BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bortezomib Fresenius Kabi

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 1 mg bortezomib (som mannitolborsyreester).

Efter rekonstituering indeholder 1 ml opløsning til intravenøs injektion 1 mg bortezomib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektionsvæske, opløsning.

Hvid til offwhite frysetørret pulver eller masse.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Bortezomib 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 en behandling, og som allerede har gennemgået eller er uegnede til hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

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

<u>Dosering til behandling af progressiv myelomatose (patienter, som tidligere har fået mindst én behandling)</u>
Monoterapi
Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres via intravenøs injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m^2 legemsoverfladeareal to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 21-dages behandlingscyklus. Denne 3-ugers periode betragtes som en behandlingscyklus. Det anbefales, at patienterne får to cyklusser med bortezomib efter bekræftelse af komplet respons. Det anbefales ligeledes, at responderende patienter, som ikke opnår fuldstændig

remission, gennemgår i alt 8 behandlingscyklusser med bortezomib. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 fortløbende doser af bortezomib.

Dosisjusteringer i behandlingsforløbet og ved genoptagelse af behandling ved monoterapi
Bortezomib skal seponeres ved forekomst af enhver ikke-hæmatologisk grad 3-toksicitet eller enhver hæmatologisk grad 4-toksicitet med undtagelse af neuropati som beskrevet nedenfor (se pkt. 4.4). Når toksicitetssymptomerne er forsvundet, kan behandlingen med bortezomib genoptages med en dosis, der er reduceret med 25 % (1,3 mg/m^2 reduceret til 1,0 mg/m^2; 1,0 mg/m^2 reduceret til 0,7 mg/m^2). Hvis toksiciteten ikke forsvinder, eller hvis den forekommer igen ved den laveste dosis, skal seponering af bortezomib overvejes, medmindre fordelene ved behandlingen tydeligt opvejer risici.

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

Tabel 1: Anbefalede dosisjusteringer for bortezomibrelateret neuropati*

Sværhedsgrad af neuropati	**Dosisjusteringer**
Grad 1 (asymptomatisk; tab af dybe senereflekser eller paræstesi) uden smerter eller funktionstab	Ingen.
Grad 1 med smerter eller Grad 2 (moderate symptomer; begrænser daglige gøremål, der kræver hjælpemidler; instrumentel ADL**)	Reducér bortezomib til 1,0 mg/m^2 eller skift behandlingsplanen for bortezomib til 1,3 mg/m^2 én gang om ugen.
Grad 2 med smerter eller Grad 3 (svære symptomer; begrænset personlige pleje; personlig ADL***)	Seponér behandling med bortezomib, indtil symptomer på toksicitet er forsvundet. Når symptomerne er forsvundet, genstartes behandling med bortezomib og reducér dosis til 0,7 mg/m^2 én 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-myelomatosestudier og erfaring efter markedsføring. Graden er bestemt i henhold til det amerikanske National Cancer Institute's *Common Toxicity Criteria* (CTCAE) version 4.0.
** *Instrumentel ADL:* Refererer til madlavning, indkøb af dagligvarer eller tøj, brug af telefon, håndtering af penge osv.
*** *Personlig ADL:* Refererer til bad, på-/afklædning, spisning, toiletbesøg, tage medicin og oppegående

Kombinationsbehandling med pegyleret liposomal doxorubicin
Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres via intravenøs injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m^2 legemsoverfladeareal to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 21-dages behandlingscyklus. Denne 3-ugers periode kaldes en behandlingscyklus. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser af bortezomib.

Pegyleret liposomal doxorubicin administreres i en dosis på 30 mg/m² på dag 4 af Bortezomib Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres via intravenøs injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m^2 legemsoverfladeareal to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 21-dages behandlingscyklus. Denne 3-ugers periode kaldes en behandlingscyklus. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 fortløbende doser af 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, som opnår respons eller stabiliseret sygdom efter 4 cyklusser med denne kombinationsbehandling, kan fortsætte med den samme kombination i højst 4 yderligere cyklusser.
Se det relevante produktresumé for yderligere oplysninger om dexamethason.

Dosisjustering af kombinationsbehandling for patienter med progressiv myelomatose
Dosisjustering for bortezomib ved kombinationsbehandling skal følge retningslinjerne, der er beskrevet under monoterapi ovenfor.

<u>Dosering til patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, som ikke er egnede til hæmatopoietisk stamcelletransplantation.</u>
Kombinationsbehandling med melphalan og prednison
Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning indgives som intravenøs 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 bortezomib en gang om ugen på dag 1, 8, 22 og 29. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 fortløbende doser af 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 af denne kombinationsbehandling.

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

To gange om ugen bortezomib (cyklus 1-4)												
Uge	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
B (1,3 mg/m$^{2)}$	Dag 1	--	--	Dag 4	Dag 8	Dag 11	Pause	Dag 22	Dag 25	Dag 29	Dag 32	Pause
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m$^{2)}$	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	--	--	Pause	--	--	--	--	Pause
En gang om ugen bortezomib (cyklus 5-9)												
Uge	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
B (1,3 mg/m$^{2)}$	Dag 1	--	--	--	Dag 8		Pause	Dag 22		Dag 29		Pause
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m$^{2)}$	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	--		Pause	--				Pause

B=bortezomib; M=melphalan, P=prednison

Dosisjusteringer under behandling og efter re-initiering af kombinationsbehandling med melphalan og prednison
Før påbegyndelse af en ny behandlingscyklus:
- Trombocyttal skal være ≥ 70 x 10^9/l, og absolut neutrofiltal skal være ≥ 1,0 x 10^9/l
- Ikke-hæmatologiske, toksiske hændelser skal være bedret til grad 1 eller baseline

Tabel 3: Dosisjusteringer under efterfølgende behandlingscyklusser med bortezomib i kombination med melphalan og prednison

Toksicitet	**Dosisjustering eller udsættelse**
Hæmatologisk toksicitet under en cyklus • Hvis der observeres langvarig grad 4 neutropeni eller trombocytopeni eller trombocytopeni med blødning i den forgående cyklus	Overvej en 25 % reduktion af melphalandosis i den næste cyklus
• Hvis trombocyttallet er ≤ 30 x 10^9/l eller ANC-værdien ≤ 0,75 x 10^9/l på en bortezomib doseringsdag (bortset fra dag 1)	Behandling med bortezomib skal indstilles.
• Hvis flere doser bortezomib i en cyklus bliver seponeret (≥ 3 doser under to gange ugentlig administration eller ≥ 2 doser under ugentlig administration)	Dosis af bortezomib skal reduceres med 1 dosisniveau (fra 1,3 mg/m^2 til 1 mg/m^2, eller fra 1 mg/m^2 til 0,7 mg/m^2)
Grad ≥ 3 ikke-hæmatologiske toksiciteter	Bortezomib-behandlingen skal indstilles, indtil symptomerne på toksiciteten er vurderet til grad 1 eller baseline. Bortezomib kan så genoptages med et reduceret dosisniveau (fra 1,3 mg/m^2 til 1 mg/m^2 eller fra 1 mg/m^2 til 0,7 mg/m^2). I tilfælde af bortezomib-relateret neuropatisk smerte og/eller perifer neuropati indstilles og/eller modificeres bortezomib-behandlingen som beskrevet i tabel 1.

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

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

Kombinationsbehandling med dexamethason

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres som intravenøs injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m^2 legemsoverfladeareal to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 21-dages behandlingscyklus. Denne 3-ugers periode kaldes en behandlingscyklus. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 fortløbende doser bortezomib.

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

Der administreres fire behandlingscyklusser af denne kombinationsbehandling.

Kombinationsbehandling med dexamethason og thalidomid

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres som intravenøs injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m^2 legemsoverfladeareal 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 fortløbende doser bortezomib.

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

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

Der administreres fire behandlingscyklusser af denne kombination. Det anbefales, at patienter, der som minimum udviser partielt respons, modtager 2 yderligere cyklusser.

Tabel 4: Dosering for bortezomib kombinationsbehandling til patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, som er egnet til hæmatopoietisk stamcelletransplantation

B+Dx	**Cyklus 1 til 4**			
	Uge	**1**	**2**	**3**
	B (1,3 mg/m^2)	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Pause
	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-

B+Dx+T	**Cyklus 1**				
	Uge	**1**	**2**	**3**	**4**
	B (1,3 mg/m^2)	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Pause	Pause
	T 50 mg	Daglig	Daglig	-	-
	T 100 mg[a]	-	-	Daglig	Daglig
	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	-
	Cyklus 2 til 4[b]				
	B (1,3 mg/m^2)	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Pause	Pause
	T 200 mg[a]	Daglig	Daglig	Daglig	Daglig
	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 som minimum udviser partielt respons efter 4 cyklusser

Dosisjusteringer til transplantationsegnede patienter
Dosisjustering for bortezomib skal følge retningslinjerne, der er beskrevet for monoterapi.
Når bortezomib gives i kombination med andre cytostatika, skal passende dosisreduktion af disse præparater overvejes i tilfælde af toksicitet. Se anbefalingerne i de respektive produktresuméer.

Dosering til patienter med tidligere ubehandlet mantlecellelymfom (MCL)
Kombinationsbehandling med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (BR-CAP)
Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres via intravenøs injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m^2 legemsoverfladeareal to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11, efterfulgt af en 10-dages pause på dag 12-21. Denne 3-ugers periode kaldes en behandlingscyklus. Der anbefales seks bortezomib-cyklusser, 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 fortløbende doser Bortezomib.

Følgende lægemidler administreres som intravenøs infusion på dag 1 i hver 3-ugers behandlingscyklus med bortezomib: rituximab 375 mg/m^2, cyclophosphamid 750 mg/m^2 og doxorubicin 50 mg/m^2. Prednison administreres oralt i en dosis på 100 mg/m^2 på dag 1, 2, 3, 4 og 5 i hver bortezomib-behandlingscyklus.

Dosisjustering under behandlingen af patienter med tidligere ubehandlet mantlecellelymfom
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 i milten.
- Hæmoglobin ≥ 8 g/dl.
- Ikke-hæmatologisk toksicitet skal være bedret til grad 1 eller baseline-niveau.

Behandling med bortezomib skal seponeres ved forekomst af enhver ≥ 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: Dosisjustering under behandlingen af patienter med tidligere ubehandlet mantlecellelymfom

Toksicitet	**Dosisjustering eller udsættelse**
Hæmatologisk toksicitet	
– ≥ Grad 3 neutropeni med feber, grad 4 neutropeni, som varer længere end 7 dage, trombocyttal < 10.000 celler/µl	Behandling med bortezomib skal indstilles i op til 2 uger, indtil patienten har en ANC ≥ 750 celler/µl og et trombocyttal på ≥ 25.000 celler/µl. – Hvis toksiciteten ikke bedres, som beskrevet ovenfor efter bortezomib har været tilbageholdt, skal bortezomib seponeres. – Hvis toksiciteten forsvinder dvs. patienten har en ANC ≥ 750 celler/µl og et trombocyttal ≥ 25.000 celler/µl, kan bortezomib re-initieres ved en dosis, som er reduceret 1 dosisniveau (fra 1,3 mg/m^2 til 1 mg/m^2, eller fra 1 mg/m^2 til 0,7 mg/m^2).
– Hvis trombocyttallet < 25.0000 celler/µl eller ANC < 750 celler/µl på en bortezomib doseringsdag (bortset fra dag 1 i hver cyklus)	Behandling med bortezomib skal indstilles.
Grad ≥ 3 ikke-hæmatologisk toksicitet, som anses for at være relateret til bortezomib	Behandling med bortezomib skal indstilles indtil symptomerne på toksiciteten er bedret til Grad 2 eller bedre. Efterfølgende kan bortezomib re-initieres ved en dosis, som er reduceret 1 dosisniveau (fra 1,3 mg/m^2 til 1 mg/m^2, eller fra 1 mg/m^2 til 0,7 mg/m^2). For bortezomib-relateret neuropatisk smerte og/eller perifer neuropati, tilbageholdes og/eller modificeres bortezomib som beskrevet i tabel 1.

Når bortezomib gives i kombination med andre cytostatika, skal passende dosisreduktion af disse præparater overvejes i tilfælde af toksicitet. Se anbefalingerne i de respektive produktresuméer.

Særlige populationer

Ældre patienter
Der er ikke data, der tyder på, at det er nødvendigt at justere dosis hos patienter med myelomatose eller med mantlecellelymfom, som 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 mantlecellelymfom var henholdsvis 42,9 % og 10,4 % af de patienter, der fik bortezomib, i alderen 65-74 år og ≥ 75 år. Patienter ≥ 75 år tålte begge regimer, både BR-CAP og R-CHOP, dårligere (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 svært nedsat leverfunktion skal starte med en reduceret dosis af bortezomib på 0,7 mg/m^2 pr. injektion i den første

behandlingscyklus; efterfølgende dosisøgning til 1,0 mg/m^2 eller yderligere dosisreduktion til 0,5 mg/m^2 kan overvejes, afhængig af patientens tolerabilitet (se tabel 6 samt pkt. 4.4 og 5.2).

Tabel 6: Anbefalede initiale dosisjusteringer for bortezomib til patienter med nedsat leverfunktion.

