

1. april 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Bortezomib "Medical Valley", injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

30898

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bortezomib "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas 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 råhvidt pulver eller kage.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

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

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

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

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

*Monoterapi*Bortezomib "Medical Valley", pulver til injektionsvæske, opløsning administreres via intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m2 legemsoverflade­areal to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 21-dages behandlingscyklus. Denne 3-ugers periode kaldes en behandlingscyklus. Det anbefales, at patienterne får to cyklusser med Bortezomib "Medical Valley" efter bekræftelse af et komplet respons.

Det anbefales ligeledes, at responderende patienter, som ikke opnår fuldstændig remission, gennemgår i alt 8 behandlingscyklusser med Bortezomib "Medical Valley". Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser Bortezomib "Medical Valley".

*Dosisjusteringer i behandlingsforløbet og ved genoptagelse af behandling ved monoterapi*

Bortezomib "Medical Valley" skal seponeres ved forekomst af ikke-hæmatologisk grad 3-toksicitet eller hæmatologisk grad 4-toksicitet med undtagelse af neuropati som beskrevet nedenfor (se også pkt. 4.4). Når toksicitetssymptomerne er forsvundet, kan behandlingen med Bortezomib "Medical Valley" 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 "Medical Valley" overvejes, medmindre fordelene ved behandlingen tydeligt opvejer risici.

*Neuropatiske smerter og/eller perifer neuropati*

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

*Tabel 1: Anbefalede\* dosisændringer ved Bortezomib "Medical Valley"-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 "Medical Valley" til 1,0 mg/m2  eller  Skift behandlingsplanen for Bortezomib "Medical Valley" til 1,3 mg/m2 en gang om ugen |
| Grad 2 med smerter eller grad 3 (svære symptomer, der begrænser personlig pleje ADL\*\*\*) | Bortezomib "Medical Valley" seponeres, indtil toksicitetssymptomerne er forsvundet. Når toksiciteten er forsvundet, gives Bortezomib "Medical Valley" igen, hvor dosis reduceres til 0,7 mg/m2 en gang om ugen. |
| Grad 4 (livstruende konsekvenser, kræver akut intervention)  og/eller autonom svær neuropati. | Bortezomib "Medical Valley" 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 "Medical Valley" 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres via intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m2 legemsoverfladeareal to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 21-dages behandlingscyklus. Denne 3-ugers periode kaldes en behandlingscyklus. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser af Bortezomib "Medical Valley".

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

*Kombination med dexamethason*

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

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

Patienter, der opnår respons eller stabiliseret sygdom efter 4 cyklusser med denne kombinationsbehandling, kan fortsætte med at få den 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 "Medical Valley" 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 "Medical Valley" 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning indgives som intravenøs eller subkutan injektion kombineret med oral melphalan og oral prednison som vist i tabel 2. En periode på 6 uger anses for en behandlingscyklus. I cyklus 1-4 indgives Bortezomib "Medical Valley" to gange om ugen på dag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 og 32. I cyklus 5-9 indgives Bortezomib "Medical Valley" en gang om ugen på dag 1, 8, 22 og 29. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser Bortezomib "Medical Valley".

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

Der gives ni behandlingscyklusser med denne kombinationsbehandling.

*Tabel 2: Anbefalet dosering for Bortezomib "Medical Valley" i kombination med melphalan og prednison*

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Bortezomib "Medical Valley" to gange om ugen (cyklus 1-4)** | | | | | | |
| **Uge** | **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** |
| B  (1,3 mg/m2) | dag -- -- dag  1 4 | dag dag 8 11 | Pause | dag dag 22 25 | dag dag 29 32 | Pause |
| M (9 mg/m2)  P (60 mg/m2) | dag dag dag dag  1 2 3 4 | -- -- | Pause | -- -- | -- -- | Pause |
| **Bortezomib "Medical Valley" en gang om ugen (cyklus 5-9)** | | | | | | |
| **Uge** | **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** |
| B  (1,3 mg/m2) | dag -- -- --  1 | dag 8 | Pause | dag 22 | dag 29 | Pause |
| M (9 mg/m2)  P (60 mg/m2) | dag dag dag dag  1 2 3 4 | -- | Pause | -- | -- | Pause |

B = Bortezomib "Medical Valley"; M = melphalan, P = prednison

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

Før påbegyndelse af en ny behandlingscyklus:

* Trombocyttal skal være ≥ 70 x 109/l, og absolut neutrofiltal skal være ≥ 1,0 x 109/l
* Ikke-hæmatologiske, toksiske hændelser skal være vurderet til grad 1 eller baseline

*Tabel 3: Dosisjusteringer under efterfølgende cyklusser med Bortezomib "Medical Valley" i kombination med melphalan og prednison*

|  |  |
| --- | --- |
| **Toksicitet** | **Dosisjustering eller udsættelse** |
| *Hæmatologisk toksicitet i løbet af en cyklus:*   * Hvis der observeres langvarig grad 4 neutropeni eller trombocytopeni, eller trombocytopeni med blødning i den foregående cyklus | Overvej reduktion af melphalandosis med 25 % i den næste cyklus. |
| * Hvis trombocyttallet er ≤ 30 x 109/l eller ANC-værdien ≤ 0,75 x 109/l på en dosisdag (bortset fra dag 1) | Bortezomib "Medical Valley"-behandling skal tilbageholdes |
| * Hvis flere Bortezomib "Medical Valley"-doser i en cyklus tilbageholdes (≥ 3 doser under indgift to gange om ugen eller ≥ 2 doser under indgift en gang om ugen) | Bortezomib "Medical Valley"-dosis skal reduceres med 1 dosisniveau (fra 1,3 mg/m2 til 1 mg/m2 eller fra 1 mg/m2 til 0,7 mg/m2) |
| *Ikke-hæmatologiske, toksiske hændelser*  *af grad ≥ 3* | Bortezomib "Medical Valley"-behandlingen skal tilbageholdes, indtil symptomerne på toksiciteten er vurderet til grad 1 eller baseline. Bortezomib "Medical Valley" kan så genoptages med reduktion af et dosisniveau (fra 1,3 mg/m2 til 1 mg/m2 eller fra 1 mg/m2 til 0,7 mg/m2). I tilfælde af Bortezomib "Medical Valley"-relateret neuropatisk smerte og/eller perifer neuropati holdes og/eller modificeres bortezomib 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 "Medical Valley" 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres som intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m2 legemsoverflade 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 "Medical Valley".

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

Der administreres fire behandlingscyklusser af denne kombinationsbehandling.

*Kombinationsbehandling med dexamethason og thalidomid*

Bortezomib "Medical Valley" 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres som intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m2 legemsoverflade to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 28-dages behandlingscyklus. Denne 4-ugers periode kaldes en behandlingscyklus. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser Bortezomib "Medical Valley".

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

Thalidomid administreres oralt med 50 mg daglig på dag 1-14, og hvis det tåles, øges dosis til 100 mg på dag 15-28, hvorefter dosis kan øges yderligere til 200 mg daglig fra cyklus 2 (se tabel 4). Der administreres fire behandlingscyklusser af denne kombination. Det anbefales, at patienter med i det mindste partielt respons får 2 ekstra cyklusser.

