

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bortezomib SUN 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

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

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektionsvæske, opløsning.

Hvidt til offwhite frysetørret pulver eller kage.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Bortezomib SUN 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 egnede til hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

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

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

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

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

Monoterapi

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

Dosisjusteringer i behandlingsforløbet og ved genoptagelse af behandling ved monoterapi

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

Neuropatiske smerter og/eller perifer neuropati

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

Tabel 1: Anbefalede dosisændringer ved bortezomib-relateret neuropati*

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

Baseret på dosisændringer i fase II- og III-studier vedrørende myelomatose og erfaring efter markedsføring. Graden bestemt i henhold til det amerikanske National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria (CTCAE) version 4.0.

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

*** *Personlig ADL*: Dækker badning, på- og afklædning, spisning, toiletbesøg, indtagelse af medicin og oppegående.

Kombinationsbehandling med pegyleret liposomal doxorubicin

Bortezomib SUN administreres som intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m² legemsoverfladeareal to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 21-dages behandlingscyklus. Denne 3-ugers periode kaldes en behandlingscyklus. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser Bortezomib SUN.

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

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

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

Kombination med dexamethason

Bortezomib SUN administreres som intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m² legemsoverfladeareal to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 21-dages behandlingscyklus. Denne 3-ugers periode kaldes en behandlingscyklus. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser Bortezomib SUN.

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

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

Se det relevante produktresumé for yderligere oplysninger om dexamethason.

Dosisjustering af kombinationsbehandling for patienter med progressiv myelomatose

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

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

Kombinationsbehandling med melphalan og prednison

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

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

Der gives ni behandlingscyklusser med denne kombinationsbehandling.

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

Bortezomib SUN to gange om ugen (cyklus 1-4)												
Uge	1				2		3	4		5		6
Bzmb (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 SUN en gang om ugen (cyklus 5-9)												
Uge	1				2		3	4		5		6
Bzmb (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

Bzmb= Bortezomib SUN; M=melphalan; P=prednison

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

Før påbegyndelse af en ny behandlingscyklus:

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

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

Toksicitet	Dosisjustering eller udsættelse
<i>Hæmatologisk toksicitet i løbet af en cyklus:</i>	
- Hvis der observeres langvarig grad 4-neutropeni eller trombocytopeni, eller trombocytopeni med blødning i den foregående cyklus	Overvej reduktion af melphalan-dosis med 25 % i den næste cyklus.
- Hvis trombocytaltallet er $\leq 30 \times 10^9/l$ eller ANC-værdien $\leq 0,75 \times 10^9/l$ på en Bortezomib SUN-dosisdag (bortset fra dag 1)	Bortezomib SUN-behandling skal tilbageholdes.
- Hvis flere Bortezomib SUN-doser i en cyklus tilbageholdes (≥ 3 doser under indgift to gange om ugen eller ≥ 2 doser under indgift en gang om ugen)	Bortezomib SUN-dosis skal reduceres med 1 dosisniveau (fra $1,3 \text{ mg/m}^2$ til 1 mg/m^2 eller fra 1 mg/m^2 til $0,7 \text{ mg/m}^2$)
<i>Ikke-hæmatologiske, toksiske hændelser af grad ≥ 3</i>	Bortezomib SUN-behandlingen skal tilbageholdes, indtil symptomerne på toksiciteten er vurderet til grad 1 eller <i>baseline</i> . Bortezomib SUN kan så genoptages med et reduceret dosisniveau (fra $1,3 \text{ mg/m}^2$ til 1 mg/m^2 eller fra 1 mg/m^2 til $0,7 \text{ mg/m}^2$). I tilfælde af bortezomib-relaterede neuropatiske smerter og/eller perifer neuropati holdes og/eller modificeres Bortezomib SUN som beskrevet i tabel 1.

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

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

Kombinationsbehandling med dexamethason

Bortezomib SUN administreres som intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på $1,3 \text{ mg/m}^2$ legemsoverfladeareal to gange om ugen i to 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 SUN.

Dexamethason administreres oralt ved en dosis på 40 mg på dag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 og 11 i Bortezomib SUN-behandlingscyklussen.

Der administreres fire behandlingscyklusser af denne kombinationsbehandling.

Kombinationsbehandling med dexamethason og thalidomid

Bortezomib SUN administreres som intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på $1,3 \text{ mg/m}^2$ legemsoverfladeareal to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 21-dages behandlingscyklus. Denne 4-ugers periode kaldes en behandlingscyklus.

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

Dexamethason administreres oralt ved en dosis på 40 mg på dag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 og 11 i Bortezomib SUN-behandlingscyklussen.

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

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

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

Bzmb+Dx	Cyklus 1-4				
	Uge	1	2	3	
	Bzmb (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		-
Bzmb+Dx+T	Cyklus 1				
	Uge	1	2	3	4
	Bzmb (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	-	-
	Cycus 2-4 ^b				
	Bzmb (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	-	-

Bzmb= Bortezomib SUN; Dx=dexamethason; T=thalidomid

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

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

Dosisjusteringer til transplantationsegnede patienter

For justering af Bortezomib SUN-dosis: retningslinjerne for dosisændringer som beskrevet for monoterapi skal følges.

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

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

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

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

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

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

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

Før påbegyndelse af en ny behandlingscyklus:

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

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

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

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

Toksicitet	Dosisjustering eller udsættelse
<i>Hæmatologisk toksicitet</i>	
- \geq Grad 3-neutropeni med feber, grad 4-neutropeni, som varer mere end 7 dage, trombocytaltal $< 10 \times 10^9$ celler/l	Bortezomib SUN-behandling skal indstilles i op til 2 uger, indtil patienten har ANC $\geq 0,75 \times 10^9$ celler/l og trombocytaltal $\geq 25 \times 10^9$ celler/l. <ul style="list-style-type: none"> - Hvis toksiciteten ikke forsvinder, efter at Bortezomib SUN har været indstillet som defineret ovenfor, skal Bortezomib SUN seponeres. - Hvis toksiciteten forsvinder, dvs. patienten har ANC $\geq 0,75 \times 10^9$ celler/l og trombocytaltal $\geq 25 \times 10^9$ celler/l, kan Bortezomib SUN-behandlingen genoptages ved en dosis, som er reduceret med ét dosisniveau (fra $1,3 \text{ mg/m}^2$ til 1 mg/m^2 eller fra 1 mg/m^2 til $0,7 \text{ mg/m}^2$).
- Hvis trombocytaltallet er $< 25 \times 10^9$ celler/l, eller ANC er $< 0,75 \times 10^9$ celler/l på en dag med Bortezomib SUN-dosering (undtagen dag 1 i hver cyklus)	Bortezomib SUN-behandling skal tilbageholdes.
<i>Grad ≥ 3 ikke-hæmatologisk toksicitet, som anses for relateret til Bortezomib SUN</i>	Bortezomib SUN-behandlingen skal indstilles, indtil symptomerne på toksiciteten er bedret til grad 2 eller bedre. Derefter kan Bortezomib SUN-behandlingen genoptages ved en dosis, som er reduceret med ét dosisniveau (fra $1,3 \text{ mg/m}^2$ til 1 mg/m^2 eller fra 1 mg/m^2 til $0,7 \text{ mg/m}^2$). I tilfælde af bortezomib-relaterede neuropatiske smerter og/eller perifer neuropati indstilles og/eller modificeres Bortezomib SUN-behandlingen som beskrevet i tabel 1.

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

Særlige populationer

Ældre patienter

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

Der foreligger ingen studier af anvendelsen af bortezomib til ældre patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, som er egnede til højdosiskemoterapi med hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

Derfor kan der ikke gives nogen dosis anbefalinger til denne population.

I et studie med patienter med tidligere ubehandlet mantle-celle-lymfom var henholdsvis 42,9 % og 10,4 % af de patienter, der fik bortezomib, i alderen 65-74 år og ≥ 75 år. Patienter ≥ 75 år tolererede begge regimer dårligere, både BzmbR-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 Bortezomib SUN på 0,7 mg/m² pr. injektion i den første behandlingscyklus; efterfølgende dosisøgning til 1,0 mg/m² eller yderligere dosisreduktion til 0,5 mg/m² kan overvejes, afhængigt af patientens tolerabilitet (se tabel 6 samt pkt. 4.4 og 5.2).

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

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

Forkortelser: SGOT = serum-glutamin-oxalsyretransaminase;

ASAT = aspartat-aminotransferase; ULN = øvre grænse for normalområdet.

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

Nedsat nyrefunktion

Bortezomibs farmakokinetik påvirkes ikke hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [CrCl] > 20 ml/min/1,73 m²). Dosisjustering er derfor ikke nødvendig hos disse patienter. Det er uvist, om bortezomibs farmakokinetik bliver påvirket hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCl < 20 ml/min/1,73 m²), som ikke er i dialyse. Da dialyse kan reducere koncentrationen af bortezomib, bør Bortezomib SUN 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 foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Bortezomib SUN er tilgængelig til intravenøs eller subkutan administration.

