BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bortezomib Hospira 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Bortezomib Hospira 2,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Bortezomib Hospira 3 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Bortezomib Hospira 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Bortezomib Hospira 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas med pulver indeholder 1 mg bortezomib (som mannitolborsyreester).

Bortezomib Hospira 2,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas med pulver indeholder 2,5 mg bortezomib (som mannitolborsyreester).

Bortezomib Hospira 3 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas med pulver indeholder 3 mg bortezomib (som mannitolborsyreester).

Bortezomib Hospira 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas med pulver indeholder 3,5 mg bortezomib (som mannitolborsyreester).

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

Efter rekonstitution indeholder 1 ml injektionsvæske til intravenøs injektion 1 mg bortezomib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvid til offwhite masse eller pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

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

Monoterapi

Bortezomib Hospira administreres via intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m^2 legemsoverfladeareal 2 gange om ugen i 2 uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 21-dages behandlingscyklus. Denne 3-ugers periode kaldes en behandlingscyklus. Det anbefales, at patienterne får 2 cyklusser med Bortezomib Hospira efter bekræftelse af komplet respons. Det anbefales ligeledes, at responderende patienter, som ikke opnår komplet remission, gennemgår i alt 8 behandlingscyklusser med Bortezomib Hospira. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser Bortezomib Hospira.

Dosisjusteringer under behandling og reinitiering af behandlingen som monoterapi

Behandling med Bortezomib Hospira skal afbrydes ved forekomst af enhver ikke-hæmatologisk toksicitet grad 3 eller enhver hæmatologisk toksicitet grad 4, bortset fra neuropati som beskrevet nedenfor (se også pkt. 4.4). Når toksicitetssymptomerne er forsvundet, kan behandling med Bortezomib Hospira reinitieres i en dosis, der er reduceret med 25% (1,3 mg/m^2 reduceret til 1,0 mg/m^2; 1,0 mg/m^2 reduceret til 0,7 mg/m^2). Hvis toksiciteten ikke forsvinder, eller hvis den opstår igen ved den laveste dosis, skal seponering af Bortezomib Hospira overvejes, medmindre fordelene ved behandlingen tydeligt opvejer risiciene.

Neuropatiske smerter og/eller perifer neuropati

Patienter, som har bortezomib-relaterede neuropatiske smerter og/eller perifer neuropati, skal behandles som vist i tabel 1 (se pkt. 4.4). Patienter med eksisterende svær neuropati må kun behandles med Bortezomib Hospira efter en nøje vurdering af risici og fordele.

Tabel 1: Anbefalede doseringsændringer ved bortezomib-relateret neuropati*

Neuropatiens sværhedsgrad	**Doseringsændring**
Grad 1 (asymptomatisk; tab af dybe senereflekser eller paræstesi) uden smerter eller funktionstab	Ingen
Grad 1 med smerter eller grad 2 (moderate symptomer; begrænsning i daglige gøremål, der kræver hjælpemidler [instrumental ADL**])	Nedsæt Bortezomib Hospira til 1,0 mg/m^2 eller Skift behandlingsplan for Bortezomib Hospira til 1,3 mg/m^2 én gang om ugen
Grad 2 med smerter eller grad 3 (svære symptomer; begrænsning i ADL med personlig pleje***)	Afbryd behandlingen med Bortezomib Hospira, indtil toksicitetssymptomerne er forsvundet. Reinitiér Bortezomib Hospira og reducér dosis til 0,7 mg/m^2 én gang om ugen, når toksiciteten er forsvundet.

Grad 4 (livstruende følger; akut indgriben nødvendig) og/eller svær autonom neuropati	Seponér Bortezomib Hospira

* Baseret på doseringsændringer i fase II- og III-forsøg af myelomatose og erfaring efter markedsføring. Tildeling af grad baseret på NCI Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.

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

*** *ADL med personlig pleje*: dækker badning, på- og afklædning, spisning, toiletbesøg, indtagelse af medicin og oppegående.

Kombinationsbehandling med pegyleret liposomal doxorubicin

Bortezomib Hospira administreres via intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m^2 legemsoverfladeareal 2 gange om ugen i 2 uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 21-dages behandlingscyklus. Denne 3-ugers periode kaldes en behandlingscyklus. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser Bortezomib Hospira.

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

Der kan gives op til 8 cyklusser af denne kombinationsbehandling, så længe patienterne ikke progredierer og tolererer behandlingen. Patienter, der opnår komplet respons, kan fortsætte behandlingen i mindst 2 cyklusser efter første tegn på komplet respons, også 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 Hospira administreres via intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m^2 legemsoverfladeareal 2 gange om ugen i 2 uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 21-dages behandlingscyklus. Denne 3-ugers periode kaldes en behandlingscyklus. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser Bortezomib Hospira.

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

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

Se det relevante produktresumé for yderligere oplysninger om dexamethason.

Dosisjustering ved kombinationsbehandling for patienter med progressiv myelomatose

Dosisjustering af Bortezomib Hospira ved kombinationsbehandling skal følge de retningslinjer, 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 Hospira indgives som intravenøs eller subkutan injektion kombineret med oral melphalan og oral prednison som vist i tabel 2. En periode på 6 uger anses for at være en behandlingscyklus. I cyklus 1-4 indgives Bortezomib Hospira 2 gange om ugen på dag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 og 32. I cyklus

5-9 indgives Bortezomib Hospira én gang om ugen på dag 1, 8, 22 og 29. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser Bortezomib Hospira.

Melphalan og prednison skal begge gives oralt på dag 1, 2, 3 og 4 i den første uge af hver behandlings-cyklus med Bortezomib Hospira.

Der gives 9 behandlingscyklusser med denne kombination.

Tabel 2: Anbefalet dosering af Bortezomib Hospira i kombination med melphalan og prednison

Bortezomib Hospira 2 gange om ugen (cyklus 1-4)												
Uge	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
B (1,3 mg/m^2)	Dag 1	--	--	Dag 4	Dag 8	Dag 11	Pause	Dag 22	Dag 25	Dag 29	Dag 32	Pause
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	--	--	Pause	--	--	--	--	Pause
Bortezomib Hospira én gang om ugen (cyklus 5-9)												
Uge		**1**			**2**		**3**	**4**			**5**	**6**
B (1,3 mg/m^2)	Dag 1	--	--	--	Dag 8		Pause	Dag 22			Dag 29	Pause
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	--		Pause	--			--	Pause

B= bortezomib M=melphalan, P=prednison

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

Før påbegyndelse af en ny behandlingscyklus:
- Thrombocyttal skal være ≥ 70 x 10^9/l, og absolut neutrofiltal skal være ≥ 1,0 x 10^9/l
- Ikke-hæmatologiske toksiciteter skal være svundet til grad 1 eller baseline-niveau.

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

Toksicitet	**Doseringsændring eller udsættelse**
Hæmatologisk toksicitet under en cyklus	
• Hvis der observeres langvarig neutropeni grad 4 eller trombocytopeni, eller der observeres trombocytopeni med blødning i den foregående cyklus	Overvej reduktion af melphalan-dosis med 25% i den næste cyklus.
• Hvis thrombocyttallet er ≤ 30 x 10^9/l, eller ANC er ≤ 0,75 x 10^9/l på en dag med dosering af Bortezomib Hospira (bortset fra dag 1)	Afbryd behandling med Bortezomib Hospira
• Hvis flere doser Bortezomib Hospira i en cyklus afbrydes (≥ 3 doser ved administration 2 gange om ugen eller ≥ 2 doser ved administration én gang om ugen)	Reducér dosis af Bortezomib Hospira med 1 dosisniveau (fra 1,3 mg/m^2 til 1 mg/m^2 eller fra 1 mg/m^2 til 0,7 mg/m^2)
Ikke-hæmatologiske toksiciteter grad ≥ 3	Afbryd behandling med Bortezomib Hospira, indtil toksicitetssymptomerne er svundet til grad 1 eller niveauet ved baseline. Derefter kan Bortezomib Hospira reinitieres med en reduktion på 1 dosisniveau (fra 1,3 mg/m^2 til 1 mg/m^2 eller fra 1 mg/m^2 til 0,7 mg/m^2). Afbryd og/eller modificér behandling med

	Bortezomib Hospira som beskrevet i tabel 1 i tilfælde af bortezomib-relaterede neuropatiske smerter og/eller perifer neuropati.

Se det relevante produktresumé for yderligere oplysninger om melphalan om prednison.

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

Kombinationsbehandling med dexamethason

Bortezomib Hospira administreres via intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m^2 legemsoverfladeareal 2 gange om ugen i 2 uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 21-dages behandlingscyklus. Denne 3-ugers periode kaldes en behandlingscyklus. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser Bortezomib Hospira.
Dexamethason administreres oralt i en dosis på 40 mg på dag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 og 11 i behandlings-cyklussen med Bortezomib Hospira.
Der administreres 4 behandlingscyklusser af denne kombinationsbehandling.

Kombinationsbehandling med dexamethason og thalidomid

Bortezomib Hospira administreres via intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m^2 legemsoverfladeareal 2 gange om ugen i 2 uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 28-dages behandlingscyklus. Denne 4-ugers periode kaldes en behandlingscyklus. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser Bortezomib Hospira.
Dexamethason administreres oralt i en dosis på 40 mg på dag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 og 11 i behandlings-cyklussen med Bortezomib Hospira.
Thalidomid administreres oralt i en dosis på 50 mg dagligt på dag 1-14 og forhøjes, hvis denne dosis tolereres, til 100 mg på dag 15-28. Derefter kan dosis forhøjes yderligere til 200 mg dagligt fra cyklus 2 (se tabel 4).
Der administreres fire behandlingscyklusser med denne kombination. Det anbefales, at patienter, der som et minimum opnår partielt respons, får 2 ekstra cyklusser.

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

B+Dx	**Cyklus 1 til 4**			
	Uge	**1**	**2**	**3**
	B (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	-

B+Dx+T	**Cyklus 1**				
	Uge	**1**	**2**	**3**	**4**
	B (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 til 4[b]				
	B (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	-	-

B=bortezomib; Dx=dexamethason; T=thalidomid

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

b Der kan gives op til 6 cyklusser til patienter, der som et minimum opnår partielt respons efter 4 cyklusser

Dosisjustering til transplantationsegnede patienter

Dosisjustering af Bortezomib Hospira skal følge de retningslinjer, der er beskrevet under monoterapi. Når Bortezomib Hospira gives i kombination med andre cytostatika, bør passende dosisreduktion af disse præparater desuden overvejes i tilfælde af toksicitet og i overensstemmelse med anbefalingerne i de respektive produktresuméer.

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

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

Bortezomib Hospira administreres via intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m^2 legemsoverfladeareal 2 gange om ugen i 2 uger på dag 1, 4, 8 og 11 efterfulgt af en 10-dages pause på dag 12-21. Denne 3-ugers periode kaldes en behandlingscyklus. 6 cyklusser med Bortezomib Hospira anbefales, men patienter med et respons, som først dokumenteres ved cyklus 6, kan få yderligere 2 cyklusser med Bortezomib Hospira. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser Bortezomib Hospira.

Følgende lægemidler administreres som intravenøse infusioner på dag 1 i hver 3-ugers behandlingscyklus med Bortezomib Hospira: rituximab 375 mg/m^2, cyclophosphamid 750 mg/m^2 og doxorubicin 50 mg/m^2.
Prednison administreres oralt med 100 mg/m^2 på dag 1, 2, 3, 4 og 5 i hver behandlingscyklus med Bortezomib Hospira.

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

Før påbegyndelse af en ny behandlingscyklus:
- Thrombocyttal skal være ≥ 100.000 celler/µl, og absolut neutrofiltal (ANC) skal være ≥ 1.500 celler/µl
- Thrombocyttal skal være ≥ 75.000 celler/µl hos patienter med infiltreret knoglemarv eller sekvestration af milten
- Hæmoglobin ≥ 8 g/dl
- Ikke-hæmatologiske toksiciteter skal være svundet til grad 1 eller baseline-niveau.

Behandling med Bortezomib Hospira skal afbrydes ved forekomst af ≥ grad 3 bortezomib-relaterede ikke-hæmatologiske toksiciteter (undtagen neuropati) eller ≥ grad 3 hæmatologiske toksiciteter (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. Thrombocyttransfusion til behandling af thrombocytopeni skal overvejes, når det er klinisk relevant.

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

Toksicitet	**Doseringsændring eller udsættelse**
Hæmatologisk toksicitet	
• Neutropeni ≥ grad 3 med feber, neutropeni grad 4 i mere end 7 dage, thrombocyttal < 10.000 celler/µl	Afbryd behandling med Bortezomib Hospira i op til 2 uger, indtil patienten har et ANC på ≥ 750 celler/µl og et thrombocyttal på ≥ 25.000 celler/µl. • Seponér Bortezomib Hospira, hvis toksiciteten ikke svinder efter afbrydelse af behandlingen som defineret ovenfor. • Bortezomib Hospira kan reinitieres i en dosis, der er reduceret med 1 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 toksiciteten svinder – dvs. patienten har et ANC på ≥ 750 celler/µl og et thrombocyttal på ≥ 25.000 celler/µl.
• Hvis thrombocyttallet er < 25.000 celler/µl eller ANC er < 750 celler/µl l på en dag med dosering af Bortezomib Hospira (bortset fra dag 1 i hver cyklus)	Afbryd behandlingen med Bortezomib Hospira
Ikke-hæmatologiske toksiciteter grad ≥ 3, som anses for at være relateret til Bortezomib Hospira	Afbryd behandling med Bortezomib Hospira, indtil toksicitetssymptomerne er svundet til grad 2 eller bedre. Derefter kan behandling med Bortezomib Hospira reinitieres ved en dosis, som er reduceret med 1 dosisniveau (fra 1,3 mg/m^2 til 1 mg/m^2 eller fra 1 mg/m^2 til 0,7 mg/m^2). Afbryd og/eller juster behandling med Bortezomib Hospira som beskrevet i tabel 1 i tilfælde af bortezomib-relaterede neuropatiske smerter og/eller perifer neuropati.

Når Bortezomib Hospira gives i kombination med andre cytostatika, bør passende dosisreduktion af disse præparater desuden overvejes i tilfælde af toksicitet og i overensstemmelse med anbefalingerne i de respektive produktresuméer.