Grad af nedsat leverfunktion*	**Bilirubin niveau**	**(SGOT) ASAT-niveau**	**Initial dosisjustering**
Mild	≤ 1,0 x ULN	> ULN	Ingen
	> 1,0 x-1,5 x ULN	Alle	Ingen
Moderat	> 1,5 x - 3 x ULN	Alle	Reducér bortezomib til 0,7 mg/m^2 i den første behandlingscyklus. Overvej dosisøgning til 1,0 mg/m^2 eller yderligere dosisreduktion til 0,5 mg/m^2 i efterfølgende cyklusser baseret på patientens tolerabilitet.
Svær	> 3 x ULN	Alle	

Forkortelser: SGOT = serum-glutamin-oxalsyre-transaminase, 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 m^2). Dosisjustering er derfor ikke nødvendig hos disse patienter. Det er uvist, om bortezomibs farmakokinetik bliver påvirket hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCl < 20 ml/min/1,73 m^2), som ikke er i dialyse. Da dialyse kan reducere koncentrationen af bortezomib, bør bortezomib gives efter dialyseproceduren (se pkt. 5.2).

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

Administration
Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning er tilgængelig kun til intravenøs injektion.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning er tilgængelig til intravenøs eller subkutan administration.

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

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

Intravenøs injektion
Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, er kun til intravenøs administration. Den rekonstituerede 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, opløsning. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 fortløbende doser af bortezomib.

Når bortezomib gives i kombination med andre lægemidler, henvises der til produktresuméerne for disse lægemidler vedrørende anvisninger for 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 gives i kombination med andre lægemidler, bør produktresuméerne for disse lægemidler konsulteres før initiering af behandling med bortezomib. Ved anvendelse af thalidomid er det nødvendigt at være særligt opmærksom på behovet for graviditetstests og prævention (se pkt. 4.6).

Intratekal administration
Der er forekommet fatale tilfælde af utilsigtet intratekal administration af bortezomib. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning er kun til intravenøs anvendelse, imens Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg og 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning er til intravenøs eller subkutan anvendelse. Bortezomib må ikke administreres intratekalt.

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

Hæmatologisk toksicitet
Behandlingen med bortezomib forbindes meget ofte med hæmatologisk toksicitet (trombocytopeni, neutropeni og anæmi). I studier med patienter med recidiverende myelomatose, som blev behandlet med bortezomib, og med patienter med tidligere ubehandlet MCL, som blev behandlet med bortezomib i kombination med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (BR-CAP), var en af de hyppigste hæmatologiske bivirkninger forbigående trombocytopeni. Trombocyttallet var lavest på dag 11 i hver cyklus af bortezomib-behandlingen og var typisk vendt tilbage til baseline-niveau ved den næste cyklus. Der var ingen tegn på kumulativ trombocytopeni. Nadir for det gennemsnitlige trombocyttal var ca. 40 % af værdien ved baseline i myelomatose-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-behandlingsgruppen (BR-CAP) sammenlignet med non-bortezomib-behandlingsgruppen (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 %]). I BR-CAP-gruppen fik 22,5 % af patienterne trombocyttransfusioner sammenlignet med 2,9 % af patienterne i R-CHOP-gruppen.

Gastrointestinal og intracerebral blødning er blevet rapporteret i forbindelse med bortezomib-behandling. Trombocyttallet skal derfor monitoreres før hver bortezomib-dosis. Behandlingen med bortezomib skal indstilles, når trombocyttallet er < 25.000/µl eller, ved kombinationsbehandling med melphalan og prednison, når trombocyttallet er ≤ 30.000/µl (se pkt. 4.2). De mulige fordele ved behandlingen skal nøje afvejes i forhold til risikoen, især ved moderat til svær trombocytopeni og risikofaktorer for blødning.

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

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

Herpes zoster-virusreaktivering
Antiviral profylakse anbefales hos patienter, der bliver behandlet med bortezomib.
I fase III-studiet med hidtil ubehandlede myelomatosepatienter var den samlede forekomst af herpes zoster-reaktivering større hos patienter behandlet med bortezomib+melphalan+prednison sammenlignet med melphalan+prednison (henholdsvis 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, skal patienter, som har risiko for infektion med HBV, altid screenes for HBV, inden behandlingen startes. Bærere af hepatitis B og patienter med en anamnese med hepatitis B skal nøje monitoreres for kliniske og laboratoriemæssige tegn på aktiv HBV-infektion under og efter rituximab-kombinationsbehandling med bortezomib. Antiviral profylakse skal overvejes. Der findes yderligere information i produktresuméet for rituximab.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)
Der er rapporteret meget sjældne tilfælde af John Cunningham-virusinfektion (JC-virus), der førte til PML og død, hos patienter behandlet med bortezomib. 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 af bortezomib. Patienterne bør monitoreres 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 PML-specialist, og der bør indledes passende diagnostiske undersøgelser for PML. Hvis PML diagnosticeres, skal bortezomib seponeres.

Perifer neuropati
Behandling med bortezomib er meget ofte forbundet med perifer neuropati, som er overvejende sensorisk. Der er imidlertid også rapporteret alvorlige tilfælde af motorisk neuropati med eller uden sensorisk perifer neuropati. Forekomsten af perifer neuropati øges tidligt i behandlingen og når et højdepunkt i cyklus 5.
Det anbefales, at patienter monitoreres omhyggeligt for symptomer på neuropati, f.eks. brændende fornemmelse, hyperæstesi, hypoæstesi, paræstesi, ubehag, neuropatiske smerter eller svækkelse.

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

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

Ud over perifer neuropati kan der yderligere forekomme autonom neuropati ved nogle bivirkninger så som 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 med bortezomib (som intravenøs injektion) viste ikke tegn på ortostatisk hypotension før behandlingen med bortezomib. De fleste patienter havde brug for behandling mod ortostatisk hypotension. En lille gruppe patienter med ortostatisk hypotension oplevede synkopale hændelser. Ortostatisk/postural hypotension var ikke akut relateret til bolusinjektion af bortezomib. Mekanismen 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 dehydrerede pga. tilbagevendende diarré eller opkastning. Håndtering af ortostatisk/postural hypotension kan omfatte justeringer af antihypertensiva, rehydrering eller indgift af mineralkortikosteroider og/eller sympatomimetika. Patienterne skal instrueres i at søge læge, hvis de oplever symptomer som svimmelhed, uklarhed eller besvimelse.

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

Hjertesvigt
Der er rapporteret akut udvikling eller forværring af kongestiv hjertesvigt 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 hjertesvigt. 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.

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

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

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

frarådes det at anvende dette regime med samtidig administration af højdosis cytarabin (2 g/m^2 daglig) ved kontinuerlig infusion over en periode på 24 timer.

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

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

Leverreaktioner
Der er rapporteret sjældne tilfælde af leversvigt hos patienter, der er i samtidig behandling med bortezomib og andre lægemidler 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-typereaktioner, 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 inhibitor af CYP-isozymerne 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 potent CYP3A-inhibitor, på bortezomibs farmakokinetik (som intravenøs injektion) viste en gennemsnitlig stigning i AUC for bortezomib på 35 % ($CI_{90\%}$ [1,032 til 1,772]) baseret på data fra 12 patienter. Derfor skal patienterne monitoreres omhyggeligt, når der gives bortezomib sammen med kraftige CYP3A4-inhibitorer (f.eks. ketoconazol, ritonavir).

Et lægemiddelinteraktionsstudie til vurdering af effekten af omeprazol, en potent CYP2C19-inhibitor, 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 effekten af rifampicin, som er en potent CYP3A4-induktor, på bortezomibs farmakokinetik (som intravenøs injektion) sås en gennemsnitlig reduktion af AUC for bortezomib 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 effekten 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 AUC for bortezomib på 17 % baseret på data fra 21 patienter. Dette anses ikke for at være klinisk relevant.

Under kliniske studier er der rapporteret om hypoglykæmi og hyperglykæmi som henholdsvis 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
På grund af bortezomibs genotoksiske potentiale (se pkt. 5.3) skal kvinder i den fertile alder anvende sikker kontraception og undgå at blive gravide, mens de er i behandling med bortezomib og i 8 måneder efter endt behandling. Mandlige patienter skal anvende sikker kontraception og rådes til ikke at gøre en kvinde gravid, mens de er i behandling med bortezomib og i 5 måneder efter endt behandling (se pkt. 5.3).

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

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

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

Amning
Det er ukendt, hvorvidt 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). På grund af bortezomibs genotoksiske potentiale (se pkt. 5.3) bør mandlige patienter søge rådgivning om sæddeponering, og kvinder i den fertile alder bør søge rådgivning om kryopræservering af oocytter, før behandlingen påbegyndes.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oversigt over bivirkningsprofilen
Alvorlige "ikke almindelige" bivirkninger, der er indberettet under behandling med bortezomib, inkluderer 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, forstoppelse, opkastning, træthed, feber, 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 inkluderet i tabel 7. Samlet blev bortezomib givet til 3.974 patienter til behandling af myelomatose.

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

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

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

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
	Ikke almindelig	Pancytopeni*, febril neutropeni, koagulopati*, leukocytose*, lymfadenopati, hæmolytisk anæmi[#]
	Sjælden	Dissemineret intravaskulær koagulation, thrombocytose*, hyperviskositetssyndrom, uspecificeret påvirkning af thrombocytfunktionen, trombotisk mikroangiopati (herunder thrombocytopenisk purpura)[#], uspecificeret blodsygdom, hæmoragisk diatese, lymfocytinfiltration
Immunsystemet	Ikke almindelig	Angioødem[#], hypersensitivitet*
	Sjælden	Anafylaktisk chok, amyloidose, immunekompleks-medieret (type III) overfølsomhedsreaktion
Det endokrine system	Ikke almindelig	Cushing's syndrom*, hyperthyroidisme*, uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon
	Sjælden	Hypothyroidisme
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit
	Almindelig	Dehydrering, hypokalæmi*, hyponatræmi*, abnorm blodglucose*, hypocalcæmi*, enzymforstyrrelser *
	Ikke almindelig	Tumourlysesyndrom, manglende trivsel*, hypomagnesæmi*, hypofosfatæmi*, hyperkalæmi*, hypercalcæmi*, hypernatræmi*, abnorm urinsyre*, diabetes mellitus*, væskeretention
	Sjælden	Hypermagnesæmi*, acidose, forstyrrelser i elektrolytbalancen *, væskeophobning, hypochloræmi*, hypovolæmi, hyperchloræmi*, hyperfosfatæmi*, stofskiftesygdom, B-vitaminmangel, B12-vitaminmangel, gigt, øget appetit, alkoholintolerance
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Humørlidelser og humørforstyrrelser*, angsttilstande*, søvnlidelser og -forstyrrelser*
	Ikke almindelig	Sindslidelser*, hallucination*, psykose*, forvirring*, 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*, cerebral koordination og balanceforstyrrelser*, hukommelsestab (ekskl. demens)*, encefalopati*, posterior reversibelt encefalopati syndrom[#], neurotoksicitet, epileptiske anfald*, postherpetisk neuralgi, taleforstyrrelser*, restless legs syndrom, migræne, skiatika, opmærksomhedsforstyrrelser, abnorme reflekser*, parosmi
	Sjælden	Hjerneblødning*, interkraniel blødning (inkl. Subaraknoidal-blødning)*, hjerneødem, transtorisk 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-

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
		Barré syndrom[#], demyeliniserende polyneuropati.
Øjne	Almindelig	Hævede øjne*, abnormt syn*, konjunctivitis*
	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[#], varierende grader af synsnedsættelse (indtil blindhed)*
Øre og labyrint	Almindelig	Vertigo*
	Ikke almindelig	Dysakuse (inkl. tinnitus)*, nedsat hørelse (indtil og 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 chok), 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 chok), flebitis, rødmen*, hæmatom (inkl. perirenalt)*, perifere kredsløbsforstyrrelser*, vaskulitis, hyperæmi (inkl. okulær)*
	Sjælden	Perifer emboli, lymfødem, bleghed, erytromelalgi, vasodilatation, misfarvning af vener, veneinsufficiens
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø*, epistaxis, øvre/nedre luftvejsinfektion*, hoste*
	Ikke almindelig	Lungeemboli, pleural effusion, lungeødem (inkl. akut), pulmonal alveolær 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 alkalose, takypnø, lungefibrose, bronkiesygdom*, hypokapni*, interstitiel lungesygdom, lungeinfiltration, sammensnøring af halsen, tør i halsen, øget sekret i de øvre luftveje, halsirritation, øvre luftvej-hoste-syndrom
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme og opkasning symptomer*, Diarré*, forstoppelse
	Almindelig	Gastrointestinal blødning (inkl. fra slimhinden)*, dyspepsi, stomatitis*, abdominal distension, orofaryngeale smerter*, abdominalsmerter (inkl. smerter i mave-tarm-kanalen og milten)*, mundsygdom*, flatulens

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
	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, motilitetsforstyrrelser af mave-tarm-kanalens funktion*, sygdom i spytkirtlerne*
	Sjælden	Akut pankreatitis, peritonitis*, tungeødem*, ascites, øsofagitis, læbebetændelse, fækal inkontinens, analsfinkteratoni, fækalom*, gastrointestinal ulcus og perforation*, gingival hypertrofi, megacolon, rektalt udflåd, 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, muskler, led og bindevæv	Meget almindelig	Muskoskeletale 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	Sjælden	Aplasi, misdannelse i mave-tarm-kanalen, iktyose

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

* Indikerer termer, der omfatter mere end én MedDRA ”foretrukken term”
\# Indberetninger efter markedsføring, uanset indikation.