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

Intravenøs injektion

Bortezomib SUN rekonstitueret opløsning indgives 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 SUN.

Subkutan injektion

Bortezomib SUN rekonstitueret opløsning indgives subkutan i låret (højre eller venstre) eller abdomen (højre eller venstre side). Opløsningen skal indgives subkutan i en vinkel på 45-90°. Der skal vælges et nyt injektionssted hver gang.

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

Akut diffus infiltrativ lunge- og perikardiesygdom.

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Når Bortezomib SUN gives i kombination med andre lægemidler, bør produktresuméerne for disse lægemidler kontrolleres før initiering af behandling med Bortezomib SUN. 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 efter utilsigtet intratekal administration af bortezomib. Bortezomib SUN er til intravenøs eller subkutan anvendelse. Bortezomib SUN må ikke administreres intratekalt.

Gastrointestinal toksicitet

Gastrointestinal toksicitet, inklusive kvalme, diarré, opkastning og forstoppelse, er meget almindelig ved behandling med bortezomib. Der er rapporteret tilfælde af ileus (med frekvensen "ikke almindelig", se pkt. 4.8).

Derfor skal patienter, som oplever forstoppelse, monitoreres omhyggeligt.

Hæmatologisk toksicitet

Behandlingen med bortezomib forbindes meget ofte med hæmatologisk toksicitet (trombocytopeni, neutropeni og anæmi).

I studier med patienter med recidiverende myelomatose, som blev behandlet med bortezomib, og med patienter med tidligere ubehandlet MCL, som blev behandlet med bortezomib i kombination med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (BzmbR-CAP), var en af de hyppigste hæmatologiske bivirkninger forbigående trombocytopeni. Trombocytallet var lavest på dag 11 i hver cyklus af bortezomib-behandlingen og var typisk vendt tilbage til *baseline*-niveau ved den næste

cyklus. Der var ingen tegn på kumulativ trombocytopeni. Nadir for det gennemsnitlige trombocytaltal var ca. 40 % af værdien ved *baseline* i myelomatose-studier med monoterapi og 50 % i MCL-studiet. Hos patienter med fremskreden myelom var sværhedsgraden af trombocytopeni relateret til trombocytaltallet før behandlingen: For trombocytaltal ved *baseline* $< 75 \times 10^9/l$ havde 90 % af 21 patienter et tal på $\leq 25 \times 10^9/l$ under studiet, herunder 14 % $< 10 \times 10^9/l$. I modsætning hertil havde kun 14 % af 309 patienter med et trombocytaltal ved *baseline* på $> 75 \times 10^9/l$ et tal på $\leq 25 \times 10^9/l$ under studiet.

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

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

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

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

Profylaktisk brug af granulocyt-kolonistimulerende faktorer skal overvejes i tilfælde af gentagne udsættelser af cyklusadministration (se pkt. 4.2).

Herpes zoster-virusreakivering

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

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

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

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

Antiviral profylakse skal overvejes. Der findes yderligere oplysninger i produktresuméet for rituximab.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

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

Perifer neuropati

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

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

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

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

Tidlig og regelmæssig monitorering for symptomer på behandlingsrelateret neuropati og neurologisk evaluering skal overvejes hos patienter, der får bortezomib i kombination med lægemidler, der vides at være forbundet med neuropati (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 forstoppelse med ileus. Viden om autonom neuropati og dets bidrag til disse uønskede virkninger er begrænset.

Krampeanfald

Der er rapporteret enkelte tilfælde af krampeanfald hos patienter, som ikke tidligere har oplevet sådanne anfald eller epilepsi.

Der skal udvises særlig forsigtighed ved behandling af patienter med risikofaktorer for kramper.

Hypotension

Behandlingen med bortezomib forbindes almindeligvis med ortostatisk/postural hypotension. De fleste bivirkninger er milde til moderate og ses i hele behandlingsperioden. Patienter, der udviklede ortostatisk hypotension ved bortezomib (som intravenøs injektion), viste ikke tegn på ortostatisk hypotension før behandlingen med bortezomib. De fleste patienter havde brug for behandling mod ortostatisk hypotension. En lille gruppe patienter med ortostatisk hypotension oplevede synkopale

hændelser. Ortostatisk/postural hypotension var ikke akut relateret til bolusinjektion af bortezomib. Mekanismerne ved denne hændelse er ukendt, selvom en komponent kan skyldes autonom neuropati. Autonom neuropati kan relateres til bortezomib, eller bortezomib kan forværre en tilgrundliggende tilstand som f.eks. diabetisk eller amyloid neuropati. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med tidligere synkope, der får lægemidler, som er kendt for at være forbundet med hypotension, eller patienter, som er dehydreret pga. tilbagevendende diarré eller opkastning. Håndtering af ortostatisk/postural hypotension kan omfatte justeringer af antihypertensiva, rehydrering eller indgift af mineralkortikosteroider og/eller sympatomimetika. Patienterne skal instrueres i at søge læge, hvis de oplever symptomer som svimmelhed, uklarhed eller besvimelse.

Posteriort reversibelt encefalopatisk syndrom (PRES)

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

Hjertesvigt

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

Elektrokardiogramundersøgelser

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

Lungefunktionsforstyrrelser

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

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

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

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

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

Leverreaktioner

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

Tumorlysesyndrom

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

Samtidig behandling med andre lægemidler

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

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

Mulige immunkompleksmedierede reaktioner

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/Kontraseption til mænd og kvinder

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

Graviditet

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

I prækliniske studier havde bortezomib ingen indvirkning på den embryonale/føtale udvikling hos rotter og kaniner ved den højeste tålte dosis hos mater. Der er ikke gennemført dyrestudier til bestemmelse af bortezomibs effekt på fødslen og den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Bortezomib bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med Bortezomib SUN.

Hvis bortezomib anvendes under graviditeten, eller hvis patienten bliver gravid, mens hun får dette lægemiddel, skal hun orienteres om de mulige risici for fostret.

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oversigt over bivirkningsprofilen

Alvorlige "ikke almindelige" bivirkninger, der er indberettet under behandling med bortezomib, omfatter hjerteinsufficiens, tumorlysesyndrom, pulmonal hypertension, posteriovert reversibelt encefalopatisyndrom samt akutte, diffuse, infiltrative lungesygdomme. Endvidere er autonom neuropati indberettet i sjældne tilfælde. De almindeligste bivirkninger, der er indberettet under behandling med bortezomib, er kvalme, diarré, obstipation, opkastning, træthed, pyreksi,

trombocytopeni, anæmi, neutropeni, perifer neuropati (inklusive sensorisk neuropati), hovedpine, paræstesier, nedsat appetit, dyspnø, udslæt, herpes zoster og myalgi.

Oversigt over bivirkningerne i tabelform

Myelomatose

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

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

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

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

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

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Herpes zoster (inkl. dissemineret og oftalmisk), pneumoni*, herpes simplex*, svampeinfektion*
	Ikke almindelig	Infektion*, bakterieinfektion*, virusinfektioner*, sepsis (inkl. septisk shock)*, bronkopneumoni, herpesvirusinfektion*, 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 polyper)	Sjælden	Malign tumor, leukaemia plasmacytica, nyrecellekarcinom, masse (benign cyste), mycosis fungoides, godartet tumor*
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Trombocytopeni*, neutropeni*, anæmi*
	Almindelig	Leukopeni*, lymfopeni*
	Ikke almindelig	Pancytopeni*, febril neutropeni, koagulopati*, leukocytose*, lymfadenopati, hæmolytisk anæmi [#]
	Sjælden	Dissemineret intravaskulær koagulation, trombocytose*, hyperviskositetssyndrom, uspecificeret påvirkning af trombocytfunktionen, trombotisk mikroangiopati (herunder trombocytopenisk purpura) [#] , uspecificeret blodsygdom, hæmoragisk diatese, lymfocytinfiltration
Immunsystemet	Ikke almindelig	Angioødem [#] , overfølsomhed*
	Sjælden	Anafylaktisk shock, amyloidose, immunkompleksmedieret (type III-) overfølsomhedsreaktion
Det endokrine system	Ikke	Cushings syndrom*, hypertyroidisme*,