Særlige populationer

Ældre

Der findes ingen evidens for, at dosisjustering er nødvendig hos patienter over 65 år med myelomatose eller mantle-celle-lymfom.
Der foreligger ingen forsøg af anvendelse af bortezomib til ældre patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, som er egnede til højdosis kemoterapi med hæmatopoietisk stamcelletransplantation. Der kan derfor ikke gives nogen anbefalinger til dosering til denne population.
I et forsøg 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 BR-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 Hospira på 0,7 mg/m^2 pr. injektion i den første behandlingscyklus; efterfølgende dosisøgning til 1,0 mg/m^2 eller yderligere dosisreduktion til 0,5 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 af Bortezomib Hospira hos patienter med nedsat leverfunktion

Grad af lever-svækkelse*	**Bilirubinniveau**	**SGOT-niveau (ASAT)**	**Justering af initialdosis**
Mild	≤ 1,0 x ULN	> ULN	Ingen
	> 1,0 x -1,5 x ULN	Vilkårligt	Ingen
Moderat	> 1,5 x -3 x ULN	Vilkårligt	Reducér Bortezomib Hospira til 0,7 mg/m^2 i den 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	> 3 x ULN	Vilkårligt	

Forkortelser: SGOT=serumglutamatoxaloacetat-transaminase;
ASAT = aspartataminotransferase; ULN = øvre grænse for normalområdet.
* Baseret på en 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 m^2). 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 m^2), som ikke er i dialyse. Da dialyse kan reducere koncentrationen af bortezomib, bør Bortezomib Hospira gives 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 tilgængelige data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives dosisanbefaling.

Administration

Bortezomib Hospira fås til intravenøs eller subkutan administration.

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

Intravenøs injektion

Bortezomib Hospira 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 Hospira.

Subkutan injektion

Bortezomib Hospira rekonstitueret opløsning indgives subkutant i låret (højre eller venstre) eller abdomen (højre eller venstre side). Opløsningen skal indgives subkutant 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 Hospira, bør det enten gives i en lavere koncentration (Bortezomib Hospira rekonstitueres til 1 mg/ml i stedet for 2,5 mg/ml), eller der bør skiftes til intravenøs injektion.

Der henvises til anvisningerne til administration i produktresuméerne for de relevante lægemidler, hvis Bortezomib Hospira skal gives i kombination med andre lægemidler.

Instruktion om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

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.

Der henvises til afsnittet om kontraindikationer i produktresuméerne for de relevante lægemidler, hvis Bortezomib Hospira skal gives i kombination med andre lægemidler.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hvis Bortezomib Hospira gives i kombination med andre lægemidler, bør produktresuméerne for disse lægemidler gennemgås, inden behandling med Bortezomib Hospira initieres. Ved anvendelse af thalidomid skal man være særligt opmærksom på behovet for graviditetsprøver og prævention (se pkt. 4.6).

Intratekal administration

Der er forekommet fatale tilfælde af utilsigtet intratekal administration af bortezomib. Bortezomib Hospira er beregnet til intravenøs eller subkutan anvendelse. Bortezomib Hospira må ikke administreres intratekalt.

Gastrointestinal toksicitet

Gastrointestinal toksicitet, herunder kvalme, diaré, opkastning og obstipation, er meget almindelig ved behandling med bortezomib. Der er indberettet tilfælde af ileus (med frekvensen ”ikke almindelig” – se pkt. 4.8). Patienter, der får obstipation, skal derfor monitoreres nøje.

Hæmatologisk toksicitet

Behandlingen med bortezomib forbindes meget ofte med hæmatologisk toksicitet (thrombocytopeni, neutropeni og anæmi). I forsøg 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 (BR-CAP), var en af de mest almindelige hæmatologiske bivirkninger forbigående thrombocytopeni. Thrombocyttallet var lavest på dag 11 i hver cyklus af behandling med bortezomib og var typisk vendt tilbage til baseline-niveau ved den næste cyklus. Der var ingen tegn på kumulativ thrombocytopeni. Nadir for det gennemsnitlige thrombocyttal var ca. 40% af værdien ved baseline i myelomatose-forsøgene med monoterapi og 50% i MCL-forsøget. Hos patienter med fremskredent myelom var sværhedsgraden af thrombocytopeni forbundet med thrombocyttallet inden behandlingen: Med et thrombocyttal ved baseline på < 75.000/µl havde 90% af 21 patienter et tal på ≤ 25.000/µl under forsøget, herunder 14% på < 10.000/µl. Med et thrombocyttal ved baseline på > 75.000/µl havde derimod kun 14% af 309 patienter et tal på ≤ 25.000/µl under forsøget.

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

BR-CAP-gruppen fik 22,5% af patienterne thrombocyttransfusioner sammenlignet med 2,9% af patienterne i R-CHOP-gruppen.

Gastrointestinal og intracerebral blødning er blevet indberettet i forbindelse med behandling med bortezomib. Thrombocyttallet skal derfor monitoreres før hver dosis Bortezomib Hospira. Behandlingen med Bortezomib Hospira skal afbrydes, når thrombocyttallet er < 25.000/µl eller, ved kombinationsbehandling med melphalan og prednison, når thrombocyttallet er ≤ 30.000/µl (se pkt.4.2). De mulige fordele ved behandlingen skal nøje afvejes i forhold til risiciene, især ved moderat til svær thrombocytopeni og risikofaktorer for blødning.

Komplet blodtælling (CBC) med differentialtælling og inklusive thrombocyttal skal gennemføres hyppigt under behandlingen med Bortezomib Hospira. Thrombocyttransfusion skal overvejes, når det er klinisk relevant (se pkt. 4.2).

Hos patienter med MCL blev der observeret forbigående neutropeni, som var reversibel mellem cyklusserne og uden evidens for kumulativ neutropeni. Neutrofiltallet var lavest på dag 11 i hver cyklus af behandling med bortezomib og var typisk vendt tilbage til baseline-niveau ved den næste cyklus. I forsøget LYM-3002 fik 78% af patienterne i BR-CAP-gruppen og 61% af patienterne i R-CHOP-gruppen understøttende behandling med kolonistimulerende faktor. Eftersom patienter med neutropeni har en øget risiko for infektioner, skal de monitoreres for tegn og symptomer på infektion og behandles omgående. 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).

Reaktivering af herpes zoster-virus

Antiviral profylakse bør overvejes til patienter, der behandles med Bortezomib Hospira.
I fase III-forsøget med hidtil ubehandlede myelomatose-patienter var den samlede forekomst af reaktivering af herpes zoster større hos patienter behandlet med bortezomib+melphalan+prednison sammenlignet med melphalan+prednison (henholdsvis 14% og 4%).

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

Reaktivering og infektion af hepatitis B-virus (HBV)

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

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Der er hos patienter behandlet med bortezomib indberettet meget sjældne tilfælde af John Cunningham-virus (JC-virus), der førte til PML og dødsfald. Den kausale sammenhæng 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. Bortezomib Hospira skal seponeres, hvis PML diagnosticeres.

Perifer neuropati

Behandling med bortezomib er meget ofte forbundet med perifer neuropati, som er overvejende sensorisk. Der er imidlertid også indberettet 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 patienterne monitoreres nøje for symptomer på neuropati, f.eks. brændende fornemmelse, hyperæstesi, hypæstesi, paræstesi, ubehag, neuropatiske smerter eller svækkelse.

I fase III-forsøget til sammenligning af bortezomib administreret intravenøst *vs.* subkutant var forekomsten af bivirkninger med perifer neuropati ≥ grad 2 24% i gruppen, der fik subkutane injektioner, og 41% i gruppen, der fik intravenøse injektioner (p=0,0124). Perifer neuropati ≥ 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 forsøg med bortezomib administreret intravenøst end i forsøg MMY-3021.

Patienter, der får ny eller forværret perifer neuropati, bør få foretaget en neurologisk evaluering og kan have brug for ændring af dosis af bortezomib eller behandlingsplan eller skift til subkutan administration (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 Hospira i kombination med lægemidler, der vides at være forbundet med neuropati (f.eks. 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 obstipation med ileus. Viden om autonom neuropati og dets bidrag til disse uønskede virkninger er begrænset.

Krampeanfald

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

Hypotension

Behandling 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 efter behandling med bortezomib (som intravenøs injektion), viste ikke tegn på ortostatisk hypotension før behandlingen med bortezomib. De fleste patienter havde brug for behandling af den ortostatiske hypotension. En lille gruppe patienter med ortostatisk hypotension havde hændelser med synkope. Ortostatisk/postural hypotension var ikke akut relateret til bolusinfusionen af bortezomib. Mekanismen bag denne hændelse er ukendt, selvom en del af den kan skyldes autonom neuropati. Autonom neuropati kan være forbundet med bortezomib, eller bortezomib kan forværre en tilgrundliggende tilstand såsom diabetisk eller amyloid neuropati. Der skal udvises forsigtighed, ved behandling af patienter med tidligere synkope, der får lægemidler som vides at være forbundet med hypotension, eller patienter, som er dehydrerede på grund af tilbagevendende diarré eller opkastning. Behandlingen af ortostatisk/postural hypotension kan omfatte justering af antihypertensiva, rehydrering eller administration af mineralkortikosteroider og/eller sympatomimetika. Patienterne skal anmodes om 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 kramper, hypertension, hovedpine, letargi, konfusion, blindhed og andre visuelle og neurologiske forstyrrelser. Til bekræftelse af PRES-diagnosen anvendes billeddiagnostik af hjernen, fortrinsvis magnetisk resonans (MR). Behandlingen med Bortezomib Hospira skal seponeres hos patienter, der udvikler PRES.

Hjerteinsufficiens

Der er indberettet akut udvikling eller forværring af kronisk venstresidig hjerteinsufficiens og/eller ny forekomst af nedsat ejektionsfraktion fra venstre ventrikel ved behandling med bortezomib. Væskeretention kan være en prædisponerende faktor for tegn og symptomer på hjerteinsufficiens. Patienter med risiko for eller med eksisterende hjertesygdom skal monitoreres nøje.

Elektrokardiogrammer

Der har været enkeltstående tilfælde af forlængelse af QT-intervallet i kliniske forsøg; den kausale sammenhæng er ikke fastlagt.

Lungefunktionsforstyrrelser

Der er indberettet sjældne tilfælde af akut diffus lungesygdom (infiltration) med ukendt ætiologi, for eksempel pneumonitis, interstitiel pneumoni, lungeinfiltration og ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) hos patienter i behandling med bortezomib (se pkt. 4.8). Nogle af disse hændelser har været fatale. Thoraxrøntgen anbefales før behandling til anvendelse som udgangspunkt for potentielle lungeforandringer efter behandling.

I tilfælde af nye lungesymptomer 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 Hospira fortsætter.

I et klinisk forsøg døde 2 patienter (ud af 2) af ARDS tidligt under behandlingen, og forsøget blev standset. Patienterne fik højdosis cytarabin (2 g/m^2 dagligt) som kontinuerlig infusion over en periode på 24 timer med daunorubicin og bortezomib til behandling af recidiverende akut myeloid leukæmi (AML). Derfor frarådes det at anvende dette regimen med samtidig administration af højdosis cytarabin (2 g/m^2 dagligt) som kontinuerlig infusion over en periode på 24 timer.

Nedsat nyrefunktion

Nyrekomplikationer 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 leverenzymer. Eksponeringen for bortezomib er forhøjet hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion. Disse patienter skal behandles med reducerede doser Bortezomib Hospira og overvåges nøje for bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2).

Leverreaktioner

Der er indberettet sjældne tilfælde af leverinsufficiens hos patienter, der fik bortezomib og andre lægemidler samtidig og havde alvorlige tilgrundliggende helbredsproblemer. Andre rapporter om leverreaktioner omfatter stigninger i leverenzymtal, hyperbilirubinæmi og hepatitis. Sådanne ændringer kan være reversible ved seponering af bortezomib (se pkt. 4.8).

Tumorlysesyndrom

Da bortezomib er et cytotoksisk 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 nøje, og de nødvendige forholdsregler skal tages.

Samtidige medicineringer

Patienterne skal monitoreres nøje, når Bortezomib Hospira gives sammen med kraftige CYP3A4-hæmmere. Der skal udvises forsigtighed, hvis Bortezomib Hospira kombineres med CYP3A4- eller CYP2C19-substrater (se pkt. 4.5).

En normal leverfunktion skal bekræftes, og der skal udvises forsigtighed hos patienter, der behandles med orale antidiabetika (se pkt. 4.5).

Potentielt immunkompleks-medierede reaktioner

Der er i sjældne tilfælde indberettet potentielt immunkompleksmedierede reaktioner, for eksempel serumsyge, polyarthritis med udslæt og proliferativ glomerulonefritis. Bortezomib Hospira skal seponeres, hvis der opstår alvorlige reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Forsøg *in vitro* viser, at bortezomib er en svag hæmmer af cytochrom P450-isozymerne (CYP) 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.

I et lægemiddelinteraktionsforsøg med undersøgelse af virkningen af ketoconazol, en potent CYP3A4-hæmmer, på bortezomibs farmakokinetik (som intravenøs injektion) ses en gennemsnitlig stigning i bortezomibs AUC på 35% ($CI_{90\%}$ [1,032 til 1,772]), baseret på data fra 12 patienter. Patienterne skal derfor monitoreres omhyggeligt, når bortezomib gives sammen med kraftige CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol, ritonavir).

I et lægemiddelinteraktionsforsøg med undersøgelse af virkningen af omeprazol, en potent CYP2C19-hæmmer, på bortezomibs farmakokinetik (som intravenøs injektion) er der ingen signifikant virkning på bortezomibs farmakokinetik, baseret på data fra 17 patienter.

I et lægemiddelinteraktionsforsøg med undersøgelse af virkningen af rifampicin, en potent CYP3A4-induktor, på bortezomibs farmakokinetik (som intravenøs injektion) ses en gennemsnitlig reduktion af bortezomibs AUC på 45%, baseret på data fra 6 patienter. Samtidig anvendelse af bortezomib og potente CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital og perikon) frarådes derfor, da effekten derved kan blive nedsat.

I det samme lægemiddelinteraktionsforsøg med undersøgelse af virkningen af dexamethason, en svagere CYP3A4-induktor, på bortezomibs farmakokinetik (som intravenøs injektion) er der ingen signifikant virkning på bortezomibs farmakokinetik, baseret på data fra 7 patienter.

Et lægemiddelinteraktionsforsøg med undersøgelse af virkningen af melphalan-prednison på bortezomibs farmakokinetik (som intravenøs injektion) viser 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 forsøg indberettet hypoglykæmi og hyperglykæmi som ikke almindelige og almindelige bivirkninger hos diabetes-patienter i behandling med orale antidiabetika. Patienter i

behandling med orale antidiabetika, som behandles med Bortezomib Hospira, kan have brug for nøje monitorering af deres blodsukkerniveau og justering af deres antidiabetika-dosis.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kontraception til mænd og kvinder

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

Graviditet

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

I prækliniske forsøg havde bortezomib ingen virkning på den embryonale/føtale udvikling hos rotter og kaniner ved den højeste maternelt tålte dosis. Der er ikke udført dyreforsøg til fastlæggelse af bortezomibs effekter på fødslen og den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Bortezomib Hospira bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med bortezomib.

