

18. juni 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Bortezomib "Waverley", pulver til injektionsvæske, opløsning 3,5 mg**

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

31042

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bortezomib "Waverley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

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

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvid til offwhite kage eller pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

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

*Monoterapi*

Bortezomib "Waverley" 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 "Waverley" efter bekræftelse af et komplet respons. Det anbefales ligeledes, at responderende patienter, som ikke opnår fuldstændig remission, gennemgår i alt 8 behandlingscyklusser med Bortezomib "Waverley". Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser Bortezomib "Waverley".

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

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

*Neuropatiske smerter og/eller perifer neuropati*

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

*Tabel 1: Anbefalede\* dosisændringer ved bortezomib-relateret neuropati*

|  |  |
| --- | --- |
| **Sværhedsgrad af perifer neuropati** | **Dosisændringer** |
| Grad 1 (asymptomatisk tab af dybe senereflekser eller paræstesi) uden smerter eller funktionstab | Ingen |
| Grad 1 med smerter eller grad 2 (moderate symptomer, som begrænser daglige gøremål, der kræver hjælpemidler (instrumentel ADL\*\*) | Reducer bortezomib 1,0 mg/m2  eller  Skift behandlingsplanen for Bortezomib "Waverley" til 1,3 mg/m2 en gang om ugen |
| Grad 2 med smerter eller grad 3 (svære symptomer, der begrænser personlig pleje (personlig ADL\*\*\*) | Bortezomib-behandlingen seponeres, indtil toksicitetssymptomerne er forsvundet. Når toksiciteten er forsvundet, gives bortezomib igen, dosis reduceres til 0,7 mg/m2 en gang om ugen. |
| Grad 4 (livstruende konsekvenser, kræver akut intervention) og/eller autonom svær neuropati | Bortezomib 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 "Waverley" 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 bortezomib.

Pegyleret liposomal doxorubicin administreres i en dosis på 30 mg/m² på dag 4 af Bortezomib "Waverley" pulver til injektionsvæske, opløsning behandlingscyklussen som en 1-times intravenøs infusion, der administreres efter bortezomib-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 "Waverley" 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 bortezomib.

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

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

Se det relevante produktresumé for yderligere oplysninger om dexamethason.

*Dosisjustering af kombinationsbehandling for patienter med progressiv myelomatose*

Dosisjustering af bortezomib 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 "Waverley" 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 to gange om ugen på dag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 og 32. I cyklus 5-9 indgives bortezomiben gang om ugen på dag 1, 8, 22 og 29. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser bortezomib.

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

Der gives ni behandlingscyklusser med denne kombinationsbehandling.

*Tabel 2: Anbefalet dosering for bortezomib i kombination med melphalan og prednison*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Bortezomib to gange om ugen (cyklus 1-4)** | | | | | | | | | | | | | |
| **Uge** | **1** | | | | **2** | | **3** | **4** | | **5** | | **6** |  |
| B (1.3 mg/m2) | dag 1 | -- | -- | dag 4 | dag 8 | dag 11 | pause | dag 22 | dag 25 | dag 29 | dag 32 | pause |  |
| M (9 mg/m2)  P (60 mg/m2) | dag 1 | dag 2 | dag 3 | dag 4 | -- | -- | pause | -- | -- | -- | -- | pause |  |
| **Bortezomib 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 1 | dag 2 | dag 3 | dag 4 | -- | | pause | -- | |  | | pause |  |

B= Bortezomib, M = melphalan, P = prednisone

*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 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 melphalan dosis med 25 % i den næste cyklus. |
| • Hvis trombocyttallet er ≤ 30 x 109/l eller ANC-værdien ≤ 0,75 x 109/l på en bortezomib dosisdag (bortset fra dag 1) | Bortezomib-behandling skal tilbageholdes |
| • Hvis flere bortezomib-doser i en cyklus tilbageholdes (≥ 3 doser under indgift to gange om ugen eller ≥ 2 doser under indgift en gang om ugen) | Bortezomib-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-behandlingen skal indstilles, indtil symptomerne på toksiciteten er vurderet til grad 1 eller baseline. Bortezomib-behandlingen kan så genoptages med et reduceret dosisniveau (fra 1,3 mg/m2 til 1 mg/m2 eller fra 1 mg/m2 til 0,7 mg/m2). I tilfælde af bortezomib-relateret neuropatisk smerte og/eller perifer neuropati indstilles og/eller modificeres bortezomib-behandlingen som beskrevet i tabel 1. |

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

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

*Kombinationsbehandling med dexamethason*

Bortezomib "Waverley" 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.

Dexamethason administreres oralt med 40 mg på dag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 og 11 i Bortezomib "Waverley" pulver til injektionsvæske, opløsning behandlingscyklussen.

Der administreres fire behandlingscyklusser af denne kombinationsbehandling.