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

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
		uspecificeret øjensygdom (inkl. øjenlåg), erhvervet dacryoadenitis, fotofobi, fotopsi, optisk neuropati [#] , forskellige grader af synsnedsættelse (inkl. blindhed)*
Øre og labyrint	Almindelig	Vertigo*
	Ikke almindelig	Dysakuse (inkl. tinnitus)*, nedsat hørelse (inkl. døvhed), ubehag i øret*
	Sjælden	Blødning i øret, vestibulær neuronitis, uspecificeret øresygdom
Hjerte	Ikke almindelig	Hjertetamponade [#] , hjerterespirationsstop*, hjertereflimren (inkl. atrieflimren), hjertesvigt (inkl. venstre og højre ventrikel)*, arytmia*, takykardi*, palpitationer, angina pectoris, perikarditis (inkl. perikardieffusion)*, 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 attack [#] , dyb venøs trombose*, blødning*, tromboflebitis (inkl. superficiel), kredsløbskollaps (inkl. hypovolæmisk shock), flebitis, flushing*, hæmatom (inkl. perirenalt)*, perifere kredsløbsforstyrrelser*, vaskulitis, hyperæmi (inkl. okulær)*
	Sjælden	Perifer emboli, lymfødem, bleghed, erytromelalgi, vasodilatation, misfarvning af vener, veneinsufficiens
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø*, epistaxis, øvre/nedre luftvejsinfektion*, hoste*
	Ikke almindelig	Lungeemboli, pleural effusion, lungeødem (inkl. akut), pulmonal alveolær hæmragi [#] , bronkospasme, KOL*, hypoksæmi*, luftvejskongestion*, hypoksi, pleuritis*, hikke, rinoré, dysfoni, hvæsende vejrtrækning
	Sjælden	Respirationssvigt, akut <i>respiratory distress syndrome</i> , apnø, pneumothorax, atelektase, pulmonal hypertension, hæmoptysis, hyperventilation, ortopnø, pneumonitis, respiratorisk baseosis, takypnø, lungefibrose, bronkiesygdom*, hypokapni*, interstitiel lungesygdom, lungeinfiltration, sammensnøring af halsen, tør i halsen, øget sekret i de øvre luftveje, halsirritation, øvre luftvej-hoste-syndrom
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme og opkastning*, diarré*, obstipation
	Almindelig	Gastrointestinal blødning (inkl. fra slimhinde)*, dyspepsi, stomatitis*, abdominal distension, orofaryngeale smerter*, abdominalsmerter (inkl. smerter i mave-tarm-kanalen og milten)*, mundsygdom*, flatulens
	Ikke almindelig	Pankreatitis (inkl. kronisk*), hæmatemese, hævede læber*, mave-tarm-obstruktion (inkl. tyndtarmsobstruktion, ileus)*, abdominalt ubehag, mundsår*, enteritis*, gastritis*, gingival blødning, gastroesophageal reflukssygdom*, colitis (inkl.

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
		<i>Clostridium difficile</i>)*, iskæmisk kolitis [#] , gastrointestinal inflammation*, dysfagi, colon irritabile, uspecificeret sygdom i mave-tarm-kanalen, belagt tunge, forstyrrelser af mave-tarm-kanalens funktion*, sygdom i spytkirtlerne*
	Sjælden	Akut pankreatitis, peritonitis*, tungeødem*, ascites, øsofagitis, læbebetændelse, fækal inkontinens, analsfinkteratoni, fækalom*, gastrointestinalt ulcus og perforation*, gingival hypertrofi, megacolon, rektalt udflåd, blisterdannelse i hals og svælg*, læbesmerter, parodontitis, analfissur, forandringer i peristaltikken, proktalgi, anormal fæces
Lever og galdeveje	Almindelig	Abnorme leverenzzymer*
	Ikke almindelig	Hepatotoksicitet (inkl. leversygdom), hepatitis*, kolestase
	Sjælden	Leversvigt, hepatomegali, Budd-Chiaris syndrom, cytomegalovirus-hepatitis, leverblødning, kolelithiasis
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt*, kløe*, erytem, tør hud
	Ikke almindelig	Erythema multiforme, urticaria, akut febril neutrofil dermatose, toksisk hudruption, toksisk epidermal nekrolyse [#] , Stevens-Johnsons syndrom [#] , dermatitis*, hårsygdom*, petekkier, ekkymose, hudlæsion, purpura, udfyldning i huden*, psoriasis, hyperhidrose, nattesved, decubitus [#] , akne*, blister*, fejlpigmentering*
	Sjælden	Hudreaktion, Jessners benigne lymfocyt-infiltration, palmoplantar erytrodysestesi (hånd-fod-syndrom), subkutan blødning, livedo reticularis, fortykkelse af huden, papler, lysfølsomhedsreaktion, seborré, koldsved, uspecificeret hudsygdom, erytrose, hudsår, neglesygdom
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskuloskeletale smerter*
	Almindelig	Muskelspasmer*, ekstremitetssmerter, muskelsvaghed
	Ikke almindelig	Muskeltrækninger, hævede led, arthritis*, stive led, myopati*, fornemmelse af tyngde
	Sjælden	Rabdomyolyse, kæbeledssyndrom, fistel, ledeffusion, kæbesmerter, knoglesygdom, infektioner og inflammationer i knogler, led og bindevæv*, synovialcyste
Nyrer og urinveje	Almindelig	Nedsat nyrefunktion*
	Ikke almindelig	Akut nyresvigt, kronisk nyresvigt*, urinvejsinfektion*, urinvejssymptomer*, hæmaturi*, urinretention, miktionsforstyrrelser*, proteinuri, azotæmi, oliguri*, pollakisuri
	Sjælden	Blæreirritation
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Vaginalblødning, genitale smerter*, erektil dysfunktion
	Sjælden	Testikelsygdom*, prostatitis, sygdom i mammae hos kvinder, epididymal ømhed, epididymitis, bækken smerter, sår dannelse på vulva
Medfødte, familiære og genetiske sygdomme	Sjælden	Aplasi, misdannelse i mave-tarm-kanalen, iktyose

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Pyreksi*, træthed, asteni
	Almindelig	Ødem (inkl. perifert), kuldegysninger, smerter*, utilpashed*
	Ikke almindelig	Almen fysisk helbredsforringelse*, ansigtsødem*, reaktion på injektionsstedet*, slimhindegener*, smerter i brystet, gangforstyrrelser, kuldefornemmelse, ekstravasation*, kateterrelaterede komplikationer*, forandringer i væskebehov*, trykken for brystet, fornemmelse af ændret legemstemperatur*, smerter på injektionsstedet*
	Sjælden	Død (inkl. pludselig død), multiorgansvigt, blødning fra injektionsstedet*, hernie (inkl. hiatus)*, nedsat sårheling*, inflammation, flebitis på injektionsstedet*, ømhed, ulcus, irritabilitet, ikke-kardielle brystmerter, smerter på kateterstedet, fornemmelse af fremmedlegeme
Undersøgelser	Almindelig	Vægtfald
	Ikke almindelig	Hyperbilirubinæmi*, abnorme proteinanalyser*, vægtstigning, abnorm blodprøve*, forhøjet C-reaktivt protein
	Sjælden	Abnorme blodgasser*, elektrokardiografiske abnormaliteter (inkl. QT-forlængelse)*, abnorm INR (<i>international normalised ratio</i>)*, nedsat gastrisk pH, øget trombocyttaggregation, forhøjet troponin I, identifikation og serologisk test af virus*, abnorm urinprøve*
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Ikke almindelig	Fald, kontusion
	Sjælden	Transfusionsreaktion, frakturer*, rigor*, ansigtsskader, ledsår*, brandsår, laceration, behandlingsrelaterede smerter, stråleskader*
Kirurgiske og medicinske procedurer	Sjælden	Aktivering af makrofager

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

Indberetninger efter markedsføring, uanset indikation

Mantle-celle-lymfom (MCL)

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

Lægemiddelbivirkninger, identificeret med en forekomst på ≥ 1 %, tilsvarende eller højere forekomst i BzmbR-CAP-armen og med mindst en mulig eller sandsynlig årsagssammenhæng med

komponenterne i BzmbR-CAP-armen, er anført i tabel 8 nedenfor. Den inkluderer desuden bivirkninger, som blev identificeret i BzmbR-CAP-armen, og som af investigatorerne blev anset for at have mindst en mulig eller sandsynlig årsagssammenhæng med bortezomib, baseret på historiske data i myelomatosestudierne.