Hvis Bortezomib Hospira 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 aktivt stof, der forårsager alvorlige, livstruende fødselsdefekter. 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 Hospira 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 modermælk. På grund af risiko for alvorlige bivirkninger hos ammede børn bør amning ophøre under behandling med Bortezomib Hospira.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsforsøg med Bortezomib Hospira (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Alvorlige, ikke almindelige bivirkninger, der er indberettet under behandling med bortezomib, omfatter hjerteinsufficiens, tumorlysesyndrom, pulmonal hypertension, posteriort reversibelt encefalopatisyndrom samt akutte, diffuse, infiltrative lungesygdomme. Endvidere er autonom neuropati indberettet i sjældne tilfælde.

De mest almindelige bivirkninger, der er indberettet under behandling med bortezomib, er kvalme, diarré, obstipation, opkastning, træthed, pyreksi, thrombocytopeni, anæmi, neutropeni, perifer neuropati (herunder sensorisk neuropati), hovedpine, paræstesi, nedsat appetit, dyspnø, udslæt, herpes zoster og myalgi.

Tabelinddelt liste over bivirkninger

Myelomatose

Bivirkningerne i tabel 7 blev af investigatorerne anset for som et minimum at have en mulig eller sandsynlig kausal sammenhæng med bortezomib. Disse bivirkninger er baseret på et integreret datasæt med 5.476 patienter, hvoraf 3.996 blev behandlet med bortezomib i en dosis på 1,3 mg/m^2, og er inkluderet i tabel 7.
Samlet set blev bortezomib indgivet til behandling af myelomatose hos 3.974 patienter.

Bivirkningerne er angivet nedenfor i henhold til systemorganklasser og frekvensgrupper. Frekvensgrupperne defineres som: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 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 er blevet udarbejdet med anvendelse af MedDRA version 14.1.

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

Tabel 7: Bivirkninger hos patienter med myelomatose, der er blevet behandlet med Bortezomib i kliniske forsøg og alle indberetninger af bivirkninger efter markedsføring, uanset indikation[#].

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Herpes zoster (inkl. dissemineret og oftalmisk), pneumoni*, herpes simplex*, svampeinfektion*
	Ikke almindelig	Infektion*, bakterieinfektion*, virusinfektioner*, sepsis (inkl. septisk shock)*, 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 neoplasme, leukaemia plasmacytica, nyrecellekarcinom, masse, mycosis fungoides, benign neoplasme*
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Thrombocytopeni*, neutropeni*, anæmi*
	Almindelig	Leukopeni*, lymfopeni*
	Ikke almindelig	Pancytopeni*, febril neutropeni, koagulopati*, leukocytose*, lymfadenopati, hæmolytisk anæmi[#]
	Sjælden	Dissemineret intravaskulær koagulation, thrombocytose*, hyperviskositetssyndrom, uspecificeret påvirkning af thrombocytfunktionen, thrombotisk mikroangiopati (inkl. thrombocytopenisk purpura)[#], uspecificeret blodsygdom, hæmoragisk diatese, lymfocytinfiltration,
Immunsystemet	Ikke almindelig	Angioødem[#], overfølsomhed*
	Sjælden	Anafylaktisk shock, amyloidose, immunkompleks-medieret (type III) reaktion

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Det endokrine system	Ikke almindelig	Cushings syndrom*, hyperthyreoidisme*, uhensigtsmæssig produktion af antidiuretikahormon
	Sjælden	Hypothyreoidisme
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit
	Almindelig	Dehydrering, hypokaliæmi*, hyponatriæmi*, unormal blodglucose*, hypocalcæmi*, enzymanomali*
	Ikke almindelig	Tumorlysesyndrom, manglende trivsel*, hypomagnesiæmi*, hypofosfatæmi*, hyperkaliæmi*, hypercalcæmi*, hypernatriæmi*, anormal urinsyre*, diabetes mellitus*, væskeretention
	Sjælden	Hypermagnesiæmi*, acidose, forstyrrelser i elektrolytbalancen*, væskeophobning, hypochloræmi*, hypovolæmi, hyperchloræmi*, hyperfosfatæmi*, stofskiftesygdom, B-vitaminmangel, B12-vitaminmangel, artritis urica, øget appetit, alkoholintolerans
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Følelsesmæssig labilitet *, angsttilstande*, søvnforstyrrelser*
	Ikke almindelig	Sindslidelser*, hallucinationer*, psykose*, konfusion*, rastløshed
	Sjælden	Selvmordstanker*, 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 balance*, hukommelsestab (ekskl. demens)*, encefalopati*, posteriort reversibelt encefalopatisk syndrom#, neurotoksicitet, krampeanfald*, postherpetisk neuralgi, taleforstyrrelser*, restless legs-syndrom, migræne, iskias, opmærksomhedsforstyrrelser, unormale reflekser*, parosmi
	Sjælden	Hjerneblødning*, intrakraniel blødning (inkl. subaraknoi-dal-blødning)*, hjerneødem, transitorisk cerebral iskæmi (TCI), koma, ubalance i det autonome nervesystem, autonom neuropati, kraniel 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*, unormalt syn*, konjunktivitis*
	Ikke almindelig	Øjenblødning*, øjenlågsinfektion*, chalazion#, blefaritis#, øjeninflammation*, diplopi, tørre øjne*, øjenirritation*, øjensmerter, øget tåreflåd, øjenflåd
	Sjælden	Læsion i cornea*, eksoftalmi, retinitis, skotom, uspecificeret øjensygdom (inkl. øjenlåg), akkvisit 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

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
		øresygdom
Hjerte	Ikke almindelig	Hjertetamponade[#], hjerte-respirationsstop*, hjerteflimren (inkl. atrieflimren), hjerteinsufficiens (inkl. venstre og højre ventrikel)*, arytmi*, takykardi*, palpitationer, angina pectoris, perikarditis (inkl. perikardieeffusion)*, kardiomyopati*, ventrikeldysfunktion*, bradykardi
	Sjælden	Atrieflagren, myokardieinfarkt*, atrioventrikulært blok*, kardiovaskulær sygdom (inkl. kardiogent shock), torsades de pointes, ustabil angina, hjerteklapsygdomme*, koronarinsufficiens, sinusarrest
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypotension*, ortostatisk hypotension, hypertension*
	Ikke almindelig	Cerebrovaskulært attak[#], dyb venethrombose*, blødning*, thromboflebitis (inkl. superficiel), kredsløbskollaps (inkl. hypovolæmisk shock), flebitis, rødmen*, hæmatom (inkl. perirenalt)*, ringe perifert kredsløb*, vaskulitis, hyperæmi (inkl. okulær)*
	Sjælden	Perifer emboli, lymfødem, bleghed, erythromelalgi, vasodilatation, misfarvning af vener, veneinsufficiens
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø*, epistaxis, øvre/nedre luftvejsinfektion*, hoste*
	Ikke almindelig	Lungeemboli, pleuraeffusion, lungeødem (inkl. akut), pulmonal alveolær blødning[#], bronkospasme, kronisk obstruktiv lungesygdom*, hypoksæmi*, luftvejskongestion*, hypoksi, pleuritis*, hikke, rinoré, dysfoni, hvæsende vejrtrækning
	Sjælden	Respirationssvigt, akut respiratorisk distress syndrom, apnø, pneumothorax, atelektase, pulmonal hypertension, hæmoptysis, hyperventilation, ortopnø, pneumonitis, respirationsalkalose, takypnø, lungefibrose, bronkiesygdom*, hypokapni*, interstitiel lungesygdom, lungeinfiltration, sammensnøring af halsen, tørhed i halsen, øget sekret i de øvre luftveje, halsirritation, hostesyndrom i øvre luftveje
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-kanal og milt)*, mundsygdom*, flatulens
	Ikke almindelig	Pankreatitis (inkl. kronisk)*, hæmatemese, hævede læber*, gastrointestinal obstruktion (inkl. tyndtarmsobstruktion, ileus)*, abdominalt ubehag, mundsår*, enteritis*, gastritis*, gingival blødning, gastroøsofageal reflukssygdom*, colitis (inkl. Clostridium difficile)*, iskæmisk kolitis[#], gastrointestinal inflammation*, dysfagi, colon irritabile, uspecificeret sygdom i mave-tarm-kanalen, tungebelægning, forstyrrelser i den gastrointestinale motilitet*, sygdom i spytkirtlerne*
	Sjælden	Akut pankreatitis, peritonitis*, tungeødem*, ascites, øsofagitis, cheilitis, fækal inkontinens, analsfinkteratoni, fækalom*, gastrointestinal ulcus og perforation*, gingival hypertrofi, megacolon, rektalt udflåd, blisterdannelse i hals og svælg*, læbesmerter, periodonitis, analfissur, forandringer i peristaltikken, proktalgi, unormal fæces

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Lever og galdeveje	Almindelig	Unormale leverenzymer*
	Ikke almindelig	Hepatotoksicitet (inkl. leversygdom), hepatitis*, kolestase
	Sjælden	Leverinsufficiens, hepatomegali, Budd-Chiaris syndrom, cytomegalovirus-hepatitis, leverblødning, kolelitiasis
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt*, kløe*, erythem, tør hud
	Ikke almindelig	Erythema multiforme, urticaria, akut febril neutrofil dermatose, toksisk huderuption, toksisk epidermal nekrolyse#, Stevens-Johnsons syndrom#, dermatitis*, hårsygdom*, petekkier, ekkymose, hudlæsion, purpura, udfyldning i huden*, psoriasis, hyperhidrose, nattesved, decubitus#, akne*, blister*, fejlpigmentering*
	Sjælden	Hudreaktion, Jessners benigne lymfocyt-infiltration, palmoplantar erythrodysæstesi (hånd-fod-syndrom), subkutan blødning, livedo reticularis, fortykkelse af huden, papler, lysfølsomhedsreaktion, seboré, koldsved, uspecificeret hudsygdom, erythrose, hudsår, neglesygdom
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskuloskeletale smerter*
	Almindelig	Muskelspasmer*, ekstremitetssmerter, muskelsvaghed
	Ikke almindelig	Muskeltrækninger, hævelser i led, arthritis*, stivhed i led, myopatier*, fornemmelse af tyngde
	Sjælden	Rabdomyolyse, kæbeledssyndrom, fistel, ledeffusion, kæbesmerter, knoglesygdom, infektioner og inflammationer i knogler, led, muskler og bindevæv*, synovialcyste
Nyrer og urinveje	Almindelig	Nyreinsufficiens*
	Ikke almindelig	Akut nyreinsufficiens, kronisk nyreinsufficiens*, 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, bækkensmerter, sårdannelse 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 injektionssted*, hernie (inkl. hiatus)*, nedsat opheling*, inflammation, flebitis på injektionsstedet*, ømhed, ulcus, irritabilitet, ikke-kardielle brystsmerter, smerter på katetersted, fornemmelse af fremmedlegeme
Undersøgelser	Almindelig	Vægttab
	Ikke	Hyperbilirubinæmi*, unormale proteinanalyser*,

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
	almindelig	vægtstigning, unormal blodprøve*, forhøjet C-reaktivt protein
	Sjælden	Unormale blodgasser*, elektrokardiografiske anomalier (inkl. QT-forlængelse)*, unormal INR (international normalised ratio)*, nedsat gastrisk pH, øget thrombocytaggregation, forhøjet troponin I, identifikation og serologisk test af virus*, unormal urinprøve*
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Ikke almindelig	Fald, kontusion
	Sjælden	Transfusionsreaktion, frakturer*, rigor*, ansigtsskader, ledskader*, brandsår, laceration, behandlingsrelaterede smerter, stråleskader*
Kirurgiske og medicinske procedurer	Sjælden	Aktivering af makrofager

* Gruppering af mere end én "foretrukken term" iht. MedDRA
\# 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/m^2 i kombination med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (BR-CAP) *vs*. 242 patienter behandlet med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison [R-CHOP] er relativt overensstemmende med den, som ses hos patienter med myelomatose. De væsentligste forskelle er beskrevet nedenfor. Yderligere bivirkninger, som blev identificeret i forbindelse med brug af kombinationsbehandling (BR-CAP), er hepatitis B-infektion (< 1%) og myokardie-iskæmi (1,3%). Den ensartede forekomst af disse hændelser i begge behandlingsgrupper tyder på, at disse bivirkninger ikke kan tilskrives bortezomib alene. Bemærkelsesværdige forskelle i MCL-patientpopulationen sammenlignet med patienter i myelomatose-forsøgene er en ≥ 5% højere forekomst af hæmatologiske bivirkninger (neutropeni, thrombocytopeni, leukopeni, anæmi, lymfopeni), perifer sensorisk neuropati, hypertension, pyreksi, pneumoni, stomatitis og hårsygdomme.

Lægemiddelbivirkninger, identificeret med en forekomst på ≥ 1%, tilsvarende eller højere forekomst i BR-CAP-gruppen og med mindst en mulig eller sandsynlig kausal sammenhæng med komponenterne i BR-CAP-gruppen, er anført i tabel 8 nedenfor. Den indeholder desuden bivirkninger, som blev identificeret i BR-CAP-gruppen, og som af investigatorerne blev anset for som et minimum at have en mulig eller sandsynlig kausal sammenhæng med bortezomib, baseret på historiske data i myelomatose-forsøgene.

Bivirkningerne er angivet nedenfor i henhold til systemorganklasser og frekvensgrupper. Frekvens-grupperne defineres som: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 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 8 er blevet udarbejdet med anvendelse af MedDRA version 16.

Tabel 8: Bivirkninger hos patienter med mantle-celle-lymfom, som er behandlet med BR-CAP i et klinisk forsøg.

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Pneumoni*
	Almindelig	Sepsis (inkl. septisk shock)*, herpes zoster (inkl. dissemineret og oftalmisk), herpes-virusinfektion*, bakterieinfektion*, øvre/nedre luftvejsinfektion*, svampeinfektion*, herpes simplex*
	Ikke almindelig	Hepatitis B-infektion*, bronkopneumoni

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Thrombocytopeni*, 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	Søvnlidelser og -forstyrrelser*
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	Ubalance 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), arytmi*, hjerteinsufficiens (inkl. venstre og højre ventrikel)*, myokardie-iskæmi, ventrikeldysfunktion*
	Ikke almindelig	Kardiovaskulær sygdom (inkl. kardiogent shock)
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension*, hypotension*, ortostatisk hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø*, hoste*, hikke
	Ikke almindelig	Akut respiratorisk distress syndrom, 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-kanal og milt)*, mundsygdom*
	Ikke almindelig	Colitis (inkl. Clostridium difficile)*
Lever og galdeveje	Almindelig	Hepatotoksicitet (inkl. leversygdom)
	Ikke almindelig	Leverinsufficiens
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Hårsygdom*
	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

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
		injektionsstedet*, utilpashed*
Undersøgelser	Almindelig	Hyperbilirubinæmi*, unormale proteinanalyser*, vægttab, vægtstigning

* Gruppering af mere end én foretrukken term iht. MedDRA

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Reaktivering af herpes zoster-virus

Myelomatose

Antiviral profylakse blev administreret til 26% af patienterne i B+M+P-gruppen. Forekomsten af herpes zoster blandt patienter i B+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 BR-CAP-gruppen. Forekomsten af herpes zoster blandt patienter i BR-CAP-gruppen 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).