*Kombinationsbehandling med dexamethason og thalidomid*

Bortezomib "Waverley" 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.

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

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

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

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

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **B+Dx** | **Cyklus 1-4** | | | | | | |
| **Uge** | **1** | | **2** | | **3** | |
| B (1.3 mg/m2) | Dag 1, 4 | | Dag 8, 11 | | Pause | |
| Dx 40 mg | Dag 1, 2, 3, 4 | | Dag 8, 9, 10, 11 | | - | |
| **B+Dx+T** | **Cyklus 1** | | | | | | |
| **Uge** | **1** | **2** | | **3** | | **4** |
| B (1.3 mg/m2) | Dag 1, 4 | Dag 8, 11 | | Pause | | Pause |
| T 50 mg | Dag | Dagligt | | - | | - |
| T 100 mga | - | - | | Dagligt | | Dagligt |
| Dx 40 mg | Dag 1, 2, 3, 4 | Dag 8, 9, 10, 11 | | - | | - |
| **Cyklus 2 - 4b** | | | | | | |
| B (1.3 mg/m2) | Dag 1, 4 | Dag 8, 11 | | Pause | | Pause |
| T 200 mga | Dagligt | Dagligt | | Dagligt | | Dagligt |
| Dx 40 mg | Dag 1, 2, 3, 4 | Dag 8, 9, 10, 11 | | - | | - |

B=Bortezomib; Dx = dexamethason; T = thalidomid

a Thalidomid-dosis øges 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

*Dosisjustering til transplantationsegnede patienter*

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

Når bortezomib 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 "Waverley" 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-cyklusser. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser bortezomib

Følgende lægemidler administreres som intravenøse infusioner på dag 1 i hver 3-ugers behandlingscyklus med bortezomib.

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

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

*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-behandling skal indstilles ved forekomst af ≥ grad 3 bortezomib-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-cellelymfom*

|  |  |
| --- | --- |
| **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-behandling skal indstilles i op til 2 uger, indtil patienten har ANC ≥750 celler/μl og trombocyttal ≥25000 celler/μl.  • Hvis toksiciteten ikke forsvinder efter, at bortezomib har været indstillet som defineret ovenfor, skal bortezomib seponeres  • Hvis toksiciteten forsvinder, dvs. patienten har ANC ≥ 750 celler/μl og trombocyttal ≥ 25000 celler/μl, kan bortezomib-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-dosering (undtagen  dag 1 i hver cyklus) | Indstil bortezomib-behandlingen |
| *Grad ≥ 3 ikke-hæmatologisk toksicitet, som anses for relateret til bortezomib* | Bortezomib-behandlingen skal indstilles, indtil symptomerne på toksicitet er bedret til grad 2 eller bedre. Derefter kan bortezomib-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-relateret neuropatisk smerte og/eller perifer neuropati indstilles og/eller modificeres bortezomib-behandlingen som beskrevet i tabel 1. |

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

Særlige populationer

*Ældre 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 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 hos patienter med nedsat leverfunktion*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Grad af leverfunktionsnedsættelse\*** | **Bilirubin** | **ASAT** | **Justering af initialdosis** |
| Let nedsættelse | ≤ 1.0 x ULN | > ULN | Ingen |
| > 1.0 x −1.5 x ULN | Alle | Ingen |
| Moderat nedsættelse | > 1.5 x −3 x ULN | Alle | Reducer bortezomib 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 "Waverley" gives efter dialyse (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*

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

Bortezomib "Waverley" pulver til injektionsvæske, opløsning må ikke indgives via andre administrationsveje. Intratekal administration har medført dødsfald.

*Intravenøs injektion*

Bortezomib "Waverley" 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.

*Subkutan injektion*

Bortezomib "Waverley" 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 bør bortezomib enten gives subkutant i en lavere koncentration (Bortezomib "Waverley" 3,5 mg rekonstitueres til 1 mg/ml i stedet for 2,5 mg/ml), eller der bør skiftes til intravenøs injektion.

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

**4.3 Kontraindikationer**

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

Akut diffus infiltrativ lunge- og perikardiesygdom.

Når bortezomib 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 "Waverley" gives i kombination med andre lægemidler, bør produktresuméerne for disse lægemidler kontrolleres før initiering af behandling med bortezomib. 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 "Waverley" 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, er kun beregnet til intravenøs anvendelse, mens Bortezomib "Waverley" 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, er til intravenøs eller subkutan anvendelse. Bortezomib "Waverley" må ikke administreres intratekalt.

Gastrointestinal toksicitet

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

Hæmatologisk toksicitet

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 baselineniveau 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-studier 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 *baseline* på > 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 alle grader af blødningshændelser (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 %]). 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 "Waverley".

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 % versus 4 %).