Mantlecellelymfom (MCL)
Bortezomibs sikkerhedsprofil vurderet hos 240 MCL-patienter behandlet med bortezomib i en dosis på 1,3 mg/m^2 i kombination med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (BR-CAP) versus 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. 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.
Bivirkninger, identificeret med en forekomst på ≥ 1 %, tilsvarende eller højere forekomst i BR-CAP-armen og med mindst en mulig eller sandsynlig årsagssammenhæng med komponenterne i BR-CAP-armen, er anført i tabel 8 nedenfor. Den inkluderer desuden bivirkninger, som blev identificeret i BR-

CAP-armen, og som af investigatorerne blev anset for at have mindst en mulig eller sandsynlig årsagssammenhæng med bortezomib, baseret på historiske data i myelomatose-studierne.

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

Tabel 8: Bivirkninger hos patienter med mantlecellelymfom, som blev behandlet med BR-CAP i et klinisk studie

Systemorganklasse	**Frekvens**	**Bivirkning**
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Pneumoni*
	Almindelig	Sepsis (inkl. septisk chok)*, herpes zoster (inkl. dissemineret & 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	Hypersensitivitet*
	Ikke almindelig	Anafylaktisk reaktion
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit
	Almindelig	Hypokalæmi*, abnormal blodglucose*, hyponatræmi*, diabetes mellitus*, væskeretention
	Ikke almindelig	Tumorlysesyndrom
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Søvnlidelser og 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 (indtil og inkl. døvhed)
Hjerte	Almindelig	Hjerteflimren (inkl. atrieflimren), arytmi*, hjertesvigt (inkl. venstre og højre ventrikel)*, myokardie-iskæmi, ventrikeldysfunktion*
	Ikke almindelig	Kardiovaskulær sygdom (inkl. kardiogent chok)
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension*, hypotension*, ortostatisk hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø*, hoste*, hikke
	Ikke almindelig	Akut *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.

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
		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	Feber*, 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-armen. 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.

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

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

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

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BDx (N=239)	TDx (N=126)	BTDx (N=130)
Forekomst af PN (%)				

Alle grader PN	3	15	12	45
≥ Grad 2 PN	1	10	2	31
≥ Grad 3 PN	<1	5	0	5
Seponering grundet 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.

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

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

	BR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Forekomst af PN (%)		
Alle grader PN	30	29
≥ Grad 2 PN	18	9
≥ Grad 3 PN	8	4
Seponering grundet 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.

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

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

4.9 Overdosering

Hos patienter er overdosering med mere end det dobbelte af den anbefalede dosis blevet forbundet med akut symptomatisk hypotension og trombocytopeni med dødelig udgang. For 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).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: LO1XG01.

Virkningsmekanisme>
Bortezomib er en proteasom-hæmmer. Den er specifikt designet til at hæmme chymotrypsin-lignende aktivitet ved 26S-proteasomet i pattedyrceller. 26S-proteasomet er et stort proteinkompleks, som nedbryder ubiquitinerede proteiner. Ubiquitin-proteasom-vejen spiller en vigtig rolle i reguleringen af omsætningen af specifikke proteiner, som derved opretholder homeostasen i cellerne. Hæmning af 26S-proteasom forhindrer denne målrettede proteolyse og påvirker adskillige signaleringskaskader i cellen, hvilket i sidste ende resulterer i cancercelledød.

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

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

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

Resultater fra *in vitro*, *ex-vivo* og dyremodeller med bortezomib tyder på, at bortezomib øger osteoblast-differentieringen og -aktiviteten og hæmmer osteoklastfunktionen. Disse effekter er blevet observeret hos patienter med myelomatose påvirket af en fremskreden osteolytisk sygdom, der har været behandlet med bortezomib.

Klinisk virkning hos tidligere ubehandlede myelomatose
Et prospektivt, internationalt, randomiseret (1:1), open-label klinisk fase III-studie (MMY-3002 VISTA) med 682 patienter blev gennemført for at bestemme, om bortezomib (1,3 mg/m^2 som intravenøs injektion) i kombination med melphalan (9 mg/m^2) og prednison (60 mg/m^2) medførte en forbedring i tid til progression (TTP) ved sammenligning med melphalan (9 mg/m^2) og prednison (60 mg/m^2) 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 kaukasiere og medianen for Karnofsky performance status for patienterne var en score på 80. Patienterne havde IgG/IgA/let kæde myelom i henholdsvis 63 %/25 %/8 % tilfælde, mediant hæmoglobin på 105 g/l og mediant trombocyttal på 221,5 x 10^9/l. Tilsvarende andele af patienterne havde kreatininclearance ≤ 30 ml/min (3 % i hver gruppe).
På tidspunktet for en præspecificeret interimanalyse var det primære effektmål, tid til progression, opnået, og patienterne i M+P-armen blev tilbudt B+M+P-behandling. Median opfølgning var 16,3 måneder. Den endelige opdatering af overlevelsesdata fandt sted med en median varighed af opfølgning på 60,1 måneder. Der blev observeret en statistisk signifikant forbedring af overlevelsen i B+M+P-behandlingsgruppen (HR=0,695; p=0,00043) til trods for efterfølgende behandlinger, inklusive regimer baseret på bortezomib. Den mediane overlevelse i B+M+P-behandlingsgruppen var 56,4 måneder sammenlignet med 43,1 i M+P-behandlingsgruppen. Effektresultaterne fremgår af tabel 11.

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

Effektmål	**B+M+P** **n=344**	**M+P** **n=338**
Tid til progression hændelser n (%)	101 (29)	152 (45)
Median[a] (95% CI)	20,7 mdr. (17,6-24,7)	15,0 mdr. (14,1-17,9)
Hazard ratio[b] (95% CI)	0,54 (0,42-0,70)	
p-værdi[c]	0,000002	
Progressionsfri overlevelse Hændelser n (%)	135 (39)	190 (56)
Median[a] (95% CI)	18,3 mdr. (16,6-21,7)	14,0 mdr. (11,1-15,0)
Hazard ratio[b] (95% CI)	0,61 (0,49-0,76)	
p-værdi[c]	0,00001	
Samlet overlevelse* Hændelser (dødsfald) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Median[a] (95% CI)	56,4 mdr. (52,8-60,9)	43,1 mdr. (35,3-48,3)
Hazard ratio[b] (95% CI)	0,695 (0,567-0,852)	
p-værdi[c]	0,00043	
Responserate Population[e] n=668	n=337	n=331
CR[f] n (%)	102 (30)	12 (4)
PR[f] n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR[f] n (%)	238 (71)	115 (35)
p-værdi[d]	< 10^{-10}	
Reduktion i serum M-protein Population[g] n=667	n=336	n=331
≥90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Tid til første respons i CR + PR		

Median	1,4 mdr.	4,2 mdr.
Median[a] responsvarighed		
CR[f]	24,0 mdr.	12,8 mdr.
CR+PR[f]	19,9 mdr.	13,1 mdr.
Tid til næste behandling Hændelser n (%)	 224 (65,1)	 260 (76,9)
Median[a] (95% CI)	27,0 mdr. (24,7-31,1)	19,2 mdr. (17,0-21,0)
Hazard ratio[b] (95% CI)	0,557 (0,462-0,671)	
p-værdi[c]	< 0,000001	

[a] Kaplan-Meier-estimat
[b] Estimatet af *Hazard* ratio er baseret på Cox' proportionelle risikomodel justeret for stratifikationsfaktorer: β2-mikroglobulin, albumin og region. En *Hazard ratio* på mindre end 1 indikerer en fordel for VMP
[c] Nominel p-værdi baseret på den stratificerede log-rank-test justeret for stratifikationsfaktorer: 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, MMY-3010), for at bestemme sikkerheden og effekten af bortezomib i dobbel- og tripel-kombination med andre kemoterapeutika som induktionsterapi forud for stamcelletransplantation hos patienter med tidligere ubehandlet myelomatose.

I studie 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 en enkelt transplantation. Patientdemografiske og baseline-sygdomsegenskaber var sammenlignelige mellem behandlingsgrupperne. Den mediane gennemsnitsalder af patienterne 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-gruppen. Begge grupper fik i gennemsnitlig 4 cyklusser. Studiets primære effektmål var post-induktions-responsrate (CR+nCR). Der blev observeret en statistisk signifikant forskel i CR+nCR til fordel for gruppen med bortezomib i kombination med dexamethason. Sekundære effektmål 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

Effektmål	**BDx**	**VDDx**	**OR; 95 % CI; P-værdi[a]**
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, dexamethason; VDDx = vincristin, doxorubicin, dexamethason; VGPR = virkeligt godt partielt respons; PR = partielt respons; OR = odds ratio;
* Primært effektmål
[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 [BTDx, n=130] sammenlignet med thalidomid-dexamethason [TDx, n=127]. Patienter i BTDx-gruppen fik seks 4-ugers cyklusser hver med bortezomib (1,3 mg/m^2 administreret to gange om ugen på dag 1, 4, 8 og 11 efterfulgt af en 17-dages pause fra dag 12 til dag 28), dexamethason (40 mg administreret oralt dag 1 til 4 og dag 8 til 11) og thalidomid (50 mg daglig administreret oralt dag 1-14, forhøjet til 100 mg dag 15-28 og derefter til 200 mg daglig).
105 (81 %) og 78 (61 %) patienter i henholdsvis BTDx og TDx-gruppen fik en enkelt autolog stamcelletransplantation. Patientdemografi og sygdomsegenskaber ved baseline var sammenlignelige mellem behandlingsgrupperne. Patienter i henholdsvis BTDx- 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 BTDx-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 effektmål for studiet var post-induktions- og post-transplantations-responsrater (CR+nCR). Der blev observeret en statistisk signifikant forskel i CR+nCR til fordel for gruppen, der fik bortezomib i kombination med dexamethason og thalidomid. Sekundære effektmål omfattede progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse. De væsentligste effektresultater er præsenteret i tabel 13.

Tabel 13: Effektresultater fra studie MMY-3010

Effektmål	**BTDx**	**TDx**	**OR; 95 % CI; P-værdi**[a]
MMY-3010	n=130 (ITT population)	n=127 (ITT population)	
**RR* (*Post-induktion*) *CR+nCR CR+nCR+PR % (95% CI)	49,2 (40,4-58,1) 84,6 (77,2-90,3)	17,3 (11,2-25,0) 61,4 (52,4-69,9)	4,63 (2,61-8,22); < 0,001[a] 3,46 (1,90-6,27); < 0,001[a]
**RR* (*Post-transplantation*)[b]	55,4 (46,4-64,1)	34,6 (26,4-43,6)	2,34 (1,42-3,87);

CR+nCR CR+nCR+PR % (95% CI)	77,7 (69,6-84,5)	56,7 (47,6-65,5)	0,001[a] 2,66 (1,55-4,57); < 0,001[a]

CI = konfidensinterval; CR = komplet respons; nCR = næsten komplet respons; ITT = intent to treat; RR = responsrate; B = bortezomib; BTDx = bortezomib, thalidomid, dexamethason; TDx = thalidomid, dexamethason; PR = partielt respons; OR = odds-ratio;
*Primært effektmål
[a] OR for responsrater baseret på Mantel-Haenszel estimat af den fælles odds-ratio for stratificerede tabeller; p-værdier efter Cochran Mantel-Haenszel test.
Bemærk: OR > 1 tyder på en fordel for bortzomib-indeholdende induktionsterapi

Klinisk virkning ved recidiverende eller refraktær myelomatose
Sikkerheden og effekten af bortezomib (som intravenøs injektion) blev vurderet i to studier med den anbefalede dosis på 1,3 mg/m^2: et randomiseret, komparativt fase III-studie (APEX) versus dexametason (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 på 202 patienter med recidiverende og 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 til progression, en signifikant længere overlevelse og en signifikant højere responsrate sammenlignet med behandling med dexametason (se tabel 14) hos alle patienter samt hos patienter, som tidligere havde fået én behandling. Som et resultat af den forud planlagte interimanalyse blev dexametason-armen standset på anbefaling fra datamonitoreringskomitéen og fik derefter tilbudt bortezomib uanset sygdommens status. På grund af det tidlige cross-over er den mediane varighed af opfølgningen for de overlevende patienter 8,3 måneder. Både hos de patienter, som var refraktære over for den seneste forudgående behandling, og de, der ikke var refraktære, var den samlede overlevelse signifikant længere, og responsraten var signifikant højere i bortezomib-armen.

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 forbedret i bortezomib-armen.