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

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Bz+ Dx** | **Cyklus 1-4** | | | | |
| **Uge** | **1** | **2** | **3** | |
| Bz (1,3 mg/m2) | Dag 1, 4 | Dag 8, 11 | Pause | |
| Dx 40 mg | Dag 1, 2, 3, 4 | Dag 8, 9, 10, 11 | - | |
| **Bz+Dx+T** | **Cyklus 1** | | | | |
| **Uge** | **1** | **2** | **3** | **4** |
| Bz (1,3 mg/m2) | Dag 1, 4 | Dag 8, 11 | Pause | Pause |
| T 50 mg | Daglig | Daglig | - | - |
| T 100 mga | - | - | Daglig | Daglig |
| Dx 40 mg | Dag 1, 2, 3, 4 | Dag 8, 9, 10, 11 | - | - |
| **Cyklus 2-4b** | | | | |
| Bz (1,3 mg/ m2) | Dag 1, 4 | Dag 8, 11 | Pause | Pause |
| T 200 mga | Daglig | Daglig | Daglig | Daglig |
| Dx 40 mg | Dag 1, 2, 3, 4 | Dag 8, 9, 10, 11 | - | - |

Bz=Bortezomib; Dx=dexamethason; T=thalidomid

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

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

*Dosisjusteringer til transplantationsegnede patienter*

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

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

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

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

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

Følgende lægemidler administreres som intravenøse infusioner på dag 1 i hver 3-ugers behandlingscyklus med Bortezomib "Medical Valley": 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 "Medical Valley"-behandlingscyklus.

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

Før påbegyndelse af en ny behandlingscyklus:

* Trombocyttal skal være ≥ 100.000 celler/µl, og absolut neutrofiltal (ANC) skal være
* ≥ 1.500 celler/µl
* Trombocyttal skal være ≥ 75.000 celler/µl hos patienter med infiltreret knoglemarv eller sekvestration af milten.
* Hæmoglobin ≥ 8 g/dl
* Ikke-hæmatologisk toksicitet skal være bedret til grad 1 eller baseline-niveau.

Bortezomib "Medical Valley"-behandling skal indstilles ved forekomst af ≥ grad 3 Bortezomib "Medical Valley"-relateret ikke- hæmatologisk toksicitet (undtagen neuropati) eller ≥ 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** |
| *Hæmatologisk toksicitet* | |
| * ≥ Grad 3-neutropeni med feber, grad 4-neutropeni, som varer mere end 7 dage, trombocyttal < 10.000 celler/µl | Bortezomib "Medical Valley"-behandling skal indstilles i op til 2 uger, indtil patienten har ANC ≥750 celler/µl og trombocyttal ≥25.000 celler/µl.   * Hvis toksiciteten ikke forsvinder efter, at Bortezomib "Medical Valley" har været indstillet som defineret ovenfor, skal Bortezomib "Medical Valley" seponeres. * Hvis toksiciteten forsvinder, dvs. patienten har ANC ≥ 750 celler/µl og trombocyttal ≥ 25,000 celler/µl, kan Bortezomib "Medical Valley"-behandlingen genoptages ved en dosis, som er reduceret med ét dosisniveau (fra 1,3 mg/ m2 til 1 mg/ m2 eller fra 1 mg/m2 til 0,7 mg/m2). |
| * Hvis trombocyttallet er < 25.000 celler/µl, eller ANC er < 750 celler/µl på en dag med Bortezomib "Medical Valley"-dosering (undtagen dag 1 i hver cyklus) | Indstil Bortezomib "Medical Valley"-behandlingen |
| *Grad ≥ 3-kke-hæmatologisk toksicitet, som anses for relateret til Bortezomib "Medical Valley"* | Bortezomib "Medical Valley"-behandlingen skal indstilles, indtil symptomerne på toksicitet er bedret til grad 2 eller bedre. Derefter kan Bortezomib "Medical Valley"-behandlingen genoptages ved en dosis, som er reduceret med ét dosisniveau (fra 1,3 mg/m2 til 1 mg/m2 eller fra 1 mg/m2 til 0,7 mg/m2). I tilfælde af Bortezomib "Medical Valley"-relateret neuropatisk smerte og/eller perifer neuropati indstilles og/eller modificeres Bortezomib "Medical Valley"-behandlingen som beskrevet i tabel 1. |

Når Bortezomib "Medical Valley" gives i kombination med andre kemoterapeutika, skal passende dosisreduktioner af disse lægemidler desuden 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 med myelomatose eller mantle-celle-lymfom, der er ældre end 65 år.

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

Derfor kan der ikke gives nogen dosisanbefalinger 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 BR-CAP og R-CHOP (se pkt. 4.8).

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion; patienterne skal behandles med den anbefalede dosis. Patienter med moderat eller alvorligt nedsat leverfunktion skal starte med en reduceret dosis af Bortezomib "Medical Valley" 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 "Medical Valley" hos patienter med nedsat leverfunktion*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Grad af leverfunktions- nedsættelse\*** | **Bilirubin** | **ASAT** | **Justering af initialdosis** |
| Let nedsættelse | ≤ 1,0 x ULN | > ULN | Ingen |
| > 1,0-1,5 x ULN | Alle | Ingen |
| Moderat nedsættelse | > 1,5-3 x ULN | Alle | Reducer Bortezomib "Medical Valley" til 0,7 mg/m2 i første behandlingscyklus. Overvej dosisøgning til 1,0 mg/m2 eller yderligere dosisreduktion til 0,5 mg/m2 i de efterfølgende cyklusser afhængigt af patientens tolerabilitet. |
| Svær nedsættelse | > 3 x ULN | Alle |

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

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

*Nedsat nyrefunktion*

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

*Pædiatrisk population*

Bortezomib "Medical Valley"s 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 "Medical Valley" 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning er tilgængelig til intravenøs eller subkutan administration.

Bortezomib "Medical Valley" må ikke indgives via andre administrationsveje. Intratekal administration har medført dødsfald.

*Intravenøs injektion*

Bortezomib "Medical Valley" 3,5 mg 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 "Medical Valley".

*Subkutan injektion*

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

Hvis der opstår lokale reaktioner på injektionsstedet efter en subkutan injektion af Bortezomib "Medical Valley", anbefales det enten, at Bortezomib "Medical Valley" gives subkutant i en lavere koncentration (Bortezomib "Medical Valley" 3,5 mg rekonstitueres til 1 mg/ml i stedet for 2,5 mg/ml) eller at der skiftes til intravenøs injektion.

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

Intratekal administration

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

Gastrointestinal toksicitet

Gastrointestinal toksicitet, inklusive kvalme, diaré, 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 (BR-CAP), var en af de hyppigste hæmatologiske bivirkninger forbigående trombocytopeni. Trombocyttallet 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 trombocyttal var ca. 40 % af værdien ved baseline i myelomatose-studierne med monoterapi og 50 % i MCL-studiet. Hos patienter med fremskreden myelom var sværhedsgraden af trombocytopeni relateret til trombocyttallet før behandlingen: for trombocyttal ved baseline < 75.000/µl havde 90 % af 21 patienter et tal på ≤ 25.000/µl under studiet, herunder 14 % < 10.000/µl. I modsætning hertil havde kun 14 % af 309 patienter med et trombocyttal ved baselinepå > 75.000/µl et tal på ≤ 25.000/µl 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 (BR-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 blødningshændelser af alle grader (6,3 % i BR-CAP-gruppen og 5,0 % i R-CHOP-gruppen) såvel som blødningshændelser af grad 3 og højere (BR-CAP: 4 patienter [1,7 %]; R-CHOP: 3 patienter [1,2 %]). I BR-CAP-gruppen fik 22,5 % af patienterne trombocyttransfusioner sammenlignet med 2,9 % af patienterne i R-CHOP-gruppen.