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 "Waverley" 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 "Waverley". 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 "Waverley". 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 "Waverley" pulver til injektionsvæske, opløsning 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, behandlingsplan eller ændring til den subkutane administrationsvej (se pkt. 4.2). Neuropati er blevet håndteret med understøttende behandling og andre behandlinger.

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

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

Krampeanfald

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

Hypotension

Behandlingen med bortezomib forbindes almindeligvis med ortostatisk/postural hypotension. De fleste bivirkninger er milde til moderate og ses i hele behandlings­perioden. Patienter, der udviklede ortostatisk hypotension ved bortezomib (som intravenøs injektion) viste ikke tegn på ortostatisk hypotension før behandlingen med bortezomib. De fleste patienter havde brug for behandling mod ortostatiske hypotension. En lille gruppe patienter med ortostatisk hypotension oplevede synkopale hændelser. Ortostatisk/postural hypotension var ikke akut relateret til bolusinjektion af Bortezomib "Waverley" pulver til injektionsvæske, opløsning. Mekanismerne ved denne hændelse er ukendt, selvom en komponent kan skyldes autonom neuropati. Autonom neuropati kan relateres til bortezomib, eller bortezomib kan forværre en tilgrundliggende tilstand som f.eks. diabetisk eller amyloid neuropati. Der skal udvises forsigtighed, ved behandling af patienter med tidligere synkope, der får lægemidler som er kendt for at være forbundet med hypotension, eller patienter som er dehydreret pga. tilbagevendende diaré 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 "Waverley" 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 risiko for eller med eksisterende hjertesygdom skal monitoreres nøje.

Elektrokardiogram undersøgelser

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

Lungefunktionsforstyrrelser

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

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

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

Nedsat nyrefunktion

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 "Waverley" 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 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 hypoglykæmika (se pkt. 4.5).

Mulige immunkompleksmedierede reaktioner

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kontraception til mænd og kvinder

Mandlige 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 "Waverley" bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med bortezomib.

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

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

Ikke mærkning.