I den refraktære population i fase II-studiet blev responsen fastlagt af en uafhængig evalueringskomité, 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: Resumé af sygdomsresultater fra fase III- (APEX) og fase II-studier

	Fase III		**Fase III**		**Fase III**		**Fase II**
	Alle patienter		**1 tidligere behandling**		**> 1 tidligere behandling**		**≥ 2 tidligere behandlinger**
Tidsrelaterede hændelser	**B n=333[a]**	**Dex n=336[a]**	**B n=132[a]**	**Dex n=119[a]**	**B n=200[a]**	**Dex n=217[a]**	**B n=202[a]**
TTP, dage [95 % CI]	189[b] [148-	106[b] [86-	212[d] [188-	169[d] [105-	148[b] [129-	87[b] [84-107]	210 [154-

	211]	128]	267]	191]	192]		281]
1 års overlevelse, % [95 % CI]	80[d] [74-85]	66[d] [59-72]	89[d] [82-95]	72[d] [62-83]	73 [64-82]	62 [53-71]	60
Bedste respons (%)	**B n=315[c]**	**Dex n=312[c]**	**B n=128**	**Dex n=110**	**B n=187**	**Dex n=202**	**B n=193**
CR	20 (6)[b]	2 (< 1)[b]	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13)[b]	5 (2)[b]	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38)[b]	56 (18)[b]	57 (45)[d]	29 (26)[d]	64 (34)[b]	27 (13)[b]	(27)**
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Median varighed Dage (måneder)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Tid til 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 til behandlingen med bortezomib alene, få højdosis dexamethason sammen med bortezomib. Protokollen tillod, at patienterne fik dexametason, hvis de havde haft en mindre end optimal respons til bortezomib alene. I alt fik 74 vurderbare patienter administreret dexamethason sammen med bortezomib. 18 % af patienterne opnåede eller havde et forbedret respons [MR (11 %) eller PR (7 %)] ved kombinationsbehandling.

Bortezomib-kombinationsbehandling med pegyleret liposomal doxorubicin (studie DOXIL-MMY-3001)
Der blev udført et randomiseret, parallelgruppe, open-label, 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 effektmål var TTP, og det sekundære effektmål var OS og ORR (CR+PR), ved brug af kriterierne fra The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).
En protokoldefineret interimanalyse (baseret på 249 TTP-hændelser) affødte tidlig 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 af 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, til trods for at de ikke var endelige, den protokoldefinerede sidste analyse.
Den endelige analyse af OS foretaget efter en median follow-up på 8,6 år viste ingen signifikant forskel i OS mellem de to behandlingsarme. Den mediane OS var 30,8 mdr. (95 % CI; 25,2-36,5 mdr.) for patienter i bortezomib monoterapi og 33,0 mdr. (95% CI; 28,9-37,1 mdr.) for patienterne 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 matched-pair-analyse for at sammenligne resultaterne fra den ikke-randomiserede arm med bortezomib i kombination med dexamethason (open-label fase II-studie MMY-2045) med resultaterne fra bortezomib-monoterapiarmene fra forskellige randomiserede fase III-studier (M34101-039 [APEX] og DOXIL MMY-3001) med samme indikation.
Matched-pair-analysen er en statistisk metode, i hvilken patienter i behandlingsgruppen (f.eks. bortezomib i kombination med dexamethason) og patienter i sammenligningsgruppen (f.eks. bortezomib) gøres sammenlignelige med hensyn til *confounding* faktorer ved individuelt at sammensætte forsøgspersonerne i par. Dette minimerer effekten af observerede *confounders* ved estimering af behandlingseffekten ved brug af ikke-randomiserede data.
Der blev identificeret 127 matchede patientpar. Analysen påviste forbedret ORR (CR+PR) (odds-ratio 3,769; 95 % CI 2,045-6,947; p < 0,001), PFS (*hazard* ratio 0,511; 95 % CI 0,309-0,845; p=0,008), TTP (*hazard* ratio 0,385; 95 % CI 0,212-0,698; p = 0,001) for bortezomib sammen med dexamethason over bortezomib som monoterapi.

Der foreligger begrænsede oplysninger om bortezomib til behandling af recidiverende myelomatose. Fase II-studiet MMY-2036 (RETRIEVE), et ublindet studie med en enkelt arm, blev udført for at bestemme effekt og sikkerhed af genbehandling med bortezomib. 130 patienter (≥ 18 år) med myelomatose, som tidligere havde haft minimim partielt respons på et bortezomib-holdigt regime, blev genbehandling ved progression. Mindst 6 måneder efter den forudgående behandling initieredes bortezomib med den senest tålte dosis på 1,3 mg/m^2 (n=93) eller ≤ 1,0 mg/m^2 (n=37); bortezomib blev administreret på dag 1, 4, 8 og 11 hver 3. uge i maksimalt 8 cyklusser enten som monoterapi eller i kombination med dexamethason i henhold til gældende standardbehandling. Dexamethason blev administreret i kombination med bortezomib til 83 patienter i cyklus 1, mens yderligere 11 patienter fik dexamethason i løbet af efterfølgende bortezomib-behandlingscyklusser.
Det primære effektmål var bedste bekræftede respons på genbehandling vurderet ud fra EBMT-kriterierne. Den samlede bedste responsrate (CR + PR) ved genbehandling af 130 patienter var 38,5 % (95 % CI: 30,1-47,4).

<u>Klinisk virkning ved tidligere ubehandlet mantle-celle-lymfom (MCL)</u>
Studie LYM-3002 var et open-label, 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/m^2 på dag 1, 4, 8, 11, hvileperiode dag 12-21), rituximab 375 mg/m^2 i.v. på dag 1, cyclophosphamid 750 mg/m^2 i.v. på dag 1, doxorubicin 50 mg/m^2 i.v. på dag 1 og prednison 100 mg/m^2 oralt på dag 1 til og med dag 5 af bortezomib-behandlingscyklussens 21 dage. For patienter med et respons, som først blev dokumenteret ved cyklus 6, blev der givet to supplerende behandlingscyklusser.
Det primære effektmål var progressionsfri overlevelse baseret på en bedømmelse fra en uafhængig evalueringskomité (IRC). Sekundære effektmål 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 kaukasiere og 32 % asiatere, 69 % af patienterne havde et positivt knoglemarvsaspirat og/eller en positiv knoglemarvsbiopsi for MCL, 54 % af patienterne havde en IPI-score (*International Prognostic Index*)

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 yderligere 2 cyklusser. Størstedelen af patienterne i begge grupper fuldførte behandlingen, 80 % i BR-CAP-gruppen og 82 % i R-CHOP-gruppen. Effektresultaterne fremgår af tabel 15.

Tabel 15: Effektresultater fra studie LYM-3002

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

[a] Baseret på bedømmelse fra en uafhængig review-komité (IRC) (kun radiologiske data).
[b] *Hazard* ratio-estimat er baseret på en Cox-model stratificeret efter IPI-risiko og sygdomsstadie. En *hazard* ratio < 1 angiver en fordel for 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 chi-square -test, med IPI og sygdomsstadie som stratifikationsfaktorer.
[h] Inkluderer alle radiologiske CR+CRu+PR efter IRC uanset verificering ved knoglemarv og LDH.
CR=komplet respons; CRu=komplet respons ubekræftet; PR=partielt respons; CI=konfidensinterval, HR=*hazard*-ratio; OR=oddsratio; ITT= *Intent to Treat*

Median for investigatorbedømt PFS var 30,7 måneder i 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 VcR-CAP-gruppen sammenlignet med 55,7 måneder for R-CHOP-gruppen (HR = 0,66; p = 0,001). Den observerede endelige mediane forskel i OS mellem de to behandlingsgrupper var 35 måneder.

Patienter tidligere behandlet for let kæde (AL) amyloidose

Der blev udført et open-label, ikke-randomiseret fase I/II-studie for at bestemme bortezomibs sikkerhed og effekt 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 evaluérbare patienter, der fik de maksimale tilladte doser på 1,6 mg/m^2 en gang ugentlig og 1,3 mg/m^2 to gange ugentlig. 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 mantlecellelymfom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Et enarmet, fase II, aktivitets-, sikkerheds- og farmakokinetikstudie udført af *Children's Oncology Goup* evaluerede virkningen af at tilføje bortezomib til reinduktionskemoterapi med flere stoffer hos pædiatriske og unge voksne patienter med lymfoide maligne sygdomme (ALL), T-celle ALL og T-celle lymfoblastisk lymfom (LL)). Et effektivt re-induktion flerstofs-kemoterapi-regime blev administreret i 3 blokke. Bortezomib blev kun administreret i blok 1 og 2 for at undgå potentielle overlappende toksiciteter med co-administrerede lægemidler i blok 3.

Komplet respons (CR) blev evalueret ved slutningen af blok 1. Hos B-ALL patienter med tilbagefald indenfor 18 mdr. efter diagnosticering (n=27), var CR-raten 67 % (95 % CI: 46, 84); den 4-mdr. hændelsesfrie overlevelsesrate (event free survival rate) var 44 % (95 % CI: 26, 62). Hos alle B-ALL patienter som fik tilbagefald 18-36 mdr. fradiagnosticering (n=33) var CR-raten 79 % (95 % CI: 61, 91) og den 4-mdr. hændelsesfrie overlevelsesrate var 73 % (95 % CI: 54, 85). CR-raten hos første-tilbagefald, T-celle ALL patienter (n=22) var 68 % (95 % CI: 45, 86) og den 4-mdr. hændelsesfrie overlevelsesrate var 67 % (95 % CI: 42, 83). De rapporterede effektdata anses som værende ikke-entydig (se pkt. 4.2).

140 patienter med ALL eller LL blev inkluderet for at evaluere sikkerhed; den mediane alder var 10 år (rangerende fra 1 til 26). Der blev ikke observeret nogen nye sikkerhedsproblemer, når bortezomib blev adderet til den standard pædiatriske B-celle ALL kemoterapi grundbehandling. Følgende bivirkninger (grad ≥ 3) blev observeret i højere grad i behandlingsregimet med bortezomib sammenlignet med et historisk kontrolstudie, hvor grundbehandlingen blev givet alene: i blok 1 perifer sensorisk neuropati (3 % versus 0 %); ileus (2,1 % versus 0 %), hypoxi (8 % versus 2 %). Der var ingen information vedrørende mulige sequelae eller hyppighed af resolution af perifer neuropati tilgængeligt i dette studie. Der blev også noteret en højere incidens af infektioner med grad ≥ 3 neutropeni (24 % versus 19 % i blok 1 og 22 % versus 11 % i blok 2), øget ALAT (17 % versus 8 % i blok 2), hypokalcæmi (18 % versus 6 % i blok 1 og 21 % versus 12 % i blok 2) og hyponatræmi (12 % versus 5 % i blok 1 og 4 % versus 0 i blok 2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption
Efter intravenøs bolusadministration af en dosis på 1,0 mg/m^2 og 1,3 mg/m^2 til 11 patienter med myelomatose og kreatininclearance-værdier på mere end 50 ml/min., var de gennemsnitlige maksimale plasmakoncentrationer efter første dosis af bortezomib henholdsvis 57 og 112 mg/ml. Ved efterfølgende doser lå de gennemsnitlige maksimale observerede plasmakoncentrationer på 67-106 ng/ml for en dosis på 1,0 mg/m^2 og på 89-120 ng/ml for en dosis på 1,3 mg/m^2.

Fordeling
Det gennemsnitlige distributionsvolumen (Vd) for bortezomib var 1.659-3.294 l efter indgift af enkeltdoser eller gentagne intravenøse doser på 1,0 mg/m^2 eller 1,3 mg/m^2 til patienter med myelomatose. Dette tyder på, at bortezomib i stor udstrækning distribueres til perifert væv. I koncentrationsinterval for bortezomib 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 ($t_{½}$) for bortezomib efter gentagne doser var mellem 40-193 timer. Bortezomib elimineres hurtigere efter første dosis sammenlignet med efterfølgende doser. Den gennemsnitlige totale clearance var 102 og 112 l/t efter første dosis på henholdsvis 1,0 mg/m^2 og 1,3 mg/m^2. 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/m^2 og 1,3 mg/m^2.

Særlige populationer
Nedsat leverfunktion
Effekten af nedsat leverfunktion på bortezomibs farmakokinetik i doseringsintervallet 0,5-1,3 mg/m^2 blev 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 normaliseret i forhold til standarddosis. De gennemsnitlige AUC-værdier justeret i forhold til standarddosis forøgedes derimod 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 pkt. 4.2, tabel 6).

Nedsat nyrefunktion
Der blev foretaget et farmakokinetisk studie hos patienter med varierende grad af nedsat nyrefunktion, som blev klassificeret i følgende grupper i henhold til deres kreatininclearance (CrCl):
Normal (CrCl ≥ 60 ml/min/1,73 m^2, n=12), Mild (CrCl=40-59 ml/min/1,73 m^2, n=10), Moderat (CrCl=20-39 ml/min/1,73 m^2, n=9) og Alvorlig (CrCl < 20 ml/min/1,73 m^2, n=3). En gruppe dialysepatienter, som fik bortezomib efter dialyse, blev også inkluderet i studiet (n=8). Patienterne fik administreret intravenøse doser bortezomib på 0,7 til 1,3 mg/m^2 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/m^2-doser to gange ugentlig til 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 legemsoverfladeareal (BSA). Geometrisk gennemsnit (% CV) for clearance var 7,79 (25 %) l/t/m^2, fordelingsvolumen ved steady state var 834 (39 %) l/m^2 og eliminationshalveringstiden var 100 (44 %) timer. Efter korrektion for BSA-effekten havde andre demografiske data, som f.eks. alder, legemsvægt og køn, ikke klinisk signifikant effekt på bortezomibclearance. BSA-normaliseret clearance af bortezomib hos pædiatriske patienter var den samme som den, der observeres hos voksne.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

Studier af udviklingstoksicitet på rotter og kaniner har vist embryo/fosterdødelighed ved doser som var toksiske for moderdyret, men ingen direkte embryo/fostertoksicitet ved doser som ikke var

toksiske for moderdyret. Der er ikke gennemført fertilitetsstudier, men vurdering af reproduktivt væv har fundet sted i generelle toksicitetsstudier. I 6-måneders studiet med rotter, observeredes degenerativ effekt i både testikler og ovarier. Det er derfor sandsynligt, at bortezomib kan have en potentiel effekt på enten mandlig eller kvindelig fertilitet. Peri- og postnatale udviklingsstudier er ikke gennemført.