Gastrointestinal og intracerebral blødning er blevet rapporteret i forbindelse med bortezomib-behandling. Trombocyttallet skal derfor monitoreres før hver bortezomib-dosis. Behandlingen med bortezomib skal indstilles, når trombocyttallet er < 25.000/µl eller ved kombinationsbehandling med melphalan og prednison, når trombocyttallet er ≤ 30.000/µl (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 trombocyttal skal gennemføres hyppigt under behandlingen med bortezomib. Trombocyttransfusion skal overvejes, når det er klinisk relevant (se pkt. 4.2).

Hos patienter med MCL blev der observeret forbigående neutropeni, som var reversibel mellem cyklusser og uden evidens for kumulativ neutropeni. Neutrofiltal var lavest på dag 11 i hver cyklus af bortezomib-behandlingen og var typisk vendt tilbage til baseline-niveau ved næste cyklus. I studie LYM-3002 fik 78 % af patienterne i BR-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 virusreaktivering

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-reaktivering større hos patienter behandlet med bortezomib + melphalan + prednison sammenlignet med melphalan + prednison (14 % versus4 %).

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

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

Når rituximab anvendes i kombination med Bortezomib "Medical Valley", 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 "Medical Valley". 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 ≥ grad 2-perifer neuropati 24 % i gruppen, der fik subkutane injektioner, og 41 % i gruppen, der fik intravenøse injektioner (p=0,0124). Perifer neuropati ≥ grad 3 forekom hos 6 % af patienterne i den subkutane behandlingsgruppe sammenlignet med 16 % i den intravenøse behandlingsgruppe (p=0,0264). Forekomsten af alle grader af perifer neuropati efter intravenøs administration af bortezomib var lavere i de ældre 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, af behandlingsplan eller af administrationsvej til subkutan administration (se pkt. 4.2). Neuropati er blevet håndteret med understøttende behandling og andre behandlinger.

Tidlig og regelmæssig monitorering for symptomer på behandlingsrelateret neuropati og neurologisk evaluering skal overvejes hos patienter, der får bortezomib 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 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 være relateret 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 dehydrerede 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 hjerteinsufficiens 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 hjerteinsufficiens. Patienter med risikofaktorer for eller med eksisterende hjertesygdom skal monitoreres nøje.

Elektrokardiogram undersøgelser

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

Lungefunktionsforstyrrelser

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

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

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

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

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

Leverreaktioner

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

Tumorlysesyndrom

Da bortezomib er et cytotoksisk stof, som hurtigt kan dræbe maligne plasmaceller og MCL-celler, kan der opstå komplikationer i form af tumorlysesyndrom. Patienter med risiko for tumorlysesyndrom er dem, der allerede har en høj tumorbyrde forud for behandlingen. Sådanne patienter skal monitoreres 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 antidiabetika (se pkt. 4.5).

Mulige immunkompleksmedierede reaktioner

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

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

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

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

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

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

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

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

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kontraception til mænd og kvinder

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

Graviditet

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

I prækliniske studier havde bortezomib ingen indvirkning på den embryonale/føtale udvikling hos rotter og kaniner ved den højest 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 "Medical Valley" bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med Bortezomib "Medical Valley". Hvis Bortezomib "Medical Valley" 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 "Medical Valley" 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 "Medical Valley".

