinisk studie

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Pneumoni*
	Almindelig	Sepsis (inkl. septisk chok)*, herpes zoster (inkl. dissemineret og oftalmisk), herpes-virusinfektion*, bakterieinfektion*, øvre/nedre luftvejsinfektion*, svampeinfektion*, herpes simplex*
	Ikke almindelig	Hepatitis B-infektion*, bronkopneumoni
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Trombocytopeni*, febril neutropeni, neutropeni*, leukopeni*, anæmi*, lymfopeni*
	Ikke almindelig	Pancytopeni*

Immunsystemet	Almindelig	Overfølsomhed*
	Ikke almindelig	Anafylaktisk reaktion
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit
	Almindelig	Hypokaliæmi*, unormal blodglucose*, hyponatriæmi*, diabetes mellitus*, væskeretention
	Ikke almindelig	Tumorlysesyndrom
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Søvnforstyrrelser*
Nervesystemet	Meget almindelig	Perifer sensorisk neuropati, dysæstesi*, neuralgi*
	Almindelig	Neuropatier*, motorisk neuropati*, bevidsthedstab (inkl. synkope), encefalopati*, perifer sensomotorisk neuropati, svimmelhed*, dysgeusi*, autonom neuropati
	Ikke almindelig	Forstyrrelser i det autonome nervesystem
Øjne	Almindelig	Synsforstyrrelser*
Øre og labyrint	Almindelig	Dysakuse (inkl. tinnitus)*
	Ikke almindelig	Vertigo*, nedsat hørelse (inkl. døvhed)
Hjerte	Almindelig	Hjerteflimren (inkl. atrieflimren), arytmier*, hjertesvigt (inkl. venstre og højre ventrikel)*, myokardie-iskæmi, ventrikeldysfunktion*
	Ikke almindelig	Kardiovaskulær sygdom (inkl. kardiogent chok)
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension*, hypotension*, ortostatisk hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø*, hoste*, hikke
	Ikke almindelig	Akut <i>respiratory distress syndrome</i> , lungeemboli, pneumonitis, pulmonal hypertension, lungeødem (inkl. akut)
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme og opkastning*, diarré*, stomatitis*, obstipation
	Almindelig	Gastrointestinal blødning (inkl. fra slimhinde)*, abdominal distension, dyspepsi, orofaryngeale smerter*, gastritis*, mundsår*, abdominalt ubehag, dysfagi, gastrointestinal inflammation*, abdominalsmerter (inkl. smerter i mave-tarm-kanalen og milten)*, mundsygdom*
	Ikke almindelig	Colitis (inkl. <i>clostridium difficile</i>)*
Lever og galdeveje	Almindelig	Hepatotoksicitet (inkl. leversygdom)
	Ikke almindelig	Leversvigt
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Hårssygdom*
	Almindelig	Kløe*, dermatitis*, udslæt*
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Muskelspasmer*, muskuloskeletale smerter*, ekstremitetssmerter
Nyrer og urinveje	Almindelig	Urinvejsinfektion*
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Pyreksi*, træthed, asteni
	Almindelig	Ødem (inkl. perifert), kuldegysninger, reaktion på injektionsstedet*, utilpashed*
Undersøgelser	Almindelig	Hyperbilirubinæmi*, abnorme proteinanalyser*, vægttab, vægtstigning

* Indikerer termer, der omfatter mere end én MedDRA ”foretrukken term”

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Herpes zoster virusreakivering

Myelomatose

Antiviral profylakse blev administreret til 26 % af patienterne i Bz+M+P-gruppen. Forekomsten af herpes zoster blandt patienter i Bz+M+P-behandlingsgruppen var 17 % hos patienter, der ikke havde fået antiviral profylakse, sammenlignet med 3 % hos patienter, der havde fået antiviral profylakse.

Mantle-celle-lymfom

Antiviral profylakse blev administreret til 137 af 240 patienter (57 %) i BzR-CAP-armen. Forekomsten af herpes zoster blandt patienter i BzR-CAP-armen var 10,7 % hos patienter, der ikke havde fået antiviral profylakse, sammenlignet med 3,6 % hos patienter, der havde fået antiviral profylakse (se pkt. 4.4).

Hepatitis B-virus (HBV)-reakivering og -infektion

Mantle-celle-lymfom

HBV-infektion med dødelig udgang forekom hos 0,8 % (n=2) af patienterne i non-bortezomib-armen (rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison; R-CHOP) og hos 0,4 % (n=1) af patienterne i bortezomib-armen plus rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (BzR-CAP). Den samlede forekomst af hepatitis B-infektion var sammenlignelig hos patienter i BzR-CAP-armen og patienter i R-CHOP-armen (henholdsvis 0,8 % vs 1,2 %).

Perifer neuropati ved kombinationsbehandlinger

Myelomatose

Fra studier, hvor bortezomib blev administreret som induktionsbehandling i kombination med dexamethason (studie IFM-2005-01) og dexamethason-thalidomid (studie MMY-3010), præsenteres forekomsten af perifer neuropati ved kombinationsbehandlingerne i nedenstående tabel:

Tabel 9: Forekomst af perifer neuropati under induktionsbehandling efter toksicitet og behandlingssponering på grund af perifer neuropati

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BzDx (N=239)	TDx (N=126)	BzTDx (N=130)
Forekomst af PN (%)				
Alle grader PN	3	15	12	45
≥ Grad 2 PN	1	10	2	31
≥ Grad 3 PN	<1	5	0	5
Seponering på grund af PN (%)	<1	2	1	5

VDDx=vincristin, doxorubicin, dexamethason; BzDx= bortezomib, dexamethason; TDx=thalidomid, dexamethason; BzTDx= bortezomib, thalidomid, dexamethason; PN=perifer neuropati

Bemærk: Perifer neuropati inkluderede de foretrukne termer: perifer neuropati, perifer motorisk neuropati, perifer sensorisk neuropati og polyneuropati.

Mantle-celle-lymfom

For studiet LYM-3002, hvor bortezomib blev administreret sammen med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (R-CAP), præsenteres forekomsten af perifer neuropati i kombinationregimerne i tabellen nedenfor:

Tabel 10: Forekomst af perifer neuropati i studie LYM-3002 efter toksicitet og behandlingssponering som følge af perifer neuropati

	BzR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Forekomst af PN (%)		
PN i alle grader	30	29
≥ Grad 2 PN	18	9
≥ Grad 3 PN	8	4
Seponering på grund af PN (%)	2	<1

BzR-CAP= bortezomib, rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison; R-CHOP=rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison; PN=perifer neuropati
Perifer neuropati inkluderer de foretrukne termer: perifer sensorisk neuropati, perifer neuropati, perifer motorisk neuropati og perifer sensomotorisk neuropati

Ældre patienter med MCL

Henholdsvis 42,9 % og 10,4 % af patienterne i BzR-CAP-armen var i alderen 65-74 år og ≥ 75 år. Både BzR-CAP og R-CHOP var mindre veltolereret hos patienter ≥ 75 år, og hyppigheden af alvorlige bivirkninger var i BzR-CAP-gruppen 68 % sammenlignet med 42 % i R-CHOP-gruppen.

Bemærkelsesværdige forskelle mellem sikkerhedsprofilen for bortezomib administreret subkutant versus intravenøst som monoterapi

I fase III-studiet havde patienter, der fik bortezomib subkutant sammenlignet med intravenøs administration, en 13 % lavere samlet forekomst af behandlingsrelaterede bivirkninger i form af toksicitet af grad 3 eller derover, og en 5 % lavere forekomst af seponering af behandling med bortezomib. Den samlede forekomst af diarré, smerter i mave-tarm-kanalen og abdomen, asteniske tilstande, øvre luftvejsinfektioner og perifere neuropatier var 12 % til 15 % lavere i den subkutane gruppe end i den intravenøse gruppe. Desuden var forekomsten af \geq grad 3 perifere neuropatier 10 % lavere, og seponeringsraten på grund af perifer neuropati var 8 % lavere i den subkutane gruppe i forhold til den intravenøse gruppe.

Seks procent af patienterne fik en lokal reaktion på subkutan administration, for det meste rødmen. Reaktionerne gik over i løbet af 6 dage i gennemsnit og udløste dosisjustering hos to patienter. To (1 %) af patienterne havde svære reaktioner. Det drejede sig om 1 tilfælde af pruritus og 1 tilfælde af rødme.

Forekomsten af død efter behandlingen var 5 % i den subkutane gruppe og 7 % i den intravenøse gruppe. Død som følge af "progredierende sygdom" forekom hos 18 % i den subkutane gruppe og hos 9 % i den intravenøse gruppe.

Genbehandling af patienter med recidiverende myelomatose

I et studie, hvor bortezomib-behandling blev gentaget hos 130 patienter med recidiverende myelomatose, som tidligere havde opnået mindst partielt respons med et regime, der omfattede bortezomib, var de hyppigste bivirkninger af alle grader, der indtraf hos mindst 25 % af patienterne, trombocytopeni (55 %), neuropati (40 %), anæmi (37 %), diarré (35 %) og obstipation (28 %). Perifer neuropati uanset grad og perifer neuropati \geq grad 3 blev observeret hos henholdsvis 40 % og 8,5 % af patienterne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Hos patienter er overdosering med mere end det dobbelte af den anbefalede dosis blevet forbundet med akut symptomatisk hypotension og trombocytopeni med dødelig udgang. For non-kliniske farmakologiske kardiovaskulære sikkerhedsstudier, se pkt. 5.3.

Der findes ingen specifik antidot mod overdosering af bortezomib. I tilfælde af overdosering skal patientens vitale tegn monitoreres, og der skal ydes relevant, støttende behandling for at opretholde blodtrykket (f.eks. væske, pressorer og/eller inotropiske midler) og kropstemperatur (se pkt. 4.2 og 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XX32.

Virkningsmekanisme

Bortezomib er en proteasom-hæmmer. Den er specifikt designet til at hæmme chymotrypsinlignende aktivitet ved 26S-proteasom i pattedyrceller. 26S-proteasom er et stort proteinkompleks, som nedbryder ubiquitinerede proteiner. Ubiquitin-proteasom-pathway'en spiller en vigtig rolle i reguleringen af omsætningen af specifikke proteiner, som derved opretholder homeostasen i cellerne. Hæmning af 26S-proteasom forhindrer denne målrettede proteolyse og påvirker multiple signalleringskaskader i cellen, hvilket til sidst resulterer i cancer-celle-død.

Bortezomib er meget selektivt for proteasom. I koncentrationer på 10 μ M hæmmer bortezomib ikke nogen af en lang række screenede receptorer og proteaser og er mere end 1.500 gange så selektivt for proteasom end for det næste foretrukne enzym. Kinetikken ved proteasomhæmning blev vurderet *in vitro*, og det blev påvist, at bortezomib adskiller sig fra proteasom med et $t_{1/2}$ på 20 minutter, hvilket påviser, at proteasomhæmning ved hjælp af bortezomib er reversibel.

Bortezomib-medieret proteasomhæmning påvirker cancerceller på flere måder, inklusive – men ikke begrænset til – ændring af regulatorproteiner, som styrer cellegyklusprogression og aktiveringen af nuklear faktor kappa B (NF- κ B). Hæmning af proteasom resulterer i cellegyklusstop og apoptose. NF- κ B er en transkriptionsfaktor, hvis aktivering kræves til mange aspekter af tumorgenese, inklusive cellevækst og -overlevelse, angiogenese, celle-celle-interaktioner og metastase. I myelomer påvirker bortezomib myelomcellernes evne til at interagere med knoglemarvens mikromiljø.

Studier har påvist, at bortezomib er cytotoxisk over for en række cancercelletyper, og at cancerceller er mere følsomme over for pro-apoptotiske virkninger af proteasom-hæmning end normale celler. Bortezomib forårsager reduktion af tumurvækst *in vivo* i mange prækliniske tumormodeller, inklusive i myelomatose.

Resultater fra *in vitro*-, *ex-vivo*- og dyremodelforsøg med bortezomib tyder på, at bortezomib øger osteoblastdifferentieringen og -aktiviteten samt hæmmer osteoklastfunktionen. Disse virkninger er set hos patienter med myelomatose påvirket af en fremskreden osteolytisk sygdom, der har været behandlet med bortezomib.

Klinisk virkning hos tidligere ubehandlede myelomatosepatienter

Et prospektivt, internationalt, randomiseret (1:1), åbent klinisk fase III-studie (MMY-3002 VISTA) med 682 patienter blev gennemført for at bestemme, om bortezomib (1,3 mg/m² som intravenøs injektion) i kombination med melphalan (9 mg/m²) og prednison (60 mg/m²) medførte en forbedring i tid til progression (TTP) ved sammenligning med melphalan (9 mg/m²) og prednison (60 mg/m²) til patienter med tidligere ubehandlet myelomatose. Behandlingen blev givet i højst 9 cyklusser (ca. 54 uger) og blev seponeret før tid ved sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Den mediane alder hos patienterne i studiet var 71 år, 50 % var mænd, 88 % var kaukasere og medianen for Karnofsky performance status var en score på 80. Patienterne havde IgG/IgA/lette kæder af myelomer i henholdsvis 63 %/25 %/8 % tilfælde, mediant hæmoglobin på 105 g/l og mediant trombocytaltal på $221,5 \times 10^9/l$. Tilsvarende andele af patienterne havde kreatininclearance ≤ 30 ml/min (3 % i hver gruppe).

På tidspunktet for en forudspecificeret interimanalyse var det primære endepunkt, tid til progression, opnået, og patienterne i M+P-gruppen blev tilbudt Bz+M+P-behandling. Median opfølgning var 16,3 måneder. Den endelige opdatering af overlevelseshistorier fandt sted med en median opfølgning på 60,1 måneder. Der blev observeret en statistisk signifikant forbedring af overlevelsen i Bz+M+P-behandlingsgruppen (HR=0,695; p=0,00043) til trods for efterfølgende behandlinger, inklusive regimer baseret på bortezomib. Den mediane overlevelse i Bz+M+P-behandlingsgruppen var 56,4 måneder sammenlignet med 43,1 i M+P-behandlingsgruppen. Effektræsultaterne fremgår af tabel 11:

Tabel 11: Effektræsultater efter den endelige opdatering af overlevelse i VISTA-studiet

Endepunkt	Bz+M+P n=344	M+P n=338
Tid til progression –		
Hændelser n (%)	101 (29)	152 (45)
Median ^a (95 % CI)	20,7 mdr. (17,6-24,7)	15,0 mdr. (14,1-17,9)
<i>Hazard ratio</i> ^b (95 % CI)	0,54 (0,42-0,70)	
p-værdi ^c	0,000002	
Progressionsfri overlevelse		
Hændelser n (%)	135 (39)	190 (56)
Median ^a (95 % CI)	18,3 mdr. (16,6-21,7)	14,0 mdr. (11,1-15,0)
<i>Hazard ratio</i> ^b (95 % CI)	0,61 (0,49-0,76)	
p-værdi ^c	0,00001	
Samlet overlevelse*		
Hændelser (dødsfald) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Median ^a (95 % CI)	56,4 mdr. (52,8-60,9)	43,1 mdr. (35,3-48,3)
<i>Hazard ratio</i> ^b (95 % CI)	0,695 (0,567-0,852)	
p-værdi ^c	0,00043	
Responstrate	n=337	n=331
population ^e 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-værdi ^d	<10 ⁻¹⁰	
Reduktion i serum M-protein	n=336	n=331
population ^g n=667		
≥ 90 % n (%)	151 (45)	34 (10)
Tid til første respons i CR + PR		
Median	1,4 mdr.	4,2 mdr.
Median^a responsvarighed		
CR ^f	24,0 mdr.	12,8 mdr.
CR+PR ^f	19,9 mdr.	13,1 mdr.
Tid til næste behandling		
Hændelser n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Median ^a (95 % CI)	27,0 mdr. (24,7-31,1)	19,2 mdr. (17,0-21,0)
<i>Hazard ratio</i> ^b (95 % CI)	0,557 (0,462-0,671)	
p-værdi ^c	<0,000001	

^a Kaplan-Meier-estimat

^b Estimatet af *Hazard ratio* er baseret på Cox' proportionelle risikomodel justeret for stratifikationsfaktorer: β₂-mikroglobulin, albumin og region. Et risikoforhold på mindre end 1 indikerer en fordel for VMP

^c Nominel p-værdi baseret på den stratificerede log-rank-test justeret for stratifikationsfaktorer: β₂-mikroglobulin, albumin og region

^d p-værdi for responstrate (CR+PR) fra Cochran-Mantel-Haenszel chi-square-test justeret for stratifikationsfaktorer

^e Responspopulation omfatter patienter, som havde målbar sygdom ved *baseline*

^f CR = fuldstændigt respons; PR = partielt respons. EBMT-kriterier

^g Alle randomiserede patienter med sekretorisk sygdom

* Opdatering af overlevelseshdata baseret på en median opfølgning på 60,1 måneder mdr.= måneder

CI = konfidensinterval.

Patienter, som er egnede til stamcelletransplantation

Der blev gennemført to randomiserede, åbne, multicenter fase III-studier (IFM-2005-01, MMY-3010) til påvisning af bortezomibs sikkerhed og effekt i dobbel- og tripel-kombination med andre kemoterapeutika som induktionsterapi forud for stamcelletransplantation ved tidligere ubehandlet myelomatose.

I studiet IFM-2005-01 blev bortezomib i kombination med dexamethason [BzDx, n=240] sammenlignet med vincristin-doxorubicin-dexamethason [VDDx, n=242]. Patienter i BzDx-gruppen fik fire 21-dages cyklusser, hver bestående af bortezomib (1,3 mg/m² administreret intravenøst to gange om ugen dag 1, 4, 8 og 11) og oralt dexamethason (40 mg/dag, dag 1 til 4 og dag 9 til 12 i cyklus 1 og 2 og dag 1 til 4 i cyklus 3 og 4). 198 (82 %) og 208 (87 %) patienter i henholdsvis VDDx og BzDx-gruppen fik autolog stamcelletransplantation. De fleste patienter gennemgik kun en enkelt transplantation. Patientdemografiske og *baseline*-sygdomsegenskaber var sammenlignelige behandlingsgrupperne imellem. Patienternes gennemsnitsalder i studiet var 57 år, 55 % var mænd, og 48 % af patienterne blev cytogenetisk klassificeret som højrisiko. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 13 uger for VDDx-gruppen og 11 uger for BzDx-gruppen. Begge grupper fik i gennemsnit 4 cyklusser. Studiets primære effektendepunkt var post-induktions-responsrate (CR+nCR). En statistisk signifikant forskel i CR+nCR blev observeret til fordel for gruppen med bortezomib i kombination med dexamethason. Sekundære effektendepunkter omfattede post-transplantations-responsrater (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse. De væsentligste effektresultater er vist i Tabel 12.

Tabel 12: Effekresultater fra studiet IFM-2005-01

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

CI=konfidensinterval; CR=komplet respons; nCR=næsten komplet respons; ITT=intent to treat; RR=responsrate; Bz=bortezomib; BzDx=bortezomib, dexamethason; VDDx=vincristin, doxorubicin, dexamethason; VGPR=virkeligt godt partielt respons; PR=partielt respons; OR=odds ratio;

* Primært endepunkt

^a OR for responsrater baseret på Mantel-Haenszel skøn af den fælles oddsratio for stratificerede tabeller; p-værdier efter Cochran Mantel-Haenszel test.

^b Henviser til responsrate efter den anden transplantation hos forsøgspersoner, der blev transplanteret 2 gange (42/240 [18 %] i BzDx-gruppen og 52/242 [21 %] i VDDx-gruppen).

Bemærk: OR >1 tyder på en fordel for Bz-indeholdende induktionsterapi.

I studie MMY-3010 blev induktionsbehandling med bortezomib i kombination med thalidomid og dexamethason [BzTDx, n=130] sammenlignet med thalidomid-dexamethason [TDx, n=127]. Patienter i BzTDx-gruppen fik seks 4-ugers cyklusser hver med bortezomib (1,3 mg/m² administreret to gange om ugen dag 1, 4, 8 og 11 efterfulgt af en 17-dages pause fra dag 12 til dag 28), dexamethason (40 mg administreret oralt dag 1 til 4 og dag 8 til 11) og thalidomid (50 mg dagligt administreret oralt dag 1-14, forhøjet til 100 mg dag 15-28 og derefter til 200 mg dagligt).

105 (81 %) og 78 (61 %) patienter i henholdsvis BzTDx og TDx-gruppen fik en enkelt autolog stamcelletransplantation. Patientdemografi og sygdomsegenskaber ved *baseline* var sammenlignelige mellem behandlingsgrupperne. Patienter i henholdsvis BzTDx- og TDx-gruppen havde en gennemsnitsalder på 57 *versus* 56 år, 99 % *versus* 98 % af patienterne var kaukasere og 58 % *versus* 54 % var mænd. I BzTDx-gruppen var 12 % af patienterne cytogenetisk klassificeret som højrisiko *versus* 16 % af patienterne i TDx-gruppen. Den mediane behandlingsvarighed var 24,0 uger, og det mediane antal behandlingscyklusser var 6,0, hvilket var konsistent for alle behandlingsgrupper.

Det primære effektendepunkt for studiet var post-induktions- og post-transplantations-responsrater (CR+nCR). En statistisk signifikant forskel i CR+nCR blev observeret til fordel for gruppen, der fik bortezomib i kombination med dexamethason og thalidomid. Sekundære effektendepunkter omfattede progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse. De væsentligste effektresultater er præsenteret i Tabel 13.

Tabel 13: Effekresultater fra studie MMY-3010

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

CI=konfidensinterval; CR=komplet respons; nCR=næsten komplet respons; ITT=intent to treat; RR=responsrate; Bz=bortezomib; BzTDx= bortezomib, thalidomid, dexamethason; TDx=thalidomid, dexamethason; PR=partielt respons; OR=odds-ratio;

* Primært endepunkt

^a OR for responsrater baseret på Mantel-Haenszel skøn af den fælles oddsratio for stratificerede tabeller; p-værdier efter Cochran Mantel-Haenszel test.

Bemærk: OR >1 tyder på en fordel for Bz-indeholdende induktionsterapi

Klinisk virkning ved recidiverende eller refraktær myelomatose

Sikkerheden og effekten ved bortezomib (som intravenøs injektion) blev vurderet i to studier med den anbefalede dosis på 1,3 mg/m²: et randomiseret, komparativt fase III-studie (APEX) *versus* dexamethason (Dex) med 669 patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose, som havde fået 1-3 tidligere behandlinger, og et fase II-studie med en enkelt gruppe med 202 patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose, som havde fået mindst 2 tidligere behandlinger, og som i deres seneste behandlingsregime havde oplevet progression.

I fase III-studiet førte behandlingen med bortezomib til signifikant længere tid indtil progression, en signifikant længere overlevelse og en signifikant højere responsrate sammenlignet med behandling med dexamethason (se tabel 14) hos alle patienter samt hos patienter, som tidligere havde fået én behandling. Som et resultat af den forud planlagte interimanalyse blev dexamethason-gruppen standset på anbefaling fra datamonitoreringskomiteen og alle patienter, som var randomiseret til dexamethason, fik derefter tilbudt bortezomib uanset sygdommens status. På grund af det tidlige cross-over er den mediane varighed af opfølgningen for de overlevende patienter 8,3 måneder. Både hos de patienter, som var refraktære over for den seneste behandling, og de, der ikke var refraktære, var den samlede overlevelse signifikant længere, og responsraten var signifikant højere i bortezomib-gruppen.

Ud af de 669 inkluderede patienter var 245 (37 %) 65 år eller ældre. Responsparametre samt TTP forblev signifikant bedre for bortezomib uafhængig af alder. Uanset β_2 -mikroglobulintal ved *baseline* var alle effektparametre (tiden indtil progression og samlet overlevelse samt responsrate) signifikant forbedrede i bortezomib-gruppen.

I den refraktære population i fase II-studiet blev responsen fastlagt af en uafhængig review-komite, og responskriterierne fra The European Bone Marrow Transplant Group blev brugt. Den mediane overlevelse for alle inkluderede patienter var 17 måneder (interval <1 til 36+ måneder). Denne overlevelse var større end den mediane 6-9 måneders overlevelse, der blev forventet af rådgivende kliniske investigatore for en lignende patientpopulation. Ved multivariations analyse var responsraten uafhængig af myelomtype, performance status, kromosom 13 deletion-status og antallet eller typen af tidligere behandling. Patienter, som havde fået 2 eller 3 tidligere behandlinger, havde en responsrate på 32 % (10/32) og patienter, som havde fået mere end 7 tidligere behandlinger, havde en responsrate på 31 % (21/67).

Tabel 14: Resume over sygdomsresultater fra fase III- (APEX) og fase II-studier

	Fase III		Fase III		Fase III		Fase II
	Alle patienter		1 tidligere behandling		>1 tidligere behandling		≥2 tidligere behandlinger
Tidsrelaterede hændelser	Bz n=333 ^a	Dex n=336 ^a	Bz n=132 ^a	Dex n=119 ^a	Bz n=200 ^a	Dex n=217 ^a	Bz n=202 ^a
TTP, dage [95 % CI]	189 ^b [148-211]	106 ^b [86-128]	212 ^d [188-267]	169 ^d [105-191]	148 ^b [129-192]	87 ^b [84-107]	210 [154-281]
1 års overlevelse, % [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
Bedste respons (%)	Bz n=315 ^c	Dex n=312 ^c	Bz n=128	Dex n=110	Bz n=187	Dex n=202	Bz n=193
CR	20 (6) ^b	2 (< 1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR+ nCR + PR	121 (38) _b	56 (18) _b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) _b	27 (13) _b	(27)**
CR + nCR+ PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Median varighed dage (måned)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Tiden indtil respons CR + PR (dage)	43	43	44	46	41	27	38*

^a Intent to Treat (ITT) population

^b p-værdi fra den stratificerede log-rank test; analyse ud fra behandling udelukker opdeling på tidligere behandling; p < 0,0001

^c Responspopulation omfatter patienter, som havde målbar sygdom ved *baseline* og fik mindst 1 dosis studielægemiddel.

^d p-værdi fra Cochran-Mantel-Haenszel chi-square-testen justeret for stratifikationsfaktorer; analyse ud fra behandling udelukker opdeling på tidligere behandling

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

TTP = Tid til progression

CI = konfidensinterval

Bz = bortezomib; Dex = dexamethason

CR = fuldstændigt respons; nCR = næsten fuldstændigt respons

PR = partielt respons; MR = minimalt respons

I fase II-studiet kunne de patienter, som ikke havde en optimal respons på behandlingen med bortezomib alene, få højdosis dexamethason sammen med bortezomib. Protokollen tillod, at patienterne fik dexamethason, hvis de havde haft en mindre end optimal respons på bortezomib alene. I alt har 74 vurderbare patienter fået dexamethason sammen med bortezomib. 18 % af patienterne nåede eller havde en forbedret respons [MR (11 %) eller PR (7 %)] med kombinationsbehandlingen.

Klinisk virkning ved subkutan administration af bortezomib hos patienter med recidiverende/refraktær myelomatose

Der er gennemført et åbent, randomiseret, fase III noninferiority-studie til sammenligning af effekt og sikkerhed af subkutan administration af bortezomib *versus* intravenøs administration. Dette studie omfattede 222 patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose, som blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få 1,3 mg/m² bortezomib enten som subkutan eller intravenøs administration i 8 cyklusser. Patienter, der ikke opnåede et optimalt respons (mindre end et komplet respons [CR]) på behandlingen med bortezomib alene efter 4 cyklusser, fik desuden dexamethason 20 mg dagligt dagen før og efter administration af bortezomib. Patienter med ≥grad 2 perifer neuropati ved *baseline* eller trombocytal <50×10⁹/l indgik ikke. 218 patienter i alt kunne evalueres for respons.

Studiet opfyldte det primære mål, som var non-inferiority, hvad angår responsrate (CR+PR) efter 4 cyklusser med bortezomib som monoterapi for såvel subkutan som intravenøs administration, 42 % i begge grupper. Desuden viste de sekundære endepunkt, som var relateret til respons og tid til hændelse, overensstemmende resultater for subkutan og intravenøs administration (tabel 15).

Tabel 15: Oversigt over effektanalyser til sammenligning af subkutan og intravenøs administration af bortezomib

	bortezomib intravenøs gruppe n=73	bortezomib subkutan gruppe n=145
Population evaluerbar for respons		
Responsrate efter 4 cyklusser n (%)		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-værdi ^a	0,00201	
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Responsrate efter 8 cyklusser n (%)		
ORR (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
p-værdi ^a	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Intention to treat-population^b	n=74	n=148
TTP, måneder	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-værdi ^d	0,38657	
Progressionsfri overlevelse, måneder	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-værdi ^d	0,295	
Samlet overlevelse efter 1 år (%)^e	76,7	72,6
(95 % CI)	(64,1-85,4)	(63,1-80,0)

^a p-værdien for den non-inferiority-hypotese er, at den subkutane gruppe bibeholder mindst 60 % af responsraten i den intravenøse gruppe.

^b Der indgik 222 forsøgspersoner i studiet, og 221 af disse blev behandlet med bortezomib

^c Estimatet af hazards ratio er baseret på en Cox-model justeret for stratifikationsfaktorer: ISS-score og antal tidligere linjer.