Reaktivering og infektion af hepatitis B-virus (HBV)

Mantle-celle-lymfom

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

Perifer neuropati ved kombinationsbehandlinger

Myelomatose

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

Tabel 9: Forekomsten af perifer neuropati ved induktionsbehandling, inddelt efter toksicitet og behandlingsseponering på grund af perifer neuropati

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BDx (N=239)	TDx (N=126)	BTDx (N=130)
Forekomst af PN (%)				
PN uanset grad	3	15	12	45
PN ≥ grad 2	1	10	2	31
PN ≥ grad 3	< 1	5	0	5
Seponering på grund af PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx=vincristin, doxorubicin, dexamethason; BDx=bortezomib, dexamethason; TDx=thalidomid, dexamethason;
BTDx=bortezomib, thalidomid, dexamethason; PN=perifer neuropati

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

Mantle-celle-lymfom

Fra forsøget LYM-3002, hvor bortezomib blev administreret sammen med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (R-CAP), ses forekomsten af perifer neuropati i kombinationsbehandlingerne i tabellen nedenfor:

Tabel 10: Forekomsten af perifer neuropati i forsøg LYM-3002, inddelt efter toksicitet og behandlingsseponering på grund af perifer neuropati

	BR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Forekomst af PN (%)		
PN uanset grad	*30*	*29*
PN ≥ grad 2	*18*	*9*
PN ≥ grad 3	*8*	*4*
Seponering på grund af PN (%)	*2*	*< 1*

BR-CAP= bortezomib, rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison; R-CHOP= rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison; PN=perifer neuropati
Perifer neuropati omfatter 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 BR-CAP-gruppen var i alderen 65-74 år og ≥ 75 år. Både BR-CAP og R-CHOP er mindre veltolereret hos patienter ≥ 75 år, og hyppigheden af alvorlige bivirkninger er i BR-CAP-gruppen 68% sammenlignet med 42% i R-CHOP-gruppen.

Bemærkelsesværdige forskelle mellem sikkerhedsprofilen for bortezomib administreret subkutant vs. intravenøst som monoterapi

I fase III-forsøget havde patienter, der fik bortezomib subkutant sammenlignet med intravenøst indgivet, en 13% lavere samlet forekomst af bivirkninger i forbindelse med behandlingen i form af toksicitet grad 3 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 12-15% lavere i den subkutane gruppe end i den intravenøse gruppe. Desuden er forekomsten af perifere neuropatier ≥ grad 3 10% lavere, og seponeringsraten på grund af perifer neuropati er 8% lavere i den subkutane gruppe end i den intravenøse gruppe.

6% af patienterne fik en lokal reaktion på den subkutane administration, fortrinsvis rødmen. Reaktionerne svandt i løbet af gennemsnitligt 6 dage og udløste dosisjustering hos 2 patienter. 2 (1%) af patienterne havde svære reaktioner; 1 tilfælde af pruritus og 1 tilfælde af rødme.

Forekomsten af dødsfald efter behandlingen var 5% i den subkutane gruppe og 7% i den intravenøse gruppe. Dødsfald som følge af "progressiv sygdom" forekom hos 18% i den subkutane gruppe og hos 9% i den intravenøse gruppe.

Genbehandling af patienter med recidiverende myelomatose

I et forsøg, hvor bortezomib-behandling blev gentaget hos 130 patienter med recidiverende myelomatose, som tidligere havde opnået mindst partielt respons med et regimen, der omfattede bortezomib, var de hyppigste bivirkninger af alle grader, der opstod hos mindst 25% af patienterne, thrombocytopeni (55%), neuropati (40%), anæmi (37%), diarré (35%) og obstipation (28%). Perifer

neuropati uanset grad og perifer neuropati ≥ grad 3 blev set 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 thrombocytopeni med fatale udfald. Se pkt. 5.3 vedrørende prækliniske kardiovaskulære forsøg af sikkerhedsfarmakologien.

Der findes ingen specifik antidot mod overdosering af bortezomib. I tilfælde af overdosering skal patientens vitale funktioner monitoreres, og der skal ydes relevant, understøttende behandling for at opretholde blodtryk (f.eks. væske, pressorer og/eller inotrope midler) og legemstemperatur (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 proteasomhæmmer. Den er specifikt designet til at hæmme 26S-proteasomets chymotrypsinlignende aktivitet i pattedyrceller. 26S-proteasomet er et stort proteinkompleks, som nedbryder ubiquitinerede proteiner. Ubiquitin-proteasom-vejen spiller en vigtig rolle i reguleringen af omsætningen af specifikke proteiner, som derved opretholder homeostasen inde i cellerne. Hæmning af 26S-proteasomet forhindrer denne målrettede proteolyse og påvirker flere signaleringskaskader inde i cellen, hvilket til sidst fører til, at cancercellerne dør.

Bortezomib er særdeles selektivt for proteasomet. I koncentrationer på 10 µM hæmmer bortezomib ikke nogen af en lang række screenede receptorer og proteaser og er mere end 1.500 gange så selektivt for proteasomet som for dets næste foretrukne enzym. Kinetikken ved proteasomhæmning blev undersøgt *in vitro*, og det blev påvist, at bortezomib adskiller sig fra proteasomet med et $t_{½}$ på 20 minutter, hvilket viser, at bortezomibs proteasomhæmning er reversibel.

Bortezomib-medieret proteasomhæmning påvirker cancerceller på flere måder, herunder – men ikke begrænset til – ændring af regulatorproteiner, som styrer cellecyklusprogressionen og aktiveringen af nuklear faktor kappa B (NF-κB). Hæmning af proteasomet fører til cellecyklusstop og apoptose. NF-κB er en transkriptionsfaktor, hvis aktivering kræves til mange aspekter af tumorgenesen, herunder cellevækst og -overlevelse, angiogenese, celle-celle-interaktioner og metastase. I myelomer påvirker bortezomib myelomcellernes evne til at interagere med knoglemarvens mikromiljø.

Forsøg har vist, at bortezomib er cytotoksisk over for en række cancercelletyper, og at cancerceller er mere følsomme over for de pro-apoptotiske virkninger af proteasomhæmningen end normale celler. Bortezomib forårsager reduktion af tumorvækst *in vivo* i mange prækliniske tumormodeller, blandt andet i myelomatose.

Data fra forsøg *in vitro*, *ex vivo* og i dyremodeller med bortezomib tyder på, at bortezomib øger osteoblastdifferentieringen og -aktiviteten og 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-forsøg (MMY-3002 VISTA) med 682 patienter blev gennemført for at fastlægge, om bortezomib (1,3 mg/m^2 som intravenøs injektion) i kombination med melphalan (9 mg/m^2) og prednison (60 mg/m^2) medførte en forbedring i tid indtil progression (TTP) sammenlignet med melphalan (9 mg/m^2) og prednison (60 mg/m^2) til patienter med tidligere ubehandlet myelomatose. Behandlingen blev givet i maksimalt 9 cyklusser (ca. 54 uger) og blev seponeret før tid ved sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Medianalderen hos patienterne i forsøget var 71 år, 50% var mænd, 88% var af kaukasisk oprindelse, og medianscoren for Karnofsky performance status var 80. Patienterne havde IgG/IgA/lette kæder af myelomer i henholdsvis 63%/25%/8% af tilfældene, medianhæmoglobin på 105 g/l og medianthrombocyttal på 221,5 x 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, TTP, opnået, og patienterne i M+P-gruppen blev tilbudt B+M+P-behandling. Medianopfølgningen var 16,3 måneder. Den endelige opdatering af overlevelsesdata blev udført med en medianopfølgning på 60,1 måneder. Der blev observeret en statistisk signifikant forbedring af overlevelsen i B+M+P-behandlingsgruppen (HR=0,695; p=0,00043) til trods for efterfølgende behandlinger, herunder regimer baseret på bortezomib. Medianoverlevelsen i B+M+P-behandlingsgruppen var 56,4 måneder sammenlignet med 43,1 i M+P-behandlingsgruppen. Effektresultaterne fremgår af tabel 11:

Tabel 11: Effektresultater efter den endelige opdatering af overlevelse i VISTA-forsøget

Effektendepunkt	**B+M+P n=344**	**M+P n=338**
Tid indtil 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	
Responsrate		
Population[e] n=668	n=337	n=331
CR[f] n (%)	102 (30)	12 (4)
PR[f] n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR[f] n (%)	238 (71)	115 (35)
p-værdi[d]	$< 10^{-10}$	
Reduktion i serum-M-protein		
Population[g] n=667	n=336	n=331
>=90% n (%)	151 (45)	34 (10)

Effektendepunkt	B+M+P n=344	M+P n=338
Tid indtil første respons i CR + PR Medianværdi	1,4 mdr.	4,2 mdr.
Medianresponsvarighed[a] CR[f] CR+PR[f] **Tid indtil næste behandling** Hændelser n (%) Medianværdi[a] (95% CI) Hazard ratio[b] (95% CI) p-værdi[c]	 24,0 mdr. 19,9 mdr. 224 (65,1) 27,0 mdr. (24,7; 31,1) 0,557 (0,462; 0,671) < 0,000001	 12,8 mdr. 13,1 mdr. 260 (76,9) 19,2 mdr. (17,0; 21,0)

[a] Kaplan-Meier-estimat.
[b] Estimatet af hazards ratio er baseret på en Cox proportional hazard-model justeret for stratifikationsfaktorer:
β_2 -mikroglobulin, albumin og region. En hazard ratio 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-kvadrattest justeret for stratifikationsfaktorer
[e] Responspopulation omfatter patienter, som havde målbar sygdom ved baseline
[f] CR = komplet respons; PR = partielt respons. EBMT-kriterier
[g] Alle randomiserede patienter med sekretorisk sygdom
[*] Opdatering af overlevelsesdata baseret på en medianopfølgning på 60,1 måneder
mdr.: måneder
CI = konfidensinterval

Patienter, som er egnede til stamcelletransplantation

Der blev gennemført 2 randomiserede, åbne fase III-multicenter-forsøg (IFM-2005-01, MMY-3010) til påvisning af bortezomibs sikkerhed og effekt i dobbelte og tredobbelte kombinationer med andre cytostatika som induktionsterapi forud for stamcelletransplantation hos patienter med tidligere ubehandlet myelomatose.

I forsøget IFM-2005-01 blev bortezomib i kombination med dexamethason [BDx, n=240] sammenlignet med vincristin-doxorubicin-dexamethason [VDDx, n=242]. Patienterne i BDx-gruppen fik 4 cyklusser af 21-dages varihed, hver bestående af bortezomib (1,3 mg/m^2 administreret intravenøst 2 gange om ugen dag 1, 4, 8 og 11) og oralt dexamethason (40 mg/dag på dag 1-4 og dag 9-12 i cyklus 1 og 2 og på dag 1-4 i cyklus 3 og 4).

Henholdsvis 198 (82%) og 208 (87%) patienter i VDDx og BDx-gruppen fik autolog stamcelletransplantation. De fleste patienter gennemgik kun en enkelt transplantation. Patientdemografi og sygdomskarakteristika ved baseline var sammenlignelige behandlingsgrupperne imellem. Patienternes medianalder i forsøget var 57 år, 55% var mænd, og 48% af patienterne blev cytogenetisk klassificeret som højrisiko. Medianvarighed af behandlingen var 13 uger for VDDx-gruppen og 11 uger for BDx-gruppen. Begge grupper fik et medianantal cyklusser på 4.

Forsøgets primære effektendepunkt var responsraten efter induktion (CR+nCR). En statistisk signifikant forskel i CR+nCR blev observeret til fordel for gruppen med bortezomib i kombination med dexamethason. De sekundære effektendepunkter omfattede responsraterne efter transplantation (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse (OS). De væsentligste effektresultater ses i tabel 12.

Tabel 12: Effektresultater fra forsøg IFM-2005-01

Endepunkter	**BDx**	**VDDx**	**OR; 95% CI; P-værdi[a]**
IFM-2005-01	N=240 (ITT-population)	N=242 (ITT-population)	
RR (efter induktion) *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
RR (efter transplantation)[b] CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	 37,5 (31,4; 44,0) 79,6 (73,9; 84,5)	 23,1 (18,0; 29,0) 74,4 (68,4; 79,8)	 1,98 (1,33; 2,95); 0,001 1,34 (0,87; 2,05); 0,179

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

* Primært endepunkt

[a] OR for responsrater baseret på Mantel-Haenszel-estimat af den fælles odds ratio for stratificerede tabeller; p-værdier efter Cochran-Mantel-Haenszel-test.

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

Bemærk: Et OR på > 1 tyder på en fordel for induktionsterapi, der indeholder bortezomib.

I forsøg MMY-3010 blev induktionsbehandling med bortezomib i kombination med thalidomid og dexamethason [BTDx, n=130] sammenlignet med thalidomid-dexamethason [TDx, n=127]. Patienterne i BTDx-gruppen fik 6 cyklusser af 4-ugers varihed hver med bortezomib (1,3 mg/m^2 administreret 2 gange om ugen på dag 1, 4, 8 og 11 efterfulgt af en 17-dages pause fra dag 12-28), dexamethason (40 mg administreret oralt på dag 1-4 og dag 8-11) samt thalidomid (administreret oralt med 50 mg dagligt på dag 1-14 og forhøjet til 100 mg på dag 15-28 og derefter til 200 mg dagligt). 105 (81%) og 78 (61%) patienter i henholdsvis BTDx- og TDx-gruppen fik en enkelt autolog stamcelletransplantation. Patientdemografi og sygdomskarakteristika ved baseline var sammenlignelige behandlingsgrupperne imellem. Patienterne i henholdsvis BTDx- og TDx-gruppen havde en median-alder på 57 *vs.* 56 år, 99% *vs.* 98 af patienterne var af kaukasisk oprindelse, og 58% *vs.* 54% var mænd. I BTDx-gruppen var 12% af patienterne cytogenetisk klassificeret som højrisiko *vs.* 16% af patienterne i TDx-gruppen. Medianvarighed af behandlingen var 24,0 uger, og medianantal behandlingscyklusser var 6,0, hvilket var ens for alle behandlingsgrupper.

Forsøgets primære effektendepunkt var responsraterne efter induktion og efter transplantation (CR+nCR). En statistisk signifikant forskel i CR+nCR blev observeret til fordel for gruppen, der fik bortezomib i kombination med dexamethason og thalidomid. De sekundære effektendepunkter omfattede progressionsfri overlevelse og OS. De væsentligste effektresultater ses i tabel 13.