Bortezomib i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Bortezomib "Waverley" kan forbindes med 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/m 2 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 Den omfatter også bivirkninger fremkommet efter markedsføring, som ikke er set i kliniske studier.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Frekvens** | **Bivirkning** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Almindelig | Herpes zoster (inkl. dissemineret & oftalmisk), pneumoni\*, herpes simplex\*, svampeinfektion\* |
| Ikke almindelig | Infektion\*, bakterieinfektion\*, virusinfektioner\*, sepsis (inkl. septisk shock)\*, bronkopneumoni, herpes virusinfektion\*, herpetisk meningoencefalitis# , bakteriæmi (inkl. stafylokok), hordeolum, influenza, cellulitis, udstyrsrelateret infektion, hudinfektion\*, øreinfektion\*, stafylokokinfektion, tandinfektion\* |
| Sjælden | Meningitis (inkl. bakteriel), Epstein-Barr-virusinfektion, herpes genitalis, tonsillitis, mastoiditis, postviralt træthedssyndrom |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) | Sjælden | Malign tumor, leukaemia plasmacytica, nyrecellekarcinom, masse (benign cyste), mycosis fungoides, godartet tumor\* |
| Blod og lymfesystem | Meget almindelig | Trombocytopeni\*, neutropeni\*, anæmi\* |
| Almindelig | Leukopeni\*, lymfopeni\* |
| Ikke almindelig | Pancytopeni\*, febril neutropeni, koagulopati\*, leukocytose\*, lymfadenopati, hæmolytisk anæmi# |
| Sjælden | Dissemineret intravaskulær koagulation, trombocytose\*, hyperviskositetssyndrom, uspecificeret påvirkning af trombocytfunktionen, trombotisk mikroangiopati (herunder trombocytopenisk purpura)#, uspecificeret blodsygdom, hæmoragisk diatese, lymfocytinfiltration, Trombotisk mikroangiopati (inklusive trombocytopenisk purpura)# |
| 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 antidiuretikahormon |
| 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\*, væskeophobning, 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 encefalopatisk syndrom# , neurotoksicitet, epileptiske anfald\*, postherpetisk neuralgi, taleforstyrrelser\*, restless legssyndrom, migræne, skiatika, opmærksomhedsforstyrrelser, abnorme reflekser\*, parosmi |
| Sjælden | Hjerneblødning\*, intrakraniel blødning (inkl. subaraknoidalblødning)\*, 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 | Dysakuse (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, lymfødem, bleghed, erytromelalgi, vasodilatation, misfarvning af vener, veneinsufficiens |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Almindelig | Dyspnø\*, epistaxis, øvre/nedre luftvejsinfektion\*, hoste\* |
| Ikke almindelig | Lungeemboli, pleural effusion, lungeødem (inkl. akut), pulmonal alveolær hæmoragi#, bronkospasme, KOL\*, hypoksæmi\*, luftvejskongestion\*, hypoksi, pleuritis\*, hikke, rinoré, dysfoni, hvæsende vejrtrækning |
| Sjælden | Respirationssvigt, akut respiratory distress syndrome, apnø, pneumothorax, atelektase, pulmonal hypertension, hæmoptysis, hyperventilation, ortopnø, pneumonitis, respiratorisk baseosis, takypnø, lungefibrose, bronkiesygdom\*, hypokapni\*, interstitiel lungesygdom, lungeinfiltration, sammensnøring af halsen, tør i halsen, øget sekret i de øvre luftveje, halsirritation, øvre luftvejhoste-syndrom |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | Kvalme og opkastning\*, diarré\*, obstipation |
| Almindelig | Gastrointestinal blødning (inkl. fra slimhinde)\*, dyspepsi, stomatitis\*, abdominal distension, orofaryngeale smerter\*, abdominalsmerter (inkl. smerter i mave-tarm-kanalen og milten)\*, mundsygdom\*, flatulens |
| Ikke almindelig | Pankreatitis (inkl. kronisk\*), hæmatemese, hævede læber\*, mave-tarm-obstruktion (inkl. tyndtarmsobstruktion, ileus)\*, abdominalt ubehag, mundsår\*, enteritis\*, gastritis\*, gingival blødning, gastroøsofageal reflukssygdom\*, colitis (inkl. Clostridium difficile)\*, iskæmisk kolitis#, gastrointestinal inflammation\*, dysfagi, colon irritabile, uspecificeret sygdom i mave-tarm-kanalen, belagt tunge, forstyrrelser af mave-tarmkanalens funktion\*, sygdom i spytkirtlerne\* |
| Sjælden | Akut pankreatitis, peritonitis\*, tungeødem\*, ascites, øsofagitis, læbebetændelse, fækal inkontinens, analsfinkteratoni, fækalom\*, gastrointestinal ulcus og perforation\*, gingival hypertrofi, megacolon, rektalt udflåd, blisterdannelse i hals 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-Johnsons syndrom#, dermatitis\*, hårsygdom\*, petekkier, ekkymose, hudlæsion, purpura, udfyldning i huden\*, psoriasis, hyperhidrose, nattesved, decubitus#, akne\*, blister\*, fejlpigmentering\* |
| Sjælden | Hudreaktion, Jessners benigne lymfocyt-infiltration, palmoplantar 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 behandlingskomplikationer | 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, 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 myokardie-iskæmi (1,3 %). Forekomsten af disse hændelser var sammenlignelig i de to behandlingsarme, hvilket tyder på, at disse bivirkninger ikke udelukkende kan tilskrives Bortezomib "Waverley" pulver til injektionsvæske, opløsning. 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 "Waverley" pulver til injektionsvæske, opløsning baseret på historiske data i myelomatosestudierne.

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 (inkl. septisk shock)\*, herpes zoster (inkl. dissemineret og oftalmisk), herpes-virusinfektion\*, bakterieinfektion\*, øvre/nedre luftvejsinfektion\*, svampeinfektion\*, herpes simplex\* |
| Ikke almindelig | Hepatitis B-infektion\*, bronkopneumoni |
| Blod og lymfesystem | Meget almindelig | Trombocytopeni\*, febril neutropeni, neutropeni\*, leukopeni\*, anæmi\*, lymfopeni\* |
| Ikke almindelig | Pancytopeni\* |
| Immunsystemet | Almindelig | Overfølsomhed\* |
| Ikke almindelig | Anafylaktisk reaktion |
| Metabolisme og ernæring | Meget almindelig | Nedsat appetit |
| Almindelig | Hypokaliæmi\*, unormal blodglucose\*, hyponatriæmi\*, diabetes mellitus\*, væskeretention |
| Ikke almindelig | Tumorlysesyndrom |
| Psykiske forstyrrelser | Almindelig | Søvnforstyrrelser\* |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Perifer sensorisk neuropati, dysæstesi\*, neuralgi\* |
| Almindelig | Neuropatier\*, motorisk neuropati\*, bevidsthedstab (inkl. synkope), encefalopati\*, perifer sensomotorisk neuropati, svimmelhed\*, dysgeusi\*, autonom neuropati |
| Ikke almindelig | Forstyrrelser i det autonome nervesystem |
| Øjne | Almindelig | Synsforstyrrelser\* |
| Øre og labyrint | Almindelig | Dysakuse (inkl. tinnitus)\* |
| Ikke almindelig | Vertigo\*, nedsat hørelse (inkl. døvhed) |
| Hjerte | Almindelig | Hjerteflimren (inkl. atrieflimren), arytmi\*, hjertesvigt (inkl. venstre og højre ventrikel)\*, myokardie-iskæmi, ventrikeldysfunktion\* |
| Ikke almindelig | Kardiovaskulær sygdom (inkl. kardiogent shock) |
| Vaskulære sygdomme | Almindelig | Hypertension\*, hypotension\*, ortostatisk hypotension |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Almindelig | Dyspnø\*, hoste\*, hikke |
| Ikke almindelig | Akut 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-armen (rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison; R-CHOP) og hos 0,4 % (n = 1) af patienterne i armen med Bortezomib "Waverley" pulver til injektionsvæske, opløsning 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 efter toksicitet og behandlingsseponering på grund af perifer neuropati*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | IFM-2005-01 | | MMY-3010 | |
|  | VDDx  (N=239) | BDx  (N=239) | TDx  (N=126) | BTDx  (N=130) |
| Forekomst af PN (%) | | | | |
| 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 havde patienter, der fik bortezomib subkutant sammenlignet med som intravenøs administration, en 13 % lavere samlet forekomst af behandlingsrelaterede bivirkninger i form af toksicitet af grad 3 eller derover, og en 5 % lavere forekomst af seponering af behandling med bortezomib. Den samlede forekomst af diarré, smerter i mave-tarm-kanalen og abdomen, asteniske tilstande, øvre luftvejsinfektioner og perifere neuropatier var 12 % til 15 % lavere i den subkutane gruppe end i den intravenøse gruppe. Desuden var forekomsten af ≥ grad 3 perifere neuropatier 10 % lavere, og seponeringsraten på grund af perifer neuropati var 8 % lavere i den subkutane gruppe i forhold til den intravenøse gruppe.