^d Logrank-test justeret for stratifikationsfaktorer: ISS-score og antal tidligere linjer.

^e Median varighed af opfølgning er 11,8 måneder

Bortezomib-kombinationsbehandling med pegyleret liposomal doxorubicin (studie DOXIL-MMY-3001)

Der blev udført et randomiseret, parallelgruppe, åbent, fase III-multicenterstudie med 646 patienter for at sammenligne sikkerheden og effekten af bortezomib plus pegyleret liposomal doxorubicin *versus* bortezomib som monoterapi hos patienter med myelomatose, som tidligere har fået mindst 1 behandling, og som ikke progredierede under antracyklin-baseret behandling. Det primære effektendepunkt var TTP, og det sekundære effektendepunkt var OS og ORR (CR+PR), og kriterierne fra The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) blev brugt.

En protokoldefineret interimanalyse (baseret på 249 TTP-hændelser) triggede afslutning af studiet grundet effekt. Denne interimanalyse viste en TTP-risikoreduktion på 45 % (95 % CI, 29-57 %, $p < 0,0001$) for patienter behandlet med kombinationsbehandlingen bortezomib og pegyleret liposomal

doxorubicin. Den gennemsnitlige TTP var 6,5 måned for patienter i monoterapi med bortezomib sammenlignet med 9,3 måneder for patienter i kombinationsbehandling med bortezomib plus pegyleret liposomal doxorubicin. Disse resultater udgjorde, trods det at de ikke var endelige, den protokoldefinerede endelige analyse.

Den endelige analyse af samlet overlevelse (OS), der blev udført efter en median opfølgning på 8,6 år, viste ingen signifikant forskel i OS mellem de to behandlingsarme. Median OS var 30,8 måneder (95 % CI: 25,2-36,5 måneder) for patienter i monoterapi med bortezomib og 33,0 måneder (95 % CI: 28,9-37,1 måneder) for patienter i kombinationsbehandling med bortezomib plus pegyleret liposomal doxorubicin.

Bortezomib-kombinationsbehandling med dexamethason

Der blev på grund af mangel på en direkte sammenligning af bortezomib og bortezomib i kombination med dexamethason hos patienter med progressiv myelomatose, gennemført en statistisk "matchet par"-analyse for at sammenligne resultaterne fra den ikke-randomiserede arm med bortezomib i kombination med dexamethason (åbent fase II-studie MMY-2045) med resultaterne fra bortezomib - monoterapiarmene fra forskellige randomiserede fase III-studier (M34101-039 [APEX] og DOXIL MMY-3001) med samme indikation.

"Matchet par"-analysen er en statistisk metode i hvilken patienter i behandlingsgruppen (f.eks. bortezomib i kombination med dexamethason) og patienter i sammenligningsgruppen (f.eks. bortezomib) gøres sammenlignelige med hensyn til *confounding*-faktorer ved individuelt at sammensætte forsøgspersonerne i par. Dette minimerer effekten af observerede *confounders* ved estimering af behandlingseffekten ved brug af ikke-randomiserede data.

Der blev identificeret 127 matchede par patienter. Analysen påviste forbedret ORR (CR+PR) (odds-ratio 3,769; 95 % CI 2,045-6,947; $p < 0,001$), PFS (*hazard* ratio 0,511; 95 % CI 0,309-0,845; $p = 0,008$), TTP (*hazard* ratio 0,385; 95 % CI 0,212-0,698; $p = 0,001$) for bortezomib sammen med dexamethason over bortezomib som monoterapi.

Der foreligger begrænsede oplysninger om bortezomib til genbehandling af recidiverende myelomatose.

Fase II-studiet MMY-2036 (RETRIEVE), et åbent studie med en enkelt arm, blev udført for at bestemme virkning og sikkerhed af genbehandling med bortezomib. 130 patienter (≥ 18 år) med myelomatose, som tidligere havde haft mindst partielt respons på et bortezomib-holdigt regime, fik ny behandling ved progression. Mindst 6 måneder efter den tidligere behandling initieredes bortezomib med den senest tålte dosis på $1,3 \text{ mg/m}^2$ ($n=93$) eller $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$ ($n=37$). Bortezomib blev administreret på dag 1, 4, 8 og 11 hver 3. uge i maksimalt 8 cyklusser enten som monoterapi eller i kombination med dexamethason i henhold til gældende standardbehandling. Dexamethason blev administreret i kombination med bortezomib til 83 patienter i cyklus 1, mens yderligere 11 patienter fik dexamethason i løbet af efterfølgende bortezomib-behandlingscyklusser.

Det primære endepunkt var bedste bekræftede respons på genbehandling vurderet ud fra EBMT-kriterierne. Den samlede bedste responsrate (CR + PR) ved genbehandling af 130 patienter var 38,5 % (95 % CI: 30,1-47,4).

Klinisk virkning ved tidligere ubehandlet mantle-celle-lymfom (MCL)

Studie LYM-3002 var et åbent, randomiseret fase III-studie, som sammenlignede effekt og sikkerhed af kombinationen af bortezomib, rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (BzR-CAP; $n=243$) i forhold til rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison (R-CHOP; $n=244$) hos voksne patienter med tidligere ubehandlet MCL (stadie II, III eller IV). Patienterne i BzR-CAP-armen fik bortezomib ($1,3 \text{ mg/m}^2$ på dag 1, 4, 8, 11, hvileperiode dag 12-21), rituximab 375 mg/m^2 intravenøst på dag 1, cyclophosphamid 750 mg/m^2 intravenøst på dag 1, doxorubicin 50 mg/m^2 intravenøst på dag 1 og prednison 100 mg/m^2 oralt på dag 1 til og med dag 5 af bortezomib-behandlingscyklussens 21 dage. For patienter med et respons, som først blev dokumenteret ved cyklus 6, blev der givet to supplerende behandlingscyklusser.

Det primære effektendepunkt var progressionsfri overlevelse baseret på en bedømmelse fra en uafhængig review-komité (IRC). Sekundære effektendepunkter inkluderede tid til progression (TTP), tid til næste anti-lymfombehandling (TNT), varighed af behandlingsfrit interval (TFI), samlet responsrate (ORR) og komplet respons (CR/CRu)-rate, samlet overlevelse (OS) og responsvarighed.

Demografiske og *baseline*-sygdomskarakteristika var generelt afbalanceret mellem de to behandlingsarme: Den mediane patientalder var 66 år, 74 % var mænd, 66 % var kaukasere og 32 % asiater, 69 % af patienterne havde et positivt knoglemarvsaspirat og/eller en positiv knoglemarvsbiopsi for MCL, 54 % af patienterne havde en IPI-score (*International Prognostic Index*) på ≥ 3 , og 76 % var i sygdomsstadie IV. Behandlingens varighed (median=17 uger) og varigheden af opfølgningen (median=40 måneder) var sammenlignelige i de to behandlingsarme. Patienterne i begge behandlingsarme fik i gennemsnit 6 cyklusser, hvor 14 % af patienterne i BzR-CAP-armen og 17 % af patienterne i R-CHOP-armen fik 2 supplerende cyklusser. Størstedelen af patienterne i begge grupper fuldførte behandlingen, 80 % i BzR-CAP-gruppen og 82 % i R-CHOP-gruppen. Effekresultaterne fremgår af tabel 16:

Tabel 16: Effekresultater fra studie LYM-3002

tabel 16: Effekteskønnet for studie EIM 5002

Effektendepunkt	BzR-CAP	R-CHOP		
n:ITT-patienter	243	244		
Progressionsfri overlevelse (IRC) ^a				
Hændelser n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	HR ^b (95 % CI)=0,63 (0,50; 0,79)	
Median ^c (95 % CI) (måneder)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	p-værdi ^d < 0,001	
Responstrate				
n:respons-evaluerbare patienter	229	228		
Samlet komplet respons (CR+CRu) ^f n(%)	122 (53,3 %)	95 (41,7 %)	OR ^e (95 % CI)=1,688 (1,148; 2,481) p-værdi ^g =0,007	
Samlet respons (CR+CRu+PR) ^h n(%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	OR ^e (95 % CI)=1,428 (0,749; 2,722) p-værdi ^g =0,275	

^a Baseret på bedømmelse fra en uafhængig review-komité (IRC) (kun radiologiske data).

^b Hazard ratio-estimat er baseret på en Cox-model stratificeret efter IPI-risiko og sygdomsstadie. En hazard ratio <1 angiver en fordel for BzR-CAP.

^c Baseret på Kaplan-Meier-estimer for produktgrænser.

^d Baseret på log-rank-test stratificeret efter IPI-risiko og sygdomsstadie.

^e Mantel-Haenszel-estimat af den fælles oddsratio for stratificerede tabeller er benyttet, med IPI-risiko og sygdomsstadie som stratifikationsfaktorer. En oddsratio (OR) >1 angiver en fordel for BzR-CAP.

^f Inkluderer alle CR + CRu, efter IRC, knoglemarv og LDH.

^g P-værdi fra Cochran Mantel-Haenszel χ^2 -test, med IPI og sygdomsstadie som stratifikationsfaktorer.

^h Inkluderer alle radiologiske CR+CRu+PR efter IRC uanset verificering ved knoglemarv og LDH.

CR=komplet respons; CRu=komplet respons ubekræftet; PR=partielt respons; CI=konfidensinterval, HR=hazard-ratio; OR=oddsratio; ITT= *Intent to Treat*

Median for investigatorbedømt PFS var 30,7 måneder i BzR-CAP-gruppen og 16,1 måneder i R-CHOP-gruppen (Hazard ratio [HR]=0,51; p <0,001). Der blev observeret en statistisk signifikant fordel (p <0,001) for BzR-CAP-gruppen i forhold til R-CHOP-gruppen for TTP (median 30,5 kontra 16,1 måneder), TNT (median 44,5 kontra 24,8 måneder) og TFI (median 40,6 kontra 20,5 måneder). Den mediane varighed af komplet respons var 42,1 måneder i BzR-CAP-gruppen sammenlignet med 18 måneder i R-CHOP-gruppen. Varigheden af det samlede respons var 21,4 måneder længere i BzR-CAP-gruppen (median 36,5 måneder kontra 15,1 måneder i R-CHOP-gruppen). Den endelige analyse af OS blev udført efter en median opfølgning på 82 måneder. Den mediane OS var 90,7 måneder for BzR-CAP-gruppen sammenlignet med 55,7 måneder for R-CHOP-gruppen (HR = 0,66; p = 0,001). Den observerede endelige mediane forskel i OS mellem de to behandlingsgrupper var 35 måneder.

Patienter tidligere behandlet for AL-amyloidose

Der blev udført et åbent, ikke-randomiseret fase I/II-studie for at bestemme bortezomibs sikkerhed og virkning hos patienter, der tidligere var blevet behandlet for AL-amyloidose. Der blev ikke observeret nye sikkerhedssproblemer i løbet af studiet, og navnlig medførte bortezomib ikke forværring af skader på målorganer (hjerte, nyrer og lever). Fra en uddybende effektanalyse rapporteredes en responsrate på 67,3 % (inklusive en CR-rate på 28,6 %) bestemt ud fra hæmatologisk respons (M-protein) hos 49 evaluerbare patienter, der fik de maksimale tilladte doser på 1,6 mg/m² en gang ugentligt og 1,3 mg/m² to gange ugentligt. For disse dosiskohorter var den kombinerede overlevelse efter 1 år 88,1 %.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med bortezomib i alle undergrupper af den pædiatriske population ved myelomatose og ved mantle-celle-lymfom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Et fase II-studie med en enkelt arm vedrørende aktivitet, sikkerhed og farmakokinetik udført af *Children's Oncology Group* vurderede virkningen af at tilføje bortezomib til reinduktionskemoterapi med flere stoffer hos pædiatriske og unge voksne patienter med lymfoid malignitet (akut præ-B-celle lymfoblastær leukæmi [ALL], T-celle ALL og T-celle lymfoblastært lymfom [LL]). Der blev administreret et effektivt reinduktionskemoterapieregime med flere stoffer i 3 blokke. Bortezomib Accord blev kun administreret i blok 1 og 2 for at undgå potentiel overlappende toksicitet med co-administrerede lægemidler i blok 3.

Komplet respons (CR) blev evalueret i slutningen af blok 1. Hos B-ALL-patienter med recidiv inden for 18 måneder efter diagnosticering (n = 27) var CR-raten 67 % (95 % CI: 46-84), og den hændelsesfri overlevelseshastighed efter 4 måneder var 44 % (95 % CI: 26-62). Hos B-ALL-patienter med recidiv inden for 18-36 måneder efter diagnosticering (n = 33) var CR-raten 79 % (95 % CI: 61-91), og den hændelsesfri overlevelseshastighed efter 4 måneder var 73 % (95 % CI: 54, 85). CR-raten hos patienter med første recidiv af T-celle ALL (n = 22) var 68 % (95 % CI: 45-86), og den hændelsesfri overlevelseshastighed efter 4 måneder var 67 % (95 % CI: 42-83). De indberettede virkningsdata betragtes som inkonklusive (se pkt. 4.2).

140 patienter med ALL eller LL blev rekrutteret og evalueret for sikkerhed. Gennemsnitsalderen var 10 år (interval 1 til 26). Der observeredes ikke nogen nye sikkerhedsproblemer, når Bortezomib Accord blev føjet til standard-kemoterapieregimet for pædiatrisk præ-B-celle ALL. Følgende bivirkninger (grad ≥ 3) blev observeret med en hyppigere forekomst i behandlingsregimet med Bortezomib Accord sammenlignet med et historisk kontrolstudie, i hvilket baggrundsregimet blev givet alene: I blok 1 perifer sensorisk neuropati (3 % kontra 0 %), ileus (2,1 % kontra 0 %), hypoksi (8 % kontra 2 %). Der var ingen tilgængelige oplysninger om mulige sequelae eller hyppighed for resolution af perifer neuropati i dette studie. Der sås også hyppigere forekomst af infektioner med grad ≥ 3 neutropeni (24 % kontra 19 % i blok 1 og 22 % kontra 11 % i blok 2), forhøjet ALAT (17 % kontra 8 % i blok 2), hypokalæmi (18 % kontra 6 % i blok 1 og 21 % kontra 12 % i blok 2) samt hyponatriæmi (12 % kontra 5 % i blok 1 og 4 % kontra 0 % i blok 2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter intravenøs bolusadministration af en dosis på 1,0 mg/m² og 1,3 mg/m² til 11 patienter med myelomatose og kreatininclearance-værdier på mere end 50 ml/min., var de gennemsnitlige maksimale plasmakoncentrationer af bortezomib efter første dosis henholdsvis 57 og 112 ng/ml. Ved efterfølgende doser lå de gennemsnitlige maksimale observerede plasmakoncentrationer på 67-106 ng/ml for en dosis på 1,0 mg/m² og på 89-120 ng/ml for en dosis på 1,3 mg/m².

Efter en intravenøs bolus- eller subkutan injektion af en dosis på 1,3 mg/m² hos patienter med myelomatose (n = 14 i den intravenøse gruppe, n = 17 i den subkutane gruppe) sås samme totale systemiske eksponering efter gentagne doser (AUC_{last}) for subkutan og intravenøs administration. C_{max} var lavere efter subkutan administration (20,4 ng/ml) end efter intravenøs administration (223 ng/ml).

Den geometriske gennemsnitsratio AUC_{last} var 0,99, og 90 % konfidensintervaller var 80,18 % - 122,80 %.

Fordeling

Den gennemsnitlige distributionsvolumen (V_d) for bortezomib var 1.659-3.294 l efter administration af enkeltdoser eller gentagne intravenøse doser på 1,0 mg/m² eller 1,3 mg/m² til patienter med myelomatose. Dette tyder på, at bortezomib i stor udstrækning distribueres til perifert væv. I bortezomibs koncentrationsinterval på 0,01-1,0 µg/ml var *in vitro* proteinbindingen gennemsnitligt 82,9 % i humant plasma. Fraktionen af bortezomib bundet til plasmaproteiner var ikke koncentrationsafhængig.

Biotransformation

In vitro-studier med humane levermikrosomer og cDNA-udtrykte cytokrom P450-isozymer indikerer, at bortezomib hovedsageligt metaboliseres ved oxidering via cytokrom P450-enzymet, 3A4, 2C19 og 1A2. Den primære metabolisme er deborering, hvorved der dannes to deborede metabolitter, som efterfølgende undergår hydroxylering til flere metabolitter. Deborerede bortezomibmetabolitter er inaktive som 26S-proteasomhæmmere.

Elimination

Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) for bortezomib efter gentagne doser var mellem 40-193 timer. Bortezomib elimineres hurtigere efter første dosis end efter de efterfølgende doser. Den gennemsnitlige totale clearance var 102 og 112 l/t. efter første dosis på henholdsvis 1,0 mg/m² og 1,3 mg/m². For efterfølgende doser lå den gennemsnitlige totale clearance på 15-32 l/t. og 18-32 l/t. for doser på henholdsvis 1,0 mg/m² og 1,3 mg/m².

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Effekten af nedsat leverfunktion på bortezomibs farmakokinetik i doseringsintervallet 0,5-1,3 mg/m² blev vurderet i et fase I-studie i den første behandlingscyklus hos 61 patienter med primært solide tumorer og nedsat leverfunktion i varierende grad.

Ved sammenligning med patienter med normal leverfunktion ændrede en let nedsættelse af leverfunktionen ikke bortezomibs AUC justeret i forhold til standarddosis. De gennemsnitlige AUC-værdier justeret i forhold til standarddosis øgedes dog med ca. 60 % hos patienter med moderat eller alvorligt nedsat leverfunktion. Det anbefales at give en lavere startdosis til patienter med moderat eller alvorligt nedsat leverfunktion, og disse patienter bør monitoreres nøje (se tabel 6, pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Et farmakokinetisk studie er foretaget hos patienter med varierende grad af nedsat nyrefunktion, som blev klassificeret i følgende grupper i henhold til deres kreatininclearance (CrCl):

Normal (CrCl ≥60 ml/min/1,73 m², n=12), Mild (CrCl=40-59 ml/min/1,73 m², n=10), Moderat (CrCl=20-39 ml/min/1,73 m², n=9) og Alvorlig (CrCl <20 ml/min/1,73 m², n=3). En gruppe dialysepatienter, som fik bortezomib efter dialyse, blev også inkluderet i studiet (n=8). Patienterne fik administreret intravenøse doser bortezomib på 0,7 til 1,3 mg/m² to gange ugentlig. Eksponering for bortezomib (dosis-normaliseret AUC og C_{max}) var sammenlignelig for alle grupper (se pkt. 4.2).

Alder

Bortezomibs farmakokinetik blev karakteriseret efter intravenøs bolus-administration af 1,3 mg/m² to gange om ugen hos 104 pædiatriske patienter (2-16 år) med akut lymfoblastær leukæmi (ALL) eller akut myeloid leukæmi (AML). Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse øgedes bortezomib-clearance ved stigende BSA (legemsoverfladeareal). Geometrisk middel (% CV) for clearance var 7,79 (25 %) l/t/m², fordelingsvolumen ved *steady state* var 834 (39 %) l/m² og eliminationshalveringstiden var 100 (44 %) timer. Efter korrektion for BSA-virkning havde andre demografiske data som f.eks. alder, legemsvægt og køn ikke klinisk signifikant indvirkning på bortezomib-clearance. BSA-normaliseret bortezomib-clearance hos pædiatriske patienter var den samme som den, der observeres hos voksne.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Bortezomib var positivt for klastogen aktivitet (strukturelle kromosomafvigelser) i *in vitro*-analysen af kromosomafvigelser ved hjælp af ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) i koncentrationer så lave som 3,125 µg/ml, som var den lavest vurderede koncentration. Bortezomib var ikke genotoksisk i *in vitro*-analyser af mutagenicitet (Ames' test) og *in vivo*-analyser af mikronucleus hos mus.

Udviklingstoksicitetsstudier på rotter og kaniner har vist embryo/fosterdødelighed ved maternelt toksiske doser, men ingen direkte embryo/fostertoksicitet ved ikke maternelt toksiske doser. Der er ikke gennemført fertilitetsstudier, men vurdering af reproduktivt væv har fundet sted i generelle toksicitetsstudier. I studier med 6-måneders rotter, sås degenerative virkninger på både testikler og ovarier. Det er derfor sandsynligt, at bortezomib kan have en potentiel virkning på enten mandlig eller kvindelig fertilitet. Peri- og postnatale udviklingsstudier er ikke gennemført.

I generelle toksicitetsstudier med flere cyklusser med rotter og aber omfattede de vigtigste målorganer mave-tarm-kanalen, hvilket resulterede i opkastning og/eller diarré, hæmatopoietisk og lymfatisk væv, hvilket resulterede i perifere blodcytopenier, lymfoidt vævsatrofi og hæmatopoietisk knoglemarvs-hypocellularitet, perifer neuropati (set hos aber, mus og hunde) som involverer sensoriske nerveaxoner og mindre forandringer i nyrerne. Alle disse målorganer har vist partiel til fuld restitution efter ophør af behandlingen.

Baseret på dyrestudier synes gennemtrængningen af bortezomib gennem blod/hjerne-barrieren at være begrænset, om overhovedet nogen og relevansen for mennesker er ukendt.

Farmakologiske studier vedrørende kardiovaskulær sikkerhed med aber og hunde viser, at intravenøse doser på ca. 2-3 gange den anbefalede kliniske dosis på mg/m²-basis er forbundet med pulsstigninger, fald i kontraktilitet, hypotension og dødsfald. Akut intervention med positive inotropiske eller pressormidler påvirkede faldet i hjertekontraktilitet og hypotension hos hunde. Desuden sås i hundeforsøg en lille stigning i det korrigerede QT-interval.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Mannitol (E421)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Hætteglas inden anbrud
2 år

Efter fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet af den fortyndede opløsning ved en koncentration på 1 mg/ml er dokumenteret i 24 timer ved 20°C til 25°C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme efter tilberedning. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens ansvar, med mindre åbning og fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C til 8°C)
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter anbrud og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type 1 klart hætteglas med grå bromobutyl-gummiprop og en aluminiumsforsegling med orange hætte, der indeholder 1 ml injektionsvæske, opløsning.

Type 1 klart hætteglas med grå bromobutyl-gummiprop og en aluminiumsforsegling med rød hætte, der indeholder 1,4 ml injektionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelser:

1 × 1 ml hætteglas

4 × 1 ml hætteglas

1 × 1,4 ml hætteglas

4 × 1,4 ml hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Generelle forholdsregler

Bortezomib er et cytotoxisk middel. Der skal derfor udvises forsigtighed ved håndtering og anvendelse af Bortezomib Accord. Det anbefales at bruge handsker og anden beskyttende påklædning for at undgå hudkontakt.

Det er yderst vigtigt, at der anvendes **aseptisk teknik** under håndteringen af Bortezomib Accord, da det ikke indeholder konserveringsmiddel.

Der er forekommet dødelige tilfælde efter utilsigtet intratekal administration af bortezomib. Bortezomib Accord 2,5 mg/ml injektionsvæske, opløsning, er til subkutan brug og, efter fortynding, til intravenøs brug. Bortezomib må ikke administreres intratekalt.

Instruktioner for klargøring og administration

Bortezomib Accord skal klargøres af en sundhedsperson.

Intravenøs injektion

Hvert hætteglas med Bortezomib Accord fortyndes forsigtigt med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, til en intravenøs injektion ved hjælp af en sprøjte af passende størrelse og uden at fjerne proppen fra hætteglasset. Efter fortynding indeholder hver ml opløsning 1 mg bortezomib.

Hvert hætteglas indeholder en yderligere overfyldning på 0,1 ml. Som følge heraf indeholder hvert hætteglas med 1 ml og 1,4 ml hhv. 2,75 mg og 3,75 mg bortezomib.

Hvert 1 ml hætteglas skal fortyndes med 1,6 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

Hvert 1,4 ml hætteglas skal fortyndes med 2,2 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

Den fortyndede opløsning er klar og farveløs. Den fortyndede opløsning skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Hvis der ses misfarvning eller partikler, skal den fortyndede opløsning kasseres.

Subkutan injektion

Hvert hætteglas med Bortezomib Accord er klar til brug til subkutan injektion. Hver ml indeholder 2,5 mg bortezomib. Opløsningen er klar og farveløs med en pH på 4,0 til 7,0, og skal inspiceres visuelt for

partikler og misfarvning inden administration. Hvis der ses misfarvning eller partikler, skal opløsningen kasseres.

Bortskaffelse

Bortezomib Accord er kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6^a planta
08039 Barcelona,
Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

2,5 mg/1 ml
EU/1/15/1019/003-004

3,5 mg/1,4 ml
EU/1/15/1019/005-006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. juli 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bortezomib Accord 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning.
Bortezomib Accord 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Bortezomib Accord 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning.
Hvert hætteglas indeholder 1 mg bortezomib (som mannitolboronsyreester).

Bortezomib Accord 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning.
Hvert hætteglas indeholder 3,5 mg bortezomib (som mannitolboronsyreester).

Efter rekonstitutionen indeholder 1 ml injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion 2,5 mg bortezomib.

Efter rekonstitutionen indeholder 1 ml injektionsvæske, opløsning til intravenøs injektion 1 mg bortezomib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektionsvæske, opløsning.

Hvid til offwhite kage eller pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Bortezomib Accord som monoterapi eller i kombination med pegyleret liposomal doxorubicin eller dexamethason er indiceret til behandling af voksne patienter med progressiv myelomatose, som tidligere har fået mindst én behandling, og som allerede har gennemgået eller er uegnede til hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

Bortezomib Accord kombineret med melphalan og prednison er indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, som er uegnede til højdosis kemoterapi med hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

Bortezomib Accord kombineret med dexamethason, eller med dexamethason og thalidomid er indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, som er egnede til højdosis kemoterapi med hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

Bortezomib Accord kombineret med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison er indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet mantle-celle-lymfom, som ikke er egnede til hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med Bortezomib Accord skal initieres under tilsyn af en læge med erfaring inden for behandling af cancerpatienter. Bortezomib Accord kan dog også administreres af en sundhedsperson, der har erfaring med anvendelse af kemoterapeutika. Bortezomib Accord skal rekonstitueres af en sundhedsperson (se pkt. 6.6).

Dosering til behandling af progressiv myelomatose (patienter, som tidligere har fået mindst én behandling)

Monoterapi

Bortezomib Accord 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres via intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m² legemsoverfladeareal to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 21-dages behandlingscyklus. Denne 3-ugers periode anses for en behandlingscyklus. Det anbefales, at patienterne får to cyklusser med bortezomib efter bekræftelse af et komplet respons. Det anbefales ligeledes, at responderende patienter, som ikke opnår fuldstændig remission, gennemgår i alt 8 behandlingscyklusser med bortezomib. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser bortezomib.

Dosisjusteringer i behandlingsforløbet og ved genoptagelse af behandling ved monoterapi

Bortezomib-behandling skal seponeres ved forekomst af ikke-hæmatologisk grad 3-toksicitet eller hæmatologisk grad 4-toksicitet med undtagelse af neuropati som beskrevet nedenfor (se pkt. 4.4). Når toksicitetssymptomerne er forsvundet, kan behandlingen med bortezomib genoptages i en dosis, der er reduceret med 25 % (1,3 mg/m² reduceret til 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² reduceret til 0,7 mg/m²). Hvis toksiciteten ikke forsvinder, eller hvis den forekommer igen ved den laveste dosis, skal seponering af bortezomib overvejes, medmindre fordelene ved behandlingen tydeligt opvejer risici.

Neuropatiske smerter og/eller perifer neuropati

Patienter, som oplever bortezomibrelaterede neuropatiske smerter og/eller perifer neuropati, skal behandles som angivet i tabel 1 (se pkt. 4.4). Patienter med præ-eksisterende, svær neuropati må kun behandles med bortezomib efter en omhyggelig vurdering af risici og fordele.

Tabel 1: Anbefalede dosisændringer ved Bortezomib Accord-relateret neuropati*

Sværhedsgrad af perifer neuropati	Dosisændringer
Grad 1 (asymptomatisk; tab af dybe senereflekser eller paræstesi) uden smerter eller funktionstab	Ingen
Grad 1 med smerter eller grad 2 (moderate symptomer, som begrænser daglige gøremål, der kræver hjælpemidler (instrumentel ADL**))	Reducér Bortezomib Accord til 1,0 mg/m ² eller Skift behandlingsplanen for Bortezomib Accord til 1,3 mg/m ² en gang om ugen
Grad 2 med smerter eller grad 3 (svære symptomer, der begrænser personlig pleje (personlig ADL***))	Bortezomib Accord-behandlingen seponeres, indtil toksicitetssymptomerne er forsvundet. Når toksiciteten er forsvundet, gives Bortezomib Accord igen, dosis reduceres til 0,7 mg/m ² en gang om ugen.
Grad 4 (livstruende konsekvenser, kræver akut intervention) og/eller autonom svær neuropati	Bortezomib Accord seponeres

* Baseret på dosisændringer i fase II- og III-studier vedrørende myelomatose og erfaring efter markedsføring.

Graden bestemt i henhold til det amerikanske National Cancer Institute's *Common Toxicity Criteria* (CTCAE) version 4.0.

** *Instrumentel ADL*: Dækker madlavning, indkøb af dagligvarer eller tøj, brug af telefon, håndtering af penge osv.

*** *Personlig ADL*: Dækker badning, på- og afklædning, spisning, toiletbesøg, indtagelse af lægemidler og ikke sengeliggende.