Tabel 13: Effektresultater fra forsøg MMY-3010

Endepunkt	**BTDx**	**TDx**	**OR; 95% CI; P-værdi[a]**
MMY-3010	N=130 (ITT-population)	N=127 (ITT-population)	
**RR (efter induktion)*			
CR+nCR	49,2 (40,4; 58,1)	17,3 (11,2; 25,0)	4,63 (2,61; 8,22); < 0,001[a]
CR+nCR+PR % (95% CI)	84,6 (77,2; 90,3)	61,4 (52,4; 69,9)	3,46 (1,90; 6,27); < 0,001[a]
*RR (efter transplantation)			
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;
B = bortezomib; BTDx = bortezomib, thalidomid, dexamethason; TDx = thalidomid, dexamethason; PR = partielt respons;
OR = odds ratio

[*] Primært endepunkt

[a] OR for responsrater baseret på Mantel-Haenszel-estimat af den fælles odds ratio for stratificerede tabeller; p-værdier efter Cochran-Mantel-Haenszel-test.

Bemærk: Et OR på > 1 tyder på en fordel for induktionsterapi, der indeholder bortezomib.

Klinisk virkning ved recidiverende eller refraktær myelomatose

Sikkerheden og effekten ved bortezomib (som intravenøs injektion) blev undersøgt i 2 forsøg med den anbefalede dosis på 1,3 mg/m^2: et randomiseret, komparativt fase III-forsøg (APEX), *vs.* dexamethason (Dex) med 669 patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose, som havde fået 1-3 tidligere behandlinger, og et fase II-forsøg 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-forsøget førte behandling med bortezomib til signifikant længere TTP, 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 fik derefter tilbudt bortezomib uanset sygdomsstatus. På grund af det tidlige crossover er medianvarigheden af opfølgning på 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 uafhængigt af alder. Uanset β_2-mikroglobulintal ved baseline var alle effektparametre (TTP og OS samt responsrate) signifikant forbedrede i bortezomib-gruppen.

I den refraktære population i fase II-forsøget blev responset fastlagt af en uafhængig review-komité (IRC), og responskriterierne fra The European Bone Marrow Transplant Group blev brugt. Median-overlevelsen for alle inkluderede patienter var 17 måneder (interval < 1-36+ måneder). Denne overlevelse var større end medianoverlevelsen på 6-9 måneder, der var forventet af de rådgivende kliniske investigatorer for en lignende patientpopulation. I en multivariansanalyse var responsraten uafhængig af myelomtype, performance status, kromosom 13-deletionsstatus og antallet eller typen af tidligere behandlinger. Patienter, der havde fået 2-3 tidligere behandlingsregimer, havde en responsrate på 32% (10/32), og patienter, der havde fået mere end 7 tidligere behandlingsregimer, havde en responsrate på 31% (21/67).

Tabel 14: Resumé af sygdomsresultater fra fase III- (APEX) og fase II-forsøg

	Fase III		**Fase III**		**Fase III**		**Fase II**
	Alle patienter		**1 tidligere behandling**		**> 1 tidligere behandling**		**≥ 2 tidligere behand-linger**
Tidsrelaterede hændelser	**B n=333[a]**	**Dex n=336[a]**	**B n=132[a]**	**Dex n=119[a]**	**B n=200[a]**	**Dex n=217[a]**	**B n=202[a]**
TTP, 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 (%)	**B n=315[c]**	**Dex n=312[c]**	**B n=128**	**Dex n=110**	**B n=187**	**Dex n=202**	**B n=193**
CR	20 (6)[b]	2 (< 1)[b]	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13)[b]	5 (2)[b]	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38)b	56 (18)[b]	57 (45)[d]	29 (26)[d]	64 (34)[b]	27 (13)[b]	(27)**
CR+nCR+ PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Medianvarighed dage (mdr.)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Tid 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 stratifikation ifølge tidligere behandling; p < 0,0001
[c] Responspopulation omfatter patienter, som havde målbar sygdom ved baseline og fik mindst 1 dosis af forsøgslægemidlet.
[d] p-værdi fra Cochran-Mantel-Haenszel chi-kvadrattest justeret for stratifikationsfaktorer; analyse ud fra behandling udelukker stratifikation ifølge tidligere behandling
* CR+PR+MR **CR=CR, (IF-); nCR=CR (IF+)
NA = ikke relevant, NE = ikke estimeret
TTP = tid indtil progression
CI = konfidensinterval
B = bortezomib; Dex = dexamethason
CR = komplet respons; nCR = næsten komplet respons
PR = partiel respons; MR = minimal respons

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

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

Der er gennemført et åbent, randomiseret, fase III noninferioritetsforsøg til sammenligning af effekten og sikkerheden ved subkutan administration af bortezomib *vs.* intravenøs administration. I dette forsøg deltog 222 patienter med recidiverende/refraktær myelomatose, der blev randomiseret i forholdet 2:1 til behandling med 1,3 mg/m^2 bortezomib i 8 cyklusser, enten subkutant eller intravenøst. Patienter, der ikke opnåede optimalt respons (mindre end komplet respons [CR]) på behandling med bortezomib alene efter 4 cyklusser, fik desuden dexamethason 20 mg dagligt dagen før og efter administration af bortezomib. Patienter med perifer neuropati ≥ grad 2 ved baseline eller thrombocyttal < 50,000/µl indgik ikke. I alt 218 patienters respons kunne evalueres.

Forsøget opfyldte det primære mål, som var noninferioritet, 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 endepunkter, som var relateret til respons og tid indtil hændelse, overensstemmende resultater for subkutan og intravenøs administration (tabel 15).

Tabel 15: Resumé af effektanalyser med sammenligning af subkutan og intravenøs administration af bortezomib

	Gruppe på intravenøs bortezomib	**Gruppe på subkutan bortezomib**
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 er for hypotesen om noninferioritet, at den subkutane gruppe fastholder mindst 60% af responsraten i den intravenøse gruppe

[b] Der indgik 222 forsøgspersoner i forsøget, og 221 af disse blev behandlet med bortezomib

[c] Estimatet af hazards ratio er baseret på en Cox-model justeret for stratifikationsfaktorer: ISS-stadieinddeling og antal tidligere linjer

[d.] Log-rank-test justeret for stratifikationsfaktorer: ISS-stadieinddeling og antal tidligere linjer

[e] Medianvarigheden af opfølgning er 11,8 måneder

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

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

En protokoldefineret interimanalyse (baseret på 249 TTP-hændelser) udløste afslutning af forsøget 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. Median-TTP var 6,5 måneder 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 OS, der blev udført efter en medianopfølgning på 8,6 år, viste ingen signifikant forskel i OS mellem de 2 behandlingsgrupper. Median-OS var 30,8 måneder (95% CI; 25,2-36,5 måneder) 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

I mangel af en direkte sammenligning af bortezomib og bortezomib i kombination med dexamethason hos patienter med progressiv myelomatose blev der gennemført en statistisk "matchede par"-analyse for at sammenligne resultaterne fra den ikke-randomiserede gruppe med bortezomib i kombination med dexamethason (åbent fase II-forsøg, MMY-2045) med resultaterne fra grupperne i monoterapi med bortezomib fra forskellige randomiserede fase III-forsøg (M34101-039 [APEX] og DOXIL MMY-3001) med samme indikation.

"Matchede par"-analysen er en statistisk metode, hvor patienter i behandlingsgruppen (f.eks. bortezomib i kombination med dexamethason) og patienter i sammenligningsgruppen (f.eks. bortezomib) gøres sammenlignelige med hensyn til forvekslelige faktorer ved individuelt at sammensætte forsøgspersonerne i par. Dette minimerer effekterne af observerede, forvekslelige faktorer, når behandlingseffekten skal estimeres med anvendelse af ikke-randomiserede data.

Der blev identificeret 127 matchede par patienter. Analysen viste 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 kombineret med dexamethason sammenlignet med monoterapi med bortezomib.

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

Fase II-forsøget MMY-2036 (RETRIEVE), et åbent forsøg med en enkelt behandlingsgruppe, blev gennemført for at fastlægge effekten og sikkerheden ved 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 blev bortezomib initieret med den seneste tålte dosis på 1,3 mg/m^2 (n=93) eller ≤ 1,0 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 de efterfølgende cyklusser med genbehandling med bortezomib.

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)

Forsøg LYM-3002 var et randomiseret, åbent fase III-forsøg med sammenligning af effekten og sikkerheden ved kombination af bortezomib, rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (BR-CAP; n=243) og effekten og sikkerheden ved rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison (R-CHOP; n=244) hos voksne patienter med tidligere ubehandlet MCL (stadie II, III eller IV). Patienterne i BR-CAP-gruppen fik bortezomib (1,3 mg/m^2 på dag 1, 4, 8, 11, pause 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 i bortezomib-behandlingscyklussens 21 dage. Til patienter med et respons, som først blev dokumenteret ved cyklus 6, blev der givet 2 supplerende behandlingscyklusser.

Det primære effektendepunkt var progressionsfri overlevelse baseret på en bedømmelse fra IRC. De sekundære effektendepunkter omfattede TTP, tid indtil næste anti-lymfombehandling (TNT), varighed af behandlingsfrit interval (TFI), samlet responsrate (ORR) og komplet responsrate (CR/CRu), OS og responsvarighed.

Demografi og sygdomskarakteristika ved baseline var generelt velafbalanceret mellem de 2 behandlingsgrupper: Patienternes medianalder var 66 år, 74% var mænd, 66% var af kaukasisk oprindelse og 32% asiatiske, 69% af patienterne havde positivt knoglemarvsaspirat og/eller positiv knoglemarvsbiopsi for MCL, 54% af patienterne havde en IPI-score (International Prognostic Index) på ≥ 3, og 76% havde sygdom i stadie IV. Behandlingens varighed (medianværdi=17 uger) og varigheden af opfølgningen (medianværdi=40 måneder) var sammenligneligt i de 2 behandlingsgrupper. Patienterne i begge behandlingsgrupper fik et medianantal cyklusser på 6, hvor 14% af patienterne i BR-CAP-gruppen og 17% af patienterne i R-CHOP-gruppen fik 2 supplerende cyklusser. Størstedelen af patienterne i begge grupper fuldførte behandlingen, 80% i BR-CAP-gruppen og 82% i R-CHOP-gruppen. Effektresultaterne fremgår af tabel 16:

Tabel 16: Effektresultater fra forsøg LYM-3002

Effektendepunkt	**BR-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) p-værdi[d] < 0,001
Medianværdi[c] (95% CI) (mdr.)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	
Responsrate			
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 en bedømmelse fra en uafhængig review-komité (IRC) (kun radiologiske data).
[b] Hazard ratio-estimatet er baseret på en Cox-model stratificeret efter IPI-risiko og sygdomsstadie. En hazard ratio på < 1 angiver en fordel for BR-CAP.
[c] Baseret på Kaplan-Meier-estimater for produktgrænser.
[d.] Baseret på log-rank-test stratificeret efter IPI-risiko og sygdomsstadie.
[e] Mantel-Haenszel-estimat af den fælles odds ratio for stratificerede tabeller er benyttet med IPI-risiko og sygdomsstadie som stratifikationsfaktorer. En odds ratio (OR) på > 1 angiver en fordel for BR-CAP.
[f] Omfatter alle CR + CRu, efter IRC, knoglemarv og LDH.
[g] P-værdi fra Cochran-Mantel-Haenszel chi-kvadrattest med IPI og sygdomsstadie som stratifikationsfaktorer.
[t] Omfatter 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 = odds ratio; ITT = intent to treat

Medianværdien af investigatorbedømt PFS var 30,7 måneder i BR-CAP-gruppen og 16,1 måneder i R-CHOP-gruppen (hazard ratio [HR]=0,51; p < 0,001). Der blev set en statistisk signifikant fordel (p < 0,001) ved BR-CAP-gruppen i forhold til R-CHOP-gruppen for TTP (medianværdi 30,5 vs. 16,1 måneder), TNT (medianværdi 44,5 vs. 24,8 måneder) og TFI (medianværdi 40,6 vs. 20,5 måneder). Medianvarigheden af komplet respons var 42,1 måneder i BR-CAP-gruppen sammenlignet med 18

måneder i R-CHOP-gruppen. Varigheden af det samlede respons var 21,4 måneder længere i BR-CAP-gruppen (medianværdi 36,5 måneder vs. 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 VcR-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 med tidligere behandlet let-kæde AL-amyloidose

Der blev udført et åbent, ikke-randomiseret fase I/II-forsøg for at fastlægge bortezomibs sikkerhed og virkning hos patienter, der tidligere var blevet behandlet for AL-amyloidose. Der blev ikke observeret nogen nye sikkerhedsmæssige problemer i løbet af forsøget, og navnlig førte bortezomib ikke til forværring af skader på målorganer (hjerte, nyrer og lever). I en eksploratorisk effektanalyse blev der indberettet en responsrate på 67,3% (inklusive en CR-rate på 28,6%), fastlagt ud fra hæmatologisk respons (M-protein), hos 49 evaluerbare patienter, der fik de maksimale tilladte doser på 1,6 mg/m^2 én gang ugentligt og 1,3 mg/m^2 2 gange ugentligt. Den kombinerede overlevelse efter 1 år var for disse dosiskohorter 88,1%.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af forsøg med referencelægemidlet, som indeholder bortezomib, i alle undergrupper af den pædiatriske population med myelomatose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Et fase II-forsøg med en enkelt behandlingsgruppe og undersøgelse af aktivitet, sikkerhed og farmakokinetik, udført af *Children's Oncology Group,* vurderede man virkningen af at tilføje bortezomib til reinduktionskemoterapi med flere stoffer hos pædiatriske og unge voksne patienter med lymfoide maligniteter (akut præ-B-celle lymfoblast leukæmi [ALL], T-celle-ALL og T-celle lymfoblast lymfom [LL]). Der blev administreret et effektivt reinduktionskemoterapiregime med flere stoffer i 3 blokke. Bortezomib blev kun administreret i blok 1 og 2 for at undgå potentiel overlapning af toksiciteter med samtidigt 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 hændelsesfrie overlevelsesrate 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 hændelsesfrie overlevelsesrate 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 hændelsesfrie overlevelsesrate efter 4 måneder var 67% (95% CI: 42, 83). De indberettede effektdata betragtes som værende utilstrækkelige (se pkt. 4.2).