I generelle toksicitetsstudier med flere cyklusser med rotter og aber omfattede de vigtigste målorganer mave-tarm-kanalen, hvilket resulterede i opkastning og/eller diarré; hæmatopoietisk og lymfatisk væv, hvilket resulterede i perifere blodcytopenier; lymfoidt vævsatrofi og hæmatopoietisk hypocellularitet i knoglemarven; 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 dyreforsøg synes bortezomibs penetration af blod/hjerne-barrieren at være begrænset, om overhovedet nogen. 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/m^2-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 blev der observeret en lille stigning i det korrigerede QT-interval i hundeforsøg.

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

Uåbnet hætteglas
2 år

Rekonstitueret opløsning
Kemisk og fysisk brugsstabilitet af den rekonstituerede opløsning er påvist i koncentrationer på 1 mg/ml i 96 timer ved 25 °C og 8 dage ved 2-8°C, når opbevaret i det originale hætteglas og/eller sprøjte.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning straks anvendes efter tilberedning. Hvis den rekonstituerede opløsning ikke anvendes straks, er opbevaringstider og –betingelser før anvendelse brugerens ansvar. Den samlede opbevaringstid for det rekonstituerede lægemiddel må ikke overstige 96 timer (hvis opbevaret ved 25°C) og 8 dage (hvis opbevaret ved 2-8°C) inden administration.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.
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

5 ml klart type I-hætteglas med grå chlorbutyl gummiprop og grøn aluminiumshætte med flip-off indeholdende 1 mg bortezomib.

Hætteglasset er krympepakket (uden bakke) eller placeret på en bakke med et låg. Hver pakning indeholder et hætteglas til engangsbrug.

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.

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 Fresenius Kabi 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning er kun til intravenøs anvendelse, imens Bortezomib Frsenius Kabi 2,5 mg og 3,5 mg er til intravenøs eller subkutan anvendelse. Bortezomib må ikke administreres intratekalt.

Instruktioner for rekonstitution
Bortezomib skal rekonstitueres af en en sundhedsperson.

Hvert 5 ml hætteglas Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning skal forsigtigt rekonstitueres med 1 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) til injektionsvæske, opløsning ved hjælp af en sprøjte af passende størrelse og uden at fjerne proppen fra hætteglasset.
Opløsning af det frysetørrede pulver sker på mindre end 2 minutter.

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1397/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. september 2019.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bortezomib Fresenius Kabi

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas indeholder 2,5 mg bortezomib (som mannitolborsyreester)

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

Efter rekonstituering indeholder 1 ml opløsning til subkutan injektion 2,5 mg bortezomib.
Efter rekonstituering indeholder 1 ml opløsning til intravenøs injektion 1 mg bortezomib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektionsvæske, opløsning.

Hvid til offwhite frysetørret pulver eller masse.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Bortezomib 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 en behandling, og som allerede har gennemgået eller er uegnede til hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

Bortezomib 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 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 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 skal påbegyndes under tilsyn af en kvalificeret læge med erfaring inden for behandling af cancerpatienter. Bortezomib kan dog også administreres af sundhedspersonale, der har erfaring med anvendelse af kemoterapi. 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 Fresenius Kabi 2,5 mg og 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres via intravenøs- eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m^2 legemsoverfladeareal to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 21-dages behandlingscyklus. Denne 3-ugers periode betragtes som en behandlingscyklus. Det anbefales, at patienterne får to cyklusser med bortezomib efter bekræftelse af komplet respons. Det anbefales ligeledes, at responderende patienter, som ikke opnår fuldstændig remission, gennemgår i alt 8 behandlingscyklusser med bortezomib. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 fortløbende doser af bortezomib.

Dosisjusteringer i behandlingsforløbet og ved genoptagelse af behandling ved monoterapi

Bortezomib skal seponeres ved forekomst af enhver ikke-hæmatologisk grad 3-toksicitet eller enhver hæmatologisk grad 4-toksicitet med undtagelse af neuropati som beskrevet nedenfor (se pkt. 4.4). Når toksicitetssymptomerne er forsvundet, kan behandlingen med bortezomib genoptages med en dosis, der er reduceret med 25 % (1,3 mg/m^2 reduceret til 1,0 mg/m^2; 1,0 mg/m^2 reduceret til 0,7 mg/m^2). Hvis toksiciteten ikke forsvinder, eller hvis den forekommer igen ved den laveste dosis, skal seponering af bortezomib overvejes, medmindre fordelene ved behandlingen tydeligt opvejer risici.

Neuropatiske smerter og/eller perifer neuropati

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

Tabel 1: Anbefalede dosisjusteringer for bortezomibrelateret neuropati*

Sværhedsgrad af neuropati	**Dosisjusteringer**
Grad 1 (asymptomatisk; tab af dybe senereflekser eller paræstesi) uden smerter eller funktionstab	Ingen.
Grad 1 med smerter eller Grad 2 (moderate symptomer; begrænser daglige gøremål, der kræver hjælpemidler; instrumentel ADL**)	Reducér bortezomib til 1,0 mg/m^2 eller skift behandlingsplanen for bortezomib til 1,3 mg/m^2 én gang om ugen.
Grad 2 med smerter eller Grad 3 (svære symptomer; begrænset personlige pleje; personlig ADL***)	Seponér behandling med bortezomib, indtil symptomer på toksicitet er forsvundet. Når symptomerne er forsvundet, genstartes behandling med bortezomib og reducér dosis til 0,7 mg/m^2 én 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-myelomatosestudier og erfaring efter markedsføring. Graden er bestemt i henhold til det amerikanske National Cancer Institute's *Common Toxicity Criteria* (CTCAE) version 4.0.

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

*** *Personlig ADL:* Refererer til bad, på-/afklædning, spisning, toiletbesøg, tage medicin og oppegående

Kombinationsbehandling med pegyleret liposomal doxorubicin

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg og 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres via intravenøs injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m^2 legemsoverfladeareal to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 21-dages behandlingscyklus. Denne 3-ugers periode kaldes en behandlingscyklus. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser af bortezomib. Pegyleret liposomal doxorubicin administreres i en dosis på 30 mg/m² på dag 4 af Bortezomib Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 2,5 mg og 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres via intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m^2 legemsoverfladeareal to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 21-dages behandlingscyklus. Denne 3-ugers periode kaldes en behandlingscyklus. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 fortløbende doser af 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, som opnår respons eller stabiliseret sygdom efter 4 cyklusser med denne kombinationsbehandling, kan fortsætte med den samme kombination i højst 4 yderligere cyklusser.
Se det relevante produktresumé for yderligere oplysninger om dexamethason.

Dosisjustering af kombinationsbehandling for patienter med progressiv myelomatose
Dosisjustering for bortezomib ved kombinationsbehandling skal følge retningslinjerne, der er beskrevet under monoterapi ovenfor.

<u>Dosering til patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, som ikke er egnede til hæmatopoietisk stamcelletransplantation.</u>
Kombinationsbehandling med melphalan og prednison
Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg og 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 bortezomib en gang om ugen på dag 1, 8, 22 og 29. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 fortløbende doser af 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 af denne kombinationsbehandling.

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

To gange om ugen bortezomib (cyklus 1-4)												
Uge	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
B (1,3 mg/m$^{2)}$	Dag 1	--	--	Dag 4	Dag 8	Dag 11	Pause	Dag 22	Dag 25	Dag 29	Dag 32	Pause
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m$^{2)}$	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	--	--	Pause	--	--	--	--	Pause
En gang om ugen bortezomib (cyklus 5-9)												
Uge	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
B (1,3 mg/m$^{2)}$	Dag 1	--	--	--	Dag 8		Pause	Dag 22		Dag 29		Pause
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m$^{2)}$	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	--		Pause	--				Pause

B=bortezomib; M=melphalan, P=prednison

Dosisjusteringer under behandling og efter re-initiering af kombinationsbehandling med melphalan og prednison
Før påbegyndelse af en ny behandlingscyklus:

- Trombocyttal skal være ≥ 70 x 10^9/l, og absolut neutrofiltal skal være ≥ 1,0 x 10^9/l
- Ikke-hæmatologiske, toksiske hændelser skal være bedret til grad 1 eller baseline

Tabel 3: Dosisjusteringer under efterfølgende behandlingscyklusser med bortezomib i kombination med melphalan og prednison

Toksicitet	**Dosisjustering eller udsættelse**
Hæmatologisk toksicitet under en cyklus • Hvis der observeres langvarig grad 4 neutropeni eller trombocytopeni eller trombocytopeni med blødning i den forgående cyklus	Overvej en 25 % reduktion af melphalandosis i den næste cyklus
• Hvis trombocyttallet er ≤ 30 x 10^9/l eller ANC-værdien ≤ 0,75 x 10^9/l på en bortezomib doseringsdag (bortset fra dag 1)	Behandling med bortezomib skal indstilles.
• Hvis flere doser bortezomib i en cyklus bliver seponeret (≥ 3 doser under to gange ugentlig administration eller ≥ 2 doser under ugentlig administration)	Dosis af bortezomib skal reduceres med 1 dosisniveau (fra 1,3 mg/m^2 til 1 mg/m^2, eller fra 1 mg/m^2 til 0,7 mg/m^2)
Grad ≥ 3 ikke-hæmatologiske toksiciteter	Bortezomib-behandlingen skal indstilles, indtil symptomerne på toksiciteten er vurderet til grad 1 eller baseline. Bortezomib kan så genoptages med et reduceret dosisniveau (fra 1,3 mg/m^2 til 1 mg/m^2 eller fra 1 mg/m^2 til 0,7 mg/m^2). I tilfælde af bortezomib-relateret neuropatisk smerte og/eller perifer neuropati indstilles og/eller modificeres bortezomib-behandlingen som beskrevet i tabel 1.

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

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

Kombinationsbehandling med dexamethason

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg og 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres som intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m^2 legemsoverfladeareal to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 21-dages behandlingscyklus. Denne 3-ugers periode kaldes en behandlingscyklus. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 fortløbende doser bortezomib.
Dexamethason administreres oralt i en dosis på 40 mg på dag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 og 11 i bortezomib behandlingscyklussen.
Der administreres fire behandlingscyklusser af denne kombinationsbehandling.

Kombinationsbehandling med dexamethason og thalidomid

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg og 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres som intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m^2 legemsoverfladeareal 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 fortløbende doser bortezomib.
Dexamethason administreres oralt i en dosis på 40 mg på dag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 og 11 i bortezomib behandlingscyklussen.
Thalidomid administreres oralt i en dosis på 50 mg daglig på dag 1-14, og hvis det tåles, øges dosis til 100 mg daglig på dag 15-28, hvorefter dosis yderligere kan øges til 200 mg daglig fra cyklus 2 (se tabel 4).
Der administreres fire behandlingscyklusser af denne kombination. Det anbefales, at patienter, der som minimum udviser partielt respons, modtager 2 yderligere cyklusser.

Tabel 4: Dosering for bortezomib kombinationsbehandling til patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, som er egnet til hæmatopoietisk stamcelletransplantation

B+Dx	**Cyklus 1 til 4**			
	Uge	**1**	**2**	**3**
	B (1,3 mg/m^2)	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Pause
	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-

B+Dx+T	**Cyklus 1**				
	Uge	**1**	**2**	**3**	**4**
	B (1,3 mg/m^2)	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Pause	Pause
	T 50 mg	Daglig	Daglig	-	-
	T 100 mg[a]	-	-	Daglig	Daglig
	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	-
	Cyklus 2 til 4[b]				
	B (1,3 mg/m^2)	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Pause	Pause
	T 200 mg[a]	Daglig	Daglig	Daglig	Daglig
	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 som minimum udviser partielt respons efter 4 cyklusser

Dosisjusteringer til transplantationsegnede patienter
Dosisjustering for bortezomib skal følge retningslinjerne, der er beskrevet for monoterapi.
Når bortezomib gives i kombination med andre cytostatika, skal passende dosisreduktion af disse præparater overvejes i tilfælde af toksicitet. Se anbefalingerne i de respektive produktresuméer.

Dosering til patienter med tidligere ubehandlet mantlecellelymfom (MCL)
Kombinationsbehandling med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (BR-CAP)
Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg og 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres via intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m^2 legemsoverfladeareal to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11, efterfulgt af en 10-dages pause på dag 12-21. Denne 3-ugers periode kaldes en behandlingscyklus. Der anbefales seks bortezomib-cyklusser, 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 fortløbende doser Bortezomib.