Kombinationsbehandling med pegyleret liposomal doxorubicin

Bortezomib Accord 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres via intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m² legemsoverfladeareal to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 21-dages behandlingscyklus. Denne 3-ugers periode anses for en behandlingscyklus. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser Bortezomib Accord. Pegyleret liposomal doxorubicin administreres i en dosis på 30 mg/ m² på dag 4 af Bortezomib Accord-behandlingscyklussen som en 1-times intravenøs infusion, der administreres efter Bortezomib Accord-injektionen.

Der kan administreres op til 8 cyklusser af denne kombinationsbehandling, så længe patienterne ikke progredierer og tolererer behandlingen. Patienter, der opnår et komplet respons, kan fortsætte behandlingen i mindst 2 cyklusser efter første tegn på komplet respons, selv om dette kræver behandling i flere end 8 cyklusser. Patienter, hvis paraproteinniveau fortsat falder efter 8 cyklusser, kan også fortsætte, så længe de tolererer behandlingen og fortsat opnår respons.

Se det relevante produktresumé for yderligere oplysninger om pegyleret liposomal doxorubicin.

Kombination med dexamethason

Bortezomib Accord 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres via intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m² legemsoverfladeareal to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 21-dages behandlingscyklus. Denne 3-ugers periode anses for en behandlingscyklus. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser Bortezomib Accord.

Dexamethason administreres oralt ved en dosis på 20 mg på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i Bortezomib Accord-behandlingscyklussen.

Patienter, der opnår respons eller stabiliseret sygdom efter 4 cyklusser med denne kombinationsbehandling, kan fortsætte behandlingen, med samme kombination i højst 4 yderligere cyklusser.

Se det relevante produktresumé for yderligere oplysninger om dexamethason.

Dosisjustering af kombinationsbehandling for patienter med progressiv myelomatose

Dosisjustering af Bortezomib Accord ved kombinationsbehandling skal følge retningslinjerne, der er beskrevet under monoterapi ovenfor.

Dosering til patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, som ikke er egnede til hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

Kombinationsbehandling med melphalan og prednison

Bortezomib Accord 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres som intravenøs eller subkutan injektion kombineret med oral melphalan og oral prednison som vist i tabel 2. En periode på 6 uger anses for en behandlingscyklus. I cyklus 1-4 administreres Bortezomib Accord to gange om ugen på dag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 og 32. I cyklus 5-9 administreres Bortezomib Accord en gang om ugen på dag 1, 8, 22 og 29.

Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser Bortezomib Accord.

Melphalan og prednison bør begge gives oralt på dag 1, 2, 3 og 4 i den første uge af hver behandlingscyklus med Bortezomib Accord.

Der administreres ni behandlingscyklusser med denne kombinationsbehandling.

Tabel 2: Anbefalet dosering for Bortezomib Accord i kombination med melphalan og prednison

Bortezomib Accord to gange om ugen (cyklus 1-4)												
Uge	1				2		3	4		5		6
Bz (1,3 mg/m ²)	da	--	--	dag 4	dag 8	dag 11	paus e	dag 22	dag 25	dag 29	dag 32	pause
M (9 mg/m ²)	da	da	da	dag 4	--	--	paus e	--	--	--	--	pause
P (60 mg/m ²)	g 1	g 2	g 3	4			e					
Bortezomib Accord én gang om ugen (cyklus 5-9)												
Uge	1				2		3	4		5		6
Bz (1,3 mg/m ²)	da	--	--	--	dag 8		paus e	dag 22		dag 29		pause
M (9 mg/m ²)	da	da	da	dag 4	--		paus e	--		--		pause
P (60 mg/m ²)	g 1	g 2	g 3	4			e					

Bz = Bortezomib Accord; M = melphalan, P = prednison

Dosisjusteringer i behandlingsforløbet og ved genoptagelse af kombinationsbehandling med melphalan og prednison

Før påbegyndelse af en ny behandlingscyklus:

- Trombocytal skal være $\geq 70 \times 10^9/l$, og absolut neutrofilal skal være $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Ikke-hæmatologiske, toksiske hændelser skal være vurderet til grad 1 eller *baseline*

Tabel 3: Dosisjusteringer under efterfølgende cyklusser med Bortezomib Accord i kombination med melphalan og prednison

Toksicitet	Dosisjustering eller udsættelse
<i>Hæmatologisk toksicitet i løbet af en cyklus:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Hvis der observeres langvarig grad 4 neutropeni eller trombocytopeni, eller trombocytopeni med blødning i den foregående cyklus 	Overvej reduktion af melphalan dosis med 25 % i den næste cyklus.
<ul style="list-style-type: none"> Hvis trombocytaltallet er $\leq 30 \times 10^9/l$ eller ANC-værdien $\leq 0,75 \times 10^9/l$ på en Bortezomib Accord-dosisdag (bortset fra dag 1) 	Bortezomib Accord-behandling skal tilbageholdes
<ul style="list-style-type: none"> Hvis flere Bortezomib Accord-doser i en cyklus tilbageholdes (≥ 3 doser under administration to gange om ugen eller ≥ 2 doser under administration en gang om ugen) 	Bortezomib Accord-dosis skal reduceres med 1 dosisniveau (fra $1,3 \text{ mg/m}^2$ til 1 mg/m^2 eller fra 1 mg/m^2 til $0,7 \text{ mg/m}^2$)
<i>Ikke-hæmatologiske, toksiske hændelser af grad ≥ 3</i>	Bortezomib Accord-behandlingen skal indstilles, indtil symptomerne på toksiciteten er vurderet til grad 1 eller <i>baseline</i> . Bortezomib Accord kan så genoptages med et reduceret dosisniveau (fra $1,3 \text{ mg/m}^2$ til 1 mg/m^2 eller fra 1 mg/m^2 til $0,7 \text{ mg/m}^2$). I tilfælde af bortezomib-relateret neuropatisk smerte og/eller perifer neuropati indstilles og/eller modificeres Bortezomib Accord-behandlingen som beskrevet i tabel 1.

For yderligere oplysninger om melphalan og prednison henvises til produktresumé for disse produkter.

Dosering til patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, som er egnede til hæmatopoietisk stamcelletransplantation (induktionsbehandling)

Kombinationsbehandling med dexamethason

Bortezomib Accord 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres som intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på $1,3 \text{ mg/m}^2$ legemsoverflade to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 21-dages behandlingscyklus. Denne 3-ugers periode anses for en behandlingscyklus. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser Bortezomib Accord.

Dexamethason administreres oralt med 40 mg på dag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 og 11 i Bortezomib Accord behandlingscyklussen.

Der administreres fire behandlingscyklusser af denne kombinationsbehandling.

Kombinationsbehandling med dexamethason og thalidomid

Bortezomib Accord 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres som intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på $1,3 \text{ mg/m}^2$ legemsoverflade to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 28-dages behandlingscyklus. Denne 4-ugers periode anses for en behandlingscyklus. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser Bortezomib Accord.

Dexamethason administreres oralt med 40 mg på dag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 og 11 i Bortezomib Accord behandlingscyklus.

Thalidomid administreres oralt med 50 mg dagligt dag 1-14, og hvis det tåles, øges dosis til 100 mg dagligt dag 15-28, hvorefter dosis kan øges yderligere til 200 mg dagligt fra cyklus 2 (se tabel 4).

Der administreres fire behandlingscyklusser af denne kombination. Det anbefales, at patienter med i det mindste partielt respons får 2 ekstra cyklusser.

Tabel 4: Dosering for Bortezomib Accord-kombinationsbehandling til patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, som er egnede til hæmatopoietisk stamcelletransplantation

Bz+ Dx	Cyklus 1-4				
	Uge	1	2	3	
	Bz (1,3 mg/m ²)	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Pause	
	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	
Bz+Dx+T	Cyklus 1				
	Uge	1	2	3	4
	Bz (1,3 mg/m ²)	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Pause	Pause
	T 50 mg	Dagligt	Dagligt	-	-
	T 100 mg ^a	-	-	Dagligt	Dagligt
	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	-
	Cyklus 2 - 4 ^b				
	Bz (1,3 mg/m ²)	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Pause	Pause
	T 200 mg ^a	Dagligt	Dagligt	Dagligt	Dagligt
	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	-

Bz= Bortezomib Accord; Dx=dexamethason; T=thalidomid

^a Thalidomid-dosis øges kun til 100 mg fra uge 3 i cyklus 1, hvis 50 mg tåles, og til 200 mg fra og med cyklus 2, hvis 100 mg tåles.

^b Op til 6 cyklusser kan gives til patienter, der får i det mindste partielt respons efter 4 cyklusser

Dosisjusteringer til transplantationsegnede patienter

Forjustering af Bortezomib Accord-dosis: Retningslinjerne for dosisændringer som beskrevet for monoterapi skal følges.

Når Bortezomib Accord gives i kombination med andre kemoterapeutika, skal passende dosisreduktion af disse præparater overvejes i tilfælde af toksicitet, se anbefalingerne i de respektive produktresuméer.

Dosering til patienter med tidligere ubehandlet mantle-celle-lymfom (MCL)

Kombinationsbehandling med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (BzR-CAP)

Bortezomib Accord 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres via intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m² legemsoverfladeareal to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11, efterfulgt af en 10-dages hvileperiode dag 12-21. Denne 3-ugers periode anses for en behandlingscyklus. Seks bortezomib-cyklusser anbefales, men patienter med et respons, som først dokumenteres ved cyklus 6, kan gives yderligere to bortezomib-cyklusser. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser Bortezomib Accord.

Følgende lægemidler administreres som intravenøse infusioner på dag 1 i hver 3-ugers behandlingscyklus med bortezomib: rituximab 375 mg/m², cyclophosphamid 750 mg/m² og doxorubicin 50 mg/m².

Prednison administreres oralt 100 mg/m² på dag 1, 2, 3, 4 og 5 i hver bortezomib-behandlingscyklus.

Dosisjustering under behandlingen af patienter med tidligere ubehandlet mantle-celle-lymfom

Før påbegyndelse af en ny behandlingscyklus:

- Trombocytal skal være $\geq 100 \times 10^9$ celler/l og absolut neutrofilal (ANC) skal være $\geq 1,5 \times 10^9$ celler/l
- Trombocytal skal være $\geq 75 \times 10^9$ celler/l hos patienter med infiltreret knoglemarv eller sekvestration af milten.
- Hæmoglobin ≥ 8 g/dl (4,96 mmol/l)
- Ikke-hæmatologisk toksicitet skal være bedret til grad 1 eller *baseline*-niveau.

Bortezomib-behandling skal indstilles ved forekomst af \geq grad 3 bortezomib-relateret ikke-hæmatologisk toksicitet (undtagen neuropati) eller \geq grad 3 hæmatologisk toksicitet (se også pkt. 4.4). Se Tabel 5 nedenfor vedrørende dosisjusteringer.

Granulocyt-kolonistimulerende faktorer kan administreres ved hæmatologisk toksicitet i henhold til lokal standardpraksis. Profylaktisk brug af granulocyt-kolonistimulerende faktorer skal overvejes i

tilfælde af gentagne udsættelser af cyklusadministration. Trombocyttransfusion til behandling af trombocytopeni skal overvejes, når det er klinisk relevant.

Tabel 5: Dosisjusteringer under behandlingen af patienter med tidligere ubehandlet mantle-celle-lymfom

Toksicitet	Dosisjustering eller udsættelse
<i>Hæmatologisk toksicitet</i>	
- \geq Grad 3 neutropeni med feber, grad 4 neutropeni, som varer mere end 7 dage, trombocytal $<10 \times 10^9$ celler/l	Bortezomib Accord-behandling skal indstilles i op til 2 uger, indtil patienten har ANC $\geq 0,75 \times 10^9$ celler/l og trombocytal $\geq 25 \times 10^9$ celler/l. - Hvis toksiciteten ikke forsvinder efter, at Bortezomib Accord har været indstillet som defineret ovenfor, skal Bortezomib Accord seponeres. - Hvis toksiciteten forsvinder, dvs. patienten har ANC $\geq 0,75 \times 10^9$ celler/l og trombocytal $\geq 25 \times 10^9$ celler/l, kan Bortezomib Accord-behandlingen genoptages ved en dosis, som er reduceret med ét dosisniveau (fra 1,3 mg/m ² til 1 mg/m ² eller fra 1 mg/m ² til 0,7 mg/m ²).
- Hvis trombocytallet er $<25 \times 10^9$ celler/l eller ANC er $<0,75 \times 10^9$ celler/l på en dag med Bortezomib Accord-dosering (undtagen dag 1 i hver cyklus)	Indstil Bortezomib Accord-behandlingen
<i>Grad ≥ 3 ikke-hæmatologisk toksicitet, som anses for relateret til Bortezomib Accord</i>	Bortezomib Accord-behandlingen skal indstilles, indtil symptomerne på toksicitet er bedret til grad 2 eller bedre. Derefter kan Bortezomib Accord-behandlingen genoptages ved en dosis, som er reduceret med ét dosisniveau (fra 1,3 mg/m ² til 1 mg/m ² eller fra 1 mg/m ² til 0,7 mg/m ²). I tilfælde af bortezomib-relateret neuropatisk smerte og/eller perifer neuropati indstilles og/eller modificeres Bortezomib Accord-behandlingen som beskrevet i tabel 1.

Når bortezomib gives i kombination med andre kemoterapeutika, skal passende dosisreduktioner af disse lægemidler overvejes i tilfælde af toksicitet, i henhold til anbefalingerne i de respektive produktresuméer.

Særlige populationer

Ældre

Der er ikke data, der tyder på, at dosisjustering er nødvendig hos patienter med myelomatose eller mantle-celle-lymfom, der er ældre end 65 år.

Der foreligger ingen studier af anvendelsen af bortezomib til ældre patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, som er egnede til højdosis kemoterapi med hæmatopoietisk stamcelletransplantation. Derfor kan der ikke gives nogen dosis anbefalinger til denne population.

I et studie med patienter med tidligere ubehandlet mantle-celle-lymfom var henholdsvis 42,9 % og 10,4 % af de patienter, der fik bortezomib, i alderen 65-74 år og ≥ 75 år. Patienter ≥ 75 år tolererede begge regimer dårligere, både BzR-CAP og R-CHOP (se pkt. 4.8).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion. Patienterne skal behandles med den anbefalede dosis. Patienter med moderat eller alvorligt nedsat leverfunktion skal starte med en reduceret dosis af Bortezomib Accord på 0,7 mg/m² pr. injektion i den første

behandlingscyklus. Efterfølgende dosisøgning til 1,0 mg/m² eller yderligere dosisreduktion til 0,5 mg/m² kan overvejes, afhængigt af patientens tolerabilitet (se Tabel 6 samt pkt. 4.4 og 5.2).

Tabel 6: Anbefalet justering af initialdosis for Bortezomib Accord hos patienter med nedsat leverfunktion

Grad af leverfunktions-nedsættelse*	Bilirubin	ASAT	Justering af initialdosis
Let nedsættelse	≤1,0×ULN	>ULN	Ingen
	>1,0-1,5×ULN	Alle	Ingen
Moderat nedsættelse	>1,5-3×ULN	Alle	Reducér Bortezomib Accord til 0,7 mg/m ² i første behandlingscyklus. Overvej dosisøgning til 1,0 mg/m ² eller yderligere dosisreduktion til 0,5 mg/m ² i de efterfølgende cyklusser afhængigt af patientens tolerabilitet.
Svær nedsættelse	>3×ULN	Alle	

Forkortelser: ASAT = aspartat-aminotransferase, ULN = øvre grænse for normalområdet.

* Baseret på klassifikation til inddeling af nedsat leverfunktion (let, moderat, svær) udarbejdet af en arbejdsgruppe vedrørende organdysfunktion under NCI.

Nedsat nyrefunktion

Bortezomibs farmakokinetik påvirkes ikke hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [CrCl] >20 ml/min/1,73 m²). Dosisjustering er derfor ikke nødvendig hos disse patienter. Det er uvist, om bortezomibs farmakokinetik bliver påvirket hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCl <20 ml/min/1,73 m²), som ikke er i dialyse. Da dialyse kan reducere koncentrationen af bortezomib, bør Bortezomib Accord administreres efter dialyse (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Bortezomibs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt (se pkt. 5.1 og 5.2). De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Bortezomib Accord 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, er kun tilgængelig til intravenøs administration.

Bortezomib Accord 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, er tilgængelig til intravenøs eller subkutan administration.

Bortezomib Accord må ikke indgives via andre administrationsveje. Intratekal administration har medført dødsfald.

Intravenøs injektion

Bortezomib Accord 3,5 mg rekonstitueret opløsning administreres som en intravenøs bolusinjektion af 3-5 sekunders varighed gennem et perifert eller centralt intravenøst kateter efterfulgt af skylning med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser Bortezomib Accord.

Subkutan injektion

Bortezomib Accord 3,5 mg rekonstitueret opløsning administreres subkutan i låret (højre eller venstre) eller abdomen (højre eller venstre side). Opløsningen skal administreres subkutan i en vinkel på 45-90°. Der skal vælges et nyt injektionssted hver gang.

Hvis der opstår lokale reaktioner på injektionsstedet efter en subkutan injektion af Bortezomib Accord, bør Bortezomib Accord enten administreres subkutan i en lavere koncentration (Bortezomib Accord 3,5 mg rekonstitueres til 1 mg/ml i stedet for 2,5 mg/ml), eller der bør skiftes til intravenøs injektion.

Når Bortezomib Accord gives i kombination med andre lægemidler, henvises der til produktresuméerne for disse lægemidler vedrørende anvisninger i administration.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for bor eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Akut diffus infiltrativ lunge- og perikardiesygdom.

Når Bortezomib Accord gives i kombination med andre lægemidler, bør produktresuméerne for disse lægemidler kontrolleres for yderligere kontraindikationer.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Når Bortezomib Accord gives i kombination med andre lægemidler, bør produktresuméerne for disse lægemidler kontrolleres før initiering af behandling med Bortezomib Accord. Ved anvendelse af thalidomid skal man være særligt opmærksom på behovet for graviditetsprøver og prævention (se pkt. 4.6).

Intratekal administration

Der er forekommet dødelige tilfælde af utilsigtet intratekal administration af bortezomib. Bortezomib Accord 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, er kun til intravenøs administration, mens Bortezomib Accord 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, er til intravenøs eller subkutan anvendelse. Bortezomib Accord må ikke administreres intratekalt.

Gastrointestinal toksicitet

Gastrointestinal toksicitet, inklusive kvalme, diarré, opkastning og forstoppelse, er meget almindelig ved behandling med bortezomib. Der er rapporteret tilfælde af ileus (med frekvensen ”ikke almindelig”, se pkt. 4.8). Derfor skal patienter, som oplever forstoppelse, monitoreres omhyggeligt.

Hæmatologisk toksicitet

Behandlingen med bortezomib forbindes meget ofte med hæmatologisk toksicitet (trombocytopeni, neutropeni og anæmi). I studier med patienter med recidiverende myelomatose, som blev behandlet med bortezomib, og med patienter med tidligere ubehandlet MCL, som blev behandlet med bortezomib i kombination med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (BzR-CAP), var en af de hyppigste hæmatologiske bivirkninger forbigående trombocytopeni. Trombocytallet var lavest på dag 11 i hver cyklus af bortezomib-behandlingen og var typisk vendt tilbage til *baseline*-niveau ved den næste cyklus. Der var ingen tegn på kumulativ trombocytopeni. Nadir for det gennemsnitlige trombocytaltal var ca. 40 % af værdien ved *baseline* i myelomatose-studier med monoterapi og 50 % i MCL-studiet. Hos patienter med fremskreden myelom var sværhedsgraden af trombocytopeni relateret til trombocytallet før behandlingen: for trombocytaltal ved *baseline* $<75 \times 10^9/l$ havde 90 % af 21 patienter et tal på $\leq 25 \times 10^9/l$ under studiet, herunder 14 % $<10 \times 10^9/l$. I modsætning hertil havde kun 14 % af 309 patienter med et trombocytaltal ved *baseline* på $>75 \times 10^9/l$ et tal på $\leq 25 \times 10^9/l$ under studiet.

Hos patienter med MCL (studie LYM-3002) var der en højere forekomst (56,7 % *versus* 5,8 %) af grad ≥ 3 trombocytopeni i bortezomib-armen (BzR-CAP) sammenlignet med non-bortezomib-armen (rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison [R-CHOP]). De to behandlingsgrupper var sammenlignelige, hvad angår den samlede forekomst af alle grader af blødningshændelser (6,3 % i BzR-CAP-gruppen og 5,0 % i R-CHOP-gruppen) såvel som blødningshændelser af grad 3 og højere (BzR-CAP: 4 patienter [1,7 %]; R-CHOP: 3 patienter [1,2 %]). I BzR-CAP-gruppen fik 22,5 % af patienterne trombocyttransfusioner sammenlignet med 2,9 % af patienterne i R-CHOP-gruppen.

Gastrointestinal og intracerebral blødning er blevet rapporteret i forbindelse med bortezomib-behandling. Trombocytallet skal derfor monitoreres før hver bortezomib-dosis. Behandlingen med

bortezomib skal indstilles, når trombocytallet er $<25 \times 10^9/l$ eller, ved kombinationsbehandling med melphalan og prednison, når trombocytallet er $\leq 30 \times 10^9/l$ (se pkt. 4.2). De mulige fordele ved behandlingen skal nøje afvejes i forhold til risikoen, især ved moderat til svær trombocytopeni og risikofaktorer for blødning.

Komplet blodtælling (CBC) med differentialtælling og inklusive trombocytaltal skal gennemføres hyppigt under behandlingen med bortezomib. Trombocyttransfusion skal overvejes, når det er klinisk relevant (se pkt. 4.2).

Hos patienter med MCL blev der observeret forbigående neutropeni, som var reversibel mellem cyklusser og uden evidens for kumulativ neutropeni. Neutrofiltal var lavest på dag 11 i hver cyklus af bortezomib-behandlingen og var typisk vendt tilbage til *baseline*-niveau ved næste cyklus. I studie LYM-3002 fik 78 % af patienterne i BzR-CAP-armen og 61 % af patienterne i R-CHOP-armen support med kolonistimulerende faktor. Eftersom patienter med neutropeni har en øget risiko for infektioner, skal de monitoreres for tegn og symptomer på infektion og omgående behandles. Granulocyt-kolonistimulerende faktorer kan administreres ved hæmatologisk toksicitet i henhold til lokal standardpraksis. Profylaktisk brug af granulocyt-kolonistimulerende faktorer skal overvejes i tilfælde af gentagne udsættelser af cyklusadministration (se pkt. 4.2).

Herpes zoster-virusreakivering

Antiviral profylakse anbefales hos patienter, der bliver behandlet med bortezomib. I fase III-studiet med hidtil ubehandlede myelomatosepatienter var den samlede forekomst af herpes zoster-reakivering større hos patienter behandlet med bortezomib+melphalan+prednison sammenlignet med melphalan+prednison (14 % *versus* 4 %).

Hos patienter med MCL (studie LYM-3002) var forekomsten af herpes zoster-infektion 6,7 % i BzR-CAP-armen og 1,2 % i R-CHOP-armen (se pkt. 4.8).

Hepatitis B-virus (HBV)-reakivering og -infektion

Når rituximab anvendes i kombination med bortezomib, skal patienter, som har risiko for infektion med HBV, altid screenes for HBV, inden behandlingen startes. Bærere af hepatitis B og patienter med en anamnese med hepatitis B skal nøje monitoreres for kliniske og laboratoriemæssige tegn på aktiv HBV-infektion under og efter rituximab-kombinationsbehandling med bortezomib. Antiviral profylakse skal overvejes. Der findes yderligere oplysninger i produktresuméet for rituximab.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Der er hos patienter behandlet med bortezomib rapporteret meget sjældne tilfælde af John Cunningham-virus (JC-virus), der førte til PML og død. Årsagssammenhængen er ukendt. De patienter, hvor PML blev diagnosticeret, havde tidligere fået eller fik samtidig immunsuppressiv behandling. De fleste tilfælde af PML blev diagnosticeret inden for 12 måneder efter første dosis bortezomib. Patienterne bør kontrolleres regelmæssigt for nye eller tiltagende neurologiske symptomer eller tegn, der kunne tyde på PML, som led i differentialdiagnosticeringen af lidelser i centralnervesystemet. Hvis der er mistanke om PML, skal patienterne henvises til en læge med specialviden om PML, og der bør indledes passende diagnostiske undersøgelser for PML. Hvis PML diagnosticeres, skal bortezomib seponeres.

Perifer neuropati

Behandling med bortezomib er meget ofte forbundet med perifer neuropati, som er overvejende sensorisk. Der er imidlertid også rapporteret alvorlige tilfælde af motorisk neuropati med eller uden sensorisk perifer neuropati. Forekomsten af perifer neuropati øges tidligt i behandlingen og når et højdepunkt i cyklus 5.

Det anbefales, at patienter monitoreres omhyggeligt for symptomer på neuropati, f.eks. brændende fornemmelse, hyperæstesi, hypæstesi, paræstesi, ubehag, neuropatiske smerter eller svækkelse.

I fase III-studiet til sammenligning af bortezomib administreret intravenøst *versus* subkutant var forekomsten af hændelser med \geq grad 2 perifer neuropati 24 % i gruppen, der fik subkutane injektioner, og 41 % i gruppen, der fik intravenøse injektioner ($p=0,0124$). Perifer neuropati \geq grad 3

forekom hos 6 % af patienterne i den subkutane behandlingsgruppe sammenlignet med 16 % i den intravenøse behandlingsgruppe ($p=0,0264$). Forekomsten af alle grader af perifer neuropati efter intravenøs administration af bortezomib var lavere i de ældre studier med bortezomib administreret intravenøst end i studie MMY-3021.

Patienter, der oplever ny eller forværret perifer neuropati, bør få foretaget en neurologisk evaluering og kan have brug for ændring af dosis, behandlingsplan eller ændring til den subkutane administrationsvej (se pkt. 4.2). Neuropati er blevet håndteret med understøttende behandling og andre behandlinger.

Tidlig og regelmæssig monitorering for symptomer på behandlingsrelateret neuropati og neurologisk evaluering skal overvejes hos patienter, der får bortezomib i kombination med lægemidler, der vides at være forbundet med neuropati (fx thalidomid), og passende dosisreduktion eller behandlingsseponering skal overvejes.

Ud over perifer neuropati kan der forekomme autonom neuropati ved nogle bivirkninger, f.eks. postural hypotension og svær forstoppelse med ileus. Viden om autonom neuropati og dets bidrag til disse uønskede virkninger er begrænset.

Krampeanfald

Der er rapporteret enkelte tilfælde af krampeanfald hos patienter, som ikke tidligere har oplevet sådanne anfald eller epilepsi. Der skal udvises særlig forsigtighed ved behandling af patienter med risikofaktorer for krampeanfald.

Hypotension

Behandlingen med bortezomib forbindes almindeligvis med ortostatisk/postural hypotension. De fleste bivirkninger er milde til moderate og ses i hele behandlingsperioden. Patienter, der udviklede ortostatisk hypotension ved bortezomib (som intravenøs injektion) viste ikke tegn på ortostatisk hypotension før behandlingen med bortezomib. De fleste patienter havde brug for behandling mod ortostatisk hypotension. En lille gruppe patienter med ortostatisk hypotension oplevede synkopale hændelser. Ortostatisk/postural hypotension var ikke akut relateret til bolusinjektion af bortezomib. Mekanismerne ved denne hændelse er ukendt, selvom en komponent kan skyldes autonom neuropati. Autonom neuropati kan relateres til bortezomib, eller bortezomib kan forværre en tilgrundliggende tilstand som f.eks. diabetisk eller amyloid neuropati. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med tidligere synkope, der får lægemidler som er kendt for at være forbundet med hypotension, eller patienter som er dehydreret pga. tilbagevendende diarré eller opkastning. Håndtering af ortostatisk/postural hypotension kan omfatte justeringer af antihypertensiva, rehydrering eller administration af mineralkortikosteroider og/eller sympatomimetika. Patienterne skal instrueres i at søge læge, hvis de oplever symptomer som svimmelhed, uklarhed eller besvimelse.

Posteriort reversibelt encefalopatisk syndrom (PRES)

Der er indberettet PRES hos patienter, der fik bortezomib. PRES er en sjælden, ofte reversibel neurologisk lidelse, som udvikles hurtigt, og som kan optræde med blandt andet kramper, hypertension, hovedpine, sløvhed, konfusion, blindhed og andre visuelle og neurologiske forstyrrelser. Til bekræftelse af PRES-diagnosen anvendes hjernescanning, fortrinsvis magnetisk resonans (MR). Hos patienter, der udvikler PRES, skal behandlingen med bortezomib seponeres.

Hjertesvigt

Der er rapporteret akut udvikling eller forværring af kongestiv hjerter insufficiens og/eller ny forekomst af nedsat ejektionsfraktion fra venstre ventrikel ved behandling med bortezomib. Væskeretention kan være en forudgående faktor for tegn og symptomer på hjerter insufficiens. Patienter med risiko for eller med eksisterende hjertesygdom skal monitoreres nøje.

Elektrokardiogram undersøgelser

Der har været enkeltstående tilfælde af forlængelse af QT-intervallet i kliniske studier. Årsagssammenhængen er ikke fastlagt.