140 patienter med ALL eller LL blev inkluderet og evalueret for så vidt angår sikkerhed. Medianalderen var 10 år (interval 1-26). Der blev ikke observeret nogen nye sikkerhedsmæssige problemer, når bortezomib blev tilføjet til standardregimet med kemoterapi for pædiatrisk præ-B-celle-ALL. Følgende bivirkninger (grad ≥ 3) blev observeret med en hyppigere forekomst i behandlingsregimet med bortezomib sammenlignet med et historisk kontrolforsøg, hvor baggrundsregimet blev givet alene: I blok 1 perifer sensorisk neuropati (3% *vs.* 0%), ileus (2,1% *vs.* 0%), hypoksi (8% *vs.* 2%). Der var ingen tilgængelige oplysninger om mulige sequelae eller raterne for helbredelse af perifer neuropati i dette forsøg. Der blev desuden noteret højere forekomst af infektioner med neutropeni grad ≥ 3 (24% *vs.* 19% i blok 1 og 22% *vs.* 11% i blok 2), forhøjet ALAT (17% *vs.* 8% i blok 2), hypokaliæmi (18% *vs.* 6% i blok 1 og 21% *vs.* 12% i blok 2) og hyponatriæmi (12% *vs.* 5% i blok 1 og 4% *vs.* 0% i blok 2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter intravenøs bolusadministration af en dosis på 1,0 mg/m^2 og 1,3 mg/m^2 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 de efterfølgende doser var de gennemsnitlige maksimale plasmakoncentrationer, der blev observeret, inden for intervallet 67-106 ng/ml for dosis på 1,0 mg/m^2 og 89-120 ng/ml for dosis på 1,3 mg/m^2.

Efter en intravenøs bolusinjektion eller subkutan injektion af en dosis på 1,3 mg/m^2 til patienter med myelomatose (n=14 i den intravenøse gruppe, n=17 i den subkutane gruppe) var den totale systemiske eksponering efter gentagne doser (AUC_{last}) ens 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

Det gennemsnitlige distributionsvolumen (V_d) for bortezomib er 1.659-3.294 l efter administration af intravenøse enkeltdoser eller gentagne doser på 1,0 mg/m^2 eller 1,3 mg/m^2 til patienter med myelomatose. Dette tyder på, at bortezomib i stor udstrækning distribueres til perifert væv. Inden for bortezomibs koncentrationsinterval på 0,01-1,0 µg/ml er proteinbindingen *in vitro* gennemsnitligt 82,9% i humant plasma. Fraktionen af bortezomib bundet til plasmaproteiner er ikke koncentrationsafhængig.

Biotransformation

In vitro-forsøg med humane levermikrosomer og humane cDNA-udtrykte cytokrom P450-isozymer tyder på, at bortezomib hovedsageligt metaboliseres ved oxidering via cytokrom P450-enzymerne 3A4, 2C19 og 1A2. Den primære metabolisme er deborering, hvorved der dannes 2 deborerede metabolitter, som efterfølgende gennemgår hydroxylering til flere metabolitter. Deborerede bortezomib-metabolitter er inaktive som 26S-proteasomhæmmere.

Elimination

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

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Effekten af nedsat leverfunktion på bortezomibs farmakokinetik i doseringsintervallet 0,5-1,3 mg/m^2 blev undersøgt i et fase I-forsøg i den første behandlingscyklus hos 61 patienter med primært solide tumorer og nedsat leverfunktion i varierende grad.

Sammenlignet med patienter med normal leverfunktion ændrede en let nedsættelse af leverfunktionen ikke dosis-normaliseret AUC for bortezomib. De gennemsnitlige, dosis-normaliserede AUC-værdier steg imidlertid med cirka 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 forsøg er gennemført 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 m^2, n=12), mild (CrCl = 40-59 ml/min/1,73 m^2, n=10), moderat (CrCl = 20-39

ml/min/1,73 m^2, n=9) og alvorlig (CrCl < 20 ml/min/1,73 m^2, n=3). En gruppe dialysepatienter, som blev behandlet efter dialyse, blev også inkluderet i forsøget (n=8). Patienterne fik administreret intravenøse doser bortezomib på 0,7-1,3 mg/m^2 2 gange ugentligt. Eksponeringen for bortezomib (dosis-normaliseret AUC og C_{max}) var sammenlignelig for alle grupper (se pkt. 4.2).

Alder

Bortezomibs farmakokinetik er beskrevet efter intravenøs bolus-administration af 1,3 mg/m^2 2 gange om ugen til 104 pædiatriske patienter (2-16 år) med akut lymfoblast leukæmi (ALL) eller akut myeloid leukæmi (AML). Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse steg bortezomibs clearance i takt med et stigende BSA (legemsoverfladeareal). Den geometriske gennemsnitlige (%CV) clearance er 7,79 (25%) l/t/m^2, fordelingsvolumen ved steady state er 834 (39%) l/m^2, og eliminationshalverings-tiden er 100 (44%) timer. Efter korrektion for BSA-effekt har andre demografiske data såsom alder, legemsvægt og køn ikke nogen klinisk signifikante virkninger på bortezomibs clearance. Bortezomibs BSA-normaliserede clearance hos pædiatriske patienter er den samme som den, der ses hos voksne.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Bortezomib er positivt for klastogen aktivitet (strukturelle kromosomafvigelser) i *in vitro*-analysen af kromosomafvigelser med anvendelse af ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) i koncentrationer så lave som 3,125 µg/ml, som er den laveste undersøgte koncentration. Bortezomib er ikke genotoksisk i *in vitro*-analyser af mutagenicitet (Ames test) og *in vivo*-analyser af mikronukleus hos mus.

Forsøg af udviklingstoksiciteten på rotter og kaniner har vist embryo-/fosterdødelighed ved maternelt toksiske doser, men ingen direkte embryo-/fostertoksicitet ved doser mindre end de maternelt toksiske. Der er ikke gennemført fertilitetsforsøg, men undersøgelser af reproduktivt væv har fundet sted i generelle toksicitetsforsøg. I forsøg med 6-måneder gamle rotter er der set degenerative virkninger på både testikler og ovarier. Det er derfor sandsynligt, at bortezomib kan have en potentiel virkning på enten mandlig eller kvindelig fertilitet. Der er ikke udført forsøg af den peri- og postnatale udvikling.

I generelle toksicitetsforsøg med flere cyklusser med rotter og aber omfattede de vigtigste målorganer mave-tarm-kanalen (som gav opkastning og/eller diaré), hæmatopoietiske og lymfatiske væv (som gav perifere blodcytopenier), lymfoid 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 udvist delvis til fuld restitution efter seponering af behandlingen.

Baseret på dyreforsøg synes bortezomibs penetration gennem blod-/hjerne-barrieren at være begrænset, om overhovedet nogen, og relevansen for mennesker er ukendt.

Farmakologiske forsøg af den kardiovaskulære sikkerhed hos aber og hunde viser, at intravenøse doser på cirka 2-3 gange den anbefalede kliniske dosis på mg/m^2-basis er forbundet med pulsstigninger, fald i kontraktilitet, hypotension og dødsfald. Akut intervention med positive inotrope midler eller pressorer påvirker den nedsatte hjertekontraktilitet og hypotension hos hunde. I hundeforsøg ses desuden en lille stigning i det korrigerede QT-interval.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Mannitol (E 421)

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år.

Rekonstitueret opløsning

Den rekonstituerede opløsning skal anvendes umiddelbart efter klargøring. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser inden anvendelse brugerens eget ansvar. Der er dog påvist kemisk og fysisk stabilitet for det rekonstituerede produkt i 8 timer ved 5°C og 25°C, når det opbevares i det originale hætteglas og/eller i en sprøjte. Den samlede opbevaringstid for det rekonstituerede lægemiddel må ikke overstige 8 timer inden administration.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Hætteglasset skal opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

5 ml type I-glas silikonebehandlet hætteglas med gummiprop og aluminiumsforsegling, der indeholder 1 mg bortezomib.

Hætteglas på 10 ml (type I-glas) med gummiprop og aluminiumsforsegling, der indeholder 2,5 mg, 3 mg eller 3,5 mg bortezomib.

Hver pakning indeholder 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Generelle forholdsregler

Bortezomib er et cytotoksisk middel. Der skal derfor udvises forsigtighed under håndtering og klargøring af Bortezomib Hospira. Det anbefales at bruge handsker og anden beskyttende beklædning for at undgå hudkontakt.

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

Der har været fatale tilfælde af utilsigtet intratekal administration af Bortezomib Hospira. Bortezomib Hospira er beregnet til intravenøs eller subkutan anvendelse. Bortezomib Hospira må ikke administreres intratekalt.

Instruktioner til rekonstitution

Bortezomib Hospira skal rekonstitueres af sundhedspersonale.

Intravenøs injektion

Bortezomib Hospira 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvert 5 ml hætteglas med Bortezomib Hospira 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, skal 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 endelig pH-værdi på 4-7. Den rekonstituerede opløsning skal inden administration undersøges visuelt for partikler og misfarvning. Den rekonstituerede opløsning skal kasseres, hvis der ses misfarvning eller partikler.

Bortezomib Hospira 2,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvert 10 ml hætteglas med Bortezomib Hospira 2,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning skal rekonstitueres forsigtigt med 2,5 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 endelig pH-værdi på 4-7. Den rekonstituerede opløsning skal inden administration undersøges visuelt for partikler og misfarvning. Den rekonstituerede opløsning skal kasseres, hvis der ses misfarvning eller partikler.

Bortezomib Hospira 3 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvert 10 ml hætteglas med Bortezomib Hospira 3 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, skal rekonstitueres forsigtigt med 3 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 endelig pH-værdi på 4-7. Den rekonstituerede opløsning skal inden administration undersøges visuelt for partikler og misfarvning. Den rekonstituerede opløsning skal kasseres, hvis der ses misfarvning eller partikler.

Bortezomib Hospira 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvert 10 ml hætteglas med Bortezomib Hospira 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, skal 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 endelig pH-værdi på 4-7.
Den rekonstituerede opløsning skal inden administration undersøges visuelt for partikler og misfarvning. Den rekonstituerede opløsning skal kasseres, hvis der ses misfarvning eller partikler.

Subkutan injektion

Bortezomib Hospira 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvert 5 ml hætteglas med Bortezomib Hospira 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, skal rekonstitueres forsigtigt med 0,4 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning, ved

hjælp af en sprøjte af passsende 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 endelig pH-værdi på 4-7. Den rekonstituerede opløsning skal før administration undersøges visuelt for partikler og misfarvning. Den rekonstituerede opløsning skal kasseres, hvis der ses misfarvning eller partikler.

Bortezomib Hospira 2,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvert 10 ml hætteglas med Bortezomib Hospira 2,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, skal rekonstitueres forsigtigt med 1 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning, ved hjælp af en sprøjte af passsende 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 endelig pH-værdi på 4-7. Den rekonstituerede opløsning skal før administration undersøges visuelt for partikler og misfarvning. Den rekonstituerede opløsning skal kasseres, hvis der ses misfarvning eller partikler.

Bortezomib Hospira 3 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvert 10 ml hætteglas med Bortezomib Hospira 3 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, skal rekonstitueres forsigtigt med 1,2 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning, ved hjælp af en sprøjte af passsende 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 endelig pH-værdi på 4-7. Den rekonstituerede opløsning skal før administration undersøges visuelt for partikler og misfarvning. Den rekonstituerede opløsning skal kasseres, hvis der ses misfarvning eller partikler.

Bortezomib Hospira 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvert 10 ml hætteglas med Bortezomib Hospira 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, skal rekonstitueres forsigtigt med 1,4 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning, ved hjælp af en sprøjte af passsende 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 endelig pH-værdi på 4-7. Den rekonstituerede opløsning skal før administration undersøges visuelt for partikler og misfarvning. Den rekonstituerede opløsning skal kasseres, hvis der ses misfarvning eller partikler.

<u>Bortskaffelse</u>

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1114/001
EU/1/16/1114/002
EU/1/16/1114/003
EU/1/16/1114/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. juli 2016
Dato for seneste fornyelse: 28. april 2021

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(E) 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

Pfizer Service Company BV,
Hoge Wei 10,
1930 Zaventem,
Belgien

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 BORTEZOMIB HOSPIRA 1 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bortezomib Hospira 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
bortezomib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas med pulver indeholder 1 mg bortezomib (som mannitolborsyreester).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol (E 421)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til subkutan eller intravenøs anvendelse.
Kun til engangsbrug.
Kan være fatalt ved anvendelse af andre administrationsveje.

Subkutan anvendelse: Tilsæt 0,4 ml 0,9% natriumchlorid, så der opnås en endelig koncentration på 2,5 mg/ml.
Intravenøs anvendelse: Tilsæt 1 ml 0,9% natriumchlorid, så der opnås en endelig koncentration på 1 mg/ml.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

CYTOSTATIKUM. Særlige instruktioner for håndtering.

8. UDLØBSDATO

EXP
Den rekonstituerede opløsning skal anvendes umiddelbart efter klargøring.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hætteglasset skal opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

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

Bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1114/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget for 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

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON BORTEZOMIB HOSPIRA 2,5 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bortezomib Hospira 2,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
bortezomib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas med pulver indeholder 2,5 mg bortezomib (som mannitolborsyreester).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol (E 421)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til subkutan eller intravenøs anvendelse.
Kun til engangsbrug.
Kan være fatalt ved anvendelse af andre administrationsveje.

Subkutan anvendelse: Tilsæt 1 ml 0,9% natriumchlorid, så der opnås en endelig koncentration på 2,5 mg/ml.
Intravenøs anvendelse: Tilsæt 2,5 ml 0,9% natriumchlorid, så der opnås en endelig koncentration på 1 mg/ml.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

CYTOSTATIKUM. Særlige instruktioner for håndtering.

8. UDLØBSDATO

EXP
Den rekonstituerede opløsning skal anvendes umiddelbart efter klargøring.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hætteglasset skal opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

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

Bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1114/002

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget for 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

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON BORTEZOMIB HOSPIRA 3 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bortezomib Hospira 3 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
bortezomib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas med pulver indeholder 3 mg bortezomib (som mannitolborsyreester).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol (E 421)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til subkutan eller intravenøs anvendelse.
Kun til engangsbrug.
Kan være fatalt ved anvendelse af andre administrationsveje.

Subkutan anvendelse: Tilsæt 1,2 ml 0,9% natriumchlorid, så der opnås en endelig koncentration på 2,5 mg/ml.
Intravenøs anvendelse: Tilsæt 3 ml 0,9% natriumchlorid, så der opnås en endelig koncentration på 1 mg/ml.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

CYTOSTATIKUM. Særlige instruktioner for håndtering.

8. UDLØBSDATO

EXP
Den rekonstituerede opløsning skal anvendes umiddelbart efter klargøring.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hætteglasset skal opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

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

Bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1114/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget for 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

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON BORTEZOMIB HOSPIRA 3,5 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas med pulver indeholder 3,5 mg bortezomib (som mannitolborsyreester).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol (E 421)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til subkutan eller intravenøs anvendelse.
Kun til engangsbrug.
Kan være fatalt ved anvendelse af andre administrationsveje.