Fertilitet

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

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Bortezomib "Medical Valley" påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Bortezomib "Medical Valley" kan være forbundet med bivirkninger såsom træthed (meget almindelig), svimmelhed (almindelig), besvimelse (ikke almindelig) og ortostatisk/postural hypotension eller sløret syn (almindelig). 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, posteriort 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 (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Tabel 7 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 fremkommet efter markedsføring, uanset indikation#*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Frekvens** | **Bivirkning** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Almindelig | Herpes zoster (inkl. dissemineret & oftalmisk), pneumoni\*, herpes simplex\*, svampeinfektion\* |
| Ikke almindelig | Infektion\*, bakterieinfektion\*, virusinfektioner\*, sepsis (inkl. septisk 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 (inklusive cyster og polypper) | Sjælden | Malign tumor, leukaemia plasmacytica, nyrecellekarcinom, masse (benign cyste), mycosis fungoides, godartet tumor\* |
| Blod og lymfesystem | Meget almindelig | Trombocytopeni\*, neutropeni\*, anæmi\* |
| Almindelig | Leukopeni\*, lymfopeni\* |
| Ikke almindelig | Pancytopeni\*, febril neutropeni, koagulopati\*, leukocytose\*, lymfadenopati, hæmolytisk anæmi# |
| Sjælden | Dissemineret intravaskulær koagulation, Trombocytose\*, hyperviskositetssyndrom, uspecificeret påvirkning af trombocytfunktionen, trombotisk mikroangiopati (inkl. trombocytopenisk purpura)#, uspecificeret blodsygdom, hæmoragisk diatese, lymfocytinfiltration |
| Immunsystemet | Ikke almindelig | Angioødem#, overfølsomhed\* |
| Sjælden | Anafylaktisk shock, amyloidose, immunkompleks-medieret (type III) overfølsomhedsreaktion |
| Det endokrine system | Ikke almindelig | Cushings syndrom\*, hypertyroidisme\*, uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon |
| Sjælden | Hypotyroidisme |
| Metabolisme og ernæring | Meget almindelig | Nedsat appetit |
| Almindelig | Dehydrering, hypokaliæmi\*, hyponatriæmi\*, unormal blodglucose\*, hypokalcæmi \*, enzymforstyrrelser\* |
| Ikke almindelig | Tumorlysesyndrom, manglende trivsel\*, hypomagnesiæmi\*, hypofosfatæmi\*, hyperkaliæmi\*, hyperkalcæmi\*, hypernatriæmi\*, unormal urinsyre\*, diabetes mellitus\*, væskeretention |
| Sjælden | Hypermagnesiæmi\*, acidose, forstyrrelser i elektrolytbalancen\*, hypervolæmi, hypokloræmi\*, hypovolæmi, hyperkloræmi\*, hyperfosfatæmi\*, stofskiftesygdom, B-vitaminmangel, B12-vitaminmangel, artritis urica, øget appetit, alkoholintolerans |
| Psykiske forstyrrelser | Almindelig | Påvirket sindstilstand og stemningssving\*, angsttilstande\*, søvnforstyrrelser\* |
| Ikke almindelig | Sindslidelser\*, hallucinationer\*, psykose\*, konfusion\*, rastløshed |
| Sjælden | Selvmordstanker\*, tilpasningsforstyrrelser, delirium, nedsat libido |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Neuropati\*, perifer sensorisk neuropati, dysæstesi\*, neuralgi\* |
| Almindelig | Motorisk neuropati\*, bevidsthedstab (inkl. synkope), svimmelhed\*, dysgeusi\*, letargi, hovedpine\* |
| Ikke almindelig | Tremor, perifer sensomotorisk neuropati, dyskinesi\*, forstyrrelser i cerebellar koordination og balanceforstyrrelser\*, hukommelsestab (ekskl. demens)\*, encefalopati\*, posteriort reversibelt encefalopatisyndrom#, neurotoksicitet, krampeanfald\*, postherpetisk neuralgi, taleforstyrrelser\*, restless legs-syndrom, migræne, iskias, opmærksomhedsforstyrrelser, abnorme reflekser\*, parosmi |
| Sjælden | Hjerneblødning\*, intrakraniel blødning (inkl. subaraknoidal blødning)\*, hjerneødem, transitorisk cerebral iskæmi (TCI), koma, forstyrrelser i det autonome nervesystem, autonom neuropati, kraniel parese\*, paralyse\*, parese\*, præsynkope, hjernestammesyndrom, cerebrovaskulær sygdom, nerverodsskade, psykomotorisk hyperaktivitet, kompression af rygmarven, uspecificeret kognitiv forstyrrelse, motorisk dysfunktion, uspecificeret sygdom i nervesystemet, radikulitis, savlen, hypotoni, Guillain-Barrés syndrom#, demyeliniserende polyneuropati# |
| Øjne | Almindelig | Hævede øjne\*, synsforstyrrelser\*, konjunktivitis\* |
| Ikke almindelig | Øjenblødning\*, øjenlågsinfektion\*, chalazion#, blefaritis#, øjeninflammation\*, diplopi, øjentørhed\*, øjenirritation\*, øjensmerter, øget tåreflåd, øjenflåd |
| Sjælden | Læsion i cornea\*, eksoftalmi, retinitis, skotom, uspecificeret øjensygdom (inkl. øjenlåg), erhvervet dacryoadenitis, fotofobi, fotopsi, optisk neuropati#, forskellige grader af synsnedsættelse (inkl. blindhed)\* |
| Øre og labyrint | Almindelig | Vertigo\* |
| Ikke almindelig | Dysakusi (inkl. tinnitus)\*, nedsat hørelse (inkl. døvhed), ubehag i øret\* |
| Sjælden | Blødning i øret, vestibulær neuronitis, uspecificeret øresygdom |
| Hjerte | Ikke almindelig | Hjertetamponade#, hjerte-respirationsstop\*, hjerteflimren (inkl. atrieflimren), hjertesvigt (inkl. venstre og højre ventrikel)\*, arytmi\*, takykardi\*, palpitationer, angina pectoris, perikarditis (inkl. perikardie-effusion)\*, kardiomyopati\*, ventrikeldysfunktion\*, bradykardi |
| Sjælden | Atrieflagren, myokardieinfarkt\*, atrioventrikulært blok\*, kardiovaskulær sygdom (inkl. kardiogent shock), torsades de pointes, ustabil angina, hjerteklapsygdomme\*, koronarinsufficiens, sinusarrest |
| Vaskulære sygdomme | Almindelig | Hypotension\*, ortostatisk hypotension, hypertension\* |
| Ikke almindelig | Cerebrovaskulært attak#, 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, lymfeødem, bleghed, erytromelalgi, vasodilatation, misfarvning af vener, veneinsufficiens |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Almindelig | Dyspnø\*, epistaxis, øvre/nedre luftvejsinfektion\*, hoste\* |
| Ikke almindelig | Lungeemboli, pleural effusion, lungeødem (inkl. akut), pulmonal alveolær hæmoragi#, bronkospasme, KOL\*, hypoksæmi\*, luftvejskongestion\*, hypoksi, pleuritis\*, hikke, rinoré, dysfoni, hvæsende vejrtrækning |
| Sjælden | Respirationssvigt, akut respiratory distress syndrome, apnø, pneumothorax, atelektase, pulmonal hypertension, hæmoptyse, hyperventilation, ortopnø, pneumonitis, respiratorisk alkalose, takypnø, lungefibrose, bronkiesygdom\*, hypokapni\*, interstitiel lungesygdom, lungeinfiltration, sammensnøring af halsen, tør i halsen, øget sekret i de øvre luftveje, halsirritation, øvre luftvejs-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. ileus)\*, abdominalt ubehag, mundsår\*, enteritis\*, gastritis\*, gingival blødning, gastroøsofageal reflukssygdom\*, colitis (inkl. Clostridium difficile)\*, iskæmisk kolitis#, gastrointestinal inflammation\*, dysfagi, colon irritabile, uspecificeret sygdom i mave-tarm-kanalen, belagt tunge, gastrointestinale motilitetsforstyrrelser\*, sygdom i spytkirtlerne\* |
| Sjælden | Akut pankreatitis, peritonitis\*, tungeødem\*, ascites, øsofagitis, læbebetændelse, fækal inkontinens, analsfinkteratoni, fækalom\*, gastrointestinal ulcus og perforation\*, gingival hypertrofi, megacolon, rektalt udflåd, blisterdannelse i mund og svælg\*, læbesmerter, parodontitis, analfissur, forandringer i peristaltikken, proktalgi, anormal fæces |
| Lever og galdeveje | Almindelig | Abnorme leverenzymer\* |
| Ikke almindelig | Hepatotoksicitet (inkl. leversygdom), hepatitis\*, kolestase |
| Sjælden | Leversvigt, hepatomegali, Budd-Chiaris syndrom, cytomegalovirus-hepatitis, leverblødning, kolelitiasis |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | Udslæt\*, kløe\*, erytem, tør hud |
| Ikke almindelig | Erythema multiforme, urticaria, akut febril neutrofil dermatose, toksisk huderuption, toksisk epidermal nekrolyse#, Stevens-Johnson's syndrom#, dermatitis\*, hårsygdom\*, petekkier, ekkymose, hudlæsion, purpura, udfyldning i huden\*, psoriasis, hyperhidrose, nattesved, decubitus#, akne\*, blister\*, fejlpigmentering\* |
| Sjælden | Hudreaktion, Jessners benigne lymfocyt-infiltration, palmoplantar erytrodysæstesi (hånd-fod-syndrom), subkutan blødning, livedo reticularis, fortykkelse af huden, papler, lysfølsomhedsreaktion, seboré, koldsved, uspecificeret hudsygdom, erytrose, hudsår, neglesygdom |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Meget almindelig | Muskuloskeletale smerter\* |
| Almindelig | Muskelspasmer\*, ekstremitetssmerter, muskelsvaghed |
| Ikke almindelig | Muskeltrækninger, hævede led, artritis\*, stive led, myopatier\*, 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, bækkensmerter, sårdannelse på vulva |
| Medfødte, familiære og genetiske sygdomme | Sjælden | Aplasi, misdannelse i mave-tarm-kanalen, iktyose |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindelig | Pyreksi\*, træthed, asteni |
| Almindelig | Ødem (inkl. perifert), kuldegysninger, smerter\*, utilpashed\* |
| Ikke almindelig | Almen fysisk helbredsforringelse\*, ansigtsødem\*, reaktion på injektionsstedet\*, slimhindegener\*, smerter i brystet, gangforstyrrelser, kuldefornemmelse, ekstravasation\*, kateterrelaterede komplikationer\*, forandringer i væskebehov\*, trykken for brystet, fornemmelse af ændret legemstemperatur\*, smerter på injektionsstedet\*, |
| Sjælden | Død (inkl. pludselig død), multiorgansvigt, blødning fra injektionsstedet\*, hernie (inkl. hiatus)\*, nedsat sårheling\*, inflammation, flebitis på injektionsstedet\*, ømhed, ulcus, irritabilitet, ikke-kardielle brystsmerter, smerter på kateterstedet, fornemmelse af fremmedlegeme |
| Undersøgelser | Almindelig | Vægttab |
| Ikke almindelig | Hyperbilirubinæmi\*, abnorme proteinanalyser\*, vægtstigning, abnorm blodprøve\*, forhøjet C-reaktivt protein |
| Sjælden | Abnorme blodgasser\*, elektrokardiografiske abnormaliteter (inkl. QT-forlængelse)\*, abnorm INR (*international normalised ratio*)\*, nedsat gastrisk pH, øget trombocytaggregation, forhøjet troponin I, identifikation og serologisk test af virus\*, abnorm urinprøve\* |
| Traumer, forgiftninger og behandlings- komplikationer | Ikke almindelig | Fald, kontusion |
| Sjælden | Transfusionsreaktion, frakturer\*, rigor\*, ansigtsskader, ledskader\*, 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 (BR-CAP) kontra 242 patienter behandlet med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison [R-CHOP] var relativt overensstemmende med den sikkerhedsprofil, som blev observeret hos patienter med myelomatose, med de væsentligste forskelle beskrevet nedenfor. Yderligere bivirkninger, som blev identificeret i forbindelse med brug af kombinationsbehandling (BR-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 myelomatose-studierne var en ≥ 5 % højere forekomst af hæmatologiske bivirkninger (neutropeni, trombocytopeni, leukopeni, anæmi, lymfopeni), perifer sensorisk neuropati, hypertension, pyreksi, pneumoni, stomatitis og hårsygdomme.