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

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

*Genbehandling af patienter med recidiverende myelomatose*

I et studie, hvor bortezomib-behandling blev gentaget hos 130 patienter med recidiverende myelomatose, som tidligere havde opnået mindst partielt respons med et regime, der omfattede bortezomib var de hyppigste bivirkninger af alle grader, der indtraf hos mindst 25 % af patienterne, trombocytopeni (55 %), neuropati (40 %), anæmi (37 %), diaré (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. Læger og sundhedspersonale 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 er overdosering med mere end det dobbelte af den anbefalede dosis blevet forbundet med akut symptomatisk hypotension og trombocytopeni med dødelig udgang. For prækliniske farmakologiske kardiovaskulære sikkerhedsstudier, se pkt. 5.3.

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

**4.10 Udlevering**

BEGR – kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Virkningsmekanisme

Bortezomib er en proteasom-hæmmer. Den er specifikt designet til at hæmme chymotrypsinlignende aktivitet ved 26S-proteasom i pattedyrceller. 26S-proteasom er et stort proteinkompleks, som nedbryder ubiquitinerede proteiner. Ubiquitin-proteasom-pathway’en spiller en vigtig rolle i reguleringen af omsætningen af specifikke proteiner, som derved opretholder homeostasen i cellerne. Hæmning af 26S-proteasom forhindrer denne målrettede proteolyse og påvirker multiple signalleringskaskader 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 adskiller sig fra proteasom med et 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 proteasom resulterer i cellecyklusstop og apoptose. NFκB 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 i myelomatose.

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

Klinisk virkning hos tidligere ubehandlede myelomatosepatienter

Et prospektivt, internationalt, randomiseret (1:1), åbent klinisk fase III-studie (MMY-3002 VISTA) med 682 patienter blev gennemført for at bestemme, om bortezomib (1,3 mg/m2 som intravenøs injektion) i kombination med melphalan (9 mg/m2) og prednison (60 mg/m2) medførte en forbedring i tid til progression (TTP) ved sammenligning med melphalan (9 mg/m2) og prednison (60 mg/m2) til patienter med tidligere ubehandlet myelomatose. Behandlingen blev givet i højst 9 cyklusser (ca. 54 uger) og blev seponeret før tid ved sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Den mediane alder hos patienterne i studiet var 71 år, 50 % var mænd, 88 % var kaukasere og medianen for Karnofsky performance status var en score på 80. Patienterne havde IgG/IgA/lette kæder af myelomer i henholdsvis 63 %/25 %/8 % tilfælde, mediant hæmoglobin på 105 g/l og mediant trombocyttal på 221,5 x 109 /l. Tilsvarende andele af patienterne havde kreatininclearance ≤ 30 ml/min (3 % i hver gruppe).

På tidspunktet for en forudspecificeret interimanalyse var det primære endepunkt, tid til progression, opnået, og patienterne i M+P-gruppen blev tilbudt 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 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-værdi c | 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-værdi c | 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 open-label, multicenter fase III-studier (IFM-2005-01, MMY3010) til påvisning af bortezomibs sikkerhed og effekt i dobbel- og tripel-kombination med andre kemoterapeutika som induktionsterapi forud for stamcelletransplantation ved tidligere ubehandlet myelomatose.