Subkutan anvendelse: Tilsæt 1,4 ml 0,9% natriumchlorid, så der opnås en endelig koncentration på 2,5 mg/ml.
Intravenøs anvendelse: Tilsæt 3,5 ml 0,9% natriumchlorid, så der opnås en endelig koncentration på 1 mg/ml.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

CYTOSTATIKUM. Særlige instruktioner for håndtering.

8. UDLØBSDATO

EXP
Den rekonstituerede opløsning skal anvendes umiddelbart efter klargøring.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hætteglasset skal opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

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

Bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1114/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget for 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 BORTEZOMIB HOSPIRA 1 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Bortezomib Hospira 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
bortezomib
Kun til s.c. eller i.v. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 mg

6. ANDET

Kun til engangsbrug.

Kan være fatalt ved anvendelse af andre administrationsveje.

Subkutan anvendelse: Tilsæt 0,4 ml 0,9% natriumchlorid, så der opnås en endelig koncentration på 2,5 mg/ml.
Intravenøs anvendelse: Tilsæt 1 ml 0,9% natriumchlorid, så der opnås en endelig koncentration på 1 mg/ml.

Hætteglasset skal opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Træk her.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS BORTEZOMIB HOSPIRA 2,5 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Bortezomib Hospira 2,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
bortezomib
Kun til s.c. eller i.v. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2,5 mg

6. ANDET

Kun til engangsbrug.

Kan være fatalt ved anvendelse af andre administrationsveje.

Subkutan anvendelse: Tilsæt 1 ml 0,9% natriumchlorid, så der opnås en endelig koncentration på 2,5 mg/ml.
Intravenøs anvendelse: Tilsæt 2,5 ml 0,9% natriumchlorid, så der opnås en endelig koncentration på 1 mg/ml.

Hætteglasset skal opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Træk her.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS BORTEZOMIB HOSPIRA 3 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Bortezomib Hospira 3 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
bortezomib
Kun til s.c. eller i.v. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

3 mg

6. ANDET

Kun til engangsbrug

Kan være fatalt ved anvendelse af andre administrationsveje.

Subkutan anvendelse: Tilsæt 1,2 ml 0,9% natriumchlorid, så der opnås en endelig koncentration på 2,5 mg/ml.
Intravenøs anvendelse: Tilsæt 3 ml 0,9% natriumchlorid, så der opnås en endelig koncentration på 1 mg/ml.

Hætteglasset skal opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Træk her.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS BORTEZOMIB HOSPIRA 3,5 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Bortezomib Hospira 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
bortezomib
Kun til s.c. eller i.v. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

3,5 mg

6. ANDET

Kun til engangsbrug.

Kan være fatalt ved anvendelse af andre administrationsveje.

Subkutan anvendelse: Tilsæt 1,4 ml 0,9% natriumchlorid, så der opnås en endelig koncentration på 2,5 mg/ml.
Intravenøs anvendelse: Tilsæt 3,5 ml 0,9% natriumchlorid, så der opnås en endelig koncentration på 1 mg/ml.

Hætteglasset skal opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Træk her.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Bortezomib Hospira 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Bortezomib Hospira 2,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Bortezomib Hospira 3 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Bortezomib Hospira 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 afsnit 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 bruge Bortezomib Hospira
3. Sådan skal du bruge Bortezomib Hospira
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

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

Bortezomib 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.
- 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 bruges til behandling af mantle-celle-lymfom (en type kræft, som påvirker lymfeknuderne) i kombination med lægemidlerne rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison, til 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 bruge Bortezomib Hospira

Brug ikke Bortezomib Hospira
- hvis du er allergisk over for bortezomib, bor eller et af de øvrige indholdsstoffer i Bortezomib Hospira (angivet i afsnit 6).
- hvis du lider af visse alvorlige lunge- eller hjerteproblemer.

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen, før du bruger Bortezomib Hospira, hvis du har en eller flere af følgende tilstande:
- lavt antal røde eller hvide blodlegemer
- blødningsproblemer og/eller lavt antal blodplader i blodet
- diaré, forstoppelse, kvalme eller opkastning
- tidligere tilfælde af besvimelse, svimmelhed eller ørhed
- nyreproblemer
- moderate til alvorlige leverproblemer
- tidligere tilfælde af følelsesløshed, en følelse af prikken eller smerter i hænder eller fødder (neuropati)
- problemer med hjerte eller blodtryk
- stakåndethed eller hoste
- krampeanfald
- helvedesild (lokaliseret, for eksempel omkring øjnene eller spredt over hele kroppen)
- symptomer på tumorlysesyndrom, såsom muskelkramper, muskelsvaghed, forvirring, synstab eller synsforstyrrelser og stakåndethed
- hukommelsestab, nedsat tankevirksomhed, gangbesvær eller synstab. Dette 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 Hospira for at kontrollere niveauet af dine blodlegemer.

Hvis du har mantle-celle-lymfom og får lægemidlet rituximab sammen med bortezomib, 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, du skal tage sammen med Bortezomib Hospira, for at få oplysninger om disse lægemidler, før du begynder på behandlingen med Bortezomib Hospira.
Hvis du får thalidomid, skal du være særlig opmærksom på kravene til graviditetsprøver og prævention (se under "Graviditet og amning" i dette afsnit).

Børn og unge
Bortezomib Hospira må ikke bruges til børn og unge, da det ikke vides, hvordan medicinen vil påvirke dem.

Brug af anden medicin sammen med Bortezomib Hospira
Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.
Du skal særligt fortælle det til lægen, hvis du bruger medicin, som indeholder følgende aktive stoffer:
- ketoconazol, der bruges til behandling af svampeinfektioner
- ritonavir, der bruges til behandling af hiv-infektion
- rifampicin, et antibiotikum, som bruges til behandling af bakterieinfektioner
- carbamazepin, phenytoin eller phenobarbital, der bruges til behandling af epilepsi
- perikon (*Hypericum perforatum*), naturmedicin, som bruges mod depression eller andre lidelser
- tabletter til behandling af sukkersyge (diabetes).

Graviditet og amning
Du må ikke bruge Bortezomib Hospira, hvis du er gravid, medmindre det er absolut nødvendigt.

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

Du må ikke amme, mens du er i behandling med Bortezomib Hospira. 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 Hospira sammen med thalidomid, skal du følge det svangerskabsforebyggende program for thalidomid (se indlægssedlen for thalidomid).

Trafik- og arbejdssikkerhed
Bortezomib Hospira kan forårsage træthed, svimmelhed, besvimelse eller sløret syn. Du må ikke køre bil, eller betjene værktøj eller maskiner, hvis du får sådanne bivirkninger. Selv om du ikke mærker nogen af disse virkninger, skal du alligevel være forsigtig.

3. Sådan skal du bruge Bortezomib Hospira

Din læge vil fastlægge din dosis af bortezomib ud fra din højde og vægt (legemsoverfladeareal). Den sædvanlige startdosis af bortezomib er 1,3 mg/m^2 legemsoverfladeareal to gange om ugen.
Din læge kan vælge at ændre dosis og det samlede antal behandlingscyklusser. Det afhænger af, hvordan du reagerer på behandlingen, om du får bestemte bivirkninger, og hvilke sygdomme, du lider af (f.eks. leverproblemer).

Progressiv myelomatose
Hvis bortezomib gives alene, vil du få 4 doser bortezomib intravenøst eller subkutant på dag 1, 4, 8 og 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 behandlingscyklusser (24 ugers behandling).

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

Hvis bortezomib gives sammen med pegyleret liposomal doxorubicin, får du bortezomib intravenøst eller subkutant i en 21-dages behandlingscyklus, og pegyleret liposomal doxorubicin gives i en dosis på 30 mg/m^2 på dag 4 i den 21-dages behandlingscyklus med bortezomib som en intravenøs infusion efter injektionen af bortezomib.
Du kan få op til 8 behandlingscyklusser (24 ugers behandling).

Hvis bortezomib gives sammen med dexamethason, får du bortezomib intravenøst eller subkutant 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.
Du kan få op til 8 behandlingscyklusser (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 intravenøst eller subkutant samtidig med to andre lægemidler melphalan og prednison.
I så fald varer en behandlingscyklus 42 dage (6 uger). Du vil få 9 behandlingscyklusser (54 ugers behandling).

- I cyklus 1 til 4 gives bortezomib to gange om ugen på dag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 og 32.
- I cyklus 5 til 9 gives bortezomib én gang om ugen på dag 1, 8, 22 og 29.

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

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

Hvis bortezomib gives sammen med dexamethason, får du bortezomib intravenøst eller subkutant som en 21-dages behandlingscyklus, og dexamethason 40 mg gives gennem munden på dag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 og 11 i den 21-dages behandlingscyklus med bortezomib.
Du vil få 4 behandlingscyklusser (12 ugers behandling).

Hvis bortezomib 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 behandlingscyklus med bortezomib, og thalidomid gives dagligt gennem munden i en dosis på 50 mg frem til dag 14 i den første cyklus, og hvis du kan tåle 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 behandlingscyklusser (24 ugers behandling).

Tidligere ubehandlet mantle-celle-lymfom
Hvis du ikke tidligere er blevet behandlet for mantle-celle-lymfom, vil du få bortezomib intravenøst eller subkutant sammen med lægemidlerne rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison. Bortezomib gives intravenøst eller subkutant på dag 1, 4, 8 og 11, efterfulgt af en pause uden behandling. Varigheden af en behandlingscyklus er 21 dage (3 uger). Du kan få op til 8 behandlingscyklusser (24 ugers behandling).
Følgende lægemidler gives som intravenøse infusioner på dag 1 i hver 21-ugers behandlingscyklus med bortezomib:
Rituximab 375 mg/m^2, cyclophosphamid 750 mg/m^2 og doxorubicin 50 mg/m^2. Prednison 100 mg/m^2 gives oralt på dag 1, 2, 3, 4 og 5 i behandlingscyklussen med bortezomib.

Sådan gives Bortezomib Hospira
Dette lægemiddel er kun beregnet til intravenøs eller subkutan anvendelse. Bortezomib vil blive givet af sundhedspersonale, som har erfaring med anvendelse af cytostatika.
Bortezomib-pulveret skal opløses, før det gives. Dette vil blive sundhedspersonalet gøre. Opløsningen bliver derefter injiceret ind i en vene eller ind under huden. Injektionen ind i en vene sker hurtigt og tager cirka 3 til 5 sekunder. Injektionen under huden gives enten i lårene eller maven.

Hvis du har fået for meget Bortezomib Hospira
Da dette lægemiddel gives af en læge eller sygeplejerske, er det usandsynligt, at du vil få 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 på grund af myelomatose eller mantle-celle-lymfom, skal du straks kontakte din læge, hvis du får en eller flere af nedenstående bivirkninger:
- muskelkramper, muskelsvaghed
- forvirring, synstab eller synsforstyrrelser, blindhed, krampeanfald, hovedpine
- stakåndethed, hævede fødder eller ændringer i din hjerterytme, højt blodtryk, træthed, besvimelse
- hoste og vejrtrækningsbesvær eller trykken for brystet.

Behandlingen med bortezomib kan meget ofte forårsage et fald i antallet af røde og hvide blodlegemer samt blodplader i blodet. Du vil derfor regelmæssigt få taget blodprøver før og under din behandling med bortezomib for at kontrollere dine blodtal. 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 tandkødet, 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 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 på grund af nerveskade
- Fald i antallet af røde blodlegemer eller hvide blodlegemer (se ovenfor)
- Feber
- Kvalme eller opkastning, nedsat appetit
- Forstoppelse med eller uden oppustethed (kan være alvorlig)
- Diaré: Hvis du har diaré, er det vigtigt, at du drikker mere vand, end du plejer. Lægen kan give dig medicin til behandling af diaréen
- Træthed, svaghed
- Muskelsmerter, smerter i knogler

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)
- Lavt blodtryk, pludseligt fald i blodtrykket, når du rejser dig. Dette kan medføre besvimelse
- Højt blodtryk
- Nedsat nyrefunktion
- Hovedpine
- Generel følelse af at være syg, smerter, svimmelhed, ørhed, en følelse af afkræftelse eller bevidsthedstab
- Kulderystelser
- Infektioner, herunder lungebetændelse, luftvejsinfektioner, bronkitis, svampeinfektioner, hoste med slim, influenzalignende sygdom
- Helvedesild (lokaliseret, for eksempel omkring øjnene eller spredt over hele kroppen)
- Brystsmerter eller stakåndethed ved fysisk udfoldelse
- Forskellige former for udslæt
- Hudkløe, buler i huden eller tør hud
- Ansigtsrødmen eller bittesmå sprængte blodkar
- Rødmen i huden
- Dehydrering
- Halsbrand, oppustethed, ræben, luft i tarmene, mavesmerter, blødning fra tarme eller mave
- Ændret leverfunktion
- Ømhed i munden eller på læberne, mundtørhed, sår i munden eller halssmerter
- Vægttab, tab af smagssans
- Muskelkramper, muskelspasmer, muskelsvaghed, smerter i arme og ben
- Sløret syn
- Infektion i øjets yderste lag og på indersiden af øjenlåget (konjunktivitis)
- Næseblod
- Søvnbesvær eller søvnproblemer, svedeture, angst, humørsvingninger, nedtrykthed, rastløshed eller ophidselse, ændringer i sindstilstand, desorientering
- Hævelser på kroppen, blandt andet 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 hjerterytme
- Nyresvigt

- Betændelse i en vene, blodpropper i vener eller lunger
- Problemer med blodets størkningsevne
- 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 sanser eller ændrede eller nedsatte sanser (følesans, høresans, smagssans eller lugtesans), opmærksomhedsforstyrrelser, skælven, spjætten
- Leddegigt, herunder betændelse i leddene i fingre, tæer og kæbe
- Sygdomme, der påvirker lungerne og forhindrer kroppen i at få nok ilt. Nogle af disse sygdomme indebærer vejrtrækningsbesvær, stakåndethed, stakåndethed uden fysiske udfoldelser, overfladisk eller besværet vejrtrækning eller stop i vejrtrækningen, hvæsende vejrtrækning
- Hikke, taleforstyrrelser
- Øget eller nedsat urinproduktion (på grund af nyreskade), smerter ved vandladning eller blod/protein i urinen, væskeophobning
- Forandringer i bevidsthedsniveau, forvirring, nedsat hukommelse eller hukommelsestab
- Overfølsomhed
- Høretab, døvhed eller ringen for ørerne, ubehag i ørerne
- Hormonelle uregelmæssigheder, som kan påvirke salt- og vandoptagelsen
- Overaktiv skjoldbruskkirtel
- Manglende evne til at danne tilstrækkeligt insulin eller resistens over for 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, unormalt syn, blødning fra øjnene
- Hævede lymfekirtler
- Stivhed i led eller muskler, følelse af tunghed, smerter i lysken
- Hårtab og unormal hårtekstur
- Allergiske reaktioner
- Rødmen eller smerter på injektionsstedet
- Smerter i munden
- Infektioner eller betændelse i munden, sår i mund, spiserør, mave og tarme, sommetider 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, tilstopning af galdegangen
- Smerter i kønsorganerne, erektionsproblemer
- Vægtstigning
- Tørst
- Leverbetændelse (hepatitis)
- Lidelser forbundet med injektionsstedet eller injektionsudstyret
- 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, forvirring, blindhed eller andre synsproblemer.