Lungefunktionsforstyrrelser

Der er rapporteret sjældne tilfælde af akut diffus lungesygdom (infiltration) med ukendt ætiologi, f.eks. pneumonitis, interstitiel pneumoni, lungeinfiltration og ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) hos patienter i bortezomib-behandling (se pkt. 4.8). Nogle af disse tilfælde har været dødelige. Thoraxrøntgen anbefales før behandling for at tjene som udgangspunkt for potentielle lungeforandringer efter behandling.

I tilfælde af nye eller forværring af lungesymptomer (f.eks. hoste, dyspnø) er det nødvendigt med en hurtig diagnosticering, og at patienterne behandles i overensstemmelse hermed. Forholdet mellem fordele og risici skal overvejes, før behandlingen med bortezomib fortsætter.

I et klinisk studie døde to patienter (ud af 2) af ARDS tidligt under behandlingen, og studiet blev stoppet. Patienterne fik højdosis cytarabin (2 g/m² dagligt) ved kontinuerlig infusion over en periode på 24 timer med daunorubicin og bortezomib for recidiverende akut myeloid leukæmi (AML). Derfor frarådes det at anvende dette regime med samtidig administration af højdosis cytarabin (2 g/m² dagligt) ved kontinuerlig infusion over en periode på 24 timer.

Nedsat nyrefunktion

Nyrekomplicationer er hyppige hos patienter med myelomatose. Patienter med nedsat nyrefunktion skal monitoreres nøje (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Bortezomib metaboliseres af leverenzymen. Eksponeringen for bortezomib øges hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion. Disse patienter skal behandles med reducerede doser af bortezomib og overvåges nøje for bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2).

Leverreaktioner

Der er rapporteret sjældne tilfælde af leversvigt hos patienter, der får bortezomib og andre lægemidler samtidig og med alvorlige tilgrundliggende helbredsproblemer. Andre rapporter om leverreaktioner omfatter øget leverenzymtal, hyperbilirubinæmi og hepatitis. Sådanne ændringer kan være reversible ved seponering af bortezomib (se pkt. 4.8).

Tumorlysesyndrom

Da bortezomib er et cytotoxisk stof, som hurtigt kan dræbe maligne plasmaceller og MCL-celler, kan der opstå komplikationer i form af tumorlysesyndrom. Patienter med risiko for tumorlysesyndrom er dem, der allerede har en høj tumorbyrde forud for behandlingen. Sådanne patienter skal monitoreres omhyggeligt, og de nødvendige forholdsregler skal tages.

Samtidig behandling med andre lægemidler

Patienterne skal monitoreres omhyggeligt, når der gives bortezomib sammen med kraftige CYP3A4-hæmmere. Der skal udvises forsigtighed, når bortezomib kombineres med CYP3A4- eller CYP2C19-substrater (se pkt. 4.5).

Normal leverfunktion skal bekræftes, og der skal udvises forsigtighed ved patienter, der behandles med orale hypoglykæmika (se pkt. 4.5).

Mulige immunkompleksmedierede reaktioner

Der er i sjældne tilfælde rapporteret mulige immunkompleksmedierede reaktioner, f.eks. serumsyge, polyarthritis med udslæt og proliferativ glomerulonefritis. Bortezomib bør seponeres, hvis der opstår alvorlige reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

In vitro-studier viser, at bortezomib er en svag hæmmer af cytochrom P450 CYP-isozymer 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4. På baggrund af det begrænsede bidrag (7 %) fra CYP2D6 til metabolismen af bortezomib, forventes det ikke, at CYP2D6-fænotypen som metaboliserer dårligt, påvirker den samlede disponering for bortezomib.

Et lægemiddelinteraktionsstudie til vurdering af effekten af ketoconazol, en kraftig CYP3A4-hæmmer, på bortezomibs farmakokinetik (som intravenøs injektion) viste en gennemsnitlig stigning i bortezomibs AUC på 35 % (CI₉₀ % (1,032 til 1,772)) baseret på data fra 12 patienter. Patienterne skal derfor monitoreres omhyggeligt, når der gives bortezomib sammen med kraftige CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol, ritonavir).

Et lægemiddelinteraktionsstudie til vurdering af effekten af omeprazol, en kraftig CYP2C19-hæmmer, på bortezomibs farmakokinetik (som intravenøs injektion) viste ingen signifikant effekt på bortezomibs farmakokinetik baseret på data fra 17 patienter.

I et lægemiddelinteraktionsstudie til vurdering af virkningen af rifampicin, som er en potent CYP3A4-induktor, på bortezomibs farmakokinetik (som intravenøs injektion) sås en middelreduktion af bortezomibs AUC på 45 % baseret på data fra 6 patienter. Bortezomib bør derfor ikke anvendes samtidig med potente CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital og perikon), da effekten derved kan blive nedsat.

I det samme lægemiddelinteraktionsstudie blev virkningen af den svagere CYP3A4-induktor dexamethason på bortezomibs farmakokinetik (som intravenøs injektion) vurderet. Der sås ingen signifikant påvirkning af bortezomibs farmakokinetik i data fra 7 patienter.

Et lægemiddelinteraktionsstudie til vurdering af effekten af melphalan-prednison på bortezomibs farmakokinetik (som intravenøs injektion) viste en gennemsnitlig stigning i bortezomibs AUC på 17 % baseret på data fra 21 patienter. Dette anses ikke for at være klinisk relevant.

Der er i kliniske studier rapporteret hypoglykæmi og hyperglykæmi som ikke almindelige og almindelige bivirkninger hos diabetes-patienter i behandling med orale hypoglykæmika. Patienter i behandling med orale antidiabetika, som behandles med bortezomib, kan have brug for nøje monitorering af deres blodsukkerniveau og justering af deres antidiabetikadosis.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kontraception til mænd og kvinder

Mandlige patienter og kvindelige fertile patienter skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i 3 måneder efter behandlingen.

Graviditet

Der foreligger ingen kliniske data for bortezomib vedrørende eksponering under graviditet. Det teratogene potentiale ved bortezomib er ikke fuldstændigt undersøgt.

I non-kliniske studier havde bortezomib ingen indvirkning på den embryonale/føtale udvikling hos rotter og kaniner ved den højeste maternelt tålte dosis. Der er ikke gennemført dyrestudier til bestemmelse af bortezomibs effekt på fødslen og den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Bortezomib bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med Bortezomib Accord. Hvis bortezomib anvendes under graviditeten, eller hvis patienten bliver gravid, mens hun får dette lægemiddel, skal hun orienteres om de mulige risici for fostret.

Thalidomid er et kendt teratogent lægemiddel, der medfører livstruende medfødte misdannelser hos mennesker. Thalidomid er kontraindiceret under graviditet og til kvinder i den fertile alder, medmindre alle betingelserne i det svangerskabsforebyggende program for thalidomid overholdes. Patienter, der får bortezomib i kombination med thalidomid, skal overholde det særlige svangerskabsforebyggende program for thalidomid. Se yderligere oplysninger i produktresuméet for thalidomid.

Amning

Det er ukendt, om bortezomib udskilles i human mælk. På grund af risiko for alvorlige bivirkninger hos ammede børn bør amning ophøre under behandling med bortezomib.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier med bortezomib (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Bortezomib påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Bortezomib kan forbindes med træthed (meget almindeligt), svimmelhed (almindeligt), besvimelse (ikke almindeligt) og ortostatisk/postural hypotension eller sløret syn (almindeligt). Patienterne skal derfor være forsigtige, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, og skal advares om ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de oplever disse symptomer (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over bivirkningsprofilen

Alvorlige "ikke almindelige" bivirkninger, der er indberettet under behandling med bortezomib, omfatter hjerteinsufficiens, tumorlysesyndrom, pulmonal hypertension, posteriovert reversibelt encefalopatisyndrom samt akutte, diffuse, infiltrative lungesygdomme. Endvidere er autonom neuropati indberettet i sjældne tilfælde. De almindeligste bivirkninger, der er indberettet under behandling med bortezomib, er kvalme, diarré, obstipation, opkastning, træthed, pyreksi, trombocytopeni, anæmi, neutropeni, perifer neuropati (inklusive sensorisk neuropati), hovedpine, paræstesier, nedsat appetit, dyspnø, udslæt, herpes zoster og myalgi.

Oversigt over bivirkningerne i tabelform

Myelomatose

Bivirkningerne i tabel 7 ansås af investigatorene for mindst at have en mulig eller sandsynlig årsagsmæssig sammenhæng med bortezomib. Disse bivirkninger er baseret på et integreret datasæt med 5.476 patienter, hvoraf 3.996 patienter blev behandlet med bortezomib ved 1,3 mg/m² og er medtaget i tabel 7.

Samlet blev bortezomib givet til 3.974 patienter til behandling af myelomatose.

Bivirkningerne er angivet nedenfor i henhold til systemorganklasser og frekvensgrupper. Frekvensen defineres som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Tabel 7 blev genereret ved hjælp af MedDRA version 14.1.

Den omfatter også bivirkninger fremkommet efter markedsføring, som ikke er set i kliniske studier.

Tabel 7: Bivirkninger hos patienter med myelomatose behandlet med bortezomib i kliniske studier samt alle bivirkninger efter markedsføring, uanset indikation[#]

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Herpes zoster (inkl. dissemineret & oftalmisk), pneumoni*, herpes simplex*, svampeinfektion*
	Ikke almindelig	Infektion*, bakterieinfektion*, virusinfektioner*, sepsis (inkl. septisk chok)*, bronkopneumoni, herpes virusinfektion*, herpetisk meningoencefalitis [#] , bakteriæmi (inkl. stafylokok), hordeolum, influenza, cellulitis, udstyrsrelateret infektion, hudinfektion*, øreinfektion*, stafylokokinfektion, tandinfektion*
	Sjælden	Meningitis (inkl. bakteriel), Epstein-Barr-virusinfektion, herpes genitalis, tonsillitis, mastoiditis, postviralt træthedssyndrom
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Sjælden	Malign tumor, leukaemia plasmacytica, nyrecellekarcinom, masse (benign cyste), mycosis fungoides, godartet tumor*
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Trombocytopeni*, neutropeni*, anæmi*
	Almindelig	Leukopeni*, lymfopeni*

	Ikke almindelig	Pancytopeni*, febril neutropeni, koagulopati*, leukocytose*, lymfadenopati, hæmolytisk anæmi [#]
	Sjælden	Dissemineret intravaskulær koagulation, trombocytose*, hyperviskositetssyndrom, uspecificeret påvirkning af trombocytfunktionen, trombotisk mikroangiopati (herunder trombocytopenisk purpura) [#] , uspecificeret blodsygdom, hæmoragisk diatese, lymfocytinfiltration,
Immunsystemet	Ikke almindelig	Angioødem [#] , overfølsomhed*
	Sjælden	Anafylaktisk chok, amyloidose, immunkompleks-medieret (type III) overfølsomhedsreaktion
Det endokrine system	Ikke almindelig	Cushings syndrom*, hypertyroidisme*, uhensigtsmæssig produktion af antidiuretikahormon
	Sjælden	Hypothyroidisme
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit
	Almindelig	Dehydrering, hypokaliæmi*, hyponatriæmi*, unormal blodglucose*, hypokalcæmi*, enzymforstyrrelser*
	Ikke almindelig	Tumorlysesyndrom, manglende trivsel*, hypomagnesiæmi*, hypofosfatæmi*, hyperkaliæmi*, hyperkalcæmi*, hypernatriæmi*, unormal urinsyre*, diabetes mellitus*, væskeretention
	Sjælden	Hypermagnesiæmi*, acidose, forstyrrelser i elektrolytbalancen*, væskeophobning, hypokloræmi*, hypovolæmi, hyperkloræmi*, hyperfosfatæmi*, stofskiftesygdom, B-vitaminmangel, B12-vitaminmangel, arthritis urica, øget appetit, alkoholintolerans
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Påvirket sindstilstand og stemningssving*, angsttilstande*, søvnforstyrrelser*
	Ikke almindelig	Sindslidelser*, hallucinationer*, psykose*, konfusion*, rastløshed
	Sjælden	Selvmodstanker*, tilpasningsforstyrrelser, delirium, nedsat libido
Nervesystemet	Meget almindelig	Neuropati*, perifer sensorisk neuropati, dysæstesi*, neuralgi*
	Almindelig	Motorisk neuropati*, bevidsthedstab (inkl. synkope), svimmelhed*, dysgeusi*, letargi, hovedpine*
	Ikke almindelig	Tremor, perifer sensomotorisk neuropati, dyskinesi*, forstyrrelser i cerebellar koordination og balanceforstyrrelser*, hukommelsestab (ekskl. demens)*, encefalopati*, posteriort reversibelt encefalopatisk syndrom [#] , neurotoksicitet, epileptiske anfald*, postherpetisk neuralgi, taleforstyrrelser*, restless legs-syndrom, migræne, skiatika, opmærksomhedsforstyrrelser, abnorme reflekser*, parosmi
	Sjælden	Hjerneblødning*, intrakraniell blødning (inkl. subaraknoidal-blødning)*, hjerneødem, transitorisk cerebral iskæmi (TCI), koma, forstyrrelser i det autonome nervesystem, autonom neuropati, kranial parese*, paralyse*, parese*, præsynkope, hjernestammesyndrom, cerebrovaskulær sygdom, nerverodsskade, psykomotorisk hyperaktivitet, kompression af rygmarven, uspecificeret kognitiv forstyrrelse, motorisk dysfunktion, uspecificeret sygdom i nervesystemet, radikulitis, savlen, hypotoni, Guillain-Barrés syndrom [#] , demyeliniserende polyneuropati [#]
Øjne	Almindelig	Hævede øjne*, synsforstyrrelser*, konjunktivitis*

	Ikke almindelig	Øjenblødning*, øjenlågsmektion*, chalazion [#] , blefaritis [#] , øjeninflammation*, diplopi, øjentørhed*, øjenirritation*, øjensmerter, øget tåreflåd, øjenflåd
	Sjælden	Læsion i cornea*, eksoftalmi, retinitis, skotom, uspecifiseret øjensygdom (inkl. øjenlåg), erhvervet dacryoadenitis, fotofobi, fotopsi, optisk neuropati [#] , forskellige grader af synsedsættelse (inkl. blindhed)*
Øre og labyrint	Almindelig	Vertigo*
	Ikke almindelig	Dysakuse (inkl. tinnitus)*, nedsat hørrelse (inkl. døvhed), ubehag i øret*
	Sjælden	Blødning i øret, vestibulær neuronitis, uspecifiseret øresygdom
Hjerte	Ikke almindelig	Hjertetamponade [#] , hjerte-respirationsstop*, hjereteflimren (inkl. atrieflimren), hjertesvigt (inkl. venstre og højre ventrikel)*, arytmi*, takykardi*, palpitationer, angina pectoris, perikarditis (inkl. perikardie-effusion)*, kardiomyopati*, ventrikeldysfunktion*, bradykardi
	Sjælden	Atrieflagren, myokardieinfarkt*, atrioventrikulært blok*, kardiovaskulær sygdom (inkl. kardiogent chok), torsades de pointes, ustabil angina, hjerterklapsygdomme*, koronarinsufficiens, sinusarrest
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypotension*, ortostatisk hypotension, hypertension*
	Ikke almindelig	Cerebrovaskulært attack [#] , dyb venøs trombose*, blødning*, tromboflebitis (inkl. superficiel), kredsløbskollaps (inkl. hypovolæmisk chok), flebitis, rødmen*, hæmatom (inkl. perirenal)*, perifere kredsløbsforstyrrelser*, vaskulitis, hyperæmi (inkl. okulær)*
	Sjælden	Perifer emboli, lymfødem, bleghed, erytromelalgi, vasodilatation, misfarvning af vener, veneinsufficiens
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø*, epistaxis, øvre/nedre luftvejsinfektion*, hoste*
	Ikke almindelig	Lungeemboli, pleural effusion, lungeødem (inkl. akut), pulmonal alveolær hæmoragi [#] , bronkospasme, KOL*, hypoksæmi*, luftvejskongestion*, hypoksi, pleuritis*, hikke, rinoré, dysfoni, pibende vejrtrækning
	Sjælden	Respirationssvigt, akut <i>respiratory distress syndrome</i> , apnø, pneumothorax, atelektase, pulmonal hypertension, hæmoptysis, hyperventilation, ortopnø, pneumonitis, respiratorisk baseosis, takypnø, lungefibrose, bronkiesygdom*, hypokapni*, interstitiel lungesygdom, lungeinfiltration, sammensnøring af halsen, tør i halsen, øget sekret i de øvre luftveje, halsirritation, øvre luftvej-hoste-syndrom
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme og opkastning*, diarré*, obstipation
	Almindelig	Gastrointestinal blødning (inkl. fra slimhinde)*, dyspepsi, stomatitis*, abdominal distension, orofaryngeale smerter*, abdominalsmerter (inkl. smerter i mave-tarm-kanalen og milten)*, mundsygdom*, flatulens
	Ikke almindelig	Pankreatitis (inkl. kronisk*), hæmatemese, hævede læber*, mave-tarm-obstruktion (inkl. tyndtarmsobstruktion, ileus)*, abdominalt ubehag, mundsår*, enteritis*, gastritis*, gingival blødning, gastroøsofageal refluksygdom*, colitis (inkl. <i>Clostridium difficile</i>)*, iskæmisk kolitis [#] , gastrointestinal inflammation*, dysfagi, colon irritabile, uspecifiseret sygdom i mave-tarm-kanalen, belagt tunge, forstyrrelser af mave-tarm-kanalens funktion*, sygdom i spytkirtlerne*

	Sjælden	Akut pankreatitis, peritonitis*, tungeødem*, ascites, øsofagitis, læbebetændelse, fækal inkontinens, analsfinkteratoni, fækalom*, gastrointestinalt ulcus og perforation*, gingival hypertrofi, megacolon, rektalt udflåd, blæredannelse i hals og svælg*, læbesmerter, parodontitis, analfissur, forandringer i peristaltikken, proktalgi, anormal fæces
Lever og galdeveje	Almindelig	Abnorme leverenzzymer*
	Ikke almindelig	Hepatotoksicitet (inkl. leversygdom), hepatitis*, kolestase
	Sjælden	Leversvigt, hepatomegali, Budd-Chiaris syndrom, cytomegalovirus-hepatitis, leverblødning, kolelitis
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt*, kløe*, erytem, tør hud
	Ikke almindelig	Erythema multiforme, urticaria, akut febril neutrofil dermatose, toksisk hudruption, toksisk epidermal nekrolyse#, Stevens-Johnsons syndrom#, dermatitis*, hårsygdom*, petekkier, ekkymose, hudlæsion, purpura, udfyldning i huden*, psoriasis, hyperhidrose, nattesved, decubitus#, akne*, blærer*, fejlpigmentering*
	Sjælden	Hudreaktion, Jessners benigne lymfocyt-infiltration, palmoplantar erytrodysestesi (hånd-fod-syndrom), subkutan blødning, livedo reticularis, fortykkelse af huden, papler, lysfølsomhedsreaktion, seboré, koldsved, uspecifiseret hudsygdom, erytrose, hudsår, neglesygdom
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskuloskeletale smerter*
	Almindelig	Muskelspasmier*, ekstremitetssmerter, muskelsvaghed
	Ikke almindelig	Muskeltrækninger, hævede led, arthritis*, stive led, myopati*, fornemmelse af tyngde
	Sjælden	Rabdomyolyse, kæbeledssyndrom, fistel, ledeffusion, kæbesmerter, knoglesygdom, infektioner og inflammationer i knogler, led og bindevæv*, synovialcyste
Nyrer og urinveje	Almindelig	Nedsat nyrefunktion*
	Ikke almindelig	Akut nyresvigt, kronisk nyresvigt*, urinvejsinfektion*, urinvejssymptomer*, hæmaturi*, urinretention, miktionsforstyrrelser*, proteinuri, azotæmi, oliguri*, pollakisuri
	Sjælden	Blæreirritation
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Vaginalblødning, genitale smerter*, erektil dysfunktion
	Sjælden	Testikelsygdom*, prostatitis, sygdom i mammae hos kvinder, epididymal ømhed, epididymitis, bækken smerter, sår dannelse på vulva
Medfødte, familiære og genetiske sygdomme	Sjælden	Aplasi, misdannelse i mave-tarm-kanalen, iktyose
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Pyreksi*, træthed, asteni
	Almindelig	Ødem (inkl. perifert), kuldegysninger, smerter*, utilpashed*
	Ikke almindelig	Almen fysisk helbredsforringelse*, ansigtsødem*, reaktion på injektionsstedet*, slimhindegener*, smerter i brystet, gangforstyrrelser, kuldefornemmelse, ekstravasation*, kateterrelaterede komplikationer*, forandringer i væskebehov*, trykken for brystet, fornemmelse af ændret legemstemperatur*, smerter på injektionsstedet*,

	Sjælden	Død (inkl. pludselig død), multiorgansvigt, blødning fra injektionsstedet*, hernie (inkl. hiatus)*, nedsat sårheling*, inflammation, flebitis på injektionsstedet*, ømhed, ulcus, irritabilitet, ikke-kardielle brystmerter, smerter på kateterstedet, fornemmelse af fremmedlegeme
Undersøgelser	Almindelig	Vægttab
	Ikke almindelig	Hyperbilirubinæmi*, abnorme proteinanalyser*, vægtstigning, abnorm blodprøve*, forhøjet C-reaktivt protein
	Sjælden	Abnorme blodgasser*, elektrokardiografiske abnormaliteter (inkl. QT-forlængelse)*, abnorm INR (<i>international normalised ratio</i>)*, nedsat gastrisk pH, øget trombocyttaggregation, forhøjet troponin I, identifikation og serologisk test af virus*, abnorm urinprøve*
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Ikke almindelig	Fald, kontusion
	Sjælden	Transfusionsreaktion, frakturer*, rigor*, ansigtsskader, ledsår*, brandsår, laceration, behandlingsrelaterede smerter, stråleskader*
Kirurgiske og medicinske procedurer	Sjælden	Aktivering af makrofager

* Indikerer termer, der omfatter mere end én MedDRA ”foretrukken term”

Indberetninger efter markedsføring, uanset indikation

Mantle-celle-lymfom (MCL)

Bortezomibs sikkerhedsprofil vurderet hos 240 MCL-patienter behandlet med bortezomib i en dosis på 1,3 mg/m² i kombination med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (BzR-CAP) kontra 242 patienter behandlet med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison [R-CHOP] var relativt overensstemmende med den, som blev observeret hos patienter med myelomatose, med de væsentligste forskelle beskrevet nedenfor. Yderligere bivirkninger, som blev identificeret i forbindelse med brug af kombinationsbehandling (BzR-CAP), var hepatitis B-infektion (<1 %) og myokardie-iskæmi (1,3 %). Forekomsten af disse hændelser var sammenlignelig i de to behandlingsarme, hvilket tyder på, at disse bivirkninger ikke udelukkende kan tilskrives bortezomib. Bemærkelsesværdige forskelle i MCL-patientpopulationen sammenlignet med patienter i myelomatose-studierne var en ≥ 5 % højere forekomst af hæmatologiske bivirkninger (neutropeni, trombocytopeni, leukopeni, anæmi, lymfopeni), perifer sensorisk neuropati, hypertension, pyreksi, pneumoni, stomatitis og hårsygdomme.

Lægemiddelbivirkninger, identificeret med en forekomst på ≥ 1 %, tilsvarende eller højere forekomst i BzR-CAP-armen og med mindst en mulig eller sandsynlig årsagssammenhæng med komponenterne i BzR-CAP-armen, er anført i tabel 8 nedenfor. Den inkluderer desuden bivirkninger, som blev identificeret i BzR-CAP-armen, og som af investigatorene blev anset for at have mindst en mulig eller sandsynlig årsagssammenhæng med bortezomib, baseret på historiske data i myelomatose-studierne.

Bivirkningerne er angivet nedenfor i henhold til systemorganklasser og frekvensgrupper. Frekvensen defineres som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $<1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $<1/1.000$), meget sjælden ($<1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Tabel 8 blev genereret ved hjælp af MedDRA version 16.

Tabel 8: Bivirkninger hos patienter med mantle-celle-lymfom, som blev behandlet med BzR-CAP i et klinisk studie

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Pneumoni*

	Almindelig	Sepsis (inkl. septisk chok)*, herpes zoster (inkl. dissemineret og oftalmisk), herpes-virusinfektion*, bakterieinfektion*, øvre/nedre luftvejsinfektion*, svampeinfektion*, herpes simplex*
	Ikke almindelig	Hepatitis B-infektion*, bronkopneumoni
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Trombocytopeni*, febril neutropeni, neutropeni*, leukopeni*, anæmi*, lymfopeni*
	Ikke almindelig	Pancytopeni*
Immunsystemet	Almindelig	Overfølsomhed*
	Ikke almindelig	Anafylaktisk reaktion
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit
	Almindelig	Hypokaliæmi*, unormal blodglucose*, hyponatriæmi*, diabetes mellitus*, væskeretention
	Ikke almindelig	Tumorlysesyndrom
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Søvnforstyrrelser*
Nervesystemet	Meget almindelig	Perifer sensorisk neuropati, dysæstesi*, neuralgi*
	Almindelig	Neuropatier*, motorisk neuropati*, bevidsthedstab (inkl. synkope), encefalopati*, perifer sensomotorisk neuropati, svimmelhed*, dysgeusi*, autonom neuropati
	Ikke almindelig	Forstyrrelser i det autonome nervesystem
Øjne	Almindelig	Synsforstyrrelser*
Øre og labyrint	Almindelig	Dysakuse (inkl. tinnitus)*
	Ikke almindelig	Vertigo*, nedsat hørelse (inkl. døvhed)
Hjerte	Almindelig	Hjerteflimren (inkl. atrieflimren), arytmier*, hjertesvigt (inkl. venstre og højre ventrikel)*, myokardie-iskæmi, ventrikeldysfunktion*
	Ikke almindelig	Kardiovaskulær sygdom (inkl. kardiogent chok)
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension*, hypotension*, ortostatisk hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø*, hoste*, hikke
	Ikke almindelig	Akut <i>respiratory distress syndrome</i> , lungeemboli, pneumonitis, pulmonal hypertension, lungeødem (inkl. akut)
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme og opkastning*, diarré*, stomatitis*, obstipation
	Almindelig	Gastrointestinal blødning (inkl. fra slimhinde)*, abdominal distension, dyspepsi, orofaryngeale smerter*, gastritis*, mundsår*, abdominalt ubehag, dysfagi, gastrointestinal inflammation*, abdominalsmerter (inkl. smerter i mave-tarm-kanalen og milten)*, mundsygdom*
	Ikke almindelig	Colitis (inkl. <i>clostridium difficile</i>)*
Lever og galdeveje	Almindelig	Hepatotoksicitet (inkl. leversygdom)
	Ikke almindelig	Leversvigt
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Hårssygdom*
	Almindelig	Kløe*, dermatitis*, udslæt*
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Muskelspasmer*, muskuloskeletale smerter*, ekstremitetssmerter

Nyrer og urinveje	Almindelig	Urinvejsinfektion*
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Pyreksi*, træthed, asteni
	Almindelig	Ødem (inkl. perifert), kuldegysninger, reaktion på injektionsstedet*, utilpashed*
Undersøgelser	Almindelig	Hyperbilirubinæmi*, abnorme proteinanalyser*, vægttab, vægtstigning

* Indikerer termer, der omfatter mere end én MedDRA "foretrukken term"

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Herpes zoster virusreakivering

Myelomatose

Antiviral profylakse blev administreret til 26 % af patienterne i Bz+M+P-gruppen. Forekomsten af herpes zoster blandt patienter i Bz+M+P-behandlingsgruppen var 17 % hos patienter, der ikke havde fået antiviral profylakse, sammenlignet med 3 % hos patienter, der havde fået antiviral profylakse.

Mantle-celle-lymfom

Antiviral profylakse blev administreret til 137 af 240 patienter (57 %) i BzR-CAP-armen. Forekomsten af herpes zoster blandt patienter i BzR-CAP-armen var 10,7 % hos patienter, der ikke havde fået antiviral profylakse, sammenlignet med 3,6 % hos patienter, der havde fået antiviral profylakse (se pkt. 4.4).

Hepatitis B-virus (HBV)-reakivering og -infektion

Mantle-celle-lymfom

HBV-infektion med dødelig udgang forekom hos 0,8 % (n=2) af patienterne i non-bortezomib-armen (rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison; R-CHOP) og hos 0,4 % (n=1) af patienterne i bortezomib-armen plus rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (BzR-CAP). Den samlede forekomst af hepatitis B-infektion var sammenlignelig hos patienter i BzR-CAP-armen og patienter i R-CHOP-armen (henholdsvis 0,8 % vs 1,2 %).