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

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

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Pneumoni*
	Almindelig	Sepsis (inkl. septisk shock)*, herpes zoster (inkl. dissemineret og oftalmisk), herpesvirusinfektion*, bakterieinfektion*, øvre/nedre luftvejsinfektion*, svampeinfektion*, herpes simplex*
	Ikke almindelig	Hepatitis B-infektion*, bronkopneumoni
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Trombocytopeni*, febril neutropeni, neutropeni*, leukopeni*, anæmi*, lymfopeni*
	Ikke almindelig	Pancytopeni*
Immunsystemet	Almindelig	Overfølsomhed*
	Ikke almindelig	Anafylaktisk reaktion
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit
	Almindelig	Hypokaliæmi*, unormal blodglucose*, hyponatriæmi*, diabetes mellitus*, væskeretention
	Ikke almindelig	Tumorlysesyndrom
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Søvnforstyrrelser*
Nervesystemet	Meget almindelig	Perifer sensorisk neuropati, dysæstesi*, neuralgi*
	Almindelig	Neuropatier*, motorisk neuropati*, bevidsthedstab (inkl. synkope), encefalopati*, perifer sensomotorisk neuropati, svimmelhed*, dysgeusi*, autonom neuropati
	Ikke almindelig	Forstyrrelser i det autonome nervesystem
Øjne	Almindelig	Synsforstyrrelser*
Øre og labyrint	Almindelig	Dysakuse (inkl. tinnitus)*
	Ikke almindelig	Vertigo*, nedsat hørelse (inkl. døvhed)
Hjerte	Almindelig	Hjerteflimren (inkl. atrieflimren), arytmier*, hjertesvigt (inkl. venstre og højre ventrikel)*, myokardieiskæmi, ventrikeldysfunktion*
	Ikke almindelig	Kardiovaskulær sygdom (inkl. kardiogent shock)

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
	almindelig	
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension*, hypotension*, ortostatisk hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø*, hoste*, hikke
	Ikke almindelig	Akut <i>respiratory distress syndrome</i> , lungeemboli, pneumonitis, pulmonal hypertension, lungeødem (inkl. akut)
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme og opkastning*, diarré*, stomatitis*, obstipation
	Almindelig	Gastrointestinal blødning (inkl. fra slimhinde)*, abdominal distension, dyspepsi, orofaryngeale smerter*, gastritis*, mundsår*, abdominalt ubehag, dysfagi, gastrointestinal inflammation*, abdominalsmerter (inkl. smerter i mave-tarm-kanalen og milten)*, mundsygdom*
	Ikke almindelig	Colitis (inkl. <i>clostridium difficile</i>)*
Lever og galdeveje	Almindelig	Hepatotoksicitet (inkl. leversygdom)
	Ikke almindelig	Leversvigt
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	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 injektionsstedet*, utilpashed*
Undersøgelser	Almindelig	Hyperbilirubinæmi*, abnorme proteinanalyser*, vægttab, vægtstigning

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Herpes zoster-virusreakivering

Myelomatose

Antiviral profylakse blev administreret til 26 % af patienterne i Bzmb+M+P-gruppen. Forekomsten af herpes zoster blandt patienter i Bzmb+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 BzmbR-CAP-armen. Forekomsten af herpes zoster blandt patienter i BzmbR-CAP-armen var 10,7 % hos patienter, der ikke havde fået antiviral profylakse, sammenlignet med 3,6 % hos patienter, der havde fået antiviral profylakse (se pkt. 4.4).

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

Mantle-celle-lymfom

HBV-infektion med dødelig udgang forekom hos 0,8 % (n=2) af patienterne i non-bortezomib-armen (rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison; R-CHOP) og hos 0,4 % (n=1) af patienterne i armen med bortezomib plus rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison

(BzmbR-CAP). Den samlede forekomst af hepatitis B-infektion var sammenlignelig hos patienter i BzmbR-CAP-armen og patienter i R-CHOP-armen (henholdsvis 0,8 % og 1,2 %).

Perifer neuropati ved kombinationsbehandlinger

Myelomatose

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

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

	<u>IFM-2005-01</u>		<u>MMY-3010</u>	
	VDDx (N=239)	BzmbDx (N=239)	TDx (N=126)	BzmbTDx (N=130)
Forekomst af PN (%)				
PN i alle grader	3	15	12	45
≥ Grad 2-PN	1	10	2	31
≥ Grad 3-PN	< 1	5	0	5
Seponering på grund af PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx=vincristin, doxorubicin, dexamethason; BzmbDx=bortezomib, dexamethason; TDx=thalidomid, dexamethason; BzmbTDx=bortezomib, thalidomid, dexamethason; PN=perifer neuropati

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

Mantle-celle-lymfom

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

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

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

BzmbR-CAP=bortezomib, rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison; R-CHOP=rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison; PN=perifer neuropati

Perifer neuropati inkluderede de foretrukne termer: perifer sensorisk neuropati, perifer neuropati, perifer motorisk neuropati og perifer sensomotorisk neuropati

Ældre patienter med MCL

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

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

I fase III-studiet havde patienter, der fik bortezomib subkutant, sammenlignet med patienter, der fik bortezomib intravenøst, en 13 % lavere samlet forekomst af behandlingsrelaterede bivirkninger i form

af toksicitet af grad 3 eller derover og en 5 % lavere forekomst af seponering af behandling med bortezomib. Den samlede forekomst af diarré, smerter i mave-tarm-kanalen og abdomen, asteniske tilstande, øvre luftvejsinfektioner og perifere neuropatier var 12-15 % lavere i den subkutane gruppe end i den intravenøse gruppe. Desuden var forekomsten af \geq grad 3 perifere neuropatier 10 % lavere, og seponeringsraten på grund af perifer neuropati var 8 % lavere i den subkutane gruppe i forhold til den intravenøse gruppe.

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

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

Genbehandling af patienter med recidiverende myelomatose

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

Der findes ingen specifik antidot mod overdosering af bortezomib. I tilfælde af overdosering skal patientens vitale tegn monitoreres, og der skal ydes relevant støttende behandling for at opretholde blodtrykket (f.eks. væske, pressorer og/eller inotropiske midler) og kropstemperaturen (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 chymotrypsinlignende aktivitet ved 26S-proteasom i pattedyrceller. 26S-proteasom er et stort proteinkompleks, som nedbryder ubiquitinerede proteiner. Ubiquitin-proteasom-pathway'en spiller en vigtig rolle i reguleringen af omsætningen af specifikke proteiner, som derved opretholder homeostasen i cellerne.

Hæmning af 26S-proteasom forhindrer denne målrettede proteolyse og påvirker multiple signaleringskaskader i cellen, hvilket til sidst resulterer i cancercelledød.

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

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

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

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

Klinisk virkning hos tidligere ubehandlede myelomatosepatienter

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

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

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

Effektendepunkt	Bzmb+M+P n=344	M+P n=338
Tid til progression		
Hændelser n (%)	101 (29)	152 (45)
Median ^a (95 % CI)	20,7 mdr.	15,0 mdr.

Effektendepunkt	Bzmb+M+P n=344	M+P n=338
	(17,6-24,7)	(14,1-17,9)
<i>Hazard-ratio</i> ^b (95 % CI)	0,54 (0,42-0,70)	
p-værdi ^c	0,000002	
Progressionsfri overlevelse		
Hændelser n (%)	135 (39)	190 (56)
Median ^a (95 % CI)	18,3 mdr. (16,6-21,7)	14,0 mdr. (11,1-15,0)
<i>Hazard-ratio</i> ^b (95 % CI)	0,61 (0,49-0,76)	
p-værdi ^c	0,00001	
Samlet overlevelse*		
Hændelser (dødsfald) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Median ^a (95 % CI)	56,4 mdr. (52,8-60,9)	43,1 mdr. (35,3-48,3)
<i>Hazard-ratio</i> ^b (95 % CI)	0,695 (0,567-0,852)	
p-værdi ^c	0,00043	
Responstrate 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)
Tid til første respons i CR+PR		
Median	1,4 mdr.	4,2 mdr.
Median^a responsvarighed		
CR ^f	24,0 mdr.	12,8 mdr.
CR+PR ^f	19,9 mdr.	13,1 mdr.
Tid til næste behandling		
Hændelser n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Median ^a (95 % CI)	27,0 mdr. (24,7-31,1)	19,2 mdr. (17,0-21,0)
<i>Hazard-ratio</i> ^b (95 % CI)	0,557 (0,462-0,671)	
p-værdi ^c	< 0,000001	

^a Kaplan-Meier-estimat.

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

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

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

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

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

^g Alle randomiserede patienter med sekretorisk sygdom.

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

mdr. = måneder.

CI = konfidensinterval.

Patienter, som er egnede til stamcelletransplantation

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

I studiet IFM-2005-01 blev bortezomib i kombination med dexamethason [BzmbDx, n=240] sammenlignet med vincristin-doxorubicin-dexamethason [VDDx, n=242]. Patienter i BzmbDx-gruppen fik fire 21-dages cyklusser, hver bestående af bortezomib (1,3 mg/m² administreret intravenøst to gange om ugen på dag 1, 4, 8 og 11) og oralt dexamethason (40 mg/dag på dag 1 til 4 og dag 9 til 12 i cyklus 1 og 2 og på dag 1 til 4 i cyklus 3 og 4).

198 (82 %) og 208 (87 %) patienter i henholdsvis VDDx og BzmbDx-gruppen fik autolog stamcelletransplantation. De fleste patienter gennemgik kun en enkelt transplantation.

Patientdemografi og *baseline*-sygdomsegenskaber var sammenlignelige behandlingsgrupperne imellem. Patienternes gennemsnitsalder i studiet var 57 år, 55 % var mænd, og 48 % af patienterne blev cytogenetisk klassificeret som højrisiko. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 13 uger for VDDx-gruppen og 11 uger for BzmbDx-gruppen. Begge grupper fik i gennemsnit 4 cyklusser. Studiets primære effektendepunkt var post-induktions-responsrate (CR+nCR). En statistisk signifikant forskel i CR+nCR blev observeret til fordel for gruppen med bortezomib i kombination med dexamethason. Sekundære effektendepunkter omfattede post-transplantations-responsrater (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse. De væsentligste effektresultater er vist i tabel 12.