Følgende lægemidler administreres som intravenøs infusion på dag 1 i hver 3-ugers behandlingscyklus med bortezomib: rituximab 375 mg/m^2, cyclophosphamid 750 mg/m^2 og doxorubicin 50 mg/m^2. Prednison administreres oralt i en dosis på 100 mg/m^2 på dag 1, 2, 3, 4 og 5 i hver bortezomib-behandlingscyklus.

Dosisjustering under behandlingen af patienter med tidligere ubehandlet mantlecellelymfom
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 i milten.
- Hæmoglobin ≥ 8 g/dl.
- Ikke-hæmatologisk toksicitet skal være bedret til grad 1 eller baseline-niveau.

Behandling med bortezomib skal seponeres ved forekomst af enhver ≥ 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: Dosisjustering under behandlingen af patienter med tidligere ubehandlet mantlecellelymfom

Toksicitet	Dosisjustering eller udsættelse
Hæmatologisk toksicitet	
– ≥ Grad 3 neutropeni med feber, grad 4 neutropeni, som varer længere end 7 dage, trombocyttal < 10.000 celler/µl	Behandling med bortezomib skal indstilles i op til 2 uger, indtil patienten har en ANC ≥ 750 celler/µl og et trombocyttal på ≥ 25.000 celler/µl. – Hvis toksiciteten ikke bedres, som beskrevet ovenfor efter bortezomib har været tilbageholdt, skal bortezomib seponeres. – Hvis toksiciteten forsvinder dvs. patienten har en ANC ≥ 750 celler/µl og et trombocyttal ≥ 25.000 celler/µl, kan bortezomib re-initieres ved en dosis, som er reduceret 1 dosisniveau (fra 1,3 mg/m^2 til 1 mg/m^2, eller fra 1 mg/m^2 til 0,7 mg/m^2).
– Hvis trombocyttallet < 25.0000 celler/µl eller ANC < 750 celler/µl på en bortezomib doseringsdag (bortset fra dag 1 i hver cyklus)	Behandling med bortezomib skal indstilles.
Grad ≥ 3 ikke-hæmatologisk toksicitet, som anses for at være relateret til bortezomib	Behandling med bortezomib skal indstilles indtil symptomerne på toksiciteten er bedret til Grad 2 eller bedre. Efterfølgende kan bortezomib re-initieres ved en dosis, som er reduceret 1 dosisniveau (fra 1,3 mg/m^2 til 1 mg/m^2, eller fra 1 mg/m^2 til 0,7 mg/m^2). For bortezomib-relateret neuropatisk smerte og/eller perifer neuropati, tilbageholdes og/eller modificeres bortezomib som beskrevet i tabel 1.

Når bortezomib gives i kombination med andre cytostatika, skal passende dosisreduktion af disse præparater overvejes i tilfælde af toksicitet. Se anbefalingerne i de respektive produktresuméer.

Særlige populationer

Ældre patienter
Der er ikke data, der tyder på, at det er nødvendigt at justere dosis hos patienter med myelomatose eller med mantlecellelymfom, som 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 mantlecellelymfom var henholdsvis 42,9 % og 10,4 % af de patienter, der fik bortezomib, i alderen 65-74 år og ≥ 75 år. Patienter ≥ 75 år tålte begge regimer, både BR-CAP og R-CHOP, dårligere (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 svært nedsat leverfunktion skal starte med en reduceret dosis af bortezomib på 0,7 mg/m^2 pr. injektion i den første behandlingscyklus;

efterfølgende dosisøgning til 1,0 mg/m^2 eller yderligere dosisreduktion til 0,5 mg/m^2 kan overvejes, afhængig af patientens tolerabilitet (se tabel 6 samt pkt. 4.4 og 5.2).

Tabel 6: Anbefalede initiale dosisjusteringer for bortezomib til patienter med nedsat leverfunktion.

Grad af nedsat leverfunktion*	**Bilirubin niveau**	**(SGOT) ASAT-niveau**	**Initial dosisjustering**
Mild	≤ 1,0 x ULN	> ULN	Ingen
	> 1,0 x-1,5 x ULN	Alle	Ingen
Moderat	> 1,5 x - 3 x ULN	Alle	Reducér bortezomib til 0,7 mg/m^2 i den første behandlingscyklus. Overvej dosisøgning til 1,0 mg/m^2 eller yderligere dosisreduktion til 0,5 mg/m^2 i efterfølgende cyklusser baseret på patientens tolerabilitet.
Svær	> 3 x ULN	Alle	

Forkortelser: SGOT = serum-glutamin-oxalsyre-transaminase, 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 m^2). Dosisjustering er derfor ikke nødvendig hos disse patienter. Det er uvist, om bortezomibs farmakokinetik bliver påvirket hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCl < 20 ml/min/1,73 m^2), som ikke er i dialyse. Da dialyse kan reducere koncentrationen af bortezomib, bør bortezomib gives efter dialyseproceduren (se pkt. 5.2).

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

Administration
Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning er tilgængelig kun til intravenøs administration.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning er tilgængelig til intravenøs eller subkutan administration.

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

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

Intravenøs injektion
Bortezomib 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, opløsning. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 fortløbende doser af bortezomib.

Subkutan injektion
Bortezomib 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 mellem på hinanden følgende injektioner.

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

Når bortezomib gives i kombination med andre lægemidler, henvises der til produktresuméerne for disse lægemidler vedrørende anvisninger for 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 gives i kombination med andre lægemidler, bør produktresuméerne for disse lægemidler konsulteres før initiering af behandling med bortezomib. Ved anvendelse af thalidomid er det nødvendigt at være særligt opmærksom på behovet for graviditetstests og prævention (se pkt. 4.6).

Intratekal administration
Der er forekommet fatale tilfælde af utilsigtet intratekal administration af bortezomib. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning er kun til intravenøs anvendelse, imens Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg og 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning er til intravenøs eller subkutan anvendelse. Bortezomib må ikke administreres intratekalt.

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

Hæmatologisk toksicitet
Behandlingen med bortezomib forbindes meget ofte med hæmatologisk toksicitet (trombocytopeni, neutropeni og anæmi). I studier med patienter med recidiverende myelomatose, som blev behandlet med bortezomib, og med patienter med tidligere ubehandlet MCL, som blev behandlet med bortezomib i kombination med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (BR-CAP), var en af de hyppigste hæmatologiske bivirkninger forbigående trombocytopeni. Trombocyttallet var lavest på dag 11 i hver cyklus af bortezomib-behandlingen og var typisk vendt tilbage til baseline-niveau ved den næste cyklus. Der var ingen tegn på kumulativ trombocytopeni. Nadir for det gennemsnitlige trombocyttal var ca. 40 % af værdien ved baseline i myelomatose-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-behandlingsgruppen (BR-CAP) sammenlignet med non-bortezomib-behandlingsgruppen (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 %]). I BR-CAP-gruppen fik 22,5 % af patienterne trombocyttransfusioner sammenlignet med 2,9 % af patienterne i R-CHOP-gruppen.

Gastrointestinal og intracerebral blødning er blevet rapporteret i forbindelse med bortezomib-behandling. Trombocyttallet skal derfor monitoreres før hver bortezomib-dosis. Behandlingen med bortezomib skal indstilles, når trombocyttallet er < 25.000/µl eller, ved kombinationsbehandling med melphalan og prednison, når trombocyttallet er ≤ 30.000/µl (se pkt. 4.2). De mulige fordele ved behandlingen skal nøje afvejes i forhold til risikoen, især ved moderat til svær trombocytopeni og risikofaktorer for blødning.

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

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

Herpes zoster-virusreaktivering
Antiviral profylakse anbefales hos patienter, der bliver behandlet med bortezomib.
I fase III-studiet med hidtil ubehandlede myelomatosepatienter var den samlede forekomst af herpes zoster-reaktivering større hos patienter behandlet med bortezomib+melphalan+prednison sammenlignet med melphalan+prednison (henholdsvis 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, skal patienter, som har risiko for infektion med HBV, altid screenes for HBV, inden behandlingen startes. Bærere af hepatitis B og patienter med en anamnese med hepatitis B skal nøje monitoreres for kliniske og laboratoriemæssige tegn på aktiv HBV-infektion under og efter rituximab-kombinationsbehandling med bortezomib. Antiviral profylakse skal overvejes. Der findes yderligere information i produktresuméet for rituximab.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)
Der er rapporteret meget sjældne tilfælde af John Cunningham-virusinfektion (JC-virus), der førte til PML og død, hos patienter behandlet med bortezomib. 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 af bortezomib. Patienterne bør monitoreres 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 PML-specialist, og der bør indledes passende diagnostiske undersøgelser for PML. Hvis PML diagnosticeres, skal bortezomib seponeres.

Perifer neuropati
Behandling med bortezomib er meget ofte forbundet med perifer neuropati, som er overvejende sensorisk. Der er imidlertid også rapporteret alvorlige tilfælde af motorisk neuropati med eller uden sensorisk perifer neuropati. Forekomsten af perifer neuropati øges tidligt i behandlingen og når et højdepunkt i cyklus 5.
Det anbefales, at patienter monitoreres omhyggeligt for symptomer på neuropati, f.eks. brændende fornemmelse, hyperæstesi, hypoæstesi, paræstesi, ubehag, neuropatiske smerter eller svækkelse.

I fase III-studiet, hvor bortezomib administreret intravenøst versus subkutant blev sammenlignet, 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 i kombination med lægemidler, der vides at være forbundet med neuropati (f.eks. thalidomid), og passende dosisreduktion eller seponering af behandling skal overvejes.

Ud over perifer neuropati kan der yderligere forekomme autonom neuropati ved nogle bivirkninger så som 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 med bortezomib (som intravenøs injektion) viste ikke tegn på ortostatisk hypotension før behandlingen med bortezomib. De fleste patienter havde brug for behandling mod ortostatisk hypotension. En lille gruppe patienter med ortostatisk hypotension oplevede synkopale hændelser. Ortostatisk/postural hypotension var ikke akut relateret til bolusinjektion af bortezomib. Mekanismen 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 dehydrerede pga. tilbagevendende diarré eller opkastning. Håndtering af ortostatisk/postural hypotension kan omfatte justeringer af antihypertensiva, rehydrering eller indgift af mineralkortikosteroider og/eller sympatomimetika. Patienterne skal instrueres i at søge læge, hvis de oplever symptomer som svimmelhed, uklarhed eller besvimelse.

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

Hjertesvigt
Der er rapporteret akut udvikling eller forværring af kongestiv hjertesvigt 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 hjertesvigt. 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.

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

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

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

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

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

Leverreaktioner
Der er rapporteret sjældne tilfælde af leversvigt hos patienter, der er i samtidig behandling med bortezomib og andre lægemidler 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-typereaktioner, 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 inhibitor af CYP-isozymerne 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 potent CYP3A-inhibitor, på bortezomibs farmakokinetik (som intravenøs injektion) viste en gennemsnitlig stigning i AUC for bortezomib på 35 % (CI_{90} % [1,032 til 1,772]) baseret på data fra 12 patienter. Derfor skal patienterne monitoreres omhyggeligt, når der gives bortezomib sammen med kraftige CYP3A4-inhibitorer (f.eks. ketoconazol, ritonavir).

Et lægemiddelinteraktionsstudie til vurdering af effekten af omeprazol, en potent CYP2C19-inhibitor, 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 effekten af rifampicin, som er en potent CYP3A4-induktor, på bortezomibs farmakokinetik (som intravenøs injektion) sås en gennemsnitlig reduktion af AUC for bortezomib 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 effekten 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 AUC for bortezomib på 17 % baseret på data fra 21 patienter. Dette anses ikke for at være klinisk relevant.

Under kliniske studier er der rapporteret om hypoglykæmi og hyperglykæmi som henholdsvis 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
På grund af bortezomibs genotoksiske potentiale (se pkt. 5.3) skal kvinder i den fertile alder anvende sikker kontraception og undgå at blive gravide, mens de er i behandling med bortezomib og i 8 måneder efter endt behandling. Mandlige patienter skal anvende sikker kontraception og rådes til ikke at gøre en kvinde gravid, mens de er i behandling med bortezomib og i 5 måneder efter endt behandling (se pkt. 5.3).

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

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

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

Amning
Det er ukendt, hvorvidt 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). På grund af bortezomibs genotoksiske potentiale (se pkt. 5.3) bør mandlige patienter søge rådgivning om sæddeponering, og kvinder i den fertile alder bør søge rådgivning om kryopræservering af oocytter, før behandlingen påbegyndes.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oversigt over bivirkningsprofilen
Alvorlige "ikke almindelige" bivirkninger, der er indberettet under behandling med bortezomib, inkluderer 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, forstoppelse, opkastning, træthed, feber, 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 inkluderet i tabel 7. Samlet blev bortezomib givet til 3.974 patienter til behandling af myelomatose.