Perifer neuropati ved kombinationsbehandlinger

Myelomatose

Fra studier, hvor bortezomib blev administreret som induktionsbehandling i kombination med dexamethason (studie IFM-2005-01) og dexamethason-thalidomid (studie MMY-3010), præsenteres forekomsten af perifer neuropati ved kombinationsbehandlingerne i nedenstående tabel:

Tabel 9: Forekomst af perifer neuropati under induktionsbehandling efter toksicitet og behandlingsseponering på grund af perifer neuropati

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BzDx (N=239)	TDx (N=126)	BzTDx (N=130)
Forekomst af PN (%)				
Alle grader PN	3	15	12	45
≥ Grad 2 PN	1	10	2	31
≥ Grad 3 PN	< 1	5	0	5
Seponering på grund af PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx=vincristin, doxorubicin, dexamethason; BzDx= bortezomib, dexamethason; TDx=thalidomid, dexamethason;

BzTDx= bortezomib, thalidomid, dexamethason; PN=perifer neuropati

Bemærk: Perifer neuropati inkluderede de foretrukne termer: perifer neuropati, perifer motorisk neuropati, perifer sensorisk neuropati og polyneuropati.

Mantle-celle-lymfom

For studiet LYM-3002, hvor bortezomib blev administreret sammen med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (R-CAP), præsenteres forekomsten af perifer neuropati i kombinationregimerne i tabellen nedenfor:

Tabel 10: Forekomst af perifer neuropati i studie LYM-3002 efter toksicitet og behandlingsseponering som følge af perifer neuropati

	BzR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Forekomst af PN (%)		
PN i alle grader	30	29
≥ Grad 2 PN	18	9
≥ Grad 3 PN	8	4
Seponering på grund af PN (%)	2	<1

BzR-CAP= bortezomib, rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison; R-CHOP=rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison; PN=perifer neuropati
 Perifer neuropati inkluderede de foretrukne termer: perifer sensorisk neuropati, perifer neuropati, perifer motorisk neuropati og perifer sensomotorisk neuropati

Ældre patienter med MCL

Henholdsvis 42,9 % og 10,4 % af patienterne i BzR-CAP-armen var i alderen 65-74 år og ≥75 år. Både BzR-CAP og R-CHOP var mindre veltolereret hos patienter ≥75 år, og hyppigheden af alvorlige bivirkninger var i BzR-CAP-gruppen 68 % sammenlignet med 42 % i R-CHOP-gruppen.

Bemærkelsesværdige forskelle mellem sikkerhedsprofilen for bortezomib administreret subkutant versus intravenøst som monoterapi

I fase III-studiet havde patienter, der fik bortezomib subkutant sammenlignet med intravenøs administration en 13 % lavere samlet forekomst af behandlingsrelaterede bivirkninger i form af toksicitet af grad 3 eller derover, og en 5 % lavere forekomst af seponering af behandling med bortezomib. Den samlede forekomst af diarré, smerter i mave-tarm-kanalen og abdomen, asteniske tilstande, øvre luftvejsinfektioner og perifere neuropatier var 12 % til 15 % lavere i den subkutane gruppe end i den intravenøse gruppe. Desuden var forekomsten af ≥grad 3 perifere neuropatier 10 % lavere, og seponeringsraten på grund af perifer neuropati var 8 % lavere i den subkutane gruppe i forhold til den intravenøse gruppe.

Seks procent af patienterne fik en lokal reaktion på subkutan administration, for det meste rødmen. Reaktionerne gik over i løbet af 6 dage i gennemsnit og udløste dosisjustering hos to patienter. To (1 %) af patienterne havde svære reaktioner. Det drejede sig om 1 tilfælde af pruritus og 1 tilfælde af rødme.

Forekomsten af død efter behandlingen var 5 % i den subkutane gruppe og 7 % i den intravenøse gruppe. Død som følge af "progredierende sygdom" forekom hos 18 % i den subkutane gruppe og hos 9 % i den intravenøse gruppe.

Genbehandling af patienter med recidiverende myelomatose

I et studie, hvor bortezomib-behandling blev gentaget hos 130 patienter med recidiverende myelomatose, som tidligere havde opnået mindst partielt respons med et regime, der omfattede bortezomib, var de hyppigste bivirkninger af alle grader, der indtraf hos mindst 25 % af patienterne, trombocytopeni (55 %), neuropati (40 %), anæmi (37 %), diarré (35 %) og obstipation (28 %). Perifer neuropati uanset grad og perifer neuropati ≥grad 3 blev observeret hos henholdsvis 40 % og 8,5 % af patienterne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det [nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Hos patienter er overdosering med mere end det dobbelte af den anbefalede dosis blevet forbundet med akut symptomatisk hypotension og trombocytopeni med dødelig udgang. For non-kliniske farmakologiske kardiovaskulære sikkerhedsstudier, se pkt. 5.3.

Der findes ingen specifik antidot mod overdosering af bortezomib. I tilfælde af overdosering skal patientens vitale tegn monitoreres, og der skal ydes relevant, støttende behandling for at opretholde

blodtrykket (f.eks. væske, pressorer og/eller inotropiske midler) og kropstemperatur (se pkt. 4.2 og 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XG01.

Virkningsmekanisme

Bortezomib er en proteasom-hæmmer. Den er specifikt designet til at hæmme chymotrypsinlignende aktivitet ved 26S-proteasom i pattedyrceller. 26S-proteasom er et stort proteinkompleks, som nedbryder ubiquitinerede proteiner. Ubiquitin-proteasom-pathway'en spiller en vigtig rolle i reguleringen af omsætningen af specifikke proteiner, som derved opretholder homeostasen i cellerne. Hæmning af 26S-proteasom forhindrer denne målrettede proteolyse og påvirker multiple signaleringskaskader i cellen, hvilket til sidst resulterer i cancer-celle-død.

Bortezomib er meget selektivt for proteasom. I koncentrationer på 10 μ M hæmmer bortezomib ikke nogen af en lang række screenede receptorer og proteaser og er mere end 1.500 gange så selektivt for proteasom end for det næste foretrukne enzym. Kinetikken ved proteasomhæmning blev vurderet *in vitro*, og det blev påvist, at bortezomib adskiller sig fra proteasom med et $t_{1/2}$ på 20 minutter, hvilket påviser, at proteasomhæmning ved hjælp af bortezomib er reversibel.

Bortezomib-medieret proteasomhæmning påvirker cancerceller på flere måder, inklusive – men ikke begrænset til – ændring af regulatorproteiner, som styrer cellecycklusprogression og aktiveringen af nuklear faktor kappa B (NF- κ B). Hæmning af proteasom resulterer i cellecycklusstop og apoptose. NF- κ B er en transkriptionsfaktor, hvis aktivering kræves til mange aspekter af tumorgenese, inklusive cellevækst og -overlevelse, angiogenese, celle-celle-interaktioner og metastase. I myelomer påvirker bortezomib myelomcellernes evne til at interagere med knoglemarvens mikromiljø.

Studier har påvist, at bortezomib er cytotoxisk over for en række cancercelletyper, og at cancerceller er mere følsomme over for pro-apoptotiske virkninger af proteasom-hæmning end normale celler. Bortezomib forårsager reduktion af tumurvækst *in vivo* i mange prækliniske tumormodeller, inklusive i myelomatose.

Resultater fra *in vitro*-, *ex-vivo*- og dyremodelforsøg med bortezomib tyder på, at bortezomib øger osteoblastdifferentieringen og -aktiviteten samt hæmmer osteoklastfunktionen. Disse virkninger er set hos patienter med myelomatose påvirket af en fremskreden osteolytisk sygdom, der har været behandlet med bortezomib.

Klinisk virkning hos tidligere ubehandlede myelomatosepatienter

Et prospektivt, internationalt, randomiseret (1:1), åbent klinisk fase III-studie (MMY-3002 VISTA) med 682 patienter blev gennemført for at bestemme, om bortezomib (1,3 mg/m² som intravenøs injektion) i kombination med melphalan (9 mg/m²) og prednison (60 mg/m²) medførte en forbedring i tid til progression (TTP) ved sammenligning med melphalan (9 mg/m²) og prednison (60 mg/m²) til patienter med tidligere ubehandlet myelomatose. Behandlingen blev givet i højst 9 cyklusser (ca. 54 uger) og blev seponeret før tid ved sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Den mediane alder hos patienterne i studiet var 71 år, 50 % var mænd, 88 % var kaukasere og medianen for Karnofsky performance status var en score på 80. Patienterne havde IgG/IgA/lette kæder af myelomer i henholdsvis 63 %/25 %/8 % tilfælde, mediant hæmoglobin på 105 g/l og mediant trombocytaltal på $221,5 \times 10^9/l$. Tilsvarende andele af patienterne havde kreatininclearance ≤ 30 ml/min (3 % i hver gruppe).

På tidspunktet for en forudspecificeret interimanalyse var det primære endepunkt, tid til progression, opnået, og patienterne i M+P-gruppen blev tilbudt Bz+M+P-behandling. Median opfølgning var 16,3 måneder. Den endelige opdatering af overlevelseshistorier fandt sted med en median opfølgning på 60,1 måneder. Der blev observeret en statistisk signifikant forbedring af overlevelsen i Bz+M+P-

behandlingsgruppen (HR=0,695; p=0,00043) til trods for efterfølgende behandlinger, inklusive regimer baseret på bortezomib. Den mediane overlevelse i Bz+M+P-behandlingsgruppen var 56,4 måneder sammenlignet med 43,1 i M+P-behandlingsgruppen. Effektræsultaterne fremgår af tabel 11:

Tabel 11: Effektræsultater efter den endelige opdatering af overlevelse i VISTA-studiet

Endepunkt	Bz+M+P n=344	M+P n=338
Tid til progression –		
Hændelser n (%)	101 (29)	152 (45)
Median ^a (95 % CI)	20,7 mdr. (17,6-24,7)	15,0 mdr. (14,1-17,9)
Hazard ratio ^b (95 % CI)	0,54 (0,42-0,70)	
p-værdi ^c	0,000002	
Progressionsfri overlevelse		
Hændelser n (%)	135 (39)	190 (56)
Median ^a (95 % CI)	18,3 mdr. (16,6-21,7)	14,0 mdr. (11,1-15,0)
Hazard ratio ^b (95 % CI)	0,61 (0,49-0,76)	
p-værdi ^c	0,00001	
Samlet overlevelse*		
Hændelser (dødsfald) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Median ^a (95 % CI)	56,4 mdr. (52,8-60,9)	43,1 mdr. (35,3-48,3)
Hazard ratio ^b (95 % CI)	0,695 (0,567-0,852)	
p-værdi ^c	0,00043	
Responstrate	n=337	n=331
population ^e 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-værdi ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Reduktion i serum M-protein	n=336	n=331
population ^g n=667		
≥ 90 % n (%)	151 (45)	34 (10)
Tid til første respons i CR + PR		
Median	1,4 mdr.	4,2 mdr.
Median^a responsvarighed		
CR ^f	24,0 mdr.	12,8 mdr.
CR+PR ^f	19,9 mdr.	13,1 mdr.
Tid til næste behandling		
Hændelser n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Median ^a (95 % CI)	27,0 mdr. (24,7-31,1)	19,2 mdr. (17,0-21,0)
Hazard ratio ^b (95 % CI)	0,557 (0,462-0,671)	
p-værdi ^c	< 0,000001	

- ^a Kaplan-Meier-estimat
- ^b Estimatet af *Hazard* ratio er baseret på Cox' proportionelle risikomodel justeret for stratifikationsfaktorer: β_2 -mikroglobulin, albumin og region. Et risikoforhold på mindre end 1 indikerer en fordel for VMP
- ^c Nominel p-værdi baseret på den stratificerede log-rank-test justeret for stratifikationsfaktorer: β_2 -mikroglobulin, albumin og region
- ^d p-værdi for responsrate (CR+PR) fra Cochran-Mantel-Haenszel chi-square-test justeret for stratifikationsfaktorer
- ^e Responspopulation omfatter patienter, som havde målbar sygdom ved *baseline*
- ^f CR = fuldstændigt respons; PR = partielt respons. EBMT-kriterier
- ^g Alle randomiserede patienter med sekretorisk sygdom
- ^{*} Opdatering af overlevelseshdata baseret på en median opfølgning på 60,1 måneder
- mdr.= måneder
- CI = konfidensinterval.

Patienter, som er egnede til stamcelletransplantation

Der blev gennemført to randomiserede, åbne, multicenter fase III-studier (IFM-2005-01, MMY-3010) til påvisning af bortezomib's sikkerhed og effekt i dobbel- og tripel-kombination med andre kemoterapeutika som induktionsterapi forud for stamcelletransplantation ved tidligere ubehandlet myelomatose.

I studiet IFM-2005-01 blev bortezomib i kombination med dexamethason [BzDx, n=240] sammenlignet med vincristin-doxorubicin-dexamethason [VDDx, n=242]. Patienter i BzDx-gruppen fik fire 21-dages cyklusser, hver bestående af bortezomib (1,3 mg/m² administreret intravenøst to gange om ugen dag 1, 4, 8 og 11) og oralt dexamethason (40 mg/dag, dag 1 til 4 og dag 9 til 12 i cyklus 1 og 2 og dag 1 til 4 i cyklus 3 og 4). 198 (82 %) og 208 (87 %) patienter i henholdsvis VDDx og BzDx-gruppen fik autolog stamcelletransplantation. De fleste patienter gennemgik kun en enkelt transplantation. Patientdemografiske og *baseline*-sygdomsegenskaber var sammenlignelige behandlingsgrupperne imellem. Patienternes gennemsnitsalder i studiet var 57 år, 55 % var mænd, og 48 % af patienterne blev cytogenetisk klassificeret som højrisiko. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 13 uger for VDDx-gruppen og 11 uger for BzDx-gruppen. Begge grupper fik i gennemsnit 4 cyklusser. Studiets primære effektendepunkt var post-induktions-responsrate (CR+nCR). En statistisk signifikant forskel i CR+nCR blev observeret til fordel for gruppen med bortezomib i kombination med dexamethason. Sekundære effektendepunkter omfattede post-transplantations-responsrater (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse. De væsentligste effektresultater er vist i Tabel 12.

Tabel 12: Effekresultater fra studiet IFM-2005-01

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

CI=konfidensinterval; CR=komplet respons; nCR=næsten komplet respons; ITT=intent to treat; RR=responsrate; Bz=bortezomib; BzDx= bortezomib, dexamethason; VDDx=vincristin, doxorubicin, dexamethason; VGPR=virkeligt godt partielt respons; PR=partielt respons; OR=odds ratio;

^{*} Primært endepunkt

^a OR for responsrater baseret på Mantel-Haenszel skøn af den fælles oddsratio for stratificerede tabeller; p-værdier efter Cochran Mantel-Haenszel test.

^b Henviser til responsrate efter den anden transplantation hos forsøgspersoner, der blev transplanteret 2 gange (42/240 [18 %] i BzDx-gruppen og 52/242 [21 %] i VDDx-gruppen).

Bemærk: OR > 1 tyder på en fordel for Bz-indeholdende induktionsterapi.

I studie MMY-3010 blev induktionsbehandling med bortezomib i kombination med thalidomid og dexamethason [BzTDx, n=130] sammenlignet med thalidomid-dexamethason [TDx, n=127]. Patienter i BzTDx-gruppen fik seks 4-ugers cyklusser hver med bortezomib (1,3 mg/m² administreret to gange om ugen dag 1, 4, 8 og 11 efterfulgt af en 17-dages pause fra dag 12 til dag 28), dexamethason (40 mg administreret oralt dag 1 til 4 og dag 8 til 11) og thalidomid (50 mg dagligt administreret oralt dag 1-14, forhøjet til 100 mg dag 15-28 og derefter til 200 mg dagligt).

105 (81 %) og 78 (61 %) patienter i henholdsvis BzTDx og TDx-gruppen fik en enkelt autolog stamcelletransplantation. Patientdemografi og sygdomsegenskaber ved *baseline* var sammenlignelige mellem behandlingsgrupperne. Patienter i henholdsvis BzTDx- og TDx-gruppen havde en gennemsnitsalder på 57 *versus* 56 år, 99 % *versus* 98 % af patienterne var kaukasere og 58 % *versus* 54 % var mænd. I BzTDx-gruppen var 12 % af patienterne cytogenetisk klassificeret som højrisiko *versus* 16 % af patienterne i TDx-gruppen. Den mediane behandlingsvarighed var 24,0 uger, og det mediane antal behandlingscyklusser var 6,0, hvilket var konsistent for alle behandlingsgrupper. Det primære effektendepunkt for studiet var post-induktions- og post-transplantations-responsrater (CR+nCR). En statistisk signifikant forskel i CR+nCR blev observeret til fordel for gruppen, der fik bortezomib i kombination med dexamethason og thalidomid. Sekundære effektendepunkter omfattede progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse. De væsentligste effektresultater er præsenteret i Tabel 13.

Tabel 13: Effekresultater fra studie MMY-3010

Endepunkter	BzTDx	TDx	OR; 95 % CI; P værdi ^a
MMY-3010	N=130 (ITT-population)	N=127 (ITT-population)	
<i>*RR (Post-induktion)</i>			
CR+nCR	49,2 (40,4-58,1)	17,3 (11,2-25,0)	4,63 (2,61-8,22);
CR+nCR+PR % (95 % CI)	84,6 (77,2-90,3)	61,4 (52,4-69,9)	< 0,001 ^a
<i>*RR (Post-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=konfidensinterval; CR=komplet respons; nCR=næsten komplet respons; ITT=intent to treat; RR=responsrate; Bz=bortezomib; BzTDx= bortezomib, thalidomid, dexamethason; TDx=thalidomid, dexamethason; PR=partielt respons; OR=odds-ratio;

* Primært endepunkt

^a OR for responsrater baseret på Mantel-Haenszel skøn af den fælles oddsratio for stratificerede tabeller; p-værdier efter Cochran Mantel-Haenszel test.

Bemærk: OR >1 tyder på en fordel for Bz-indeholdende induktionsterapi

Klinisk virkning ved recidiverende eller refraktær myelomatose

Sikkerheden og effekten ved bortezomib (som intravenøs injektion) blev vurderet i to studier med den anbefalede dosis på 1,3 mg/m²: et randomiseret, komparativt fase III-studie (APEX) *versus* dexamethason (Dex) med 669 patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose, som havde fået 1-3 tidligere behandlinger, og et fase II-studie med en enkelt gruppe med 202 patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose, som havde fået mindst 2 tidligere behandlinger, og som i deres seneste behandlingsregime havde oplevet progression.

I fase III-studiet førte behandlingen med bortezomib til signifikant længere tid indtil progression, en signifikant længere overlevelse og en signifikant højere responsrate sammenlignet med behandling med dexamethason (se tabel 14) hos alle patienter samt hos patienter, som tidligere havde fået én behandling. Som et resultat af den forud planlagte interimanalyse blev dexamethason-gruppen standset på anbefaling fra datamonitoreringskomiteen og alle patienter, som var randomiseret til dexamethason, fik derefter tilbudt bortezomib uanset sygdommens status. På grund af det tidlige cross-over er den mediane varighed af opfølgningen for de overlevende patienter 8,3 måneder. Både hos de patienter, som var refraktære over for den seneste behandling, og de, der ikke var refraktære, var den samlede overlevelse signifikant længere, og responsraten var signifikant højere i bortezomib-gruppen.

Ud af de 669 inkluderede patienter var 245 (37 %) 65 år eller ældre. Responsparametre samt TTP forblev signifikant bedre for bortezomib uafhængig af alder. Uanset β_2 -mikroglobulintal ved *baseline* var alle effektparametre (tiden indtil progression og samlet overlevelse samt responsrate) signifikant forbedrede i bortezomib-gruppen.

I den refraktære population i fase II-studiet blev responsen fastlagt af en uafhængig review-komite, og responskriterierne fra The European Bone Marrow Transplant Group blev brugt. Den mediane overlevelse for alle inkluderede patienter var 17 måneder (interval <1 til 36+ måneder). Denne overlevelse var større end den mediane 6-9 måneders overlevelse, der blev forventet af rådgivende kliniske investigatore for en lignende patientpopulation. Ved multivarians analyse var responsraten uafhængig af myelomtype, performance status, kromosom 13 deletion-status og antallet eller typen af tidligere behandling. Patienter, som havde fået 2 eller 3 tidligere behandlinger, havde en responsrate på 32 % (10/32) og patienter, som havde fået mere end 7 tidligere behandlinger, havde en responsrate på 31 % (21/67).

Tabel 14: Resume over sygdomsresultater fra fase III- (APEX) og fase II-studier

	Fase III		Fase III		Fase III		Fase II
	Alle patienter		1 tidligere behandling		>1 tidligere behandling		≥2 tidligere behandlinger
Tidsrelaterede hændelser	Bz n=333 ^a	Dex n=336 ^a	Bz n=132 ^a	Dex n=119 ^a	Bz n=200 ^a	Dex n=217 ^a	Bz n=202 ^a
TTP, dage [95 % CI]	189 ^b [148-211]	106 ^b [86-128]	212 ^d [188-267]	169 ^d [105-191]	148 ^b [129-192]	87 ^b [84-107]	210 [154-281]
1 års overlevelse, % [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
Bedste respons (%)	Bz n=315 ^c	Dex n=312 ^c	Bz n=128	Dex n=110	Bz n=187	Dex n=202	Bz n=193
CR	20 (6) ^b	2 (< 1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR+ nCR + PR	121 (38) _b	56 (18) _b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) _b	27 (13) _b	(27)**
CR + nCR+ PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Median varighed dage (måneder)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Tiden indtil respons CR + PR (dage)	43	43	44	46	41	27	38*

^a Intent to Treat (ITT) population

^b p-værdi fra den stratificerede log-rank test; analyse ud fra behandling udelukker opdeling på tidligere behandling; p < 0,0001

^c Responspopulation omfatter patienter, som havde målbar sygdom ved *baseline* og fik mindst 1 dosis studielægemiddel.

^d p-værdi fra Cochran-Mantel-Haenszel chi-square-testen justeret for stratifikationsfaktorer; analyse ud fra behandling udelukker opdeling på tidligere behandling

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

TTP = Tid til progression

CI = konfidensinterval

Bz = bortezomib; Dex = dexamethason

CR = fuldstændigt respons; nCR = næsten fuldstændigt respons

PR = partielt respons; MR = minimalt respons

I fase II-studiet kunne de patienter, som ikke havde en optimal respons på behandlingen med bortezomib alene, få højdosis dexamethason sammen med bortezomib. Protokollen tillod, at

patienterne fik dexamethason, hvis de havde haft en mindre end optimal respons på bortezomib alene. I alt har 74 vurderbare patienter fået dexamethason sammen med bortezomib. 18 % af patienterne nåede eller havde en forbedret respons [MR (11 %) eller PR (7 %)] med kombinationsbehandlingen.

Klinisk virkning ved subkutan administration af bortezomib hos patienter med recidiverende/refraktær myelomatose

Der er gennemført et åbent, randomiseret, fase III noninferiority-studie til sammenligning af effekt og sikkerhed af subkutan administration af bortezomib *versus* intravenøs administration. Dette studie omfattede 222 patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose, som blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få 1,3 mg/m² bortezomib enten som subkutan eller intravenøs administration i 8 cyklusser. Patienter, der ikke opnåede et optimalt respons (mindre end et komplet respons [CR]) på behandlingen med bortezomib alene efter 4 cyklusser, fik desuden dexamethason 20 mg dagligt dagen før og efter administration af bortezomib. Patienter med \geq grad 2 perifer neuropati ved *baseline* eller trombocyt $< 50 \times 10^9/l$ indgik ikke. 218 patienter i alt kunne evalueres for respons.

Studiet opfyldte det primære mål, som var non-inferiority, hvad angår responsrate (CR+PR) efter 4 cyklusser med bortezomib som monoterapi for såvel subkutan som intravenøs administration, 42 % i begge grupper. Desuden viste de sekundære endepunkt, som var relateret til respons og tid til hændelse, overensstemmende resultater for subkutan og intravenøs administration (tabel 15).

Tabel 15: Oversigt over effektanalyser til sammenligning af subkutan og intravenøs administration af bortezomib

	bortezomib intravenøs gruppe	bortezomib subkutan gruppe
Population evaluerbar for respons	n=73	n=145
Responsrate efter 4 cyklusser n (%)		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-værdi ^a	0,00201	
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Responsrate efter 8 cyklusser n (%)		
ORR (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
p-værdi ^a	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Intention to treat-population^b	n=74	n=148
TTP, måneder	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-værdi ^d	0,38657	
Progressionsfri overlevelse, måneder	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-værdi ^d	0,295	
Samlet overlevelse efter 1 år (%)^e	76,7	72,6
(95 % CI)	(64,1-85,4)	(63,1-80,0)

^a p-værdien for den non-inferiority-hypotese er, at den subkutane gruppe bibeholder mindst 60 % af responsraten i den intravenøse gruppe.

^b Der indgik 222 forsøgspersoner i studiet, og 221 af disse blev behandlet med bortezomib

^c Estimatet af *hazards* ratio er baseret på en Cox-model justeret for stratifikationsfaktorer: ISS-score og antal tidligere linjer.

^d Logrank-test justeret for stratifikationsfaktorer: ISS-score og antal tidligere linjer.

^e Median varighed af opfølgning er 11,8 måneder

Bortezomib-kombinationsbehandling med pegyleret liposomal doxorubicin (studie DOXIL-MMY-3001)

Der blev udført et randomiseret, parallelgruppe, åbent, fase III-multicenterstudie med 646 patienter for at sammenligne sikkerheden og effekten af bortezomib plus pegyleret liposomal doxorubicin *versus* bortezomib som monoterapi hos patienter med myelomatose, som tidligere har fået mindst 1 behandling, og som ikke progredierede under antracyklin-baseret behandling. Det primære effektendepunkt var TTP, og det sekundære effektendepunkt var OS og ORR (CR+PR), og kriterierne fra The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) blev brugt.

En protokoldefineret interimanalyse (baseret på 249 TTP-hændelser) triggede afslutning af studiet grundet effekt. Denne interimanalyse viste en TTP-risikoreduktion på 45 % (95 % CI, 29-57 %, $p < 0,0001$) for patienter behandlet med kombinationsbehandlingen bortezomib og pegyleret liposomal doxorubicin. Den gennemsnitlige TTP var 6,5 måned for patienter i monoterapi med bortezomib sammenlignet med 9,3 måneder for patienter i kombinationsbehandling med bortezomib plus pegyleret liposomal doxorubicin. Disse resultater udgjorde, trods det at de ikke var endelige, den protokoldefinerede endelige analyse.

Den endelige analyse af samlet overlevelse (OS), der blev udført efter en median opfølgning på 8,6 år, viste ingen signifikant forskel i OS mellem de to behandlingsarme. Median OS var 30,8 måneder (95 % CI: 25,2-36,5 måneder) for patienter i monoterapi med bortezomib og 33,0 måneder (95 % CI: 28,9-37,1 måneder) for patienter i kombinationsbehandling med bortezomib plus pegyleret liposomal doxorubicin.

Bortezomib-kombinationsbehandling med dexamethason

Der blev på grund af mangel på en direkte sammenligning af bortezomib og bortezomib i kombination med dexamethason hos patienter med progressiv myelomatose, gennemført en statistisk "matchet par"-analyse for at sammenligne resultaterne fra den ikke-randomiserede arm med bortezomib i kombination med dexamethason (åbent fase II-studie MMY-2045) med resultaterne fra bortezomib - monoterapiarmene fra forskellige randomiserede fase III-studier (M34101-039 [APEX] og DOXIL MMY-3001) med samme indikation.

"Matchet par"-analysen er en statistisk metode i hvilken patienter i behandlingsgruppen (f.eks. bortezomib i kombination med dexamethason) og patienter i sammenligningsgruppen (f.eks. bortezomib) gøres sammenlignelige med hensyn til *confounding*-faktorer ved individuelt at sammensætte forsøgspersonerne i par. Dette minimerer effekten af observerede *confounders* ved estimering af behandlingseffekten ved brug af ikke-randomiserede data.

Der blev identificeret 127 matchede par patienter. Analysen påviste forbedret ORR (CR+PR) (odds-ratio 3,769; 95 % CI 2,045-6,947; $p < 0,001$), PFS (*hazard* ratio 0,511; 95 % CI 0,309-0,845; $p = 0,008$), TTP (*hazard* ratio 0,385; 95 % CI 0,212-0,698; $p = 0,001$) for bortezomib sammen med dexamethason over bortezomib som monoterapi.

Der foreligger begrænsede oplysninger om bortezomib til genbehandling af recidiverende myelomatose.

Fase II-studiet MMY-2036 (RETRIEVE), et åbent studie med en enkelt arm, blev udført for at bestemme virkning og sikkerhed af genbehandling med bortezomib. 130 patienter (≥ 18 år) med myelomatose, som tidligere havde haft mindst partielt respons på et bortezomib-holdigt regime, fik ny behandling ved progression. Mindst 6 måneder efter den tidligere behandling initieredes bortezomib med den senest tålte dosis på $1,3 \text{ mg/m}^2$ ($n=93$) eller $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$ ($n=37$). Bortezomib blev administreret på dag 1, 4, 8 og 11 hver 3. uge i maksimalt 8 cyklusser enten som monoterapi eller i kombination med dexamethason i henhold til gældende standardbehandling. Dexamethason blev administreret i kombination med bortezomib til 83 patienter i cyklus 1, mens yderligere 11 patienter fik dexamethason i løbet af efterfølgende bortezomib-behandlingscyklusser.

Det primære endepunkt var bedste bekræftede respons på genbehandling vurderet ud fra EBMT-kriterierne. Den samlede bedste responsrate (CR + PR) ved genbehandling af 130 patienter var 38,5 % (95 % CI: 30,1-47,4).