I studiet IFM-2005-01 blev bortezomib i kombination med dexamethason [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/m 2 administreret intravenøst to gange om ugen dag 1, 4, 8 og 11) og oralt dexamethason (40 mg/dag, dag 1 til 4 og dag 9 til 12 i cyklus 1 og 2 og dag 1 til 4 i cyklus 3 og 4).

198 (82 %) og 208 (87 %) patienter i henholdsvis VDDx og BDx-gruppen fik autolog stamcelletransplantation. De fleste patienter gennemgik kun en enkelt transplantation. Patientdemografiske og baseline-sygdomsegenskaber var sammenlignelige behandlingsgrupperne imellem. Patienternes gennemsnitsalder i studiet var 57 år, 55 % var mænd, og 48 % af patienterne blev cytogenetisk klassificeret som højrisiko. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 13 uger for VDDx-gruppen og 11 uger for BDx group -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  2,18 (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, d dexamethason; VDDx = vincristin, doxorubicin, dexamethason; VGPR = virkeligt godt partielt respons; PR = partielt respons; OR = odds ratio;

\* Primært endepunkt

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

b Henviser til responsrate efter den anden transplantation hos forsøgspersoner, der blev transplanteret 2 gange (42/240 [18 %] i 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 [BT TDx, n=130] sammenlignet med thalidomid-dexamethason [TDx, n = 127]. Patienter i BTTDx-gruppen fik seks 4-ugers cyklusser hver med bortezomib (1,3 mg/m 2 administreret to gange om ugen dag 1, 4, 8 og 11 efterfulgt af en 17-dages pause fra dag 12 til dag 28), dexamethason (40 mg administreret oralt dag 1 til 4 og dag 8 til 11) og thalidomid (50 mg dagligt administreret oralt dag 1-14, forhøjet til 100 mg dag 15-28 og derefter til 200 mg dagligt). 105 (81 %) og 78 (61 %) patienter i henholdsvis BTTDx and TDx og TDx-gruppen fik en enkelt autolog stamcelle­transplantation. Patientdemografi og sygdomsegenskaber ved baseline var sammenligne­lige mellem behandlingsgrupperne. Patienter i henholdsvis BT TDx og TDx-gruppen havde en gennemsnitsalder på 57 versus 56 år, 99 % versus 98 % af patienterne var kaukasere og 58 % versus 54 % var mænd. I BT TDx -gruppen var 12 % af patienterne cytogenetisk klassificeret som højrisiko versus 16 % af patienterne i TDx-gruppen. Den mediane behandlingsvarighed var 24,0 uger, og det mediane antal behandlingscyklusser var 6,0, hvilket var konsistent for alle behandlingsgrupper. Det primære effektendepunkt for studiet var post-induktions- og post-transplantationsresponsrater (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** | **BT TDx** | **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 - 43,6)  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; BTTDx=Bortezomib, thalidomid, dexamethason; TDx = thalidomid, dexamethason; PR = partielt respons; OR = odds-ratio;

\* Primært endepunkt

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

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

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

Ud af de 669 inkluderede patienter var 245 (37 %) 65 år eller ældre. Responsparametre samt TTP forblev signifikant bedre for bortezomib uafhængig af alder. Uanset β2-mikroglobulintal ved baseline var alle effektparametre (tiden indtil progression og samlet overlevelse samt responsrate) signifikant forbedrede i bortezomib-gruppen.

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

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

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Fase III** | | **Fase III** | | **Fase III** | | **Fase II** |
|  | **Alle patienter** | | **1 tidligere behandling** | | **> 1 tidligere behandling** | | **≥ 2 tidligere behandlinger** |
| **Tidsrelaterede hændelser** | **B**  **n=333a** | **Dex**  **n=336a** | **B**  **n=132a** | **Dex**  **n=119a** | **B**  **n=200a** | **Dex**  **n=217a** | **B**  **n=202a** |
| TTP, dage  [95 % CI] | 189b  [148-211] | 106b  [86-128] | 212d  [188-267] | 169d  [105-191] | 148b  [129-192] | 87b  [84-107] | 210  [154-281] |
| 1 års overlevelse, [95% CI] | 80d  [74-85] | 66d  [59-72] | 89d  [82-95] | 72d  [62-83] | 73  [64-82] | 62  [53-71] | 60 |
| **Bedste respons (%)** | **B**  **n=315c** | **Dex**  **n=312c** | **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 opdeling på tidligere behandling; p < 0,0001

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

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

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

TTP = Tid til progression

CI = konfidensinterval

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

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

Der er gennemført et åbent, randomiseret, fase III noninferiority-studie til sammenligning af effekt og sikkerhed af subkutan administration af bortezomib versus intravenøs administration. Dette studie omfattede 222 patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose, som blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få 1,3 mg/m2 bortezomib enten som subkutan eller intravenøs administration i 8 cyklusser. Patienter, der ikke opnåede et optimalt respons (mindre end et komplet respons [CR]) på behandlingen med bortezomib alene efter 4 cyklusser, fik desuden dexamethason 20 mg dagligt dagen før og efter administration af bortezomib. Patienter med ≥ grad 2 perifer neuropati ved baseline eller trombocyttal < 50000 /µl indgik ikke. 218 patienter i alt kunne evalueres for respons.