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

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

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Herpes zoster (inkl. dissemineret & oftalmisk), pneumoni*, herpes simplex*, svampeinfektion*
	Ikke almindelig	Infektion*, bakterieinfektion*, virusinfektion*, sepsis (inkl. septisk chok)*, bronkopneumoni, herpes virusinfektion*, herpetisk meningoencefalitis[#], bakteriæmi (inkl. stafylokok), hordeolum, influenza, cellulitis, udstyrsrelateret infektion, hudinfektion*, øreinfektion*, stafylokokinfektion, tandinfektion*

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
	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	Thrombocytopeni*, neutropeni*, anæmi*
	Almindelig	Leukopeni*, lymfopeni*
	Ikke almindelig	Pancytopeni*, febril neutropeni, koagulopati*, leukocytose*, lymfadenopati, hæmolytisk anæmi[#]
	Sjælden	Dissemineret intravaskulær koagulation, thrombocytose*, hyperviskositetssyndrom, uspecificeret påvirkning af thrombocytfunktionen, trombotisk mikroangiopati (herunder thrombocytopenisk purpura)[#], uspecificeret blodsygdom, hæmoragisk diatese, lymfocytinfiltration
Immunsystemet	Ikke almindelig	Angioødem[#], hypersensitivitet*
	Sjælden	Anafylaktisk chok, amyloidose, immunekompleks-medieret (type III) overfølsomhedsreaktion
Det endokrine system	Ikke almindelig	Cushing's syndrom*, hyperthyroidisme*, uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon
	Sjælden	Hypothyroidisme
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit
	Almindelig	Dehydrering, hypokalæmi*, hyponatræmi*, abnorm blodglucose*, hypocalcæmi*, enzymforstyrrelser *
	Ikke almindelig	Tumourlysesyndrom, manglende trivsel*, hypomagnesæmi*, hypofosfatæmi*, hyperkalæmi*, hypercalcæmi*, hypernatræmi*, abnorm urinsyre*, diabetes mellitus*, væskeretention
	Sjælden	Hypermagnesæmi*, acidose, forstyrrelser i elektrolytbalancen *, væskeophobning, hypochloræmi*, hypovolæmi, hyperchloræmi*, hyperfosfatæmi*, stofskiftesygdom, B-vitaminmangel, B12-vitaminmangel, gigt, øget appetit, alkoholintolerance
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Humørlidelser og humørforstyrrelser*, angsttilstande*, søvnlidelser og -forstyrrelser*
	Ikke almindelig	Sindslidelser*, hallucination*, psykose*, forvirring*, 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*, cerebral koordination og balanceforstyrrelser*, hukommelsestab (ekskl. demens)*, encefalopati*, posterior reversibelt encefalopati syndrom[#], neurotoksicitet, epileptiske anfald*, postherpetisk neuralgi, taleforstyrrelser*, restless legs syndrom, migræne, skiatika, opmærksomhedsforstyrrelser, abnorme reflekser*, parosmi

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
	Sjælden	Hjerneblødning*, interkraniel blødning (inkl. Subaraknoidal-blødning)*, hjerneødem, transtorisk 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-Barré syndrom#, demyeliniserende polyneuropati.
Øjne	Almindelig	Hævede øjne*, abnormt syn*, konjunctivitis*
	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#, varierende grader af synsnedsættelse (indtil blindhed)*
Øre og labyrint	Almindelig	Vertigo*
	Ikke almindelig	Dysakuse (inkl. tinnitus)*, nedsat hørelse (indtil og 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 chok), 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 chok), flebitis, rødmen*, hæmatom (inkl. perirenalt)*, perifere kredsløbsforstyrrelser*, vaskulitis, hyperæmi (inkl. okulær)*
	Sjælden	Perifer emboli, lymfødem, bleghed, erytromelalgi, vasodilatation, misfarvning af vener, veneinsufficiens
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø*, epistaxis, øvre/nedre luftvejsinfektion*, hoste*
	Ikke almindelig	Lungeemboli, pleural effusion, lungeødem (inkl. akut), pulmonal alveolær 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 alkalose, takypnø, lungefibrose, bronkiesygdom*, hypokapni*, interstitiel lungesygdom,

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
		lungeinfiltration, sammensnøring af halsen, tør i halsen, øget sekret i de øvre luftveje, halsirritation, øvre luftvej-hoste-syndrom
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme og opkasning symptomer*, Diarré*, forstoppelse
	Almindelig	Gastrointestinal blødning (inkl. fra slimhinden)*, 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, motilitetsforstyrrelser af mave-tarm-kanalens funktion*, sygdom i spytkirtlerne*
	Sjælden	Akut pankreatitis, peritonitis*, tungeødem*, ascites, øsofagitis, læbebetændelse, fækal inkontinens, analsfinkteratoni, fækalom*, gastrointestinal ulcus og perforation*, gingival hypertrofi, megacolon, rektalt udflåd, 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, muskler, led og bindevæv	Meget almindelig	Muskoskeletale 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*,

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
		urinvejssymptomer*, hæmaturi*, urinretention, miktionsforstyrrelser*, proteinuri, azotæmi, oliguri*, pollakisuri
	Sjælden	Blæreirritation
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Vaginalblødning, genitale smerter*, erektil dysfunktion
	Sjælden	Testikelsygdom*, prostatitis, sygdom i mammae hos kvinder, epididymal ømhed, epididymitis, bækkensmerter, sårdannelse på vulva
Medfødte, familiære og genetiske sygdomme	Sjælden	Aplasi, misdannelse i mave-tarm-kanalen, iktyose
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Pyreksi*, træthed, asteni
	Almindelig	Ødem (inkl. perifert), kuldegysninger, smerter*, utilpashed*
	Ikke almindelig	Almen fysisk helbredsforringelse*, ansigtsødem*, reaktion på injektionsstedet*, slimhindegener*, smerter i brystet, gangforstyrrelser, kuldefornemmelse, ekstravasation*, kateterrelaterede komplikationer*, forandringer i væskebehov*, trykken for brystet, fornemmelse af ændret legemstemperatur*, smerter på injektionsstedet*
	Sjælden	Død (inkl. pludselig død), multiorgansvigt, blødning fra injektionsstedet*, hernie (inkl. hiatus)*, nedsat sårheling*, inflammation, flebitis på injektionsstedet*, ømhed, ulcus, irritabilitet, ikke-kardielle brystsmerter, smerter på kateterstedet, fornemmelse af fremmedlegeme
Undersøgelser	Almindelig	Vægttab
	Ikke almindelig	Hyperbilirubinæmi*, abnorme proteinanalyser*, vægtstigning, abnorm blodprøve*, forhøjet C-reaktivt protein
	Sjælden	Abnorme blodgasser*, elektrokardiografiske abnormaliteter (inkl. QT-forlængelse)*, abnorm INR (*international normalised ratio*)*, nedsat gastrisk pH, øget trombocytaggregation, forhøjet troponin I, identifikation og serologisk test af virus*, abnorm urinprøve*
Traumer, forgiftninger og behandlings-komplikationer	Ikke almindelig	Fald, kontusion
	Sjælden	Transfusionsreaktion, frakturer*, rigor*, ansigtsskader, ledskader*, brandsår, laceration, behandlingsrelaterede smerter, stråleskader*
Kirurgiske og medicinske procedurer	Sjælden	Aktivering af makrofager

* Indikerer termer, der omfatter mere end én MedDRA ”foretrukken term”
# Indberetninger efter markedsføring, uanset indikation.

Mantlecellelymfom (MCL)
Bortezomibs sikkerhedsprofil vurderet hos 240 MCL-patienter behandlet med bortezomib i en dosis på 1,3 mg/m^2 i kombination med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (BR-CAP) versus 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. 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.
Bivirkninger, identificeret med en forekomst på ≥ 1 %, tilsvarende eller højere forekomst i BR-CAP-armen og med mindst en mulig eller sandsynlig årsagssammenhæng med komponenterne i BR-CAP-armen, er anført i tabel 8 nedenfor. Den inkluderer desuden bivirkninger, som blev identificeret i BR-CAP-armen, og som af investigatorerne blev anset for at have mindst en mulig eller sandsynlig årsagssammenhæng med bortezomib, baseret på historiske data i myelomatose-studierne.

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

Tabel 8: Bivirkninger hos patienter med mantlecellelymfom, som blev behandlet med BR-CAP i et klinisk studie

Systemorganklasse	**Frekvens**	**Bivirkning**
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Pneumoni*
	Almindelig	Sepsis (inkl. septisk chok)*, herpes zoster (inkl. dissemineret & 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	Hypersensitivitet*
	Ikke almindelig	Anafylaktisk reaktion
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit
	Almindelig	Hypokalæmi*, abnormal blodglucose*, hyponatræmi*, diabetes mellitus*, væskeretention
	Ikke almindelig	Tumorlysesyndrom
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Søvnlidelser og 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 (indtil og inkl. døvhed)
Hjerte	Almindelig	Hjerteflimren (inkl. atrieflimren), arytmi*, hjertesvigt (inkl. venstre og højre ventrikel)*, myokardie-iskæmi, ventrikeldysfunktion*
	Ikke almindelig	Kardiovaskulær sygdom (inkl. kardiogent chok)
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension*, hypotension*, ortostatisk hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø*, hoste*, hikke
	Ikke almindelig	Akut *respiratory distress syndrome*, lungeemboli,

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
		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	Feber*, 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-armen. 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.

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

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

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

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

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

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

	BR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Forekomst af PN (%)		
Alle grader PN	30	29
≥ Grad 2 PN	18	9
≥ Grad 3 PN	8	4
Seponering grundet 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.

Notérbare forskelle mellem sikkerhedsprofilen for bortezomib administreret subkutant versus intravenøst som monoterapi
I fase III-studiet havde patienter, der fik bortezomib subkutant sammenlignet med intravenøs administration, en 13 % lavere samlet forekomst af bivirkninger der havde en grad 3 eller højere toksicitet, 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 grundet perifer neuropati var 8 % lavere i den subkutane gruppe sammenlignet med den intravenøse gruppe.

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

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

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

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

4.9 Overdosering

Hos patienter er overdosering med mere end det dobbelte af den anbefalede dosis blevet forbundet med akut symptomatisk hypotension og trombocytopeni med dødelig udgang. For 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).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: LO1XG01.

Virkningsmekanisme>
Bortezomib er en proteasom-hæmmer. Den er specifikt designet til at hæmme chymotrypsin-lignende aktivitet ved 26S-proteasomet i pattedyrceller. 26S-proteasomet er et stort proteinkompleks, som nedbryder ubiquitinerede proteiner. Ubiquitin-proteasom-vejen spiller en vigtig rolle i reguleringen af omsætningen af specifikke proteiner, som derved opretholder homeostasen i cellerne. Hæmning af 26S-proteasom forhindrer denne målrettede proteolyse og påvirker adskillige signaleringskaskader i cellen, hvilket i sidste ende resulterer i cancercelledød.

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

Bortezomib-medieret proteasomhæmning påvirker cancerceller på flere måder, inklusive, men ikke begrænset til, ændring af regulerende proteiner, som styrer cellecyklusprogression, og aktiveringen af

nuklear faktor kappa B (NF-κB). Hæmning af proteasomet resulterer i cellecyklusstop og apoptose. NF-κB er en transskriptionsfaktor, hvis aktivering kræves til mange aspekter af tumorgenese, inklusive cellevækst og -overlevelse, angiogenese, celle-celle-interaktioner og metastase. I myelomer påvirker bortezomib myelomcellernes evne til at interagere med knoglemarvens mikromiljø.

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

Resultater fra *in vitro*, *ex-vivo* og dyremodeller med bortezomib tyder på, at bortezomib øger osteoblast-differentieringen og -aktiviteten og hæmmer osteoklastfunktionen. Disse effekter er blevet observeret hos patienter med myelomatose påvirket af en fremskreden osteolytisk sygdom, der har været behandlet med bortezomib.

Klinisk virkning hos tidligere ubehandlede myelomatose
Et prospektivt, internationalt, randomiseret (1:1), open-label klinisk fase III-studie (MMY-3002 VISTA) med 682 patienter blev gennemført for at bestemme, om bortezomib (1,3 mg/m^2 som intravenøs injektion) i kombination med melphalan (9 mg/m^2) og prednison (60 mg/m^2) medførte en forbedring i tid til progression (TTP) ved sammenligning med melphalan (9 mg/m^2) og prednison (60 mg/m^2) 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 kaukasiere og medianen for Karnofsky performance status for patienterne var en score på 80. Patienterne havde IgG/IgA/let kæde myelom i henholdsvis 63 %/25 %/8 % tilfælde, mediant hæmoglobin på 105 g/l og mediant trombocyttal på 221,5 x 10^9/l. Tilsvarende andele af patienterne havde kreatininclearance ≤ 30 ml/min (3 % i hver gruppe).
På tidspunktet for en præspecificeret interimanalyse var det primære effektmål, tid til progression, opnået, og patienterne i M+P-armen blev tilbudt B+M+P-behandling. Median opfølgning var 16,3 måneder. Den endelige opdatering af overlevelsesdata fandt sted med en median varighed af opfølgning på 60,1 måneder. Der blev observeret en statistisk signifikant forbedring af overlevelsen i B+M+P-behandlingsgruppen (HR=0,695; p=0,00043) til trods for efterfølgende behandlinger, inklusive regimer baseret på bortezomib. Den mediane overlevelse i B+M+P-behandlingsgruppen var 56,4 måneder sammenlignet med 43,1 i M+P-behandlingsgruppen. Effektresultaterne fremgår af tabel 11.