Tabel 12: Effektresultater fra studiet IFM-2005-01

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

CI=konfidensinterval; CR=komplet respons; nCR=næsten komplet respons; ITT=intent to treat; RR=responsrate; Bzmb=bortezomib; BzmbDx=bortezomib, dexamethason; VDDx=vincristin, doxorubicin, dexamethason; VGPR=virkeligt godt partielt respons; PR=partielt respons; OR=oddsratio.

* Primært endepunkt.

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

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

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

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

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

Tabel 13: Effektresultater fra studiet MMY-3010

Endepunkter	BzmbTDx	TDx	OR; 95 % CI; p-værdi ^a
MMY-3010	N=130 (ITT-population)	N=127 (ITT-population)	
*RR (post-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 (post-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; Bzmb=bortezomib; BzmbTDx=bortezomib, thalidomid, dexamethason; TDx=thalidomid, dexamethason; PR=partielt respons; OR=oddsratio.

* Primært endepunkt.

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

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

Klinisk virkning ved recidiverende eller refraktær myelomatose

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

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

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

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

	Fase III		Fase III		Fase III		Fase II
	Alle patienter		1 tidligere behandling		> 1 tidligere behandling		≥ 2 tidligere behandlinger
Tidsrelaterede hændelser	Bzmb n=333 ^a	Dex n=336 ^a	Bzmb n=132 ^a	Dex n=119 ^a	Bzmb n=200 ^a	Dex n=217 ^a	Bzmb 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 (%)	Bzmb n=315 ^c	Dex n=312 ^c	Bzmb n=128	Dex n=110	Bzmb n=187	Dex n=202	Bzmb n=193
CR	20 (6) ^b	2 (< 1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Median varighed dage (måneder)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Tiden indtil respons CR+PR (dage)	43	43	44	46	41	27	38*

^a Intent to Treat (ITT)-population

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

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

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

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

TTP = tid til progression.

CI = konfidensinterval.

Bzmb=bortezomib; Dex=dexamethason.

CR = komplet respons; nCR = næsten komplet respons.

PR = partielt respons; MR = minimalt respons.

I fase II-studiet kunne de patienter, som ikke havde et 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 vurderbare patienter fået dexamethason sammen med bortezomib. 18 % af patienterne nåede eller havde et forbedret respons [MR (11 %) eller PR (7 %)] med kombinationsbehandlingen.

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

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

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

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

	Bortezomib intravenøs gruppe n=73		Bortezomib subkutan gruppe n=145
Population evaluerbar for respons			
Responsrate efter 4 cyklusser n (%)			
ORR (CR+PR)	31 (42)	0,00201	61 (42)
p-værdi ^a			
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)	0,0001	76 (52)
p-værdi ^a			
CR n (%)	9 (12)		15 (10)
PR n (%)	29 (40)		61 (42)
nCR n (%)	7 (10)		14 (10)
Intent to treat-population^b	n=74		n=148
TTP, måneder	9,4		10,4
(95 % CI)	(7,6-10,6)	0,839 (0,564-1,249)	(8,5-11,7)
Hazard-ratio (95 % CI) ^c			
p-værdi ^d		0,38657	
Progressionsfri overlevelse, måneder	8,0		10,2
(95 % CI)	(6,7-9,8)	0,824 (0,574-1,183)	(8,1-10,8)
Hazard-ratio (95 % CI) ^c			
p-værdi ^d		0,295	
Samlet overlevelse efter 1 år (%)^e	76,7		72,6
(95 % CI)	(64,1-85,4)		(63,1-80,0)

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

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

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

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

^e Median varighed af opfølgning er 11,8 måneder.

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

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

En protokoldefineret interimanalyse (baseret på 249 TTP-hændelser) triggede afslutning af studiet grundet effekt. Denne interimanalyse viste en TTP-risikoreduktion på 45 % (95 % CI, 29-57 %, $p < 0,0001$) for patienter behandlet med kombinationsbehandlingen bortezomib og pegyleret liposomal doxorubicin. Den gennemsnitlige TTP var 6,5 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 samlet overlevelse (OS), der blev udført efter en median opfølgning på 8,6 år, viste ingen signifikant forskel i OS mellem de to behandlingsarme. Median OS var 30,8 måneder (95 % CI: 25,2-36,5 måneder) for patienter i monoterapi med bortezomib og 33,0 måneder (95 % CI: 28,9-37,1 måneder) for patienter i kombinationsbehandling med bortezomib plus pegyleret liposomal doxorubicin.

Bortezomib-kombinationsbehandling med dexamethason

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

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

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

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

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

administreret i kombination med bortezomib til 83 patienter i cyklus 1, mens yderligere 11 patienter fik dexamethason i løbet af efterfølgende bortezomib-behandlingscyklusser.

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

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

Studie LYM-3002 var et åbent, randomiseret fase III-studie, som sammenlignede effekt og sikkerhed af kombinationen af bortezomib, rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (BzmbR-CAP; n=243) i forhold til rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison (R-CHOP; n=244) hos voksne patienter med tidligere ubehandlet MCL (stadie II, III eller IV).

Patienterne i BzmbR-CAP-armen fik bortezomib (1,3 mg/m² på dag 1, 4, 8, 11, hvileperiode på dag 12-21), rituximab 375 mg/m² intravenøst på dag 1, cyclophosphamid 750 mg/m² intravenøst på dag 1, doxorubicin 50 mg/m² intravenøst på dag 1 og prednison 100 mg/m² oralt på dag 1 til og med dag 5 af bortezomib-behandlingscyklussens 21 dage. For patienter med et respons, som først blev dokumenteret ved cyklus 6, blev der givet to supplerende behandlingscyklusser.

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

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

Tabel 16: Effektræsultater fra studiet LYM-3002

Effektendepunkt	BzmbR-CAP	R-CHOP	
n: ITT-patienter	<u>243</u>	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
Median ^c (95 % CI) (måneder)	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 bedømmelse fra en uafhængig review-komite (IRC) (kun radiologiske data).

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

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

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

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

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

^g p-værdi fra Cochran-Mantel-Haenszel chi-square-test med IPI og sygdomsstadie som stratifikationsfaktorer.

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

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

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

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

Pædiatrisk population

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

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

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

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

(24 % kontra 19 % i blok 1 og 22 % kontra 11 % i blok 2), forhøjet ALAT (17 % kontra 8 % i blok 2), hypokaliæmi (18 % kontra 6 % i blok 1 og 21 % kontra 12 % i blok 2) samt hyponatriæmi (12 % kontra 5 % i blok 1 og 4 % kontra 0 % i blok 2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

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

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

Fordeling

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

Biotransformation

In vitro-studier med humane levermikrosomer og cDNA-udtrykte cytokrom P450-isozymer indikerer, at bortezomib hovedsageligt metaboliseres ved oxidering via cytokrom P450-enzymet, 3A4, 2C19 og 1A2. Den primære metabolisme er deborering, hvorved der dannes to deborerede metabolitter, som efterfølgende undergår 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 mellem 40 og 193 timer. Bortezomib elimineres hurtigere efter første dosis end efter de efterfølgende doser. Den gennemsnitlige totale clearance var 102 og 112 l/t. efter første dosis på henholdsvis 1,0 mg/m² og 1,3 mg/m². For efterfølgende doser lå den gennemsnitlige totale clearance på 15-32 l/t. og 18-32 l/t. for doser på henholdsvis 1,0 mg/m² og 1,3 mg/m².

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

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

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

Nedsat nyrefunktion

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

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

Alder

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

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

I generelle toksicitetsstudier med flere cyklusser med rotter og aber omfattede de vigtigste målorganer mave-tarm-kanalen, hvilket resulterede i opkastning og/eller diarré, hæmatopoietisk og lymfatisk væv, hvilket resulterede i perifere blodcytopenier, 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 vist partiel til fuld restitution efter ophør af behandlingen.

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Mannitol (E421)

6.2 Uforligneligheder

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

6.3 Opbevaringstid

Hætteglas inden anbrud

3 år.

Rekonstitueret opløsning

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning anvendes umiddelbart efter præparering. Hvis den ikke anvendes omgående, er opbevaringstider og -betingelser før anvendelsen brugerens ansvar. Dog er der påvist kemisk og fysisk stabilitet for det rekonstituerede produkt i 8 timer ved 25 °C i det originale hætteglas og/eller en sprøjte. Den samlede opbevaringstid for det rekonstituerede lægemiddel må ikke overstige 8 timer inden administration.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

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

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

10 ml rørformet, farveløst type 1-hætteglas med grå bromobutylgummiprop og forseglet med en lysegrøn flip-off-aluminiumsforsegling, som indeholder 3,5 mg bortezomib. Hætteglasset ligger i en transparent blisterpakning bestående af en bakke med et låg. Hver pakning indeholder 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Generelle forholdsregler

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

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

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

Instruktioner for rekonstitution

Bortezomib SUN skal rekonstitueres af sundhedspersonale.