Klinisk virkning ved tidligere ubehandlet mantle-celle-lymfom (MCL)

Studie LYM-3002 var et åbent, randomiseret fase III-studie, som sammenlignede effekt og sikkerhed af kombinationen af bortezomib, rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (BzR-CAP; n=243) i forhold til rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison (R-CHOP; n=244) hos voksne patienter med tidligere ubehandlet MCL (stadie II, III eller IV). Patienterne i BzR-CAP-armen fik bortezomib (1,3 mg/m² på dag 1, 4, 8, 11, hvileperiode dag 12-21), rituximab 375 mg/m² intravenøst på dag 1, cyclophosphamid 750 mg/m² intravenøst på dag 1, doxorubicin 50 mg/m² intravenøst på dag 1 og prednison 100 mg/m² oralt på dag 1 til og med dag 5 af bortezomib-behandlingscyklussens 21 dage. For patienter med et respons, som først blev dokumenteret ved cyklus 6, blev der givet to supplerende behandlingscyklusser.

Det primære effektendepunkt var progressionsfri overlevelse baseret på en bedømmelse fra en uafhængig review-komité (IRC). Sekundære effektendepunkter inkluderede tid til progression (TTP), tid til næste anti-lymfombehandling (TNT), varighed af behandlingsfrit interval (TFI), samlet responsrate (ORR) og komplet respons (CR/CRu)-rate, samlet overlevelse (OS) og responsvarighed.

Demografiske og *baseline*-sygdomskaraktetika var generelt afbalanceret mellem de to behandlingsarme: Den mediane patientalder var 66 år, 74 % var mænd, 66 % var kaukasere og 32 % asiater, 69 % af patienterne havde et positivt knoglemarvsaspirat og/eller en positiv knoglemarvsbiopsi for MCL, 54 % af patienterne havde en IPI-score (*International Prognostic Index*) på ≥ 3 , og 76 % var i sygdomsstadie IV. Behandlingens varighed (median=17 uger) og varigheden af opfølgningen (median=40 måneder) var sammenlignelige i de to behandlingsarme. Patienterne i begge behandlingsarme fik i gennemsnit 6 cyklusser, hvor 14 % af patienterne i BzR-CAP-armen og 17 % af patienterne i R-CHOP-armen fik 2 supplerende cyklusser. Størstedelen af patienterne i begge grupper fuldførte behandlingen, 80 % i BzR-CAP-gruppen og 82 % i R-CHOP-gruppen. Effekteresultaterne fremgår af tabel 16:

Tabel 16: Effekteresultater fra studie LYM-3002

tabel 16: Effektresultater fra studie EIM 5002

Effektendepunkt	BzR-CAP	R-CHOP		
n:ITT-patienter	243	244		
Progressionsfri overlevelse (IRC) ^a				
Hændelser n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	HR ^b (95 % CI)=0,63 (0,50; 0,79)	
Median ^c (95 % CI) (måneder)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	p-værdi ^d < 0,001	
Responstrate				
n:respons-evaluerbare patienter	229	228		
Samlet komplet respons (CR+CRu) ^f n(%)	122 (53,3 %)	95 (41,7 %)	OR ^e (95 % CI)=1,688 (1,148; 2,481) p-værdi ^g =0,007	
Samlet respons (CR+CRu+PR) ^h n(%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	OR ^e (95 % CI)=1,428 (0,749; 2,722) p-værdi ^g =0,275	

- ^a Baseret på bedømmelse fra en uafhængig review-komité (IRC) (kun radiologiske data).
- ^b *Hazard* ratio-estimat er baseret på en Cox-model stratificeret efter IPI-risiko og sygdomsstadie. En *hazard* ratio < 1 angiver en fordel for BzR-CAP.
- ^c Baseret på Kaplan-Meier-estimer for produktgrænser.
- ^d Baseret på log-rank-test stratificeret efter IPI-risiko og sygdomsstadie.
- ^e Mantel-Haenszel-estimat af den fælles oddsratio for stratificerede tabeller er benyttet, med IPI-risiko og sygdomsstadie som stratifikationsfaktorer. En oddsratio (OR) > 1 angiver en fordel for BzR-CAP.
- ^f Inkluderer alle CR + CRu, efter IRC, knoglemarv og LDH.
- ^g P-værdi fra Cochran Mantel-Haenszel χ^2 -test, med IPI og sygdomsstadie som stratifikationsfaktorer.
- ^h Inkluderer alle radiologiske CR+CRu+PR efter IRC uanset verificering ved knoglemarv og LDH.
- CR=komplet respons; CRu=komplet respons ubekræftet; PR=partielt respons; CI=konfidensinterval, HR=*hazard*-ratio; OR=oddsratio; ITT= *Intent to Treat*

Median for investigatorbedømt PFS var 30,7 måneder i BzR-CAP-gruppen og 16,1 måneder i R-CHOP-gruppen (*Hazard* ratio [HR]=0,51; $p < 0,001$). Der blev observeret en statistisk signifikant fordel ($p < 0,001$) for BzR-CAP-gruppen i forhold til R-CHOP-gruppen for TTP (median 30,5 kontra 16,1 måneder), TNT (median 44,5 kontra 24,8 måneder) og TFI (median 40,6 kontra 20,5 måneder). Den mediane varighed af komplet respons var 42,1 måneder i BzR-CAP-gruppen sammenlignet med 18 måneder i R-CHOP-gruppen. Varigheden af det samlede respons var 21,4 måneder længere i BzR-CAP-gruppen (median 36,5 måneder kontra 15,1 måneder i R-CHOP-gruppen). Den endelige analyse af OS blev udført efter en median opfølgning på 82 måneder. Den mediane OS var 90,7 måneder for BzR-CAP-gruppen sammenlignet med 55,7 måneder for R-CHOP-gruppen (HR = 0,66; $p = 0,001$). Den observerede endelige mediane forskel i OS mellem de to behandlingsgrupper var 35 måneder.

Patienter tidligere behandlet for AL-amyloidose

Der blev udført et åbent, ikke-randomiseret fase I/II-studie for at bestemme bortezomibs sikkerhed og virkning hos patienter, der tidligere var blevet behandlet for AL-amyloidose. Der blev ikke observeret nye sikkerhedssproblemer i løbet af studiet, og navnlig medførte bortezomib ikke forværring af skader på målorganer (hjerte, nyrer og lever). Fra en uddybende effektanalyse rapporteredes en responsrate på 67,3 % (inklusive en CR-rate på 28,6 %) bestemt ud fra hæmatologisk respons (M-protein) hos 49 evaluerbare patienter, der fik de maksimale tilladte doser på 1,6 mg/m² en gang ugentligt og 1,3 mg/m² to gange ugentligt. For disse dosiskohorter var den kombinerede overlevelse efter 1 år 88,1 %.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med bortezomib i alle undergrupper af den pædiatriske population ved myelomatose og ved mantle-celle-lymfom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Et fase II-studie med en enkelt arm vedrørende aktivitet, sikkerhed og farmakokinetik udført af *Children's Oncology Group* vurderede virkningen af at tilføje bortezomib til reinduktionskemoterapi med flere stoffer hos pædiatriske og unge voksne patienter med lymfoid malignitet (akut præ-B-celle lymfoblastær leukæmi [ALL], T-celle ALL og T-celle lymfoblastært lymfom [LL]). Der blev administreret et effektivt reinduktionskemoterapieregime med flere stoffer i 3 blokke. Bortezomib Accord blev kun administreret i blok 1 og 2 for at undgå potentiel overlappende toksicitet med co-administrerede lægemidler i blok 3.

Komplet respons (CR) blev evalueret i slutningen af blok 1. Hos B-ALL-patienter med recidiv inden for 18 måneder efter diagnosticering ($n = 27$) var CR-raten 67 % (95 % CI: 46-84), og den hændelsesfri overlevelseshastighed efter 4 måneder var 44 % (95 % CI: 26-62). Hos B-ALL-patienter med recidiv inden for 18-36 måneder efter diagnosticering ($n = 33$) var CR-raten 79 % (95 % CI: 61-91), og den hændelsesfri overlevelseshastighed efter 4 måneder var 73 % (95 % CI: 54, 85). CR-raten hos patienter med første recidiv af T-celle ALL ($n = 22$) var 68 % (95 % CI: 45-86), og den hændelsesfri overlevelseshastighed efter 4 måneder var 67 % (95 % CI: 42-83). De indberettede virkningsdata betragtes som inkonklusive (se pkt. 4.2).

140 patienter med ALL eller LL blev rekrutteret og evalueret for sikkerhed. Gennemsnitsalderen var 10 år (interval 1 til 26). Der observeredes ikke nogen nye sikkerhedsproblemer, når Bortezomib Accord blev føjet til standard-kemoterapieregimet for pædiatrisk præ-B-celle ALL. Følgende

bivirkninger (grad ≥ 3) blev observeret med en hyppigere forekomst i behandlingsregimet med Bortezomib Accord sammenlignet med et historisk kontrolstudie, i hvilket baggrundsregimet blev givet alene: I blok 1 perifer sensorisk neuropati (3 % kontra 0 %), ileus (2,1 % kontra 0 %), hypoksi (8 % kontra 2 %). Der var ingen tilgængelige oplysninger om mulige sequelae eller hyppighed for resolution af perifer neuropati i dette studie. Der sås også hyppigere forekomst af infektioner med grad ≥ 3 neutropeni (24 % kontra 19 % i blok 1 og 22 % kontra 11 % i blok 2), forhøjet ALAT (17 % kontra 8 % i blok 2), hypokaliæmi (18 % kontra 6 % i blok 1 og 21 % kontra 12 % i blok 2) samt hyponatriæmi (12 % kontra 5 % i blok 1 og 4 % kontra 0 % i blok 2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter intravenøs bolusadministration af en dosis på 1,0 mg/m² og 1,3 mg/m² til 11 patienter med myelomatose og kreatininclearance-værdier på mere end 50 ml/min., var de gennemsnitlige maksimale plasmakoncentrationer af bortezomib efter første dosis henholdsvis 57 og 112 ng/ml. Ved efterfølgende doser lå de gennemsnitlige maksimale observerede plasmakoncentrationer på 67-106 ng/ml for en dosis på 1,0 mg/m² og på 89-120 ng/ml for en dosis på 1,3 mg/m².

Efter en intravenøs bolus- eller subkutan injektion af en dosis på 1,3 mg/m² hos patienter med myelomatose (n = 14 i den intravenøse gruppe, n = 17 i den subkutane gruppe) sås samme totale systemiske eksponering efter gentagne doser (AUC_{last}) for subkutan og intravenøs administration. C_{max} var lavere efter subkutan administration (20,4 ng/ml) end efter intravenøs administration (223 ng/ml). Den geometriske gennemsnitsratio AUC_{last} var 0,99, og 90 % konfidensintervaller var 80,18 % - 122,80 %.

Fordeling

Den gennemsnitlige distributionsvolumen (V_d) for bortezomib var 1.659-3.294 l efter administration af enkeltdoser eller gentagne intravenøse doser på 1,0 mg/m² eller 1,3 mg/m² til patienter med myelomatose. Dette tyder på, at bortezomib i stor udstrækning distribueres til perifert væv. I bortezomibs koncentrationsinterval på 0,01-1,0 µg/ml var *in vitro* proteinbindingen gennemsnitligt 82,9 % i humant plasma. Fraktionen af bortezomib bundet til plasmaproteiner var ikke koncentrationsafhængig.

Biotransformation

In vitro-studier med humane levermikrosomer og cDNA-udtrykte cytokrom P450-isozymer indikerer, at bortezomib hovedsageligt metaboliseres ved oxidering via cytokrom P450-enzymet, 3A4, 2C19 og 1A2. Den primære metabolisme er deborering, hvorved der dannes to deborede metabolitter, som efterfølgende undergår hydroxylering til flere metabolitter. Deborerede bortezomibmetabolitter er inaktive som 26S-proteasomhæmmere.

Elimination

Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid (t_{1/2}) for bortezomib efter gentagne doser var mellem 40-193 timer. Bortezomib elimineres hurtigere efter første dosis end efter de efterfølgende doser. Den gennemsnitlige totale clearance var 102 og 112 l/t. efter første dosis på henholdsvis 1,0 mg/m² og 1,3 mg/m². For efterfølgende doser lå den gennemsnitlige totale clearance på 15-32 l/t. og 18-32 l/t. for doser på henholdsvis 1,0 mg/m² og 1,3 mg/m².

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Effekten af nedsat leverfunktion på bortezomibs farmakokinetik i doseringsintervallet 0,5-1,3 mg/m² blev vurderet i et fase I-studie i den første behandlingscyklus hos 61 patienter med primært solide tumorer og nedsat leverfunktion i varierende grad.

Ved sammenligning med patienter med normal leverfunktion ændrede en let nedsættelse af leverfunktionen ikke bortezomibs AUC justeret i forhold til standarddosis. De gennemsnitlige AUC-værdier justeret i forhold til standarddosis øgedes dog med ca. 60 % hos patienter med moderat eller alvorligt nedsat leverfunktion. Det anbefales at give en lavere startdosis til patienter med moderat eller alvorligt nedsat leverfunktion, og disse patienter bør monitoreres nøje (se tabel 6, pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Et farmakokinetisk studie er foretaget hos patienter med varierende grad af nedsat nyrefunktion, som blev klassificeret i følgende grupper i henhold til deres kreatininclearance (CrCl):

Normal (CrCl ≥ 60 ml/min/1,73 m², n=12), Mild (CrCl=40-59 ml/min/1,73 m², n=10), Moderat (CrCl=20-39 ml/min/1,73 m², n=9) og Alvorlig (CrCl < 20 ml/min/1,73 m², n=3). En gruppe dialysepatienter, som fik bortezomib efter dialyse, blev også inkluderet i studiet (n=8). Patienterne fik administreret intravenøse doser bortezomib på 0,7 til 1,3 mg/m² to gange ugentlig. Eksponering for bortezomib (dosis-normaliseret AUC og C_{max}) var sammenlignelig for alle grupper (se pkt. 4.2).

Alder

Bortezomibs farmakokinetik blev karakteriseret efter intravenøs bolus-administration af 1,3 mg/m² to gange om ugen hos 104 pædiatriske patienter (2-16 år) med akut lymfoblastær leukæmi (ALL) eller akut myeloid leukæmi (AML). Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse øgedes bortezomib-clearance ved stigende BSA (legemsoverfladeareal). Geometrisk middel (% CV) for clearance var 7,79 (25 %) l/t/m², fordelingsvolumen ved *steady state* var 834 (39 %) l/m² og eliminationshalveringstiden var 100 (44 %) timer. Efter korrektion for BSA-virkning havde andre demografiske data som f.eks. alder, legemsvægt og køn ikke klinisk signifikant indvirkning på bortezomib-clearance. BSA-normaliseret bortezomib-clearance hos pædiatriske patienter var den samme som den, der observeres hos voksne.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Bortezomib var positivt for klastogen aktivitet (strukturelle kromosomafvigelser) i *in vitro*-analysen af kromosomafvigelser ved hjælp af ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) i koncentrationer så lave som 3,125 µg/ml, som var den lavest vurderede koncentration. Bortezomib var ikke genotoksisk i *in vitro*-analyser af mutagenicitet (Ames' test) og *in vivo*-analyser af mikronucleus hos mus.

Udviklingstoksicitetsstudier på rotter og kaniner har vist embryo/fosterdødelighed ved maternelt toksiske doser, men ingen direkte embryo/fostertoksicitet ved ikke maternelt toksiske doser. Der er ikke gennemført fertilitetsstudier, men vurdering af reproduktivt væv har fundet sted i generelle toksicitetsstudier. I studier med 6-måneders rotter, sås degenerative virkninger på både testikler og ovarier. Det er derfor sandsynligt, at bortezomib kan have en potentiel virkning på enten mandlig eller kvindelig fertilitet. Peri- og postnatale udviklingsstudier er ikke gennemført.

I generelle toksicitetsstudier med flere cyklusser med rotter og aber omfattede de vigtigste målorganer mave-tarm-kanalen, hvilket resulterede i opkastning og/eller diarré, hæmatopoietisk og lymfatisk væv, hvilket resulterede i perifere blodcytopenier, lymfoidt vævsatrofi og hæmatopoietisk knoglemarvs-hypocellularitet, perifer neuropati (set hos aber, mus og hunde) som involverer sensoriske nerveaxoner og mindre forandringer i nyrerne. Alle disse målorganer har vist partiel til fuld restitution efter ophør af behandlingen.

Baseret på dyrestudier synes gennemtrængningen af bortezomib gennem blod/hjerne-barrieren at være begrænset, om overhovedet nogen og relevansen for mennesker er ukendt.

Farmakologiske studier vedrørende kardiovaskulær sikkerhed med aber og hunde viser, at intravenøse doser på ca. 2-3 gange den anbefalede kliniske dosis på mg/m²-basis er forbundet med pulsstigninger, fald i kontraktilitet, hypotension og dødsfald. Akut intervention med positive inotropiske eller pressormidler påvirkede faldet i hjertekontraktilitet og hypotension hos hunde. Desuden sås i hundeforsøg en lille stigning i det korrigerede QT-interval.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Mannitol (E421)

Nitrogen

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Hætteglas inden anbrud

Bortezomib Accord 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
3 år

Bortezomib Accord 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
3 år

Efter rekonstitution

Intravenøs administration

Kemiske og fysisk stabilitet af den rekonstituerede opløsning ved en koncentration på 1 mg/ml er dokumenteret i 3 dage ved 20 °C til 25 °C ved opbevaring i det originale hætteglas og/eller en sprøjte. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning bruges med det samme efter tilberedning, med mindre metoden til åbning/rekonstitution/fortynding udelukker risikoen for mikrobiel forurening. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens ansvar, med mindre åbning og fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

Subkutan administration

Kemisk og fysisk stabilitet af den rekonstituerede opløsning ved en koncentration på 2,5 mg/ml er dokumenteret i 8 timer ved 20 °C til 25 °C ved opbevaring i det originale hætteglas og/eller en sprøjte. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning bruges med det samme efter tilberedning, med mindre metoden til åbning/rekonstitution/fortynding udelukker risikoen for mikrobiel forurening. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens ansvar, med mindre åbning og fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler for temperatur vedrørende opbevaringen.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Bortezomib Accord 1 mg pulver til injektion, opløsning

6 ml hætteglas i type 1 glas med en grå chlorobutyl-prop og en aluminiumsforsøgling med blåt låg, der indeholder 1 mg bortezomib.

Bortezomib Accord 3,5 mg pulver til injektion, opløsning

10 ml hætteglas i type 1 glas med en grå chlorobutyl-prop og en aluminiumsforsøgling med rødt låg, der indeholder 3,5 mg bortezomib.

Hver pakning indeholder 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Generelle forholdsregler

Bortezomib er et cytotoxisk middel. Der skal derfor udvises forsigtighed ved håndtering og anvendelse af Bortezomib Accord. Det anbefales at bruge handsker og anden beskyttende påklædning for at undgå hudkontakt.

Det er yderst vigtigt, at der anvendes **aseptisk teknik** under håndteringen af Bortezomib Accord, da det ikke indeholder konserveringsmiddel.

Der er forekommet dødelige tilfælde efter utilsigtet intratekal administration af bortezomib. Bortezomib Accord 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, er kun til intravenøs administration, mens Bortezomib Accord 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning er til intravenøs eller subkutan anvendelse. Bortezomib Accord må ikke administreres intratekalt.

Instruktioner for rekonstitution

Bortezomib Accord skal rekonstitueres af en sundhedsperson.

Intravenøs injektion

Bortezomib Accord 1 mg pulver til injektion, opløsning

Hvert 6 ml hætteglas med Bortezomib Accord rekonstitueres forsigtigt med 1 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, ved hjælp af en sprøjte af passende størrelse og uden at fjerne proppen fra hætteglasset. Opløsning af det frysetørrede pulver sker på under 2 minutter.

Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 1 mg bortezomib. Den rekonstituerede opløsning er klar og farveløs med en pH-værdi på 4-7. Den rekonstituerede opløsning skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før anvendelse. Hvis der ses misfarvning eller partikler, skal den rekonstituerede opløsning bortskaffes.

Bortezomib Accord 3,5 mg pulver til injektion, opløsning

Hvert 10 ml hætteglas med Bortezomib Accord rekonstitueres forsigtigt med 3,5 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, ved hjælp af en sprøjte af passende størrelse og uden at fjerne proppen fra hætteglasset. Opløsning af det frysetørrede pulver sker på under 2 minutter.

Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 1 mg bortezomib. Den rekonstituerede opløsning er klar og farveløs med en pH-værdi på 4-7. Den rekonstituerede opløsning skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før anvendelse. Hvis der ses misfarvning eller partikler, skal den rekonstituerede opløsning bortskaffes.

Subkutan injektion

Bortezomib Accord 3,5 mg pulver til injektion, opløsning

Hvert 10 ml hætteglas med Bortezomib Accord rekonstitueres forsigtigt med 1,4 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, ved hjælp af en sprøjte af passende størrelse og uden at fjerne proppen fra hætteglasset. Opløsning af det frysetørrede pulver sker på under 2 minutter.

Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 2,5 mg bortezomib. Den rekonstituerede opløsning er klar og farveløs med en pH-værdi på 4-7. Den rekonstituerede opløsning skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før anvendelse. Hvis der ses misfarvning eller partikler, skal den rekonstituerede opløsning bortskaffes.

Bortskaffelse

Bortezomib Accord er kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6ª planta
08039 Barcelona,
Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/15/1019/002

EU/1/15/1019/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. juli 2015

Dato for seneste fornyelse: 04 Kan 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice
Polen

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Holland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml injektionsvæske, opløsning
bortezomib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 2,5 mg bortezomib (som mannitolboronsyreester).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol (E421) og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1×1 ml hætteglas

4×1 ml hætteglas

1×1,4 ml hætteglas

4×1,4 ml hætteglas

2,5 mg/1 ml

3,5 mg/1,4 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan brug: Intet behov for fortynding.

Kun intravenøs brug efter fortynding.

Kan være dødeligt, hvis det administreres via andre administrationsveje.

Kun til engangsbrug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

CYTOTOKSISK

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6^a planta, 08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

2,5 mg/1 ml

EU/1/15/1019/003-004

3,5 mg/1,4 ml

EU/1/15/1019/005-006

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN

NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml injektion
bortezomib
s.c. (ingen fortynding) eller i.v. (efter fortynding)

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2,5 mg/1 ml
3,5 mg/1,4 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON 1 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bortezomib Accord 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
bortezomib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 1 mg bortezomib (som mannitolboronsyreester).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol (E421)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning
1 mg/hætteglas
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun intravenøs anvendelse.
Kun til engangsbrug.
Kan være dødelig hvis det administreres via andre administrationsveje.
Intravenøs anvendelse: Tilsæt 1 ml 0,9 % natriumchlorid-injektionsvæske, så den endelige koncentration bliver 1 mg/ml.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

CYTOSTATIKUM.

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6^a planta, 08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1019/002

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS 1 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Bortezomib Accord 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
bortezomib
Kun IV.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 mg/hætteglas

6. ANDET

Kun til engangsbrug.

Kan være dødelig hvis det indgives via andre administrationsveje.

Intravenøs anvendelse: Tilsæt 1 ml 0,9 % natriumchlorid-injektionsvæske, så den endelige koncentration bliver 1 mg/ml.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON 3,5 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bortezomib Accord 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
bortezomib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 3,5 mg bortezomib (som mannitolboronsyreester).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol (E421)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning
3,5 mg/hætteglas
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til subkutan eller intravenøs anvendelse.

Kun til engangsbrug.

Kan være dødelig hvis det administreres via andre administrationsveje.

Subkutan anvendelse: Tilsæt 1,4 ml 0,9 % natriumchlorid-injektionsvæske, så den endelige koncentration bliver 2,5 mg/ml.

Intravenøs anvendelse: Tilsæt 3,5 ml 0,9 % natriumchlorid-injektionsvæske, så den endelige koncentration bliver 1 mg/ml.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

CYTOSTATIKUM.

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1019/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS 3,5 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Bortezomib Accord 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
bortezomib
SC eller IV.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

3,5 mg/hætteglas

6. ANDET

Kun til engangsbrug.

Kan være dødelig hvis det indgives via andre administrationsveje.

Subkutan anvendelse: Tilsæt 1,4 ml 0,9 % natriumchlorid-injektionsvæske, så den endelige koncentration bliver 2,5 mg/ml.

Intravenøs anvendelse: Tilsæt 3,5 ml 0,9 % natriumchlorid-injektionsvæske, så den endelige koncentration bliver 1 mg/ml.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml injektionsvæske, opløsning bortezomib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Bortezomib Accord
3. Sådan får du Bortezomib Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Bortezomib Accord indeholder det aktive stof bortezomib, som er en såkaldt proteasomhæmmer. Proteasomer spiller en vigtig rolle i reguleringen af cellers funktion og vækst. Ved at påvirke deres funktion kan bortezomib dræbe kræftceller.

Bortezomib Accord bruges til behandling af myelomatose (kræft i knoglemarven) hos patienter over 18 år:

- alene eller sammen med lægemidlerne pegyleret liposomal doxorubicin eller dexamethason til patienter, hvis sygdom forværres (er progressiv) efter mindst én forudgående behandling, og som ikke har haft gavn af eller mulighed for at få en transplantation af blodstamceller (knoglemarvstransplantation).
- sammen med lægemidlerne melphalan og prednison til behandling af patienter, der ikke tidligere er blevet behandlet for sygdommen, og som ikke er egnede til højdosis-kemoterapi med transplantation af blodstamceller.
- sammen med lægemidlerne dexamethason eller dexamethason sammen med thalidomid til patienter, hvis sygdom ikke tidligere er blevet behandlet, og før de får højdosis-kemoterapi med transplantation af blodstamceller (induktionsbehandling).

Bortezomib Accord benyttes til behandling af mantle-celle-lymfom (en type kræft, som påvirker lymfeknuderne) i kombination med lægemidlerne rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison, hos patienter på 18 år og derover, hvis sygdom ikke tidligere er blevet behandlet, og som ikke er egnede til at gennemgå en transplantation af blodstamceller.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Bortezomib Accord

Du må ikke få Bortezomib Accord:

- hvis du er allergisk over for bortezomib, bor eller et af de øvrige indholdsstoffer i Bortezomib Accord (angivet i punkt 6)
- hvis du lider af visse alvorlige lunge- eller hjerteproblemer

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du får Bortezomib Accord, hvis du lider af noget af det følgende:

- lavt antal røde eller hvide blodlegemer

- blødningsproblemer og/eller lavt antal blodplader i blodet
- diarré, forstoppelse, kvalme eller kaster op
- tidligere er besvimmel, har været svimmel eller ør i hovedet
- problemer med nyrerne
- moderate til alvorlige problemer med leveren
- tidligere har haft problemer med følelsesløshed, følelse af prikken eller smerte i hænder eller fødder (neuropati)
- problemer med hjertet eller blodtrykket
- stakåndethed eller hoste
- krampeanfald
- helvedesild (lokaliseret, herunder omkring øjnene eller spredt over kroppen)
- symptomer på tumorlysesyndrom, som f.eks. muskelkramper, muskelsvaghed, forvirring, synstab eller -forstyrrelser og kortåndethed
- hukommelsestab, nedsat tankevirksomhed, gangbesvær eller synstab. Det kan være tegn på en alvorlig infektion i hjernen, og lægen vil muligvis foreslå nærmere undersøgelser og kontrol.

Det er nødvendigt, at du får taget regelmæssige blodprøver før og under din behandling med Bortezomib Accord for at kontrollere niveauet af dine blodlegemer.

Hvis du har mantle-celle-lymfom og får lægemidlet rituximab sammen med Bortezomib Accord, skal du fortælle det til din læge:

- hvis du tror, du har hepatitis-infektion nu, eller hvis du har haft det engang. I nogle få tilfælde kan patienter, som har haft hepatitis B, få et nyt anfald af hepatitis, som kan være dødeligt. Hvis du tidligere har haft hepatitis B-infektion, vil din læge undersøge dig omhyggeligt for at se, om du har tegn på aktiv hepatitis B.

Læs indlægssedlerne for alle de lægemidler, som du skal tage sammen med Bortezomib Accord, for at få oplysninger om disse lægemidler, før du begynder på behandlingen med Bortezomib Accord. Hvis du får thalidomid, skal du være særlig opmærksom på kravene til graviditetsprøver og prævention (se under "Graviditet og amning" i dette punkt).

Børn og unge

Bortezomib Accord må ikke bruges til børn og unge, da det ikke vides, hvordan lægemidlet vil påvirke dem.

Brug af andre lægemidler sammen med Bortezomib Accord

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Særligt skal du fortælle det til lægen, hvis du bruger lægemidler, som indeholder følgende aktive stoffer:

- ketoconazol, som bruges til behandling af svampeinfektioner
- ritonavir, bruges til behandling af hiv-infektion
- rifampicin, et antibiotikum, som bruges til at behandle bakterie-infektioner
- carbamazepin, phenytoin eller phenobarbital til behandling af epilepsi
- perikon (*Hypericum perforatum*) bruges mod depression eller andre lidelser
- tabletter til behandling af sukkersyge (diabetes)

Graviditet og amning

Du må ikke bruge Bortezomib Accord, hvis du er gravid, medmindre det er absolut nødvendigt.