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Bortezomib intravenøs gruppe** | **Bortezomib subkutan gruppe** |
| **Population evaluerbar for respons** | **n=73** | **n=145** |
| **Responsrate efter 4 cyklusser n (%)** |  |  |
| ORR (CR+PR) | 31 (42) | 61 (42) |
| p-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-valuea | 0.0001 | |
| CR n (%) | 9 (12) | 15 (10) |
| PR n (%) | 29 (40) | 61 (42) |
| nCR n (%) | 7 (10) | 14 (10) |
| **Intention to treat-populationb** | **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  p-værdid | 0,839 (0,564 - 1,249)  0,38657 | |
| **Progressionsfri overlevelse, måneder** | 8,0 | 10,2 |
| (95 % CI) | (6,7 - 9,8) | (8,1 - 10,8) |
| *Hazard* ratio (95% CI)c  p-værdid | 0,824 (0,574 – 1,183)  0,295 | |
| **Samlet overlevelse efter 1 år (%)e** | 76,7 | 72,6 |
| (95 % CI) | (64,1 – 85,4) | (63,1 - 80,0) |

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

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

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

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

e Median varighed af opfølgning er 11,8 måneder

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

Der blev udført et randomiseret, parallelgruppe, åbent, fase III-multicenterstudie med 646 patienter for at sammenligne sikkerheden og effekten af bortezomib plus pegyleret liposomal doxorubicin versus bortezomib som monoterapi hos patienter med myelomatose, som tidligere har fået mindst 1 behandling, og som ikke progredierede under antracyklin-baseret behandling. Det primære effektendepunkt var TTP, og det sekundære effektendepunkt var OS og ORR (CR+PR), og kriterierne fra The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) blev brugt. En protokoldefineret interimanalyse (baseret på 249 TTP-hændelser) triggede afslutning af studiet grundet effekt. Denne interimanalyse viste en TTP-risikoreduktion på 45 % (95 % CI, 29-57 %, p < 0,0001) for patienter behandlet med kombinationsbehandlingen bortezomib og pegyleret liposomal doxorubicin. Den gennemsnitlige TTP var 6,5 måned for patienter i monoterapi med bortezomib sammenlignet med 9,3 måneder for patienter i kombinationsbehandling med bortezomib plus pegyleret liposomal doxorubicin. Disse resultater udgjorde, trods det at de ikke var endelige, den protokoldefinerede endelige analyse.

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

*Bortezomib-kombinationsbehandling med dexamethason*

Der blev på grund af mangel på en direkte sammenligning af bortezomib og bortezomib i kombination med dexamethason hos patienter med progressiv myelomatose, gennemført en statistisk "matchet par"-analyse for at sammenligne resultaterne fra den ikke-randomiserede arm med bortezomib i kombination med dexamethason (åbent fase II-studie MMY-2045) med resultaterne fra bortezomib-monoterapiarmene fra forskellige randomiserede fase III-studier (M34101-039 [APEX] og DOXIL MMY-3001) med samme indication "Matchet par"-analysen er en statistisk metode i hvilken patienter i behandlingsgruppen (f.eks. bortezomib i kombination med dexamethason) og patienter i sammenligningsgruppen (f.eks. bortezomib) gøres sammenlignelige med hensyn til confounding faktorer ved individuelt at sammensætte forsøgspersonerne i par. Dette minimerer effekten af observerede confounders ved estimering af behandlingseffekten ved brug af ikke-randomiserede data.

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

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

Fase II-studiet MMY-2036 (RETRIEVE), et åbent studie med en enkelt arm, blev udført for at bestemme virkning og sikkerhed af genbehandling med bortezomib. 130 patienter (≥ 18 år) med myelomatose, som tidligere havde haft mindst partielt respons på et bortezomib-holdigt regime, fik ny behandling ved progression. Mindst 6 måneder efter den tidligere behandling initieredes bortezomib med den senest tålte dosis på 1,3 mg/m2 (n = 93) eller ≤ 1,0 mg/m2 (n = 37) 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 EBMTkriterierne. 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, hvileperiode dag 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.