Intravenøs injektion

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

rekonstitution indeholder hver ml opløsning 1 mg bortezomib. Den rekonstituerede opløsning er klar og farveløs med en pH-værdi på 4-7.

Den rekonstituerede opløsning er klar og farveløs med en pH-værdi på 4-7. Den rekonstituerede opløsning skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før anvendelse. Hvis der ses misfarvning eller partikler, skal den rekonstituerede opløsning bortskaffes.

Subkutan injektion

Hvert 10 ml hætteglas med Bortezomib SUN rekonstitueres forsigtigt med 1,4 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske ved hjælp af en sprøjte af passende størrelse og uden at fjerne proppen fra hætteglasset. Opløsning af det frysetørrede pulver sker på under 2 minutter. Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 2,5 mg bortezomib. Den rekonstituerede opløsning er klar og farveløs med en pH-værdi på 4-7. Den rekonstituerede opløsning er klar og farveløs med en pH-værdi på 4-7. Den rekonstituerede opløsning skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før anvendelse. Hvis der ses misfarvning eller partikler, skal den rekonstituerede opløsning bortskaffes.

Bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/16/1102/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse : 22 juli 2016
Dato for seneste fornyelse: 22 juni 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 ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH HOOFFDORP
HOLLAND

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

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas 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 engangsbrug.

Kun til subkutan eller intravenøs anvendelse.

Kan være dødelig hvis det administreres via andre indgiftsveje.

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

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

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

CYTOSTATIKUM. Særlige instruktioner for håndtering.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevar hætteglasset 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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1102/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

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

Bortezomib SUN 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
bortezomib
Kun til subkutan eller intravenøs 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 dødelig hvis det administreres via andre indgiftsveje.

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

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

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

CYTOSTATIKUM

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Bortezomib SUN 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, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

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

Bortezomib SUN bruges til behandling af:

- **myelomatose** (kræft i knoglemarven) hos patienter over 18 år:
 - alene eller sammen med lægemidlerne pegyleret liposomal doxorubicin eller dexamethason til patienter, hvis sygdom forværres (er progressiv) efter mindst én forudgående behandling, og som ikke har haft gavn af eller mulighed for at få en transplantation af blodstamceller (knoglemarvstransplantation).
 - sammen med lægemidlerne melphalan og prednison til behandling af patienter, der ikke tidligere er blevet behandlet for sygdommen, og som ikke er egnede til højdosis kemoterapi med transplantation af blodstamceller.
 - sammen med lægemidlerne dexamethason eller dexamethason sammen med thalidomid til patienter, hvis sygdom ikke tidligere er blevet behandlet, og før de får højdosis kemoterapi med transplantation af blodstamceller (induktionsbehandling).
- **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 SUN

Brug ikke Bortezomib SUN:

- hvis du er allergisk over for bortezomib, bor eller et af øvrige indholdsstoffer i Bortezomib SUN (angivet i punkt 6)

- hvis du lider af visse alvorlige lunge- eller hjerteproblemer

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger bortezomib, hvis du lider af noget af det følgende:

- Lavt antal røde eller hvide blodlegemer
- Blødningsproblemer og/eller lavt antal blodplader i blodet
- Diarré, forstoppelse, kvalme eller opkastning
- Tidligere er besvimmel, har været svimmel eller ør i hovedet
- Problemer med nyrerne
- Moderate til svære problemer med leveren
- Tidligere har haft problemer med følelsesløshed, følelse af prikken eller smerte i hænder eller fødder (neuropati)
- Problemer med hjertet eller blodtrykket
- Stakåndethed eller hoste
- Krampeanfald
- Helvedesild (lokaliseret, også omkring øjnene eller spredt over kroppen)
- Symptomer på tumorlysesyndrom, som f.eks. muskelkramper, muskelsvaghed, forvirring, synstab eller -forstyrrelser og kortåndethed
- Hukommelsestab, nedsat tankevirksomhed, gangbesvær eller synstab. Det kan være tegn på en alvorlig infektion i hjernen, og lægen vil muligvis foreslå nærmere undersøgelser og kontrol.

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

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

- hvis du tror, du har en hepatitisinfektion 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 en hepatitis B-infektion, vil din læge undersøge dig omhyggeligt for at se, om du har tegn på aktiv hepatitis B.

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

Børn og unge

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

Brug af anden medicin sammen med Bortezomib SUN

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

Særligt skal du fortælle lægen, hvis du bruger medicin, som indeholder et eller flere af følgende aktive stoffer:

- ketoconazol, som bruges til behandling af svampeinfektioner
- ritonavir, som bruges til behandling af hiv-infektion
- rifampicin, et antibiotikum, som bruges til at behandle bakterieinfektioner
- carbamazepin, phenytoin eller phenobarbital 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 SUN, hvis du er gravid, medmindre det er absolut nødvendigt.

Du må ikke amme, mens du behandles med Bortezomib SUN. 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 SUN sammen med thalidomid, skal du benytte effektiv prævention som angivet for thalidomid (se indlægssedlen for thalidomid).

Prævention

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

Bortezomib SUN kan forårsage træthed, svimmelhed, besvimelse og uklart/sløret syn. Du må ikke køre bil, motorcykel eller cykle eller arbejde med værktøj eller maskiner, hvis du oplever disse bivirkninger.

3. Sådan skal du bruge Bortezomib SUN

Din læge vil bestemme dosis ud fra din højde og vægt (areal af legemsoverflade). Den normale startdosis Bortezomib SUN er 1,3 mg/m² legemsoverflade to gange om ugen.

Din læge kan vælge at ændre dosis og antallet af behandlingscyklusser afhængigt af, hvordan du reagerer på behandlingen, forekomsten af visse bivirkninger, og hvilke sygdomme du lider af (f.eks. leverproblemer).

Progressiv myelomatose

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

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

- Når Bortezomib SUN gives sammen med pegyleret liposomal doxorubicin, får du Bortezomib SUN intravenøst eller subkutan i en 21-dages behandlingscyklus, og pegyleret liposomal doxorubicin gives i en dosis på 30 mg/m² på dag 4 i den 21-dages behandlingscyklus med Bortezomib SUN som en intravenøs infusion efter injektionen med Bortezomib SUN. Du kan få op til 8 behandlingscyklusser (24 ugers behandling).
- Når Bortezomib SUN gives sammen med dexamethason, får du Bortezomib SUN intravenøst eller subkutan i 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 SUN. 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 SUN 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 SUN to gange om ugen på dag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 og 32.
- I cyklus 5 til 9 gives Bortezomib SUN en gang om ugen på dag 1, 8, 22 og 29.

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

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

- Når Bortezomib SUN gives sammen med dexamethason, får du Bortezomib SUN intravenøst eller subkutan i en 21-dages behandlingscyklus, og dexamethason 40 mg gives gennem munden på dag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 og 11 i hver 21-dages behandlingscyklus med Bortezomib SUN.
Du vil få 4 behandlingscykluser (12 ugers behandling).
- Når Bortezomib SUN 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 hver 28-dages behandlingscyklus med Bortezomib SUN, og thalidomid gives dagligt gennem munden i en dosis på 50 mg frem til dag 14 i den første cyklus, og hvis du tolererer thalidomid-dosen, 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 behandlingscykluser (24 ugers behandling).

Tidligere ubehandlet mantle-celle-lymfom

Hvis du ikke tidligere er blevet behandlet for mantle-celle-lymfom, vil du få Bortezomib SUN intravenøst eller subkutan sammen med lægemidlerne rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison.

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

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

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

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

Sådan bruges Bortezomib SUN

Dette lægemiddel er til intravenøs eller subkutan anvendelse. Bortezomib SUN vil blive givet af sundhedspersonale, som har erfaring med behandling med cytostatika.

Bortezomib SUN-pulver skal opløses, før det gives. Dette vil blive gjort af sundhedspersonalet.

Opløsningen bliver derefter indsprøjtet i en vene eller under huden over 3-5 sekunder. Injektionen under huden gives enten i lårene eller maven.

Hvis du har brugt for meget Bortezomib SUN

Da dette lægemiddel gives af din læge eller sygeplejerske, er det ikke sandsynligt, at du vil blive givet for meget.

Skulle overdosering mod al forventning ske, vil din læge overvåge dig for tegn på bivirkninger.

4. Bivirkninger

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

Kontakt omgående lægen, hvis du oplever nogen af nedenstående bivirkninger:

- muskelkramper, muskelsvaghed
- forvirring, synstab eller -forstyrrelser, blindhed, krampeanfald, hovedpiner
- åndenød, hævede fødder eller ændringer i din hjerterytme, højt blodtryk, træthed, besvimelse

- hoste og vejrtrækningsbesvær eller trykken for brystet.