Både mænd og kvinder, som er i behandling med Bortezomib Accord, skal anvende sikker prævention under og op til 3 måneder efter behandlingen. Hvis du på trods af dette bliver gravid, skal du straks kontakte lægen .

Du må ikke amme, mens du bliver behandlet med Bortezomib Accord. Tal med lægen om, hvornår det er sikkert at genoptage amningen efter din behandling.

Thalidomid kan forårsage medfødte misdannelser og fosterdød. Hvis du får Bortezomib Accord sammen med thalidomid, skal du benytte effektiv prævention som angivet for thalidomid (se indlægssedlen for thalidomid).

Trafik- og arbejdssikkerhed

Bortezomib Accord kan forårsage træthed, svimmelhed, besvimelse og uklart/sløret syn. Du må ikke føre motorkøretøj eller benytte værktøj eller maskiner, hvis du oplever disse bivirkninger. Selv om du ikke mærker nogen af disse virkninger, skal du alligevel være forsigtig.

3. Sådan får du Bortezomib Accord

Din læge vil fastlægge dosis ud fra din højde og vægt (areal af kroppens overflade). Den normale startdosis Bortezomib Accord er 1,3 mg/m² af kroppens overflade to gange om ugen. Din læge kan vælge at ændre dosis og antallet af behandlingscykluser afhængigt af, hvordan du reagerer på behandlingen, forekomsten af visse bivirkninger, og hvilke sygdomme du lider af (f.eks. leverproblemer).

Progressiv myelomatose

Når Bortezomib Accord gives alene, vil du få 4 doser Bortezomib Accord intravenøst (i en blodåre) eller subkutan (under huden) på dag 1, dag 4, dag 8 og dag 11 efterfulgt af en pause på 10 dage uden behandling. Denne periode på 21 dage (3 uger) svarer til én behandlingscyklus. Du kan få op til 8 behandlingscykluser (24 ugers behandling).

Du kan ligeledes få Bortezomib Accord sammen med lægemidlerne pegyleret liposomal doxorubicin eller dexamethason.

Når Bortezomib Accord gives sammen med pegyleret liposomal doxorubicin, får du Bortezomib Accord intravenøst (i en blodåre) eller subkutan (under huden) i en 21-dages behandlingscyklus, og pegyleret liposomal doxorubicin gives i en dosis på 30 mg/m² på dag 4 i den 21-dages behandlingscyklus med Bortezomib Accord som en intravenøs infusion efter Bortezomib Accord-injektionen.

Du kan få op til 8 behandlingscykluser (24 ugers behandling).

Når Bortezomib Accord gives sammen med dexamethason, får du Bortezomib Accord intravenøst (i en blodåre) eller subkutan (under huden) som en 21-dages behandlingscyklus, og dexamethason 20 mg gives gennem munden på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i den 21-dages behandlingscyklus med Bortezomib Accord.

Du kan få op til 8 behandlingscykluser (24 ugers behandling).

Tidligere ubehandlet myelomatose

Hvis du ikke er blevet behandlet for myelomatose tidligere, og **du ikke er** egnet til at få transplantation med blodstamceller, vil du få Bortezomib Accord samtidig med to andre lægemidler: melphalan og prednison.

I så fald varer en behandlingscyklus 42 dage (6 uger). Du vil få 9 behandlingscykluser (54 ugers behandling).

- I cyklus 1 til 4 administres Bortezomib Accord to gange om ugen på dag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 og 32.
- I cyklus 5 til 9 administres Bortezomib Accord en gang om ugen på dag 1, 8, 22 og 29.

Melphalan (9 mg/m²) og prednison (60 mg/m²) gives gennem munden på dag 1, 2, 3 og 4 i den første uge af hver behandlingscyklus.

Hvis du ikke er blevet behandlet for myelomatose tidligere, og **du er** egnet til at få transplantation med blodstamceller, vil du få Bortezomib Accord intravenøst eller subkutan samtidig med lægemidlerne dexamethason, eller dexamethason og thalidomid, som induktionsbehandling.

Når Bortezomib Accord gives sammen med dexamethason, får du Bortezomib Accord intravenøst (i en blodåre) eller subkutan (under huden) som en 21-dages behandlingscyklus, og dexamethason 40 mg gives gennem munden på dag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 og 11 i hver Bortezomib Accord 21-dages behandlingscyklus.

Du vil få 4 cyklusser (12 ugers behandling).

Når Bortezomib Accord gives sammen med thalidomid og dexamethason, er varigheden af en behandlingscyklus 28 dage (4 uger).

Dexamethason gives i en dosis på 40 mg gennem munden på dag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 og 11 i den 28-dages Bortezomib Accord-behandlingscyklus, og thalidomid gives dagligt gennem munden i en dosis på 50 mg frem til dag 14 i den første cyklus, og hvis du tolererer thalidomiddosen, øges den til 100 mg på dag 15-28 og kan derefter øges igen til 200 mg dagligt fra og med den anden cyklus.

Du kan få op til 6 cyklusser (24 ugers behandling).

Tidligere ubehandlet mantle-celle-lymfom

Hvis du ikke tidligere er blevet behandlet for mantle-celle-lymfom, vil du få Bortezomib Accord intravenøst (i en blodåre) eller subkutan (under huden) sammen med lægemidlerne rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison.

Bortezomib Accord gives intravenøst (i en blodåre) eller subkutan (under huden) på dag 1, 4, 8 og 11, fulgt af en 'hvileperiode' uden behandling. Varigheden af en behandlingscyklus er 21 dage (3 uger). Du kan få op til 8 cyklusser (24 ugers behandling).

Følgende lægemidler gives som intravenøse infusioner (i en blodåre) på dag 1 i hver 21-ugers behandlingscyklus med Bortezomib Accord:

Rituximab 375 mg/m², cyclophosphamid 750 mg/m² og doxorubicin 50 mg/m².

Prednison gives oralt 100 mg/m² på dag 1, 2, 3, 4 og 5 i Bortezomib Accord-behandlingscyklussen.

Hvordan Bortezomib Accord gives

Bortezomib Accord vil blive givet af en sundhedsperson, som har erfaring med behandling med cytostatika (kræftlægemidler).

Dette lægemiddel er til subkutan brug (indsprøjtes under huden) og, efter fortynding, også til intravenøs brug (indsprøjtet i en blodåre (vene)). Indsprøjtning i en vene foregår hurtigt og tager 3-5 sekunder. Indsprøjtning under huden gives enten i lårene eller maven.

Hvis du har fået for meget Bortezomib Accord

Da dette lægemiddel gives af din læge eller sygeplejerske, er det ikke sandsynligt at du vil blive givet for meget. Skulle overdosering mod al forventning ske, vil din læge overvåge dig for tegn på bivirkninger.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nogle af bivirkningerne kan være alvorlige.

Hvis du får Bortezomib Accord for myelomatose eller mantle-celle-lymfom, skal du straks kontakte din læge, hvis du oplever nogle af nedenstående bivirkninger:

- muskelkramper, muskelsvaghed
- forvirring, synstab eller -forstyrrelser, blindhed, krampeanfald, hovedpiner
- åndenød, hævede fødder eller ændringer i din hjerterytme, højt blodtryk, træthed, besvimelse
- hoste og vejrtrækningsbesvær eller trykken for brystet.

Behandlingen med Bortezomib Accord kan meget ofte forårsage et fald i antal af røde og hvide blodlegemer samt blodplader i blodet. Du vil derfor få taget regelmæssige blodprøver før og under din

behandling med Bortezomib Accord for at kontrollere niveauet af dine blodlegemer. Du kan opleve et fald i antallet af:

- blodplader, hvilket kan gøre dig mere tilbøjelig til at få blå mærker eller til at bløde uden påviselig skade (f.eks. blødning fra tarmene, maven, munden og gummerne, blødning i hjernen eller blødning fra leveren).
- røde blodlegemer, hvilket kan forårsage blodmangel med symptomer som træthed og bleghed.
- hvide blodlegemer, hvilket kan gøre dig mere tilbøjelig til at få infektioner eller influenzalignende symptomer.

De bivirkninger, du kan opleve, hvis du får Bortezomib Accord til behandling af myelomatose, er angivet nedenfor:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Følsomhed, følelsesløshed, prikken eller en brændende følelse i huden eller smerter i hænder eller fødder pga. nerveskade
- Nedsættelse i antallet af røde blodlegemer eller hvide blodlegemer (se ovenfor)
- Feber
- Kvalme og opkastning, nedsat appetit
- Forstoppelse med eller uden oppustethed (kan være alvorlig)
- Diarré. Hvis du har diarré, er det vigtigt, at du drikker mere vand, end du plejer. Lægen kan give dig et andet lægemiddel til at kontrollere diarréen med
- Træthed, svaghed
- Muskelsmerter, smerter i knogler

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Lavt blodtryk, pludseligt blodtryksfald i stående stilling, som kan medføre besvimelse
- Højt blodtryk
- Nedsat nyrefunktion
- Hovedpine
- Generel utilpashed, smerter, svimmelhed, ør i hovedet, en følelse af afkræftelse eller bevidsthedstab
- Kulderystelser
- Infektioner herunder lungebetændelse, luftvejsinfektioner, bronkitis, svampeinfektioner, hoste med slim, influenzalignende sygdom
- Helvedesild (lokaliseret, herunder omkring øjnene eller spredt over kroppen)
- Brystsmerter eller stakåndethed ved fysisk udfoldelse
- Forskellige typer udslæt
- Hudkløe, buler i huden eller tør hud
- Ansigtsrødmen eller bittesmå sprængte blodkar
- Rødmen af huden
- Væskemangel
- Halsbrand, oppustethed, ræben, luft i tarmene, mavesmerter, blødning fra mave eller tarm
- Leverskader
- Øm mund eller læber, tør mund, sår i munden eller smerter i svælget
- Vægttab, tab af smagssans
- Muskelkramper, muskelspasmer, muskelsvaghed, smerter i arme og ben
- Sløret syn
- Infektion i øjets yderste lag og i indersiden af øjenlåget (conjunctivitis)
- Næseblod
- Besvær eller problemer med at sove, svedeture eller angst, humørsvingninger, nedsat humør, rastløshed eller ophidselse, ændringer i sindstilstand, desorientering
- Hævelser på kroppen, herunder omkring øjnene og andre steder på kroppen

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Hjertesvigt, hjerteanfald, brystsmerter, ubehag i brystet, øget eller nedsat puls
- Nyresvigt
- Betændelse i en vene (blodåre), blodpropper i vener eller lunger
- Problemer med blodets størknen

- Nedsat cirkulation
- Betændelse i hjertesækken eller væske omkring hjertet
- Infektioner, herunder urinvejsinfektioner, influenza, herpes virus-infektioner, øreinfektion og cellulitis
- Blod i afføringen eller blødning fra slimhinder, f.eks. i munden eller skeden
- Blodkarsygdomme, som rammer hjernen
- Lammelse, krampeanfald, fald, bevægelsesforstyrrelser, unormale eller forandringer i eller nedsatte sanser (føle-, høre-, smags- eller lugtesans), opmærksomhedsforstyrrelser, skælven, spjætten
- Leddegigt, herunder betændelsestilstand i leddene i fingre, tæer og kæben
- Sygdomme, der påvirker lungerne og forhindrer kroppen i at få nok ilt. Nogle af disse sygdomme indebærer vejrtrækningsbesvær, kortåndethed, kortåndethed uden fysiske udfoldelser, overfladisk eller besværet vejrtrækning eller stop i vejrtrækningen, hvæsende vejrtrækning
- Hikke, taleforstyrrelser
- Øget eller nedsat urinproduktion (pga. nyreskade), smerter ved vandladning og blod/protein i urinen, væskeophobning
- Forandringer i bevidsthedsniveau, forvirring, nedsat eller tab af hukommelse
- Overfølsomhed
- Tab af hørelse, døvhed eller ringen for ørene, ubehag i ørerne
- Hormonelle uregelmæssigheder, som kan påvirke salt- og vandoptagelsen
- Overaktiv skjoldbruskkirtel
- Manglende evne til at danne tilstrækkeligt insulin eller resistens mod normale insulinniveauer
- Irriterede eller betændte øjne, meget våde øjne, smerter i øjnene, tørre øjne, øjeninfektioner, haglkorn (en knude i øjenlåget), røde og hævede øjenlåg, udflåd fra øjnene, påvirkning af synet, blødning fra øjnene
- Hævede lymfekirtler
- Stivhed i led og muskler, følelse af tungthed, smerter i skridtet
- Hårtab og unormal hårstruktur
- Allergiske reaktioner
- Rødmen eller smerte på injektionsstedet
- Smerter i munden
- Infektioner eller betændelse i munden, sår i mund, spiserør, mave og tarm, somme tider forbundet med smerter eller blødning, nedsat tarmbevægelse (herunder blokering), ubehag i maveregionen eller spiserøret, synkebesvær, opkastning af blod
- Hudinfektioner
- Bakterie- og virusinfektioner
- Tandinfektion
- Betændelse i bugspytkirtlen, tilstoppelse af galdegangen
- Smerter i kønsorganerne, problemer med rejsning af penis
- Vægtøgning
- Tørst
- Leverbetændelse
- Forstyrrelser forbundet med injektionsstedet eller -udstyret
- Hudreaktioner og hudsygdomme (som kan være alvorlige og livstruende), hudsår
- Blodudtrædninger, fald og skader
- Betændelse eller blødning i blodkarrene, der kan vise sig som små rødlige eller lilla prikker (sædvanligvis på benene) eller store blå mærker under huden eller vævet.
- Godartede cyster
- En alvorlig, reversibel tilstand i hjernen, der omfatter krampeanfald, højt blodtryk, hovedpine, træthed, konfusion, blindhed eller andre synsproblemer.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- Hjerteproblemer inklusive hjerteanfald, angina pectoris
- Alvorlig nervebetændelse, som kan medføre lammelser og vejrtrækningsbesvær (Guillain-Barrés syndrom)
- Rødmen
- Misfarvning af blodkarrene

- Betændelse i rygmarvsnerven
- Øreproblemer, blødning fra øre
- Nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen
- Budd–Chiari syndrom (de kliniske symptomer forårsaget af blokering af leverens vener)
- Forandringer i eller unormalt afføringsmønster
- Blødning i hjernen
- Gulfarvning af øjne og hud (gulsot)
- Alvorlig allergisk reaktion (anafylaktisk chok). Tegnene på en sådan reaktion kan være vejrtrækningsbesvær, smerter i/trykken for brystet og/eller svimmelhed/besvimelse, voldsom kløe i huden eller hævede områder på huden, hævelser i ansigt, læber, tunge og/eller svælg, der kan give synkebesvær, kollaps
- Sygdom i brysterne
- Vaginale rifter
- Hævelse af kønsorganerne
- Kan ikke tåle at drikke alkohol
- Hensygnen eller tab af kropsmasse
- Øget appetit
- Fistler
- Ledeffusion
- Cyster i ledkapslerne (synoviale cyster)
- Brud på knogle eller brusk
- Henfald af muskelfibre med følgetilstande
- Hævelse af leveren, blødning fra leveren
- Nyrekræft
- Psoriasislignende hudsygdom
- Hudkræft
- Bleg hud
- Øget antal blodplader eller plasmaceller (en type hvide celler) i blodet
- Blodprop i små blodkar (trombotisk mikroangiopati)
- Unormal reaktion på blodtransfusioner
- Delvist eller totalt synstab
- Nedsat sexlyst
- Savlen
- Udstående øjne
- Følsomhed over for lys
- Hurtig vejrtrækning
- Smerter i endetarmen
- Galdesten
- Brok
- Skader
- Skrøbelige eller svage negle
- Unormal aflejring af protein i vigtige organer
- Koma
- Sår i tarmene
- Svigt af flere organer
- Død

De bivirkninger, du kan opleve, hvis du får Bortezomib Accord sammen med andre lægemidler til behandling af mantle-celle-lymfom, er angivet nedenfor:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Lungebetændelse
- Appetitløshed
- Øget følsomhed, følelsesløshed, prikken eller en brændende følelse i huden eller smerter i hænder eller fødder pga. nerveskade
- Kvalme og opkastning
- Diarré
- Mundsår

- Forstoppelse
- Muskelsmerter, knoglesmerter
- Hårtab og unormal hårstruktur
- Træthed, svaghed
- Feber

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Helvedesild (lokaliseret, herunder omkring øjnene, eller spredt over kroppen)
- Herpes-virusinfektioner
- Bakterie- og virusinfektioner
- Luftvejsinfektioner, bronkitis, hoste med slim, influenza-lignende sygdom
- Svampeinfektioner
- Overfølsomhed (allergisk reaktion)
- Manglende evne til at danne tilstrækkeligt insulin eller nedsat følsomhed (resistens) for insulin ved normale insulinniveauer
- Væskeansamlinger
- Besvær eller problemer med at sove
- Bevidsthedstab
- Ændret bevidsthedsniveau, forvirring
- Svimmelhed
- Hurtigere puls, højt blodtryk, svedtendens
- Unormalt syn, sløret syn
- Hjertesvigt, hjerteanfald, brystmerter, ubehag i brystet, øget eller nedsat hjerterytme (puls)
- Højt eller lavt blodtryk
- Pludseligt fald i blodtrykket, når du rejser dig op, hvilket kan medføre, at du besvimer
- Stakåndethed ved fysisk udfoldelse
- Hoste
- Hikke
- Ringen for ørene, ubehag i ørerne
- Blødning fra tarm eller mave
- Halsbrand
- Mavesmerter, oppustethed
- Synkebesvær
- Infektion eller inflammation (betændelseslignende tilstand) i mave eller tarme
- Mavesmerter
- Øm mund eller ømme læber, halssmerter
- Ændringer i leverfunktion
- Hudkløe
- Hudrødme
- Udslæt
- Muskelspasmer
- Urinvejsinfektion
- Smerter i arme og ben
- Hævelser på kroppen, inklusive øjnene og andre steder på kroppen
- Kulderystelser
- Rødme og smerter på injektionsstedet
- Generel utilpashed
- Vægttab
- Vægtstigning

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Leverbetændelse
- Alvorlig allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion). Tegnene på en sådan reaktion kan være vejrtrækningsbesvær, smerter i/trykken for brystet og/eller svimmelhed/følelse af at være ved at besvime, voldsom kløe i huden eller hævede områder på huden, hævelser i ansigt, læber, tunge og/eller svælg, hvilket kan give synkebesvær, kollaps
- Bevægelsesforstyrrelser, lammelse, spjætten
- Fornemmelse af at snurre eller dreje rundt

- Høretab, døvhed
- Sygdomme, der påvirker lungerne og forhindrer kroppen i at få nok ilt. Nogle af disse sygdomme omfatter vejrtrækningsbesvær, kortåndethed, kortåndethed uden fysiske udfoldelser, overfladisk eller besværet vejrtrækning eller stop i vejrtrækningen, hvæsende vejrtrækning
- Blodpropper i lungerne
- Gulfarvning af øjne og hud (gulsot)
- Haglkorn (en knude i øjenlåget), røde og hævede øjenlåg

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- Blodprop i små blodkar (trombotisk mikroangiopati)
- Alvorlig nervebetændelse, som kan medføre lammelser og vejrtrækningsbesvær (Guillain-Barrés syndrom)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglasset og æsken efter EXP.

Opbevares i køleskab (2°C til 8°C).

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Fortyndet opløsning

Kemisk og fysisk stabilitet af den fortyndede opløsning ved en koncentration på 1 mg/ml er dokumenteret i 24 timer ved 20°C til 25°C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme efter tilberedning. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens ansvar, med mindre åbning og fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

Bortezomib Accord er kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Bortezomib Accord indeholder:

- Aktivt stof: bortezomib. Hvert hætteglas indeholder 1 ml eller 1,4 ml injektionsvæske, opløsning, der indeholder 2,5 mg bortezomib pr. ml (som mannitolboronsyreester).
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol (E421) og vand til injektionsvæsker.

Intravenøs brug:

Efter fortynding indeholder 1 ml injektionsvæske, opløsning, til intravenøs injektion 1 mg bortezomib.

Subkutan brug:

1 ml injektionsvæske, opløsning, til subkutan injektion indeholder 2,5 mg bortezomib.

Udseende og pakningsstørrelser

Bortezomib Accord injektionsvæske, opløsning, er en klar, farveløs opløsning.

Klart hætteglas med grå gummiprop og en aluminiumsforsøgling med orange hætte, der indeholder 1 ml opløsning.

Klart hætteglas med grå gummiprop og en aluminiumsforsøgling med rød hætte, der indeholder 1,4 ml opløsning.

Pakningsstørrelser:

1 × 1 ml hætteglas

4 × 1 ml hætteglas

1 × 1,4 ml hætteglas

4 × 1,4 ml hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona

s/n, Edifici Est 6^a planta

08039 Barcelona,

Spanien

Fremstiller

Accord Healthcare

Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice

Polen

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526KV Utrecht,

Holland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

Nedenstående oplysninger er til sundhedspersoner:

NB: Bortezomib Accord er et cytotoksisk stof. Derfor skal der udvises forsigtighed ved håndtering og præparation. Anvendelse af handsker og anden beskyttelsespåkledning til at beskytte mod kontakt med huden anbefales.

Gravide sundhedspersoner må ikke håndtere dette lægemiddel.

HÅNDBTERINGEN AF BORTEZOMIB ACCORD SKAL SKE UNDER STRENGE ASEPTISKE FORHOLD, DA BORTEZOMIB ACCORD IKKE INDEHOLDER KONSERVERINGSMIDLER.

Bortezomin 2,5 mg/ml injektionsvæske, opløsning, ER TIL SUBKUTAN ELLER INTRAVENØS BRUG. Må ikke administreres via andre administrationsveje. Intratekal administration har medført dødsfald.

1. PRÆPARATION VED INTRAVENØS INJEKTION

- 1.1 **Præparation af 2,5 mg/1 ml hætteglas: tilsæt 1,6 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-injektionsvæske til hætteglasset, der indeholder bortezomib.**
Præparation af 3,5 mg/1,4 ml hætteglas: tilsæt 2,2 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-injektionsvæske til hætteglasset, der indeholder bortezomib.

Hvert hætteglas indeholder en yderligere overfyldning på 0,1 ml. Som følge heraf indeholder hvert hætteglas med 1 ml og 1,4 ml hhv. 2,75 mg og 3,75 mg bortezomib.

Den færdige koncentration i opløsningen vil være 1 mg/ml. Opløsningen vil være klar og farveløs.

- 1.2 Efterse opløsningen for partikler og misfarvning før administration. Hvis der ses nogle partikler eller misfarvning, skal opløsningen kasseres. Kontrollér at den korrekte dosis anvendes til intravenøs administration (1 mg/ml).
- 1.3 Den fortyndede opløsning er uden konserveringsmidler og skal anvendes umiddelbart efter præparation. Kemisk og fysisk stabilitet af det fortyndede præparat er dokumenteret i 24 timer ved 20°C til 25°C. Den samlede opbevaringstid at det fortyndede præparat bør ikke overstige 24 timer før administration. Hvis den fortyndede opløsning ikke anvendes omgående, er opbevaringstider og -betingelser før anvendelsen på brugerens ansvar. Det er ikke nødvendigt at beskytte det fortyndede lægemiddel mod lys.

2. ADMINISTRATION VED INTRAVENØS INJEKTION

- 2.1 Når det er fortyndet, udtrækkes den relevante mængde af den fortyndede opløsning i henhold til beregnet dosis ud fra patientens legemsoverflade.
- 2.2 Bekræft dosis og koncentration i sprøjten før brug (kontrollér, at sprøjten er mærket som intravenøs administration).
- 2.3 Injicér opløsningen som en 3-5 sek. intravenøs bolusinjektion gennem et perifert eller centralt intravenøst kateter ind i en vene.
- 2.4 Skyl det perifere eller intravenøse kateter igennem med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-injektionsvæske.

3. PRÆPARATION VED SUBKUTAN INJEKTION

- 3.1 Bortezomib injektionsvæske, opløsning, er klar til brug, hvis det administreres subkutan. Opløsningens koncentration er 2,5 mg/ml. Opløsningen er klar og farveløs.
- 3.2 Efterse opløsningen for partikler og misfarvning før administration. Hvis der ses nogle partikler eller misfarvning, skal opløsningen kasseres. Kontrollér, at den korrekte dosis anvendes til subkutan administration (2,5 mg/ml).
- 3.3 Præparatet er uden konserveringsmiddel og skal anvendes umiddelbart efter udtrækning af den passende mængde opløsning.
- 3.4 Under forberedelsen til administration og under selve administrationen er det ikke nødvendigt at beskytte lægemidlet mod lys.

4. ADMINISTRATION VED SUBKUTAN INJEKTION

- 4.1 Den relevante mængde udtrækkes af opløsningen i henhold til beregnet dosis ud fra patientens legemsoverflade.
- 4.2 Bekræft dosis og koncentration i sprøjten før brug (kontrollér, at sprøjten er mærket som subkutan administration).
- 4.3 Injicér opløsningen subkutan i en vinkel på 45°-90°.
- 4.4 Opløsningen administreres subkutan i låret (højre eller venstre) eller abdomen (højre eller venstre side).
- 4.5 Der skal vælges et nyt injektionssted hver gang.
- 4.6 I tilfælde af lokale reaktioner på injektionsstedet efter subkutan injektion af bortezomib-injektion anbefales det enten at administrere en mindre koncentreret bortezomib-opløsning (1 mg/ml i stedet for 2,5 mg/ml) subkutan eller skifte til intravenøs administration.

5. BORTSKAFFELSE

Et hætteglas er kun til engangsbrug og resterende opløsning skal kasseres.
Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Indlægsseddel: Information til patienten

Bortezomib Accord 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning Bortezomib Accord 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning bortezomib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Bortezomib Accord
3. Sådan får du Bortezomib Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Bortezomib Accord indeholder det aktive stof bortezomib, som er en såkaldt proteasomhæmmer. Proteasomer spiller en vigtig rolle i reguleringen af cellers funktion og vækst. Ved at påvirke deres funktion kan bortezomib dræbe kræftceller.

Bortezomib Accord bruges til behandling af myelomatose (kræft i knoglemarven) hos patienter over 18 år:

- alene eller sammen med lægemidlerne pegyleret liposomal doxorubicin eller dexamethason til patienter, hvis sygdom forværres (er progressiv) efter mindst én forudgående behandling, og som ikke har haft gavn af eller mulighed for at få en transplantation af blodstamceller (knoglemarvstransplantation).
- sammen med lægemidlerne melphalan og prednison til behandling af patienter, der ikke tidligere er blevet behandlet for sygdommen, og som ikke er egnede til højdosis-kemoterapi med transplantation af blodstamceller.
- sammen med lægemidlerne dexamethason eller dexamethason sammen med thalidomid til patienter, hvis sygdom ikke tidligere er blevet behandlet, og før de får højdosis-kemoterapi med transplantation af blodstamceller (induktionsbehandling).

Bortezomib Accord benyttes til behandling af mantle-celle-lymfom (en type kræft, som påvirker lymfeknuderne) i kombination med lægemidlerne rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison, hos patienter på 18 år og derover, hvis sygdom ikke tidligere er blevet behandlet, og som ikke er egnede til at gennemgå en transplantation af blodstamceller.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Bortezomib Accord

Du må ikke få Bortezomib Accord:

- hvis du er allergisk over for bortezomib, bor eller et af de øvrige indholdsstoffer i Bortezomib Accord (angivet i punkt 6)
- hvis du lider af visse alvorlige lunge- eller hjerteproblemer

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du får Bortezomib Accord, hvis du lider af noget af det følgende:

- lavt antal røde eller hvide blodlegemer
- blødningsproblemer og/eller lavt antal blodplader i blodet
- diaré, forstoppelse, kvalme eller kaster op
- tidligere er besvimmel, har været svimmel eller ør i hovedet
- problemer med nyrerne
- moderate til alvorlige problemer med leveren
- tidligere har haft problemer med følelsesløshed, følelse af prikken eller smerte i hænder eller fødder (neuropati)
- problemer med hjertet eller blodtrykket
- stakåndethed eller hoste
- krampeanfald
- helvedesild (lokaliseret, herunder omkring øjnene eller spredt over kroppen)
- symptomer på tumorlysesyndrom, som f.eks. muskelkramper, muskelsvaghed, forvirring, synstab eller -forstyrrelser og kortåndethed
- hukommelsestab, nedsat tankevirksomhed, gangbesvær eller synstab. Det kan være tegn på en alvorlig infektion i hjernen, og lægen vil muligvis foreslå nærmere undersøgelser og kontrol.

Det er nødvendigt, at du får taget regelmæssige blodprøver før og under din behandling med Bortezomib Accord for at kontrollere niveauet af dine blodlegemer.

Hvis du har mantle-celle-lymfom og får lægemidlet rituximab sammen med Bortezomib Accord, skal du fortælle det til din læge:

- hvis du tror, du har hepatitis-infektion nu, eller hvis du har haft det engang. I nogle få tilfælde kan patienter, som har haft hepatitis B, få et nyt anfald af hepatitis, som kan være dødeligt. Hvis du tidligere har haft hepatitis B-infektion, vil din læge undersøge dig omhyggeligt for at se, om du har tegn på aktiv hepatitis B.