Demografiske og baseline-sygdomskarakteristika var generelt afbalanceret mellem de to behandlingsarme: Den mediane patientalder var 66 år, 74 % var mænd, 66 % var kaukasere og 32 % asiater, 69 % af patienterne havde et positivt knoglemarvsaspirat og/eller en positiv knoglemarvsbiopsi for MCL, 54 % af patienterne havde en IPI-score (International Prognostic Index) på ≥ 3, og 76 % var i sygdomsstadie IV. Behandlingens varighed (median = 17 uger) og varigheden af opfølgningen (median = 40 måneder) var sammenlignelige i de to behandlingsarme. Patienterne i begge behandlingsarme fik i gennemsnit 6 cyklusser, hvor 14 % af patienterne i 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; 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 (Hazard ratio [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 kontra 16,1 måneder), TNT (median 44,5 kontra 24,8 måneder) og TFI (median 40,6 kontra 20,5 måneder). Den mediane varighed af komplet respons var 42,1 måneder i 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 mediane OS var 90,7 måneder for *BR-CAP-gruppen* sammenlignet med 55,7 måneder for R-CHOP-gruppen (HR = 0,66; p = 0,001). Den observerede endelige mediane forskel i OS mellem de to behandlingsgrupper var 35 måneder.

Patienter tidligere behandlet for AL-amyloidose

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

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med bortezomib i alle undergrupper af den pædiatriske population ved myelomatose og ved mantlecelle-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 af bortezomib efter første dosis henholdsvis 57 og 112 ng/ml. Ved efterfølgende doser lå de gennemsnitlige maksimale observerede plasmakoncentrationer på 67-106 ng/ml for en dosis på 1,0 mg/m2 og på 89-120 ng/ml for en dosis på 1,3 mg/m2

Efter en intravenøs bolus- eller subkutan injektion af en dosis på 1,3 mg/m2 hos patienter med myelomatose (n = 14 i den intravenøse gruppe, n = 17 i den subkutane gruppe) sås samme totale systemiske eksponering efter gentagne doser (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

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

Biotransformation

In vitro-studier med humane levermikrosomer og cDNA-udtrykte cytokrom P450-isozymer indikerer, at bortezomib hovedsageligt metaboliseres ved oxidering via cytokrom P450-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 (t1/2) for bortezomib efter gentagne doser var mellem 40-193 timer. Bortezomib elimineres hurtigere efter første dosis end efter de efterfølgende doser. Den gennemsnitlige totale clearance var 102 og 112 l/t. efter første dosis på henholdsvis 1,0 mg/m2 og 1,3 mg/m2. For efterfølgende doser lå den gennemsnitlige totale clearance på 15-32 l/t. og 18-32 l/t. for doser på henholdsvis 1,0 mg/m2 og 1,3 mg/m2.

Særlige populationer

*Nedsat leverfunktion*

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

Ved sammenligning med patienter med normal leverfunktion ændrede en let nedsættelse af leverfunktionen ikke bortezomibs AUC justeret i forhold til standarddosis. De gennemsnitlige AUCværdier 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 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. BSAnormaliseret 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 hamstere (CHO) i koncentrationer så lave som 3,125 µg/ml, som var den lavest vurderede koncentration. Bortezomib var ikke genotoksisk i in vitro-analyser af mutagenicitet (Ames’ test) og in vivo-analyser af mikronucleus hos mus.

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

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

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

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mannitol (E421)

**6.2 Uforligeligheder**

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

**6.3 Opbevaringstid**

24 måneder

Rekonstitueret opløsning

Den rekonstituerede opløsning skal anvendes umiddelbart efter præparering. Hvis den ikke anvendes omgående, er opbevaringstider og –betingelser før anvendelsen brugerens ansvar. Dog er der påvist kemisk og fysisk stabilitet for det rekonstituerede produkt i 8 timer ved 25 °C i det originale hætteglas og/ 3 timer i sprøjte. Den samlede opbevaringstid for det rekonstituerede lægemiddel må ikke overstige 8 timer i hætteglas og 3 timer i sprøjte inden administration.

**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 med grå chlorbutol gummiprop og aluminiumforsegling med lilla hætte.

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 anvendelse af bortezomib. Det anbefales at bruge handsker og anden beskyttende påklædning for at undgå hudkontakt.

Gravide kvinder bør ikke håndtere dette lægemiddel.

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

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

Instruktioner for rekonstitution

Bortezomib skal rekonstitueres af sundhedspersonale.

*Intravenøs injektion*

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

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

Den rekonstituerede opløsning skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før anvendelse. Hvis der ses misfarvning eller partikler, skal den rekonstituerede opløsning bortskaffes.

*Subkutan injektion*

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

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

Bortskaffelse

Bortezomib er kun til engangsbrug.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Waverley Pharma Europe Limited

Alexandra House, Office# 234

The Sweepstakes, Ballsbridge

Dublin 4, D04 C7H2

Irland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

60621

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

1. april 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

18. juni 2024