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

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

Myelomatose

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

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

- følsomhed, følelsesløshed, prikken eller en brændende følelse i huden eller smerter i hænder eller fødder pga. nerveskade
- reduktion i antallet af røde blodlegemer og/eller hvide blodlegemer (se ovenfor)
- feber
- kvalme og opkastning, nedsat appetit
- forstoppelse med eller uden oppustethed (kan være alvorlig)
- diarré. Hvis du har diarré, er det vigtigt, at du drikker mere vand, end du plejer. Lægen kan give dig medicin til at kontrollere diarréen med
- træthed, svaghed
- muskelsmerter, smerter i knogler.

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

- lavt blodtryk, pludseligt blodtryksfald i stående stilling, som kan medføre besvimelse
- højt blodtryk
- nedsat nyrefunktion
- hovedpine
- generel følelse af at være syg, smerter, svimmelhed, ør i hovedet, en følelse af afkræftelse eller bevidsthedstab
- kulderystelser
- infektioner, inklusive lungebetændelse, luftvejsinfektioner, bronkitis, svampeinfektioner, hoste med slim, influenzalignende sygdom
- helvedesild (lokaliseret, også omkring øjnene eller spredt over kroppen)
- brystmerter eller stakåndethed ved fysisk udfoldelse
- forskellige typer udslæt
- hudkløe, buler i huden eller tør hud
- ansigtsrødmen eller bittesmå sprængte blodkar
- rødmen af huden
- dehydrering
- halsbrand, oppustethed, ræben, luft i tarmene, mavesmerter, blødning fra mave eller tarm
- ændringer i leverfunktion
- øm mund eller ømme læber, tør mund, sår i munden eller halssmerter
- væggtab, tab af smagssans
- muskelkrampe, muskelspasmer, muskelsvaghed, smerter i dine lemmer
- sløret syn
- infektion i øjets yderste lag og i indersiden af øjenlåget (conjunctivitis)
- næseblod

- besvær eller problemer med at sove, svedeture, angst, humørsvingninger, nedsat humør, rastløshed eller ophidselse, ændringer i sindstilstand, desorientering
- hævelser på kroppen, inklusive omkring øjnene og andre steder på kroppen.

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

- hjertesvigt, hjerteanfald, bryst smerter, ubehag i brystet, øget eller nedsat hjerterytme
- nyresvigt
- betændelse i en vene, blodpropper i vener eller lunger
- problemer med blodets størknen
- nedsat cirkulation
- betændelse i hjertesækken eller væske omkring hjertet
- infektioner, herunder urinvejsinfektioner, influenza, herpesvirusinfektioner, øreinfektion og cellulitis
- blod i afføringen eller blødning fra slimhinder, f.eks. i munden eller skeden
- blodkarsygdomme, som rammer hjernen
- lammelse, krampeanfald, fald, bevægelsesforstyrrelser, unormale eller forandringer i eller nedsatte sanser (føle-, høre-, smags- eller lugtesans), opmærksomhedsforstyrrelser, skælven, spjætten
- leddegigt, herunder betændelsestilstand i leddene i fingre, tæer og kæbe
- sygdomme, der påvirker lungerne og forhindrer kroppen i at få nok ilt. Nogle af disse sygdomme indebærer vejrtrækningsbesvær, kortåndethed, kortåndethed uden fysiske udfoldelser, overfladisk eller besværet vejrtrækning eller stop i vejrtrækningen, hvæsende vejrtrækning
- hikke, taleforstyrrelser
- øget eller nedsat urinproduktion (pga. nyreskade), smerter ved vandladning og blod/protein i urinen, væskeophobning
- forandringer i bevidsthedsniveau, forvirring, nedsat eller tab af hukommelse
- overfølsomhed
- tab af hørelse, døvhed eller ringen for ørene, ubehag i ørerne
- hormonelle uregelmæssigheder, som kan påvirke salt- og vandoptagelsen
- overaktiv skjoldbruskkirtel
- manglende evne til at danne tilstrækkeligt insulin eller resistens mod normale insulinniveauer
- irriterede eller betændte øjne, meget våde øjne, smerter i øjnene, tørre øjne, øjeninfektioner, haglkorn (en knude i øjenlåget), røde og hævede øjenlåg, udflåd fra øjnene, påvirkning af synet, blødning fra øjnene
- hævede lymfekirtler
- stivhed i led og muskler, følelse af tunghed, smerter i skridtet
- hårtab og unormal hårstruktur
- allergiske reaktioner
- rødmen eller smerte på injektionsstedet
- smerter i munden
- infektioner eller betændelse i munden, sår i mund, spiserør, mave og tarm, somme tider forbundet med smerter eller blødning, nedsat tarmbevægelse (herunder blokering), ubehag i maveregionen eller spiserøret, synkebesvær, opkastning af blod
- hudinfektioner
- bakterie- og virusinfektioner
- tandinfektion
- betændelse i bugspytkirtlen, tilstopning af galdegangen
- smerter i kønsorganerne, problemer med rejsning af penis
- vægtøgning
- tørst
- leverbetændelse
- forstyrrelser forbundet med injektionsstedet eller -udstyret
- hudreaktioner og hudsygdomme (som kan være alvorlige og livstruende), hudsår

- blodudtrædninger, fald og skader
- betændelse eller blødning i blodkarrene, der kan vise sig som små rødlige eller lilla prikker (sædvanligvis på benene) eller store blå mærker under huden eller vævet
- godartede cyster
- en alvorlig, reversibel tilstand i hjernen, der omfatter krampeanfald, højt blodtryk, hovedpine, træthed, konfusion, blindhed eller andre synsproblemer.

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

- hjerteproblemer, inklusive hjerteanfald, angina pectoris
- alvorlig nervebetændelse, som kan medføre lammelser og vejrtrækningsbesvær (Guillain-Barrés syndrom)
- blussen
- misfarvning af blodkarrene
- betændelse i rygmarvsnerven
- øreproblemer, blødning fra øre
- nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen
- Budd-Cchiaris syndrom (de kliniske symptomer på blokering af levervenene)
- forandringer i eller unormalt afføringsmønster
- blødning i hjernen
- gulfarvning af øjne og hud (gulst)
- alvorlig allergisk reaktion (anafylaktisk shock). Tegnene på en sådan reaktion kan være vejrtrækningsbesvær, smerter i/trykken for brystet og/eller svimmelhed/omtumlethed, voldsom kløe i huden eller hævede områder på huden, hævelser i ansigt, læber, tunge og/eller svælg, der kan give synkebesvær, kollaps
- sygdom i brysterne
- vaginale rifter
- hævelse af kønsorganerne
- kan ikke tåle at drikke alkohol
- hensygnen eller tab af kropsmasse
- øget appetit
- fistler
- ledeffusion
- cyster i ledkapslerne (synoviale cyster)
- brud på knogle eller brusk
- henfald af muskelfibre med følgetilstande
- hævelse af leveren, blødning fra leveren
- nyrekræft
- psoriasislignende hudsygdom
- hudkræft
- bleg hud
- øget antal blodplader eller plasmaceller (en type hvide celler) i blodet
- blodprop i små blodkar (trombotisk mikroangiopati)
- unormal reaktion på blodtransfusioner
- delvist eller totalt synstab
- nedsat sexlyst
- savlen
- udstående øjne
- følsomhed over for lys
- hurtig vejrtrækning
- smerter i endetarmen
- galdesten
- brok
- skader
- skrøbelige eller svage negle

- unormal aflejring af protein i vigtige organer
- koma
- sår i tarmene
- svigt af flere organer
- død.

Mantle-celle-lymfom

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

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

- lungebetændelse
- appetitløshed
- følsomhed, følelseløshed, prikken eller en brændende følelse i huden eller smerter i hænder eller fødder pga. nerveskade
- kvalme og opkastning
- diarré
- mundsår
- forstoppelse
- muskelsmerter, knoglesmerter
- hårtab og unormal hårstruktur
- træthed, svaghed
- feber.