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

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Frekvens** | **Bivirkning** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Meget almindelig | Pneumoni\* |
| Almindelig | Sepsis (inklusive 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 | Dysakusi (inkl. tinnitus)\* |
| Ikke almindelig | Vertigo\*, nedsat hørelse (inkl. døvhed) |
| Hjerte | Almindelig | Hjerteflimren (inkl. atrieflimren), arytmi\*, hjertesvigt (inkl. venstre og højre ventrikel)\*, myokardieiskæmi, ventrikeldysfunktion\* |
| Ikke almindelig | Kardiovaskulær sygdom (inkl. kardiogent shock) |
| Vaskulære sygdomme | Almindelig | Hypertension\*, hypotension\*, ortostatisk hypotension |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Almindelig | Dyspnø\*, hoste\*, hikke |
| Ikke almindelig | Akut respiratory distress syndrome, 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. *clostridium difficile*)\* |
| 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 virusreaktivering*

Myelomatose

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

Mantle-celle-lymfom

Antiviral profylakse blev administreret til 137 af 240 patienter (57 %) i BR-CAP-armen. Forekomsten af herpes zoster blandt patienter i BR-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)-reaktivering og -infektion*

Mantle-celle-lymfom

HBV-infektion med dødelig udgang forekom hos 0,8 % (n=2) af patienterne i non-Bortezomib "Medical Valley"-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 (BR-CAP). Den samlede forekomst af hepatitis B-infektion var sammenlignelig hos patienter i BR-CAP-armen og patienter i R-CHOP-armen (henholdsvis 0,8 % vs 1,2 %).

*Perifer neuropati ved kombinationsbehandlinger*

Myelomatose

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

*Tabel 9: Forekomst af perifer neuropati under induktionsbehandling ved toksicitet og seponering på grund af perifer neuropati*

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

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

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

Mantle-celle-lymfom

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | BR-CAP (N=240) | R-CHOP (N=242) |
| Forekomst af PN (%) |  |  |
| PN i alle grader | 30 | 29 |
| ≥ Grad 2 PN | 18 | 9 |
| ≥ Grad 3 PN | 8 | 4 |
| Seponering på grund af PN (%) | 2 | < 1 |
| BR-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 BR-CAP-armen var i alderen 65-74 år og ≥ 75 år.

Både BR-CAP og R-CHOP var mindre veltolereret hos patienter ≥ 75 år, og hyppigheden af alvorlige bivirkninger var i BR-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 var den samlede forekomst af bivirkninger, der indtrådte under behandlingen, i form af toksicitet af grad 3 eller derover, 13 % lavere blandt de patienter, der fik subkutant administreret bortezomib, i forhold til de patienter, der fik intravenøst administreret bortezomib, og forekomsten af seponering af bortezomib var 5 % lavere, Den samlede forekomst af diarré, smerter i mave-tarm-kanalen og abdomen, asteniske tilstande, øvre luftvejsinfektioner og perifere neuropatier var 12 % til 15 % lavere i den subkutane gruppe end i den intravenøse gruppe. Desuden var forekomsten af ≥ grad 3 perifere neuropatier 10 % lavere, og seponeringsraten på grund af perifer neuropati var 8 % lavere i den subkutane gruppe i forhold til den intravenøse gruppe.

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

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

*Genbehandling af patienter med recidiverende myelomatose*

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Hos patienter har overdosering med mere end det dobbelte af den anbefalede dosis været 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 inotrope midler) og kropstemperaturen (se pkt. 4.2 og 4.4).

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: ATC-kode: L01XG01. Antineoplastiske stoffer, andre neoplastiske stoffer.

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 cancer-celle-død.

Bortezomib er meget selektivt for proteasom. I koncentrationer på 10 µM hæmmer bortezomib ikke nogen af en lang række screenede receptorer og proteaser og er mere end 1.500 gange så selektivt for proteasom end for det næste foretrukne enzym. Kinetikken ved proteasomhæmning blev vurderet *in vitro*, og det blev påvist, at bortezomib dissocieres fra proteasomet med en t½ 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 cellecyklusprogression og aktiveringen af nuklear faktor kappa B (NF-κB). Hæmning af proteasomet resulterer i cellecyklusstop og apoptose. NF-κB er en transkriptionsfaktor, hvis aktivering kræves til mange aspekter af tumorgenese, inklusive cellevækst og -overlevelse, angiogenese, celle-celle-interaktioner og metastase. I myelomer påvirker bortezomib myelomcellernes evne til at interagere med knoglemarvens mikromiljø.

Studier har påvist, at bortezomib er cytotoksisk over for en række cancercelletyper, og at cancerceller er mere følsomme over for pro-apoptotiske virkninger af proteasom-hæmning end normale celler. Bortezomib forårsager reduktion af tumorvækst *in vivo* i mange prækliniske tumormodeller, inklusive 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 blev 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 Karnofskys performancestatus var en score på 80. Patienterne havde IgG-/IgA-/letkædemyelomer i henholdsvis 63 %/25 %/8 % tilfælde, mediant hæmoglobin på 105 g/l og mediant trombocyttal på 221,5 x 109/l. Andelen af patienter med kreatininclearance ≤ 30 ml/min var den samme (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 B+M+P-behandling. Median opfølgning var 16,3 måneder. Den endelige opdatering af overlevelsesdata fandt sted med en median opfølgning på 60,1 måneder. Der blev observeret en statistisk signifikant forbedring af overlevelsen i B+M+P- behandlingsgruppen (HR=0,695; p=0,00043) til trods for efterfølgende behandlinger, inklusive regimer baseret på bortezomib. Den mediane overlevelse i B+M+P-behandlingsgruppen var 56,4 måneder sammenlignet med 43,1 i M+P-behandlingsgruppen. Effektresultaterne fremgår af tabel 11:

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Endepunkt** | **B+M+P**  **n=344** | **M+P**  **n=338** |
| **Tid til progression** –  Hændelser n (%) | 101 (29) | 152 (45) |
| Mediana (95 % CI) | 20,7 mdr.  (17,6-24,7) | 15,0 mdr.  (14,1-17,9) |
| *Hazard* ratiob  (95 % CI) | 0,54  (0,42-0,70) | |
| p-værdic | 0,000002 | |
| **Progressionsfri overlevelse**  Hændelser n (%) | 135 (39) | 190 (56) |
| Mediana (95 % CI) | 18,3 mdr.  (16,6-21,7) | 14,0 mdr.  (11,1-15,0) |
| *Hazard* ratiob  (95 % CI) | 0,61  (0,49-0,76) | |
| p-værdi c | 0,00001 | |
| **Samlet overlevelse**\*  Hændelser (dødsfald) n (%) | 176 (51,2) | 211 (62,4) |
| Mediana  (95 % CI) | 56,4 mdr.  (52,8-60,9) | 43,1 mdr.  (35,3-48,3) |
| *Hazard* ratiob  (95 % CI) | 0,695  (0,567-0,852) | |
| p-værdic | 0,00043 | |
| **Responsrate**  populatione n = 668 | n=337 | n=331 |
| CRf n (%) | 102 (30) | 12 (4) |
| PRf n (%) | 136 (40) | 103 (31) |
| nCR n (%) | 5 (1) | 0 |
| CR+PRf n (%) | 238 (71) | 115 (35) |
| p-værdid | < 10-10 | |
| **Reduktion i serum M-protein**  Populationg 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. |
| **Mediana responsvarighed** |  | |
| CRf | 24,0 mdr. | 12,8 mdr. |
| CR+PRf | 19,9 mdr. | 13,1 mdr. |
| **Tid til næste behandling**  Hændelser n (%) | 224 (65,1) | 260 (76,9) |
| Mediana  (95 % CI) | 27,0 mdr.  (24,7-31,1) | 19,2 mdr.  (17,0-21,0) |
| *Hazard* ratiob  (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 responsrate (CR+PR) fra Cochran-Mantel-Haenszel chi-square-test justeret for stratifikationsfaktorer

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

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

g Alle randomiserede patienter med sekretorisk sygdom

\* Opdatering af overlevelsesdata baseret på en median opfølgning på 60,1 måneder

mdr.= måneder

CI = konfidensinterval

*Patienter, som er egnede til stamcelletransplantation*

Der blev gennemført to randomiserede, åbne multicenterstudier i fase III (IFM-2005-01, MMY-3010) til påvisning af bortezomibs sikkerhed og effekt i dobbelt- og trippel-kombinationer med andre kemoterapeutika som induktionsterapi forud for stamcelletransplantation hos patienter med tidligere ubehandlet myelomatose.

I studiet IFM-2005-01 blev bortezomib i kombination med dexamethason [BDx, n=240] sammenlignet med vincristin-doxorubicin-dexamethason [VDDx, n=242]. Patienter i BDx-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 BDx-gruppen fik autolog stamcelletransplantation. De fleste patienter gennemgik kun en enkelt transplantation. Patientdemografi og sygdomskarakteristika ved baseline var sammenlignelige behandlingsgrupperne imellem. Patienternes gennemsnitsalder i studiet var 57 år, 55 % var mænd, og 48 % af patienterne havde højrisiko-cytogenetik. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 13 uger for VDDx-gruppen og 11 uger for BDx-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** | **BDx** | **VDDx** | **OR; 95 % CI; P værdia** |
| **IFM-2005-01** | N=240 (ITT population) | N=242 (ITT population) |  |
| *RR (Post-induktion)*  \*CR+nCR  CR+nCR+VGPR+PR % (95 % CI) | 14,6 (10,4-19,7)  77,1 (71,2-82,2) | 6,2 (3,5-10,0)  60,7 (54,3- 66,9) | 2,58 (1,37- 4,85); 0.003  2,8 (1,46-3,24); < 0.001 |
| *RR (Post-transplantation)b*  CR+nCR  CR+nCR+VGPR+PR % (95 % CI) | 37,5 (31,4-44,0)  79,6 (73,9-84,5) | 23,1 (18,0-29,0)  74,4 (68,4-79,8) | 1,98 (1,33-2.95); 0.001  1,34 (0,87-2.05); 0.179 |

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

\* Primært endepunkt

a OR for responsrater baseret på Mantel-Haenszel-estimat 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 BDx-gruppen og 52/242 [21 %] i VDDx-gruppen).

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

I studie MMY-3010 blev induktionsbehandling med bortezomib i kombination med thalidomid og dexamethason [BTDx, n=130] sammenlignet med thalidomid-dexamethason [TDx, n=127]. Patienter i BTDx-gruppen fik seks 4-ugers cyklusser, som alle bestod af 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 daglig administreret oralt på dag 1-14, forhøjet til 100 mg på dag 15-28 og derefter til 200 mg daglig).

105 (81 %) og 78 (61 %) patienter i henholdsvis BTDx- og TDx-gruppen fik en enkelt autolog stamcelletransplantation. Patientdemografi og sygdomskarakteristika ved baselinevar sammenlignelige mellem behandlingsgrupperne. Patienter i henholdsvis BTDx- og TDx-gruppen havde en gennemsnitsalder på hhv. 57 versus56 år, 99 % versus98 % af patienterne var kaukasere, og 58 % versus 54 % var mænd. I BTDx-gruppen var 12 % af patienterne cytogenetisk klassificeret som højrisiko versus16 % 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 studie MMY-3010*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Endepunkter** | **BTDx** | **TDx** | **OR; 95 % CI; P værdia** |
| **MMY-3010** | N=130 (ITT population) | N=127 (ITT population) |  |
| *\*RR (Post-induktion)*  CR+nCR  CR+nCR+PR %  (95 % CI) | 49,2 (40,4-58,1)  84,6 (77,2-90,3) | 17,3 (11,2-25,0)  61,4 (52,4-69,9) | 4,63 (2,61-8,22); < 0,001a  3,46 (1,90-6,27); < 0,001a |
| *\*RR (Post-transplantation)*  CR+nCR  CR+nCR+PR %  (95 % CI) | 55,4 (46,4-64,1)  77,7 (69,6-84,5) | 34,6 (26,4-436)  56,7 (47,6-65,5) | 2,34 (1,42-3,87); 0,001a  2,66 (1,55-4,57); < 0,001a |

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

\* Primært endepunkt

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

Bemærk: OR > 1 tyder på en fordel for B-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) versusdexamethason (Dex) med 669 patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose, som havde fået 1-3 tidligere behandlinger, og et fase II-studie med en enkelt gruppe med 202 patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose, som havde fået mindst 2 tidligere behandlinger, og som i deres seneste behandlingsregime havde oplevet progression.

I fase III-studiet førte behandlingen med bortezomib til signifikant længere tid indtil progression, en signifikant længere overlevelse og en signifikant højere responsrate sammenlignet med behandling med dexamethason (se tabel 14) hos alle patienter samt hos patienter, som tidligere havde fået én behandling. Som et resultat af den forud planlagte interimanalyse blev dexamethason-gruppen standset på anbefaling fra datamonitorerings­komiteen, og alle patienter, der ellers var blevet randomiseret til dexamethason, fik derefter tilbudt bortezomib uanset sygdommens status. På grund af det tidlige cross-over er den mediane varighed af opfølgningen for de overlevende patienter 8,3 måneder. Både hos de patienter, som var refraktære over for den seneste behandling, og de patienter, 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 β2-mikroglobulintal ved baselinevar alle effektparametre (tiden indtil progression og samlet overlevelse samt responsrate) signifikant forbedrede i bortezomib-gruppen.