Læs indlægssedlerne for alle de lægemidler, som du skal tage sammen med Bortezomib Accord, for at få oplysninger om disse lægemidler, før du begynder på behandlingen med Bortezomib Accord. Hvis du får thalidomid, skal du være særlig opmærksom på kravene til graviditetsprøver og prævention (se under "Graviditet og amning" i dette punkt).

Børn og unge

Bortezomib Accord må ikke bruges til børn og unge, da det ikke vides, hvordan lægemidlet vil påvirke dem.

Brug af andre lægemidler sammen med Bortezomib Accord

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Særligt skal du fortælle det til lægen, hvis du bruger lægemidler, som indeholder følgende aktive stoffer:

- ketoconazol, som bruges til behandling af svampeinfektioner
- ritonavir, bruges til behandling af hiv-infektion
- rifampicin, et antibiotikum, som bruges til at behandle bakterie-infektioner
- carbamazepin, phenytoin eller phenobarbital til behandling af epilepsi
- perikon (*Hypericum perforatum*), naturlægemidler som bruges mod depression eller andre lidelser
- tabletter til behandling af sukkersyge (diabetes)

Graviditet og amning

Du må ikke bruge Bortezomib Accord, hvis du er gravid, medmindre det er absolut nødvendigt.

Både mænd og kvinder, som er i behandling med Bortezomib Accord, skal anvende sikker prævention under og op til 3 måneder efter behandlingen. Hvis du på trods af dette bliver gravid, skal du straks kontakte lægen.

Du må ikke amme, mens du bliver behandlet med Bortezomib Accord. Tal med lægen om, hvornår det er sikkert at genoptage amningen efter din behandling.

Thalidomid kan forårsage medfødte misdannelser og fosterdød. Hvis du får Bortezomib Accord sammen med thalidomid, skal du benytte effektiv prævention som angivet for thalidomid (se indlægssedlen for thalidomid).

Trafik- og arbejdssikkerhed

Bortezomib Accord kan forårsage træthed, svimmelhed, besvimelse og uklart/sløret syn. Du må ikke køre bil, motorcykel eller cykle eller arbejde med værktøj eller maskiner, hvis du oplever disse bivirkninger. Selv om du ikke mærker nogen af disse virkninger, skal du alligevel være forsigtig.

3. Sådan får du Bortezomib Accord

Din læge vil fastlægge dosis ud fra din højde og vægt (areal af kroppens overflade). Den normale startdosis Bortezomib Accord er 1,3 mg/m² af kroppens overflade to gange om ugen. Din læge kan vælge at ændre dosis og antallet af behandlingscykluser afhængigt af, hvordan du reagerer på behandlingen, forekomsten af visse bivirkninger, og hvilke sygdomme du lider af (f.eks. leverproblemer).

Progressiv myelomatose

Når Bortezomib Accord gives alene, vil du få 4 doser Bortezomib Accord intravenøst (i en blodåre) eller subkutan (under huden) på dag 1, dag 4, dag 8 og dag 11 efterfulgt af en pause på 10 dage uden behandling. Denne periode på 21 dage (3 uger) svarer til én behandlingscyklus. Du kan få op til 8 behandlingscykluser (24 ugers behandling).

Du kan ligeledes få Bortezomib Accord sammen med lægemidlerne pegyleret liposomal doxorubicin eller dexamethason.

Når Bortezomib Accord gives sammen med pegyleret liposomal doxorubicin, får du Bortezomib Accord intravenøst (i en blodåre) eller subkutan (under huden) i en 21-dages behandlingscyklus, og pegyleret liposomal doxorubicin gives i en dosis på 30 mg/m² på dag 4 i den 21-dages behandlingscyklus med Bortezomib Accord som en intravenøs infusion efter Bortezomib Accord-injektionen.

Du kan få op til 8 behandlingscykluser (24 ugers behandling).

Når Bortezomib Accord gives sammen med dexamethason, får du Bortezomib Accord intravenøst (i en blodåre) eller subkutan (under huden) som en 21-dages behandlingscyklus, og dexamethason 20 mg gives gennem munden på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i den 21-dages behandlingscyklus med Bortezomib Accord.

Du kan få op til 8 behandlingscykluser (24 ugers behandling).

Tidligere ubehandlet myelomatose

Hvis du ikke er blevet behandlet for myelomatose tidligere, og **du ikke er** egnet til at få transplantation med blodstamceller, vil du få Bortezomib Accord samtidig med to andre lægemidler; melphalan og prednison.

I så fald varer en behandlingscyklus 42 dage (6 uger). Du vil få 9 behandlingscykluser (54 ugers behandling).

- I cyklus 1 til 4 administreres Bortezomib Accord to gange om ugen på dag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 og 32.

- I cyklus 5 til 9 administreres Bortezomib Accord en gang om ugen på dag 1, 8, 22 og 29.

Melphalan (9 mg/m²) og prednison (60 mg/m²) gives gennem munden på dag 1, 2, 3 og 4 i den første uge af hver behandlingscyklus.

Hvis du ikke er blevet behandlet for myelomatose tidligere, og **du er** egnet til at få transplantation med blodstamceller, vil du få Bortezomib Accord intravenøst (i en blodåre) eller subkutan (under huden) samtidig med lægemidlerne dexamethason, eller dexamethason og thalidomid, som induktionsbehandling.

Når Bortezomib Accord gives sammen med dexamethason, får du Bortezomib Accord intravenøst (i en blodåre) eller subkutan (under huden) som en 21-dages behandlingscyklus, og dexamethason 40 mg gives gennem munden på dag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 og 11 i hver Bortezomib Accord 21-dages behandlingscyklus.

Du vil få 4 cyklusser (12 ugers behandling).

Når Bortezomib Accord gives sammen med thalidomid og dexamethason, er varigheden af en behandlingscyklus 28 dage (4 uger).

Dexamethason gives i en dosis på 40 mg gennem munden på dag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 og 11 i den 28-dages Bortezomib Accord-behandlingscyklus, og thalidomid gives dagligt gennem munden i en dosis på 50 mg frem til dag 14 i den første cyklus, og hvis du tolererer thalidomiddosen, øges den til 100 mg på dag 15-28 og kan derefter øges igen til 200 mg dagligt fra og med den anden cyklus. Du kan få op til 6 cyklusser (24 ugers behandling).

Tidligere ubehandlet mantle-celle-lymfom

Hvis du ikke tidligere er blevet behandlet for mantle-celle-lymfom, vil du få Bortezomib Accord intravenøst (i en blodåre) eller subkutan (under huden) sammen med lægemidlerne rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison.

Bortezomib Accord gives intravenøst (i en blodåre) eller subkutan (under huden) på dag 1, 4, 8 og 11, fulgt af en 'hvileperiode' uden behandling. Varigheden af en behandlingscyklus er 21 dage (3 uger).

Du kan få op til 8 cyklusser (24 ugers behandling).

Følgende lægemidler gives som intravenøse infusioner på dag 1 i hver 21-ugers behandlingscyklus med Bortezomib Accord:

Rituximab 375 mg/m², cyclophosphamid 750 mg/m² og doxorubicin 50 mg/m².

Prednison gives oralt 100 mg/m² på dag 1, 2, 3, 4 og 5 i Bortezomib Accord-behandlingscyklussen.

Hvordan Bortezomib Accord gives

Dette lægemiddel er til intravenøs (i en blodåre) eller subkutan (under huden) anvendelse. Bortezomib Accord vil blive givet af en sundhedsperson, som har erfaring med behandling med cytostatika (kræftlægemidler).

Bortezomib Accord pulver skal opløses, før det gives. Dette vil blive gjort af en sundhedsperson. Opløsningen bliver derefter indsprøjet i en vene eller under huden over 3-5 sekunder. Injektionen under huden gives enten i lårene eller maven.

Hvis du har fået for meget Bortezomib Accord

Da dette lægemiddel gives af din læge eller sygeplejerske, er det ikke sandsynligt at du vil blive givet for meget. Skulle overdosering mod al forventning ske, vil din læge overvåge dig for tegn på bivirkninger.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nogle af bivirkningerne kan være alvorlige.

Hvis du får Bortezomib Accord for myelomatose eller mantle-celle-lymfom, skal du straks kontakte din læge, hvis du oplever nogle af nedenstående bivirkninger:

- muskelkramper, muskelsvaghed
- forvirring, synstab eller -forstyrrelser, blindhed, krampeanfald, hovedpiner
- åndenød, hævede fødder eller ændringer i din hjerterytme, højt blodtryk, træthed, besvimelse
- hoste og vejrtrækningsbesvær eller trykken for brystet.

Behandlingen med Bortezomib Accord kan meget ofte forårsage et fald i antal af røde og hvide blodlegemer samt blodplader i blodet. Du vil derfor få taget regelmæssige blodprøver før og under din behandling med Bortezomib Accord for at kontrollere niveauet af dine blodlegemer. Du kan opleve et fald i antallet af:

- blodplader, hvilket kan gøre dig mere tilbøjelig til at få blå mærker eller til at bløde uden påviselig skade (f.eks. blødning fra tarmene, maven, munden og gummerne, blødning i hjernen eller blødning fra leveren).
- røde blodlegemer, hvilket kan forårsage blodmangel med symptomer som træthed og bleghed.
- hvide blodlegemer, hvilket kan gøre dig mere tilbøjelig til at få infektioner eller influenzalignende symptomer.

De bivirkninger, du kan opleve, hvis du får Bortezomib Accord til behandling af myelomatose, er angivet nedenfor:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Følsomhed, følelsesløshed, prikken eller en brændende følelse i huden eller smerter i hænder eller fødder pga. nerveskade
- Nedsættelse i antallet af røde blodlegemer eller hvide blodlegemer (se ovenfor)
- Feber
- Kvalme og opkastning, nedsat appetit
- Forstoppelse med eller uden oppustethed (kan være alvorlig)
- Diarré. Hvis du har diarré, er det vigtigt, at du drikker mere vand, end du plejer. Lægen kan give dig et andet lægemiddel til at kontrollere diarréen med
- Træthed, svaghed
- Muskelsmerter, smerter i knogler

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Lavt blodtryk, pludseligt blodtryksfald i stående stilling, som kan medføre besvimelse
- Højt blodtryk
- Nedsat nyrefunktion
- Hovedpine
- Generel utilpashed, smerter, svimmelhed, ør i hovedet, en følelse af afkræftelse eller bevidsthedstab
- Kulderystelser
- Infektioner herunder lungebetændelse, luftvejsinfektioner, bronkitis, svampeinfektioner, hoste med slim, influenzalignende sygdom
- Helvedesild (lokaliseret, herunder omkring øjnene eller spredt over kroppen)
- Brystsmerter eller stakåndethed ved fysisk udfoldelse
- Forskellige typer udslæt
- Hudkløe, buler i huden eller tør hud
- Ansigtsrødmen eller bittesmå sprængte blodkar
- Rødmen af huden
- Væskemangel
- Halsbrand, oppustethed, ræben, luft i tarmene, mavesmerter, blødning fra mave eller tarm
- Leverskader
- Øm mund eller læber, tør mund, sår i munden eller smerter i svælget
- Vægttab, tab af smagssans
- Muskelkramper, muskelspasmer, muskelsvaghed, smerter i arme og ben
- Sløret syn
- Infektion i øjets yderste lag og i indersiden af øjenlåget (conjunctivitis)
- Næseblod
- Besvær eller problemer med at sove, svedeture eller angst, humørsvingninger, nedsat humør, rastløshed eller ophidselse, ændringer i sindstilstand, desorientering
- Hævelser på kroppen, herunder omkring øjnene og andre steder på kroppen

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Hjertesvigt, hjerteanfald, brystsmerter, ubehag i brystet, øget eller nedsat puls
- Nyresvigt
- Betændelse i en vene (blodåre), blodpropper i vener eller lunger
- Problemer med blodets størknen
- Nedsat cirkulation
- Betændelse i hjertesækken eller væske omkring hjertet

- Infektioner, herunder urinvejsinfektioner, influenza, herpes virus-infektioner, øreinfektion og cellulitis
- Blod i afføringen eller blødning fra slimhinder, f.eks. i munden eller skeden
- Blodkarsygdomme, som rammer hjernen
- Lammelse, krampeanfald, fald, bevægelsesforstyrrelser, unormale eller forandringer i eller nedsatte sanser (føle-, høre-, smags- eller lugtesans), opmærksomhedsforstyrrelser, skælven, spjætten
- Leddegigt, herunder betændelsestilstand i leddene i fingre, tær og kæben
- Sygdomme, der påvirker lungerne og forhindrer kroppen i at få nok ilt. Nogle af disse sygdomme indebærer vejrtrækningsbesvær, kortåndethed, kortåndethed uden fysiske udfoldelser, overfladisk eller besværet vejrtrækning eller stop i vejrtrækningen, hvæsende vejrtrækning
- Hikke, taleforstyrrelser
- Øget eller nedsat urinproduktion (pga. nyreskade), smerter ved vandladning og blod/protein i urinen, væskeophobning
- Forandringer i bevidsthedsniveau, forvirring, nedsat eller tab af hukommelse
- Overfølsomhed
- Tab af hørelse, døvhed eller ringen for ørene, ubehag i ørerne
- Hormonelle uregelmæssigheder, som kan påvirke salt- og vandoptagelsen
- Overaktiv skjoldbruskkirtel
- Manglende evne til at danne tilstrækkeligt insulin eller resistens mod normale insulinniveauer
- Irriterede eller betændte øjne, meget våde øjne, smerter i øjnene, tørre øjne, øjeninfektioner, haglkorn (en knude i øjenlåget), røde og hævede øjenlåg, udflåd fra øjnene, påvirkning af synet, blødning fra øjnene
- Hævede lymfekirtler
- Stivhed i led og muskler, følelse af tunghed, smerter i skridtet
- Hårtab og unormal hårstruktur
- Allergiske reaktioner
- Rødmen eller smerte på injektionsstedet
- Smerter i munden
- Infektioner eller betændelse i munden, sår i mund, spiserør, mave og tarm, somme tider forbundet med smerter eller blødning, nedsat tarmbevægelse (herunder blokering), ubehag i maveregionen eller spiserøret, synkebesvær, opkastning af blod
- Hudinfektioner
- Bakterie- og virusinfektioner
- Tandinfektion
- Betændelse i bugspytkirtlen, tilstoppelse af galdegangen
- Smerter i kønsorganerne, problemer med rejsning af penis
- Vægtøgning
- Tørst
- Leverbetændelse
- Forstyrrelser forbundet med injektionsstedet eller -udstyret
- Hudreaktioner og hudsygdomme (som kan være alvorlige og livstruende), hudsår
- Blodudtrædninger, fald og skader
- Betændelse eller blødning i blodkarrene, der kan vise sig som små rødlige eller lilla prikker (sædvanligvis på benene) eller store blå mærker under huden eller vævet.
- Godartede cyster
- En alvorlig, reversibel tilstand i hjernen, der omfatter krampeanfald, højt blodtryk, hovedpine, træthed, konfusion, blindhed eller andre synsproblemer.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- Hjerteproblemer inklusive hjerteanfald, angina pectoris
- Alvorlig nervebetændelse, som kan medføre lammelser og vejrtrækningsbesvær (Guillain-Barrés syndrom)
- Rødmen
- Misfarvning af blodkarrene
- Betændelse i rygmærvsnerven
- Øreproblemer, blødning fra øre

- Nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen
- Budd–Chiari syndrom (de kliniske symptomer forårsaget af blokering af leverens vener)
- Forandringer i eller unormalt afføringsmønster
- Blødning i hjernen
- Gulfarvning af øjne og hud (gulsot)
- Alvorlig allergisk reaktion (anafylaktisk chok). Tegnene på en sådan reaktion kan være vejrtrækningsbesvær, smerter i/trykken for brystet og/eller svimmelhed/besvimelse, voldsom kløe i huden eller hævede områder på huden, hævelser i ansigt, læber, tunge og/eller svælg, der kan give synkebesvær, kollaps
- Sygdom i brysterne
- Vaginale rifter
- Hævelse af kønsorganerne
- Kan ikke tåle at drikke alkohol
- Hensygnen eller tab af kropsmasse
- Øget appetit
- Fistler
- Ledeffusion
- Cyster i ledkapslerne (synoviale cyster)
- Brud på knogle eller brusk
- Henfald af muskelfibre med følgetilstande
- Hævelse af leveren, blødning fra leveren
- Nyrekræft
- Psoriasislignende hudsygdom
- Hudkræft
- Bleg hud
- Øget antal blodplader eller plasmaceller (en type hvide celler) i blodet
- Blodprop i små blodkar (trombotisk mikroangiopati)
- Unormal reaktion på blodtransfusioner
- Delvist eller totalt synstab
- Nedsat sexlyst
- Savlen
- Udstående øjne
- Følsomhed over for lys
- Hurtig vejrtrækning
- Smerter i endetarmen
- Galdesten
- Brok
- Skader
- Skrøbelige eller svage negle
- Unormal aflejring af protein i vigtige organer
- Koma
- Sår i tarmene
- Svigt af flere organer
- Død

De bivirkninger, du kan opleve, hvis du får Bortezomib Accord sammen med andre lægemidler til behandling af mantle-celle-lymfom, er angivet nedenfor:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Lungebetændelse
- Appetitløshed
- Øget følsomhed, følelsesløshed, prikken eller en brændende følelse i huden eller smerter i hænder eller fødder pga. nerveskade
- Kvalme og opkastning
- Diarré
- Mundsår
- Forstoppelse
- Muskelsmerter, knoglesmerter

- Hårtab og unormal hårstruktur
- Træthed, svaghed
- Feber

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Helvedesild (lokaliseret, herunder omkring øjnene, eller spredt over kroppen)
- Herpes-virusinfektioner
- Bakterie- og virusinfektioner
- Luftvejsinfektioner, bronkitis, hoste med slim, influenza-lignende sygdom
- Svampeinfektioner
- Overfølsomhed (allergisk reaktion)
- Manglende evne til at danne tilstrækkeligt insulin eller nedsat følsomhed (resistens) for insulin ved normale insulinniveauer
- Væskeansamlinger
- Besvær eller problemer med at sove
- Bevidsthedstab
- Ændret bevidsthedsniveau, forvirring
- Svimmelhed
- Hurtigere puls, højt blodtryk, svedtendens
- Unormalt syn, sløret syn
- Hjertesvigt, hjerteanfald, brystmerter, ubehag i brystet, øget eller nedsat hjerterytme (puls)
- Højt eller lavt blodtryk
- Pludseligt fald i blodtrykket, når du rejser dig op, hvilket kan medføre, at du besvimer
- Stakåndethed ved fysisk udfoldelse
- Hoste
- Hikke
- Ringen for ørene, ubehag i ørerne
- Blødning fra tarm eller mave
- Halsbrand
- Mavesmerter, oppustethed
- Synkebesvær
- Infektion eller inflammation (betændelseslignende tilstand) i mave eller tarme
- Mavesmerter
- Øm mund eller ømme læber, halssmerter
- Ændringer i leverfunktion
- Hudkløe
- Hudrødme
- Udslæt
- Muskelspasmer
- Urinvejsinfektion
- Smerter i arme og ben
- Hævelser på kroppen, inklusive øjnene og andre steder på kroppen
- Kulderystelser
- Rødme og smerter på injektionsstedet
- Generel utilpashed
- Vægttab
- Vægtstigning

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Leverbetændelse
- Alvorlig allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion). Tegnene på en sådan reaktion kan være vejrtrækningsbesvær, smerter i/trykken for brystet og/eller svimmelhed/følelse af at være ved at besvime, voldsom kløe i huden eller hævede områder på huden, hævelser i ansigt, læber, tunge og/eller svælg, hvilket kan give synkebesvær, kollaps
- Bevægelsesforstyrrelser, lammelse, spjætten
- Fornemmelse af at snurre eller dreje rundt
- Høretab, døvhed

- Sygdomme, der påvirker lungerne og forhindrer kroppen i at få nok ilt. Nogle af disse sygdomme omfatter vejrtrækningsbesvær, kortåndethed, kortåndethed uden fysiske udfoldelser, overfladisk eller besværet vejrtrækning eller stop i vejrtrækningen, hvæsende vejrtrækning
- Blodpropper i lungerne
- Gulfarvning af øjne og hud (gulsot)
- Haglkorn (en knude i øjenlåget), røde og hævede øjenlåg

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- Blodprop i små blodkar (trombotisk mikroangiopati)
- Alvorlig nervebetændelse, som kan medføre lammelser og vejrtrækningsbesvær (Guillain-Barrés syndrom)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det **nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglasset og æsken efter EXP.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler for temperatur vedrørende opbevaringen. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Intravenøs administration:

Den rekonstituerede opløsning er stabil i 3 dage ved 20 °C til 25 °C ved opbevaring i det originale hætteglas og/eller en sprøjte. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning bruges med det samme efter tilberedning, med mindre metoden til åbning/rekonstitution/fortynding udelukker risikoen for mikrobiel forurening. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens ansvar, med mindre åbning og fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

Subkutan administration:

Den rekonstituerede opløsning er stabil i 8 timer ved 20 °C til 25 °C ved opbevaring i det originale hætteglas og/eller en sprøjte. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning bruges med det samme efter tilberedning, med mindre metoden til åbning/rekonstitution/fortynding udelukker risikoen for mikrobiel forurening. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens ansvar, med mindre åbning og fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

Bortezomib Accord er kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Bortezomib Accord indeholder:

- Aktivt stof: bortezomib.

Bortezomib Accord 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 1 mg bortezomib (som mannitolboronsyreester).

Bortezomib Accord 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 3,5 mg bortezomib (som mannitolboronsyreester).

Rekonstitution før intravenøs anvendelse:

Efter rekonstitutionen indeholder 1 ml injektionsvæske, opløsning, til intravenøs injektion 1 mg bortezomib.

Rekonstitution før subkutan anvendelse:

Efter rekonstitutionen indeholder 1 ml injektionsvæske, opløsning, til subkutan injektion 2,5 mg bortezomib.

- Øvrige indholdsstoffer: Mannitol (E421).

Udseende og pakningsstørrelser

Bortezomib Accord pulver til injektionsvæske, opløsning, er en hvid til gullig masse eller et hvidt til gulligt pulver.

Bortezomib Accord 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Hver pakning Bortezomib Accord 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, indeholder et 6 ml hætteglas med en grå chlorobutol-gummiprop og aluminiumsforsegling med en blå hætte, der indeholder 1 mg bortezomib.

Bortezomib Accord 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Hver pakning Bortezomib Accord 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, indeholder et 10 ml hætteglas med en grå chlorobutol-gummiprop og aluminiumsforsegling med en rød hætte.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center

Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est 6^a planta

08039 Barcelona,

Spanien

Fremstiller

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica Pharmaceutical S.A.

Tel: +30 210 7488 821

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til sundhedspersoner:

1. REKONSTITUTION TIL INTRAVENØS INJEKTION

NB: Bortezomib Accord er et cytotoxisk stof. Derfor skal der udvises forsigtighed ved håndteringen og præparationen. Anvendelse af handsker og anden beskyttelsespåklædning til at beskytte mod kontakt med huden anbefales.

HÅNDTERINGEN AF BORTEZOMIB ACCORD SKAL SKE UNDER STRENGE ASEPTISKE FORHOLD, DA BORTEZOMIB ACCORD IKKE INDEHOLDER KONSERVERINGSMIDLER.

- 1.1 **Præparation af 1 mg hætteglas: tilsæt forsigtigt 1 ml** steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-injektionsvæske til hætteglasset, der indeholder Bortezomib Accord-pulver ved hjælp af en sprøjte af passende størrelse og uden at fjerne proppen fra hætteglasset. Opløsning af det frysetørrede pulver sker på mindre end 2 minutter.

Præparation af 3,5 mg hætteglas: tilsæt forsigtigt 3,5 ml steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-injektionsvæske til hætteglasset, der indeholder Bortezomib Accord-pulver ved hjælp af en sprøjte af passende størrelse og uden at fjerne proppen fra hætteglasset. Opløsning af det frysetørrede pulver sker på mindre end 2 minutter.

Den færdige koncentration i opløsningen vil være 1 mg/ml. Opløsningen vil blive klar og farveløs med en pH på 4 til 7. Man behøver ikke at tjekke pH-værdien af opløsningen.

- 1.2 Efterse opløsningen for partikler og misfarvning før administration. Hvis der ses nogle partikler eller misfarvning, skal opløsningen bortskaffes. Kontrollér at den korrekte dosis anvendes til **intravenøs** administration (1 mg/ml).
- 1.3 Den rekonstituerede opløsning er uden konserveringsmidler og skal anvendes umiddelbart efter præparation. Kemisk og fysisk stabilitet efter rekonstitution er dokumenteret i 3 dage ved 20 °C -25 °C ved opbevaring i det originale hætteglas og/eller en sprøjte. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning bruges med det samme efter tilberedning, med mindre metoden til åbning/rekonstitution/fortynding udelukker risikoen for mikrobiel forurening. Hvis den ikke anvendes omgående, er opbevaringstider og -betingelser før anvendelsen brugerens ansvar.

Det er ikke nødvendigt at beskytte det rekonstituerede produkt mod lys.

2. ADMINISTRATION

- Når det er opløst, udtrækkes den relevante mængde af den rekonstituerede opløsning i henhold til beregnet dosis ud fra patientens legemsoverflade.
- Bekræft dosis og koncentration i sprøjten før brug (kontrollér, at sprøjten er mærket som intravenøs administration).
- Injicér opløsningen som en 3-5 sek. intravenøs bolusinjektion gennem et perifert eller centralt intravenøst kateter ind i en vene.
- Skyl det intravenøse kateter igennem med steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-injektionsvæske.

Bortezomib Accord 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, ER KUN BEREGNET TIL INTRAVENØS ANVENDELSE, mens Bortezomib Accord 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning ER BEREGNET TIL SUBKUTAN ELLER INTRAVENØS ANVENDELSE. Må ikke gives via andre administrationsveje. Intratekal anvendelse har medført dødsfald.

3. BORTSKAFFELSE

Et hætteglas er kun til engangsbrug og resterende opløsning skal bortskaffes.
Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Nedenstående oplysninger er til sundhedspersoner:

Kun hætteglasset med 3,5 mg kan administreres subkutan som beskrevet nedenfor:

1. REKONSTITUTION TIL SUBKUTAN INJEKTION

NB: Bortezomib Accord er et cytotoksisk stof. Derfor skal der udvises forsigtighed ved håndteringen og præparationen. Anvendelse af handsker og anden beskyttelsespåklædning til at beskytte mod kontakt med huden anbefales.

HÅNDTERINGEN AF BORTEZOMIB ACCORD SKAL SKE UNDER STRENGE ASEPTISKE FORHOLD, DA BORTEZOMIB ACCORD IKKE INDEHOLDER KONSERVERINGSMIDLER.

- 1.1 **Præparation af 3,5 mg hætteglas: tilsæt forsigtigt 1,4 ml** steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-injektionsvæske til hætteglasset, der indeholder Bortezomib Accord-pulver ved hjælp af en sprøjte af passende størrelse og uden at fjerne proppen fra hætteglasset.. Opløsning af det frysetørrede pulver sker på mindre end 2 minutter.

Den færdige koncentration i opløsningen vil være 2,5 mg/ml. Opløsningen vil blive klar og farveløs med en pH på 4 til 7. Det er ikke nødvendigt at tjekke opløsningens pH-værdi.

- 1.2 Efterse opløsningen for partikler og misfarvning før administration. Hvis der ses nogle partikler eller misfarvning, skal opløsningen bortskaffes. Kontrollér, at den korrekte dosis anvendes til **subkutan** administration (2,5 mg/ml).
- 1.3 Det rekonstituerede produkt er uden konserveringsmidler og skal anvendes umiddelbart efter præparation. Kemisk og fysisk stabilitet efter rekonstitution er dokumenteret i 8 timer ved 20-25 °C ved opbevaring i det originale hætteglas og/eller en sprøjte. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning bruges med det samme efter tilberedning, med mindre metoden til åbning/rekonstitution/fortynding udelukker risikoen for mikrobiel forurening. Hvis den ikke anvendes omgående, er opbevaringstider og -betingelser før anvendelsen brugerens ansvar.

Det er ikke nødvendigt at beskytte det rekonstituerede produkt mod lys.

2. ADMINISTRATION

- Når det er opløst, udtrækkes den relevante mængde af den rekonstituerede opløsning i henhold til beregnet dosis ud fra patientens legemsoverflade.
- Bekræft dosis og koncentration i sprøjten før brug (kontrollér, at sprøjten er mærket som subkutan administration).
- Injicér opløsningen subkutan i en vinkel på 45-90°.
- Den rekonstituerede opløsning administreres subkutan i låret (højre eller venstre) eller abdomen (højre eller venstre side).
- Der skal vælges et nyt injektionssted hver gang.
- I tilfælde af lokale reaktioner på injektionsstedet efter en subkutan injektion af Bortezomib Accord anbefales det enten at administrere en mindre koncentreret Bortezomib Accord-opløsning (1 mg/ml i stedet for 2,5 mg/ml) subkutan eller skifte til intravenøs administration.

Bortezomib Accord 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning ER BEREGNET TIL SUBKUTAN ELLER INTRAVENØS ANVENDELSE. Må ikke gives via andre administrationsveje. Intratekal anvendelse har medført dødsfald.

3. BORTSKAFFELSE

Et hætteglas er kun til engangsbrug og resterende opløsning skal bortskaffes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.