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

- helvedesild (lokaliseret, også omkring øjnene, eller spredt over kroppen)
- herpesvirusinfektioner
- bakterie- og virusinfektioner
- luftvejsinfektioner, bronkitis, hoste med slim, influenzalignende sygdom
- svampeinfektioner
- overfølsomhed (allergisk reaktion)
- manglende evne til at danne tilstrækkeligt insulin eller nedsat følsomhed (resistens) mod normale insulinniveauer
- væskeansamlinger
- besvær eller problemer med at sove
- bevidsthedstab
- ændret bevidsthedsniveau, forvirring
- svimmelhed
- hurtigere hjerteslag, højt blodtryk, svedtendens
- unormalt syn, sløret syn
- hjertesvigt, hjerteanfald, brystmerter, ubehag i brystet, øget eller nedsat hjerterytme (puls)
- højt eller lavt blodtryk
- pludseligt fald i blodtrykket, når du rejser dig op, hvilket kan medføre, at du besvimer
- stakåndethed ved fysisk udfoldelse
- hoste
- hikke
- ringen for ørene, ubehag i ørerne
- blødning fra tarm eller mave
- halsbrand
- mavesmerter, oppustethed
- synkebesvær
- infektion eller inflammation (betændelseslignende tilstand) i mave eller tarme
- mavesmerter
- øm mund eller ømme læber, halssmerter

- ændringer i leverfunktion
- hudkløe
- hudrødmen
- udslæt
- muskelspaser
- urinvejsinfektion
- smerter i arme og ben
- hævelser på kroppen, inklusive 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
- alvorlig allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion). Tegnene på en sådan reaktion kan være vejrtrækningsbesvær, smerter i/trykken for brystet og/eller svimmelhed/følelse af at være ved at besvime, voldsom kløe i huden eller hævede områder på huden, hævelser i ansigt, læber, tunge og/eller svælg, hvilket kan give synkebesvær, kollaps
- bevægelsesforstyrrelser, lammelse, spjætten
- fornemmelse af at snurre eller dreje rundt
- høretab, døvhed
- sygdomme, der påvirker lungerne og forhindrer kroppen i at få nok ilt. Nogle af disse sygdomme indebærer vejrtrækningsbesvær, kortåndethed, kortåndethed uden fysiske udfoldelser, overfladisk eller besværet vejrtrækning eller stop i vejrtrækningen, hvæsende vejrtrækning
- blodpropper i lungerne
- gulfarvning af øjne og hud (gulsot)
- haglkorn (en knude i øjenlåget), røde og hævede øjenlåg.

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

- blodprop i små blodkar (trombotisk mikroangiopati)
- alvorlig nervebetændelse, som kan medføre lammelser og vejrtrækningsbesvær (Guillain-Barrés syndrom).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen **via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning anvendes øjeblikkeligt. Hvis den ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og opbevaringsforhold efter blanding før brug brugerens ansvar. Den færdigblandede injektionsvæske er stabil i 8 timer ved 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 anvendelse.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Bortezomib SUN indeholder:

- Aktivt stof: bortezomib. Hvert hætteglas indeholder 3,5 mg bortezomib (som mannitolborsyreester).
- Øvrige indholdsstoffer: Mannitol (E421).

Rekonstitution før intravenøs anvendelse:

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

Rekonstitution før subkutan anvendelse:

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

Udseende og pakningsstørrelser

Bortezomib SUN 3.5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, er en hvid til gullig masse eller et hvidt til gulligt pulver.

Hver pakning Bortezomib SUN indeholder et 10 ml hætteglas med lysegrønt aluminiumslåg i en gennemsigtig blisterpakning.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland

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

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Eesti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/Κύπρος/
Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/
Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp

Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/

Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/Ολλανδία/

Nīderlandē/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/

L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Países Baixos/

Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna

Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./

+31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Deutschland
Tel. +49 (0) 214 403 99 192

España

Sun Pharma Laboratorios, S.L.
Rambla de Catalunya 53-55
08007 Barcelona
España
tel. +34 93 342 78 90

France

Sun Pharma France
31 Rue des Poissonniers
92200 Neuilly-sur-Seine
France
tel. +33 1 41 44 44 50

Italia

Sun Pharma Italia Srl
Viale Giulio Richard, 1
20143 Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

Polska

Ranbaxy (Poland) Sp. Z o. o.
ul. Idzikowskiego 16
00-710 Warszawa
Polska
Tel. +48 22 642 07 75

România

Terapia S.A.
Str. Fabricii nr 124
Cluj-Napoca, Județul Cluj
România
Tel. +40 (264) 501 500

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

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

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

1. REKONSTITUTION TIL INTRAVENØS INJEKTION

Bemærk: Bortezomib SUN er en cellegift. Derfor skal der udvises forsigtighed ved håndteringen og præparationen. Det anbefales at bruge handsker og anden beskyttende påklædning for at undgå hudkontakt.

HÅNDTERINGEN AF BORTEZOMIB SUN SKAL SKE UNDER STRENGE ASEPTISKE FORHOLD, DA BORTEZOMIB SUN IKKE INDEHOLDER KONSERVERINGSMIDLER.

- 1.1 **Præparation af 3,5 mg hætteglas: Tilsæt forsigtigt 3,5 ml** steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-injektionsvæske til hætteglasset, der indeholder Bortezomib SUN-pulver ved hjælp af en 1 ml sprøjte og uden at fjerne proppen fra hætteglasset. Opløsning af det frysetørrede pulver sker på under 2 minutter.

Den færdige koncentration i opløsningen vil være 1 mg/ml. Opløsningen vil blive klar og farveløs med en pH på 4 til 7. Det er ikke nødvendigt at tjekke opløsningens pH-værdi.

- 1.2 Efterse opløsningen for partikler og misfarvning før administration. Hvis der ses nogle partikler eller misfarvning, skal opløsningen bortskaffes. Kontroller, at den korrekte dosis anvendes til **intravenøs** administration (1 mg/ml).
- 1.3 Den rekonstituerede opløsning er uden konserveringsmidler og skal anvendes umiddelbart efter præparation. Dog er der vist kemisk og fysisk holdbarhed efter rekonstitution på 8 timer ved 25 °C opbevaret i det originale hætteglas og/eller en sprøjte. Den samlede opbevaringstid for det rekonstituerede lægemiddel bør 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 det er opløst, udtrækkes den relevante mængde af den rekonstituerede opløsning i henhold til beregnet dosis ud fra patientens legemsoverflade.
- Tjek dosis og koncentration i sprøjten før brug (kontroller, at sprøjten er mærket som intravenøs administration).
- Sprøjt opløsningen som en 35 sek. intravenøs bolusinjektion gennem et perifert eller centralt intravenøst kateter ind i en vene.
- Skyl det intravenøse kateter igennem med steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-injektionsvæske.

Bortezomib SUN 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning ER KUN BEREGNET TIL SUBKUTAN ELLER INTRAVENØS ANVENDELSE. Må ikke gives via andre indgiftsveje. Intratekal anvendelse har medført dødsfald.

3. BORTSKAFFELSE

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

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Kun hætteglasset med 3,5 mg kan administreres subkutan som beskrevet nedenfor:

1. REKONSTITUTION TIL SUBKUTAN INJEKTION

Bemærk: Bortezomib SUN er en cellegift. Derfor skal der udvises forsigtighed ved håndteringen og præparationen. Det anbefales at bruge handsker og anden beskyttende påklædning for at undgå hudkontakt.

HÅNDTERINGEN AF BORTEZOMIB SUN SKAL SKE UNDER STRENGE ASEPTISKE FORHOLD, DA BORTEZOMIB SUN IKKE INDEHOLDER KONSERVERINGSMIDLER.

- 1.1 **Præparation af 3,5 mg hætteglas: Tilsæt forsigtigt 1,4 ml** steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-injektionsvæske til hætteglasset, der indeholder Bortezomib SUN-pulver ved hjælp af en 1 ml sprøjte og uden at fjerne proppen fra hætteglasset. Opløsning af det frysetørrede pulver sker på under 2 minutter.

Den færdige koncentration i opløsningen vil være 2,5 mg/ml. Opløsningen vil blive klar og farveløs med en pH på 4 til 7. Det er ikke nødvendigt at tjekke opløsningens pH-værdi.

- 1.2 Efterse opløsningen for partikler og misfarvning før administration. Hvis der ses nogle partikler eller misfarvning, skal opløsningen bortskaffes. Kontroller, at den korrekte dosis anvendes til **subkutan** administration (2,5 mg/ml).
- 1.3 Det rekonstituerede produkt er uden konserveringsmidler og skal anvendes umiddelbart efter præparation. Dog er der vist kemisk og fysisk holdbarhed efter rekonstitution på 8 timer ved 25 °C opbevaret i det originale hætteglas og/eller en sprøjte. Den samlede opbevaringstid for det rekonstituerede lægemiddel bør 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 det er opløst, udtrækkes den relevante mængde af den rekonstituerede opløsning i henhold til beregnet dosis ud fra patientens legemsoverflade.
- Tjek dosis og koncentration i sprøjten før brug (kontroller, at sprøjten er mærket som subkutan administration).
- Injicer opløsningen subkutan i en vinkel på 45-90°.
- Den rekonstituerede opløsning administreres subkutan i låret (højre eller venstre) eller abdomen (højre eller venstre side).
- Der skal vælges et nyt injektionssted hver gang.
- I tilfælde af lokale reaktioner på injektionsstedet efter en subkutan injektion af Bortezomib SUN anbefales det enten at administrere en mindre koncentreret opløsning af Bortezomib SUN (1 mg/ml i stedet for 2,5 mg/ml) subkutan eller skifte til intravenøs administration.

Bortezomib SUN 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning ER KUN BEREGNET TIL SUBKUTAN ELLER INTRAVENØS ANVENDELSE. Må ikke gives via andre indgiftsveje. Intratekal anvendelse har medført dødsfald.

3. BORTSKAFFELSE

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