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

- Hjerteproblemer, herunder hjerteanfald, angina pectoris
- Alvorlig nervebetændelse, som kan medføre lammelser og vejrtrækningsbesvær (Guillain Barrés syndrom)
- Rødmen
- Misfarvning af blodårerne
- Betændelse i rygmarvsnerven
- Øreproblemer, blødning fra ørerne
- Nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen
- Budd-Chiaris syndrom (de kliniske symptomer på blokering af levervenerne)
- Forandringer i afføringsmønsteret eller unormalt afføringsmønster
- Blødning i hjernen
- Gulfarvning af øjne og hud (gulsot)
- Alvorlig allergisk reaktion (anafylaktisk shock). Tegnene på en sådan reaktion kan være vejrtrækningsbesvær, smerter i brystet eller trykken for brystet og/eller svimmelhed/følelse af at skulle besvime, voldsom kløe i huden eller hævede områder på huden, hævelser i ansigt, læber, tunge og/eller svælg, som kan give synkebesvær, kollaps
- Brystsygdom
- Rifter i skeden
- Hævelse på kønsorganerne
- Intolerans over for alkohol
- Afmagring eller tab af kropsmasse
- Øget appetit
- Fistler
- Ledeffusion
- Cyster i ledkapslerne (synoviale cyster)
- Knoglebrud
- Nedbrydning af muskelfibre, der fører til andre komplikationer
- 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 (thrombotisk 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 vitale organer
- Koma
- Sår i tarmene
- Multiorgansvigt
- Dødsfald

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

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 patienter)
- Lungebetændelse
- Appetitløshed
- Følsomhed, følelsesløshed, prikken eller en brændende følelse i huden eller smerter i hænder eller fødder på grund af nerveskade
- Kvalme og opkastning
- Diaré
- Mundsår
- Forstoppelse
- Muskelsmerter, smerter i knogler
- Hårtab og unormal hårtekstur
- Træthed, svaghed
- Feber

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)
- Helvedesild (lokaliseret, for eksempel omkring øjnene eller spredt over hele kroppen)
- Herpes virus-infektioner
- Bakterie- og virusinfektioner
- Luftvejsinfektioner, bronkitis, hoste med slim, influenza-lignende sygdom
- Svampeinfektioner
- Overfølsomhed (allergisk reaktion)
- Manglende evne til at danne tilstrækkeligt insulin eller resistens over for normale insulinniveauer
- Væskeophobning
- Søvnbesvær eller søvnproblemer
- Bevidsthedstab
- Ændret bevidsthedsniveau, forvirring
- Svimmelhed
- Hurtigere hjerteslag, højt blodtryk, svedeture
- Unormalt syn, sløret syn
- Hjertesvigt, hjerteanfald, brystsmerter, ubehag i brystet, øget eller nedsat hjerterytme
- Højt eller lavt blodtryk
- Pludseligt fald i blodtrykket, når du rejser dig op, som kan medføre, at du besvimer
- Stakåndethed ved fysisk udfoldelse
- Hoste
- Hikke
- Ringen for ørerne, ubehag i ørerne
- Blødning fra tarme eller mave
- Halsbrand
- Mavesmerter, oppustethed
- Synkebesvær
- Infektion eller inflammation (betændelseslignende tilstand) i mave eller tarme
- Mavepine
- Ømhed i munden eller på læberne, halssmerter
- Ændret leverfunktion
- Hudkløe
- Rødmen i huden
- Udslæt
- Muskelspasmer
- Urinvejsinfektion
- Smerter i arme og ben
- Hævelser på kroppen, blandt andet omkring øjnene og andre steder på kroppen
- Kulderystelser
- Rødmen og smerter på injektionsstedet
- Generel følelse af at være syg

- Vægttab
- Vægtstigning

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)
- Leverbetændelse (hepatitis)
- Alvorlig allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion). Tegnene på en sådan reaktion kan være vejrtrækningsbesvær, smerter i brystet eller trykken for brystet og/eller svimmelhed/følelse af at skulle besvime, voldsom kløe i huden eller hævede knuder på huden, hævelser i ansigt, læber, tunge og/eller svælg, som kan give synkebesvær, kollaps
- Bevægelsesforstyrrelser, lammelse, spjætten
- Svimmelhed
- Høretab, døvhed
- Sygdomme, der påvirker lungerne og forhindrer kroppen i at få nok ilt. Nogle af disse sygdomme indebærer vejrtrækningsbesvær, stakåndethed, stakåndethed 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 (thrombotisk 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 eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du 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 pakningen efter EXP.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Hætteglasset skal opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Den rekonstituerede opløsning skal anvendes umiddelbart efter klargøring. Hvis den rekonstituerede opløsning ikke bliver brugt med det samme, er opbevaringstider og opbevaringsforhold efter rekonstitution før anvendelsen brugerens ansvar. Den færdigblandede injektionsvæske er stabil i 8 timer ved 5°C og 25°C ved opbevaring i det originale hætteglas og/eller en sprøjte. Den samlede opbevaringstid for det rekonstituerede lægemiddel må ikke overstige 8 timer inden administration.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Bortezomib Hospira indeholder:

Aktivt stof: bortezomib.

Bortezomib Hospira 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas med pulver indeholder 1 mg bortezomib (som mannitolborsyreester).

Bortezomib Hospira 2,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas med pulver indeholder 2,5 mg bortezomib (som mannitolborsyreester).

Bortezomib Hospira 3 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas med pulver indeholder 3 mg bortezomib (som mannitolborsyreester).

Bortezomib Hospira 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas med pulver indeholder 3,5 mg bortezomib (som mannitolborsyreester).

Rekonstitution før intravenøs anvendelse:
Efter rekonstitution indeholder 1 ml injektionsvæske til intravenøs injektion 1 mg bortezomib.

Rekonstitution før subkutan anvendelse:
Efter rekonstitution indeholder 1 ml injektionsvæske til subkutan injektion 2,5 mg bortezomib.

Øvrige indholdsstoffer: mannitol (E 421).

Udseende og pakningsstørrelser
Bortezomib Hospira pulver til injektionsvæske, opløsning, er en hvid til offwhite masse eller et hvidt til offwhite pulver.

Hver pakning med 1 mg Bortezomib Hospira indeholder et 5 ml silikonebehandlet hætteglas med gummiprop og aluminiumsforsegling.

Hver pakning med 2,5 mg, 3 mg eller 3,5 mg Bortezomib Hospira indeholder et 10 ml hætteglas med gummiprop og aluminiumsforsegling.

Indehaver af markedsføringstilladelsen
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Fremstiller
Pfizer Service Company BV,
Hoge Wei 10,
1930 Zaventem,
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

AT
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

LV
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

BE
Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

BG
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

CY
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

CZ
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

DK
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

DE
PFIZER PHARMA GmbH
Tel:+ 49 (0)30 550055-51000

EE
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL
Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

FR
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

LT
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

LU
Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

HU
Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

MT
Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

NL
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

NO
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

PL
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

RO
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421–2–3355 5500

FI
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

IS
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

SE
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

UK (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest ændret i MM/ÅÅÅÅ

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

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

1. REKONSTITUTION TIL INTRAVENØS INJEKTION

Bemærk: Bortezomib Hospira er et cytotoksisk middel. Derfor skal der udvises forsigtighed ved håndtering og klargøring. Det anbefales at bruge handsker og anden beskyttende beklædning for at undgå hudkontakt.

DET ER YDERST VIGTIGT, AT DER ANVENDES ASEPTISK TEKNIK UNDER HÅNDTERINGEN AF BORTEZOMIB HOSPIRA, DA DET IKKE INDEHOLDER KONSERVERINGSMIDDEL.

1.1 **Klargøring af 1 mg hætteglas: Tilsæt forsigtigt 1,0 ml** steril 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorid-injektionsvæske i hætteglasset, der indeholder Bortezomib Hospira-pulveret ved hjælp af en sprøjte af passende størrelse, og uden at fjerne proppen fra hætteglasset. Opløsningen af det frysetørrede pulver sker på under 2 minutter

Klargøring af 2,5 mg hætteglas: Tilsæt forsigtigt 2,5 ml steril 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorid-injektionsvæske i hætteglasset, der indeholder Bortezomib Hospira-pulveret 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.

Klargøring af 3 mg hætteglas: Tilsæt forsigtigt 3,0 ml steril 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorid-injektionsvæske i hætteglasset, der indeholder Bortezomib Hospira-pulveret 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.

Klargøring af 3,5 mg hætteglas: Tilsæt forsigtigt 3,5 ml steril 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorid-injektionsvæske i hætteglasset, der indeholder Bortezomib Hospira-pulveret 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.

Koncentrationen i den færdige opløsning vil være 1 mg/ml. Opløsningen vil være klar og farveløs med en endelig pH-værdi på 4-7. Det er ikke nødvendigt at tjekke opløsningens pH-værdi.

1.2 Kontrollér opløsningen for partikler og misfarvning før administration. Kassér opløsningen, hvis der ses partikler eller misfarvning. Kontrollér koncentrationen på hætteglasset for at sikre, at den korrekte dosis anvendes til **intravenøs** administration (1 mg/ml).

1.3 Den rekonstituerede opløsning indeholder ingen konserveringsmidler og skal anvendes umiddelbart efter klargøring.
Der er dog påvist kemisk og fysisk stabilitet i 8 timer ved ved 5°C og 25°C, når produktet opbevares i det originale hætteglas og/eller en sprøjte. Den samlede opbevaringstid for det rekonstituerede lægemiddel må ikke overstige 8 timer inden administration. Hvis den rekonstituerede opløsning ikke bliver brugt med det samme, er opbevaringstider og opbevaringsforhold efter rekonstitution før anvendelsen brugerens ansvar.

Det er ikke nødvendigt at beskytte det rekonstituerede produkt mod lys.

2. ADMINISTRATION

- Når produktet er opløst, udtrækkes den ønskede mængde af den rekonstituerede opløsning i henhold til den dosis, der er beregnet ud fra patientens legemsoverfladeareal.
- Kontrollér dosis og koncentrationen i sprøjten før brug (kontrollér, at sprøjten er mærket til intravenøs administration).
- Injicér opløsningen som en 3-5 sekunders intravenøs injektion gennem et perifert eller centralt intravenøst kateter ind i en vene.
- Skyl det perifere eller intravenøse kateter igennem med steril 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorid-injektionsvæske.

Bortezomib Hospira ER KUN BEREGNET TIL SUBKUTAN ELLER INTRAVENØS ANVENDELSE. Det må ikke gives via andre administrationsveje. Intratekal administration har medført dødsfald.

3. BORTSKAFFELSE

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

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Hætteglasset med 1 mg, 2,5 mg, 3 mg og 3,5 mg kan administreres subkutant som beskrevet nedenfor:

1. REKONSTITUTION TIL SUBKUTAN INJEKTION

Bemærk: Bortezomib Hospira er et cytotoksisk middel. Derfor skal der udvises forsigtighed ved håndtering og klargøring. Det anbefales at bruge handsker og anden beskyttende beklædning for at undgå hudkontakt.

DET ER YDERST VIGTIGT, AT DER ANVENDES ASEPTISK TEKNIK UNDER HÅNDTERINGEN AF BORTEZOMIB HOSPIRA, DA DET IKKE INDEHOLDER KONSERVERINGSMIDDEL.

1.1 **Klargøring af 1 mg hætteglas: Tilsæt forsigtigt 0,4 ml** steril 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorid-injektionsvæske i hætteglasset, der indeholder Bortezomib Hospira-pulveret ved hjælp af en sprøjte af passende størrelse, og uden at fjerne proppen fra hætteglasset. Opløsningen af det frysetørrede pulver sker på under 2 minutter

Klargøring af 2,5 mg hætteglas: Tilsæt forsigtigt 1,0 ml steril 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorid-injektionsvæske i hætteglasset, der indeholder Bortezomib Hospira-pulveret 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.

Klargøring af 3 mg hætteglas: Tilsæt forsigtigt 1,2 ml steril 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorid-injektionsvæske i hætteglasset, der indeholder Bortezomib Hospira-pulveret 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.

Klargøring af 3,5 mg hætteglas: Tilsæt forsigtigt 1,4 ml steril 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorid-injektionsvæske i hætteglasset, der indeholder Bortezomib Hospira-pulveret 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.

Koncentrationen i den færdige opløsning vil være 2,5 mg/ml. Opløsningen vil være klar og farveløs med en endelig pH-værdi på 4-7. Det er ikke nødvendigt at tjekke opløsningens pH-værdi.

1.2 Kontrollér opløsningen for partikler og misfarvning før administration. Kassér opløsningen, hvis der ses partikler eller misfarvning. Kontrollér koncentrationen på hætteglasses for at sikre, at den korrekte dosis anvendes til **subkutan** administration (2,5 mg/ml).

1.3 Det rekonstituerede produkt indeholder ingen konserveringsmidler og skal anvendes umiddelbart efter klargøring.
Der er dog påvist kemisk og fysisk stabilitet i 8 timer ved 5°C og 25°C, når produktet opbevares i det originale hætteglas og/eller en sprøjte. Den samlede opbevaringstid for det rekonstituerede lægemiddel må ikke overstige 8 timer inden administration. Hvis den rekonstituerede opløsning ikke bliver brugt med det samme, er opbevaringstider og opbevaringsforhold efter rekonstitution før anvendelsen brugerens ansvar.

Det er ikke nødvendigt at beskytte det rekonstituerede produkt mod lys.

2. ADMINISTRATION

- Når produktet er opløst, udtrækkes den ønskede mængde af den rekonstituerede opløsning i henhold til den dosis, der er beregnet ud fra patientens legemsoverfladeareal.
- Kontrollér dosis og koncentrationen i sprøjten inden anvendelse. (Kontrollér, at sprøjten er mærket til subkutan administration).
- Injicér opløsningen subkutant i en vinkel på 45-90°.
- Den rekonstituerede opløsning indgives subkutant 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 subkutan injektion af Bortezomib Hospira anbefales det enten at administrere en mindre koncentreret Bortezomib Hospira-opløsning (1 mg/ml i stedet for 2,5 mg/ml) subkutant eller at skifte til intravenøs administration.

Bortezomib Hospira ER KUN BEREGNET TIL SUBKUTAN ELLER INTRAVENØS ANVENDELSE. Det må ikke gives via andre administrationsveje. Intratekal administration har medført dødsfald.

3. BORTSKAFFELSE

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