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

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

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Fase III** | | **Fase III** | | **Fase III** | | **Fase II** |
|  | **Alle patienter** | | **1 tidligere behandling** | | **> 1 tidligere behandling** | | **≤ 2 tidligere behandlinger** |
| **Tidsrelaterede hændelser** | **B**  **n=333a** | **Dex**  **n=336 a** | **B**  **n=132 a** | **Dex**  **n=119a** | **B**  **n=200 a** | **Dex**  **n=217 a** | **B**  **n=202 a** |
| TTP, dage  [95 % CI] | 189 b  [148-211] | 106 b  [86-128] | 212 d  [188-267] | 169 d  [105-191] | 148b  [129-192] | 87 b  [84-107] | 210 [154-281] |
| 1 års overlevelse, % [95 % CI] | 80d  [74-85] | 66 d  [59-72] | 89 d  [82-95] | 72 d  [62-83] | 73 [64-82] | 62 [53-71] | 60 |
| **Bedste respons (%)** | **B**  **n=315c** | **Dex**  **n=312 c** | **B**  **n=128** | **Dex**  **n=110** | **B**  **n=187** | **Dex**  **n=202** | **B**  **n=193** |
| CR | 20 (6) b | 2 (< 1) b | 8 (6) | 2 (2) | 12 (6) | 0 (0) | (4)\*\* |
| CR + nCR | 41 (13) b | 5 (2) b | 16 (13) | 4 (4) | 25 (13) | 1 (< 1) | (10)\*\* |
| CR+ nCR + PR | 121 (38) b | 56 (18) b | 57 (45) d | 29 (26) d | 64 (34) b | 27 (13) b | (27)\*\* |
| CR + nCR+ PR+MR | 146 (46) | 108 (35) | 66 (52) | 45 (41) | 80 (43) | 63 (31) | (35)\*\* |
| **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 stratifikation for 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 stratifikation for tidligere behandling

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

TTP = Tid til progression

CI = konfidensinterval

B = bortezomib; Dex = dexamethason

CR = fuldstændigt respons; nCR = næsten fuldstændigt respons

PR = partielt respons; MR = minimalt respons

I fase II-studiet kunne de patienter, som ikke opnåede 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 fik administreret 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, non-inferioritetsstudie i fase III til sammenligning af effekt og sikkerhed af subkutan administration af bortezomib versusintravenøs 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 lov til at få dexamethason 20 mg daglig på selve dagen med administration af bortezomib og den efterfølgende dag. Patienter med perifer neuropati ≥ grad 2 ved baseline eller trombocyttal < 50.000/µl blev udelukket. 218 patienter i alt kunne evalueres for respons.

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Bortezomib intravenøs gruppe** | **Bortezomib subkutan gruppe** |
| **Population evaluerbar for respons** | **n=73** | **n=145** |
| **Responsrate efter 4 cyklusser n (%)** |  |  |
| ORR (CR+PR) | 31 (42) | 61 (42) |
| p-værdia | 0,00201 | |
| CR n (%) | 6 (8) | 9 (6) |
| PR n (%) | 25 (34) | 52 (36) |
| nCR n (%) | 4 (5) | 9 (6) |
| **Responsrate efter 8 cyklusser n (%)** |  |  |
| ORR (CR+PR) | 38 (52) | 76 (52) |
| p-værdia | 0,0001 | |
| CR n (%) | 9 (12) | 15 (10) |
| PR n (%) | 29 (40) | 61 (42) |
| nCR n (%) | 7 (10) | 14 (10) |
| **Intent to treat-population**b | **n=74** | **n=148** |
| **TTP, måneder** | 9.4 | 10.4 |
| (95 % CI) | (7,6-10.6) | (8,5-11.7) |
| Hazard ratio (95 % CI)c | 0,839 (0,564-1.249) | |
| p-værdid | 0,38657 | |
| **Progressionsfri overlevelse, måneder** | 8,0 | 10,2 |
| (95 % CI) | (6,7-9.8) | (8,1-10,8) |
| Hazard ratio (95 % CI)c | 0,824 (0,574-1.183) | |
| p-værdid | 0,295 | |
| **Samlet overlevelse efter 1 år (%)**e | 76,7 | 72,6 |
| (95 % CI) | (64,1-85,4) | (63,1-80,0) |

a p-værdien er for den non-inferioritetshypotese 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 Logrank-test justeret for stratifikationsfaktorer: ISS-score og antal tidligere linjer.

e Median varighed af opfølgning er 11,8 måneder

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

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

En protokoldefineret interimanalyse (baseret på 249 TTP-hændelser) 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 med bortezomib og pegyleret liposomal doxorubicin. Den gennemsnitlige TTP var 6,5 måned for patienter i monoterapi med bortezomib sammenlignet med 9,3 måneder for patienter i kombinationsbehandling med bortezomib plus pegyleret liposomal doxorubicin. Disse resultater udgjorde, trods det at de ikke var endelige, den protokoldefinerede sidste 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 og pegyleret liposomal doxorubicin.

*Bortezomib-kombinationsbehandling med dexamethason*

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

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

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

Der foreligger begrænsede oplysninger om genbehandling med bortezomib ved 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, blev genbehandlet ved progression. Mindst 6 måneder efter den tidligere behandling initieredes bortezomib med den senest tålte dosis på 1,3 mg/m2 (n=93) eller ≤ 1,0 mg/m2 (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 (BR-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 BR-CAP-armen fik bortezomib (1,3 mg/m2 på dag 1, 4, 8, 11, hvileperiodedag 12-21), rituximab 375 mg/m2 i.v. på dag 1, cyclophosphamid 750 mg/m2 i.v. på dag 1, doxorubicin 50 mg/m2 i.v. på dag 1 og prednison 100 mg/m2 oralt på dag 1 til og med dag 5 af bortezomib-behandlingscyklussens 21 dage. For patienter med et respons, som først blev dokumenteret ved cyklus 6, blev der givet to supplerende behandlingscyklusser.

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

Demografi og baseline-sygdomskarakteristika var generelt afbalanceret mellem de to behandlingsarme: Den mediane patientalder var 66 år, 74 % var mænd, 66 % var kaukasere og 32 % asiatere, 69 % af patienterne havde et positivt knoglemarvsaspirat og/eller en positiv knoglemarvsbiopsi for MCL, 54 % af patienterne havde en IPI-score (*International Prognostic Index*) ≥ 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 BR-CAP-armen og 17 % af patienterne i R-CHOP-armen fik 2 supplerende cyklusser. Størstedelen af patienterne i begge grupper fuldførte behandlingen, 80 % i BR-CAP-gruppen og 82 % i R-CHOP-gruppen. Effektresultaterne fremgår af tabel 16:

*Tabel 16: Effektresultater fra studie LYM-3002*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Effektendepunkt** | **BR-CAP** | **R-CHOP** |  |
| n: ITT-patienter | 243 | 244 |
| **Progressionsfri overlevelse (IRC)a** | | | |
| Hændelser n (%) | 133 (54,7 %) | 165 (67,6 %) | HRb (95 % CI)=0,63 (0,50-0,79)  p-værdid < 0,001 |
| Medianc (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 %) | ORe (95 % CI)=1,688 (1,148-2,481)  p-værdig=0,007 |
| *Samlet respons (CR+CRu+PR)h n( %)* | 211 (92,1 %) | 204 (89,5 %) | ORe (95 % CI)=1,428 (0,749-2,722)  p-værdig=0.275 |
| a Baseret på bedømmelse fra en uafhængig review-komité (IRC) (kun radiologiske data).  b Hazard ratio-estimat er baseret på en Cox-model stratificeret efter IPI-risiko og sygdomsstadie. En *hazard* ratio < 1 angiver en fordel for BR-CAP.  c Baseret på Kaplan-Meier-estimater for produktgrænser.  d Baseret på log-rank-test stratificeret efter IPI-risiko og sygdomsstadie.  e Mantel-Haenszel-estimat af den fælles oddsratio for stratificerede tabeller er benyttet, med IPI-risiko og sygdomsstadie som stratifkationsfaktorer. En oddsratio (OR) > 1 angiver en fordel for BR-CAP.  f Inkluderer alle CR + CRu, efter IRC, knoglemarv og LDH.  g P-værdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi2-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 (risikoforhold);  OR = oddsratio; ITT = Intent to Treat | | | |

Median for investigatorbedømt PFS var 30,7 måneder i BR-CAP-gruppen og 16,1 måneder i R-CHOP-gruppen (Hazardratio [HR]=0,51; p < 0,001). Der blev observeret en statistisk signifikant fordel (p < 0,001) for BR-CAP-gruppen i forhold til R-CHOP-gruppen for TTP (median 30,5 kontra16,1 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 BR-CAP-gruppen sammenlignet med 18 måneder i R-CHOP-gruppen. Varigheden af det samlede respons var 21,4 måneder længere i BR-CAP-gruppen (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 median OS var 90,7 måneder for BR-CAP-gruppen sammenlignet med 55,7 måneder for R-CHOP-gruppen (estimeret HR=0,66; p=0,001). Den observerede endelige mediane forskel i OS mellem de 2 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 dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Velcade, som indeholder 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 reinduktions­kemoterapiregime 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.

Komplet respons (CR) blev evalueret i slutningen af blok 1. Hos B-ALL-patienter med recidiv inden for 18 måneder efter diagnosticering (n = 27) var CR-raten 67 % (95 % CI: 46-84), og den hændelsesfri overlevelsesrate efter 4 måneder var 44 % (95 % CI: 26-62). Hos B-ALL-patienter med recidiv inden for 18-36 måneder efter diagnosticering (n = 33) var CR-raten 79 % (95 % CI: 61-91), og den hændelsesfri overlevelsesrate efter 4 måneder var 73 % (95 % CI: 54, 85). CR-raten hos patienter med første recidiv af T-celle ALL (n = 22) var 68 % (95 % CI: 45-86), og den hændelsesfri overlevelsesrate 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-kemoterapiregimet 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 efter første dosis af bortezomib henholdsvis 57 og 112 mg/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 (AUClast) for subkutan og intravenøs administration. Cmax var lavere efter subkutan administration (20,4 ng/ml) end efter intravenøs administration (223 ng/ml). Den geometriske gennemsnitsratio AUClast var 0,99 og 90 % konfidensintervaller var 80,18 %-122,80 %.

Fordeling

Det gennemsnitlige distributionsvolumen (Vd) for bortezomib var 1.659-3.294 l efter intravenøs indgift af enkeltdoser eller gentagne 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-enzymer, 3A4, 2C19 og 1A2. Den primære metabolisme er deborering, hvorved der dannes to deborerede metabolitter, som efterfølgende undergår hydroxylering til flere metabolitter. Deborerede bortezomibmetabolitter er inaktive som 26S-proteasomhæmmere.

Elimination

Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid (t½) for bortezomib efter gentagne doser var mellem 40-193 timer. Bortezomib elimineres hurtigere efter første dosis end efter de efterfølgende doser. Den gennemsnitlige totale clearance var 102 og 112 l/t. efter første dosis ved doser 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. ved doser på henholdsvis 1,0 mg/m2 og 1,3 mg/m2.

Særlige populationer

*Nedsat leverfunktion*

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

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

*Nedsat nyrefunktion*

Et farmakokinetisk studie er foretaget hos patienter med varierende grad af nedsat nyrefunktion, som blev klassificeret i følgende grupper i henhold til deres kreatinin­clearance (CrCl): Normal (CrCl ≥ 60 ml/min/1,73 m2, n=12), Mild (CrCl=40-59 ml/min/1,73 m2, n=10), Moderat (CrCl=20-39 ml/min/1,73 m2, n=9) og Alvorlig (CrCl < 20 ml/min/1,73 m2, n=3). En gruppe dialysepatienter, som fik bortezomib efter dialyse, blev også inkluderet i studiet (n=8). Patienterne fik administreret intravenøse doser Bortezomib på 0,7 til 1,3 mg/m2 to gange ugentlig. Eksponering for bortezomib (dosis-normaliseret AUC og Cmax) 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 lavest vurderede koncentration. Bortezomib var ikke genotoksisk i *in vitro*-analyser af mutagenicitet (Ames’ test) og *in vivo*-analyser af mikronucleus hos mus.

Toksicitetsudviklingsstudier 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 et 6-måneders studie med rotter sås degenerative virkninger på både testikler og ovarier. Det er derfor sandsynligt, at bortezomib kan have en potentiel virkning på enten mandlig eller kvindelig fertilitet. Peri- og postnatale udviklingsstudier er ikke gennemført.

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

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

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mannitol (E421)

**6.2 Uforligeligheder**

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

**6.3 Opbevaringstid**

Hætteglas inden anbrud

2 år.

Rekonstitueret opløsning

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 8 timer ved 25 °C opbevaret i det originale hætteglas og/eller en sprøjte.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes med det samme, med mindre metoden til rekonstitution udelukker risiko for mikrobiel kontaminering.

Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -betingelser på brugerens eget ansvar. Den samlede opbevaringstid for det rekonstituerede lægemiddel må ikke overstige 8 timer før indgivelsen

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. 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 hætteglas af Type I glas med en grå bromobutyl gummiprop og en aluminiumsforsegling med en blå polypropylen hætte.

Til engangsbrug.

Pakningsstørrelser: 1 hætteglas.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Generelle forholdsregler

Bortezomib er et cytotoksisk middel. Der skal derfor udvises forsigtighed ved håndtering og klargøring af Bortezomib "Medical Valley". 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 "Medical Valley", da det ikke indeholder konserveringsmiddel.

Der er forekommet dødelige tilfælde efter utilsigtet intratekal administration af bortezomib.

Bortezomib "Medical Valley" 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning er beregnet til intravenøs eller subkutan anvendelse.

Bortezomib "Medical Valley" må ikke administreres intratekalt.

Instruktioner for rekonstitution

Bortezomib "Medical Valley" skal rekonstitueres af sundhedspersonale.

*Intravenøs injektion*

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

Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 1 mg Bortezomib "Medical Valley". 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 "Medical Valley" skal rekonstitueres med 1,4 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning ved hjælp af en sprøjte af passende størrelse og uden at fjerne proppen fra hætteglasset. Opløsning af det frysetørrede pulver sker på under 2 minutter.

Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 2,5 mg Bortezomib "Medical Valley". 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 "Medical Valley" er kun til engangsbrug.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

23632 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

60090

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. oktober 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

1. april 2024