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

Effektmål	**B+M+P** **n=344**	**M+P** **n=338**
Tid til progression hændelser n (%)	101 (29)	152 (45)
Median[a] (95% CI)	20,7 mdr. (17,6-24,7)	15,0 mdr. (14,1-17,9)
Hazard ratio[b] (95% CI)	0,54 (0,42-0,70)	
p-værdi[c]	0,000002	
Progressionsfri overlevelse Hændelser n (%)	135 (39)	190 (56)
Median[a] (95% CI)	18,3 mdr. (16,6-21,7)	14,0 mdr. (11,1-15,0)
Hazard ratio[b] (95% CI)	0,61 (0,49-0,76)	
p-værdi[c]	0,00001	

Samlet overlevelse*		
Hændelser (dødsfald) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Median[a]	56,4 mdr.	43,1 mdr.
(95% CI)	(52,8-60,9)	(35,3-48,3)
Hazard ratio[b]	0,695	
(95% CI)	(0,567-0,852)	
p-værdi[c]	0,00043	
Responserate		
Population[e] n=668	n=337	n=331
CR[f] n (%)	102 (30)	12 (4)
PR[f] n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR[f] n (%)	238 (71)	115 (35)
p-værdi[d]	$< 10^{-10}$	
Reduktion i serum M-protein		
Population[g] n=667	n=336	n=331
≥90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Tid til første respons i CR + PR		
Median	1,4 mdr.	4,2 mdr.
Median[a] responsvarighed		
CR[f]	24,0 mdr.	12,8 mdr.
CR+PR[f]	19,9 mdr.	13,1 mdr.
Tid til næste behandling		
Hændelser n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Median[a]	27,0 mdr.	19,2 mdr.
(95% CI)	(24,7-31,1)	(17,0-21,0)
Hazard ratio[b]	0,557	
(95% CI)	(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. En *Hazard ratio* på mindre end 1 indikerer en fordel for VMP
[c] Nominel p-værdi baseret på den stratificerede log-rank-test justeret for stratifikationsfaktorer: 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, MMY-3010), for at bestemme sikkerheden og effekten af bortezomib i dobbel- og tripel-kombination med andre kemoterapeutika som induktionsterapi forud for stamcelletransplantation hos patienter med tidligere ubehandlet myelomatose.

I studie 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 en enkelt transplantation. Patientdemografiske og baseline-sygdomsegenskaber var sammenlignelige mellem behandlingsgrupperne. Den mediane gennemsnitsalder af patienterne 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-gruppen. Begge grupper fik i gennemsnitlig 4 cyklusser.
Studiets primære effektmål var post-induktions-responsrate (CR+nCR). Der blev observeret en statistisk signifikant forskel i CR+nCR til fordel for gruppen med bortezomib i kombination med dexamethason. Sekundære effektmål 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

Effektmål	**BDx**	**VDDx**	**OR; 95 % CI; P-værdi[a]**
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, dexamethason; VDDx = vincristin, doxorubicin, dexamethason; VGPR = virkeligt godt partielt respons; PR = partielt respons; OR = odds ratio;
* Primært effektmål
[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 [BTDx, n=130] sammenlignet med thalidomid-dexamethason [TDx, n=127]. Patienter i BTDx-gruppen fik seks 4-ugers cyklusser hver med bortezomib (1,3 mg/m^2 administreret to gange om ugen på dag 1, 4, 8 og 11 efterfulgt af en 17-dages pause fra dag 12 til dag 28), dexamethason (40 mg administreret oralt dag 1 til 4 og dag 8 til 11) og thalidomid (50 mg daglig administreret oralt dag 1-14, forhøjet til 100 mg dag 15-28 og derefter til 200 mg daglig).
105 (81 %) og 78 (61 %) patienter i henholdsvis BTDx og TDx-gruppen fik en enkelt autolog stamcelletransplantation. Patientdemografi og sygdomsegenskaber ved baseline var sammenlignelige mellem behandlingsgrupperne. Patienter i henholdsvis BTDx- 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 BTDx-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 effektmål for studiet var post-induktions- og post-transplantations-responsrater (CR+nCR). Der blev observeret en statistisk signifikant forskel i CR+nCR til fordel for gruppen, der fik bortezomib i kombination med dexamethason og thalidomid. Sekundære effektmål omfattede progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse. De væsentligste effektresultater er præsenteret i tabel 13.

Tabel 13: Effektresultater fra studie MMY-3010

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

CI = konfidensinterval; CR = komplet respons; nCR = næsten komplet respons; ITT = intent to treat; RR = responsrate; B = bortezomib; BTDx = bortezomib, thalidomid, dexamethason; TDx = thalidomid, dexamethason; PR = partielt respons; OR = odds-ratio;
*Primært effektmål
[a] OR for responsrater baseret på Mantel-Haenszel estimat af den fælles odds-ratio for stratificerede tabeller; p-værdier efter Cochran Mantel-Haenszel test.
Bemærk: OR > 1 tyder på en fordel for bortzomib-indeholdende induktionsterapi

Klinisk virkning ved recidiverende eller refraktær myelomatose
Sikkerheden og effekten af bortezomib (som intravenøs injektion) blev vurderet i to studier med den anbefalede dosis på 1,3 mg/m^2: et randomiseret, komparativt fase III-studie (APEX) versus dexametason (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 på 202 patienter med recidiverende og 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 til progression, en signifikant længere overlevelse og en signifikant højere responsrate sammenlignet med behandling med dexametason (se tabel 14) hos alle patienter samt hos patienter, som tidligere havde fået én behandling. Som et resultat af den forud planlagte interimanalyse blev dexametason-armen standset på anbefaling fra datamonitoreringskomitéen og fik derefter tilbudt bortezomib uanset sygdommens status. På grund af det tidlige cross-over er den mediane varighed af opfølgningen for de overlevende patienter 8,3 måneder. Både hos de patienter, som var refraktære over for den seneste forudgående behandling, og de, der ikke var refraktære, var den samlede overlevelse signifikant længere, og responsraten var signifikant højere i bortezomib-armen.

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 forbedret i bortezomib-armen.

I den refraktære population i fase II-studiet blev responsen fastlagt af en uafhængig evalueringskomité, 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: Resumé af sygdomsresultater fra fase III- (APEX) og fase II-studier

	Fase III		**Fase III**		**Fase III**		**Fase II**
	Alle patienter		**1 tidligere behandling**		**> 1 tidligere behandling**		**≥ 2 tidligere behandlinger**
Tidsrelaterede hændelser	**B n=333[a]**	**Dex n=336[a]**	**B n=132[a]**	**Dex n=119[a]**	**B n=200[a]**	**Dex n=217[a]**	**B n=202[a]**
TTP, dage [95 % CI]	189[b] [148-211]	106[b] [86-128]	212[d] [188-267]	169[d] [105-191]	148[b] [129-192]	87[b] [84-107]	210 [154-281]
1 års overlevelse, % [95 % CI]	80[d] [74-85]	66[d] [59-72]	89[d] [82-95]	72[d] [62-83]	73 [64-82]	62 [53-71]	60
Bedste respons (%)	**B n=315[c]**	**Dex n=312[c]**	**B n=128**	**Dex n=110**	**B n=187**	**Dex n=202**	**B n=193**
CR	20 (6)[b]	2 (< 1)[b]	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13)[b]	5 (2)[b]	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38)[b]	56 (18)[b]	57 (45)[d]	29 (26)[d]	64 (34)[b]	27 (13)[b]	(27)**
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Median varighed Dage (måneder)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Tid til 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 til behandlingen med bortezomib alene, få højdosis dexamethason sammen med bortezomib. Protokollen tillod, at patienterne fik dexametason, hvis de havde haft en mindre end optimal respons til bortezomib alene. I alt fik 74 vurderbare patienter administreret dexamethason sammen med bortezomib. 18 % af patienterne opnåede eller havde et forbedret respons [MR (11 %) eller PR (7 %)] ved kombinationsbehandling.

Klinisk effekt ved subkutan administration af bortezomib hos patienter med recidiverende/refraktær myelomatose
Der er gennemført et open-label, randomiseret, fase III non-inferiority studie til sammenligning af effekt og sikkerhed ved subkutan administration af bortezomib versus intravenøs administration. Dette studie inkluderede 222 patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose, som blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få 1,3 mg/m^2 bortezomib enten som subkutan eller intravenøs administration i 8 cyklusser. Patienter, der ikke opnåede en 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 eller trombocyttal < 50.000/µl ved baseline 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 effektmål, som var relateret til respons og tid til hændelse, overensstemmende resultater for subkutan og intravenøs administration (tabel 15)**.**

Tabel 15: Resumé af effektanalyser sammenlignende subkutan og intravenøs administration af bortezomib

	Bortezomib intravenøs gruppe		**Bortezomib subkutan gruppe**
Population evaluérbar for respons	**n=73**		**n=145**
Responsrate ved 4 cyklusser n (%)			
ORR (CR+PR)	31 (42)		61 (42)
p-værdi[a]		0,00201	
CR n (%)	6 (8)		9 (6)
PR n (%)	25 (34)		52 (36)
nCR n (%)	4 (5)		9 (6)
Responsrate ved 8 cyklusser n (%)			
ORR (CR+PR)	38 (52)		76 (52)
p-value[a]		0,0001	
CR n (%)	9 (12)		15 (10)
PR n (%)	29 (40)		61 (42)
nCR n (%)	7 (10)		14 (10)
Intention to treat population[b]	**n=74**		**n=148**
TTP, måneder	9,4		10,4
(95 % CI)	(7,6-10,6)		(8,5-11,7)
Hazard ratio (95 % CI)[c]		0,839 (0,564-1,249)	
p-værdi[d]		0,38657	
Progressionsfri overlevelse, måneder	8,0		10,2
(95 % CI)	(6,7-9,8)		(8,1-10,8)

	Bortezomib intravenøs gruppe		Bortezomib subkutan gruppe
Hazard ratio (95 % CI)[c]		0,824 (0,574-1,183)	
p-værdi[d]		0,295	
Samlet overlevelse efter 1 år (%)[e] (95 % CI)	76,7 (64,1-85,4)		72,6 (63,1-80,0)

[a] p-værdien er for den non-inferiority-hypotese, at den subkutane gruppe bibeholder mindst 60 % af responsraten i den intravenøse gruppe.
[b] Der indgik 222 forsøgspersoner i studiet, og 221 af disse blev behandlet med bortezomib
[c] Estimatet af *hazard* ratio er baseret på en Cox-model justeret for stratifikationsfaktorer: ISS-score og antal tidligere behandlinger.
[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, open-label, 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 effektmål var TTP, og det sekundære effektmål var OS og ORR (CR+PR), ved brug af kriterierne fra The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).
En protokoldefineret interimanalyse (baseret på 249 TTP-hændelser) affødte tidlig 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 af 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, til trods for at de ikke var endelige, den protokoldefinerede sidste analyse.
Den endelige analyse af OS foretaget efter en median follow-up på 8,6 år viste ingen signifikant forskel i OS mellem de to behandlingsarme. Den mediane OS var 30,8 mdr. (95 % CI; 25,2-36,5 mdr.) for patienter i bortezomib monoterapi og 33,0 mdr. (95% CI; 28,9-37,1 mdr.) for patienterne 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 matched-pair-analyse for at sammenligne resultaterne fra den ikke-randomiserede arm med bortezomib i kombination med dexamethason (open-label fase II-studie MMY-2045) med resultaterne fra bortezomib-monoterapiarmene fra forskellige randomiserede fase III-studier (M34101-039 [APEX] og DOXIL MMY-3001) med samme indikation.
Matched-pair-analysen er en statistisk metode, i hvilken patienter i behandlingsgruppen (f.eks. bortezomib i kombination med dexamethason) og patienter i sammenligningsgruppen (f.eks. bortezomib) gøres sammenlignelige med hensyn til *confounding* faktorer ved individuelt at sammensætte forsøgspersonerne i par. Dette minimerer effekten af observerede *confounders* ved estimering af behandlingseffekten ved brug af ikke-randomiserede data.
Der blev identificeret 127 matchede patientpar. Analysen påviste forbedret ORR (CR+PR) (odds-ratio 3,769; 95 % CI 2,045-6,947; p < 0,001), PFS (*hazard* ratio 0,511; 95 % CI 0,309-0,845; p=0,008), TTP (*hazard* ratio 0,385; 95 % CI 0,212-0,698; p = 0,001) for bortezomib sammen med dexamethason over bortezomib som monoterapi.

Der foreligger begrænsede oplysninger om bortezomib til behandling af recidiverende myelomatose. Fase II-studiet MMY-2036 (RETRIEVE), et ublindet studie med en enkelt arm, blev udført for at

bestemme effekt og sikkerhed af genbehandling med bortezomib. 130 patienter (≥ 18 år) med myelomatose, som tidligere havde haft minimim partielt respons på et bortezomib-holdigt regime, blev genbehandling ved progression. Mindst 6 måneder efter den forudgående behandling initieredes bortezomib med den senest tålte dosis på 1,3 mg/m^2 (n=93) eller ≤ 1,0 mg/m^2 (n=37); bortezomib blev administreret på dag 1, 4, 8 og 11 hver 3. uge i maksimalt 8 cyklusser enten som monoterapi eller i kombination med dexamethason i henhold til gældende standardbehandling. Dexamethason blev administreret i kombination med bortezomib til 83 patienter i cyklus 1, mens yderligere 11 patienter fik dexamethason i løbet af efterfølgende bortezomib-behandlingscyklusser.
Det primære effektmål var bedste bekræftede respons på genbehandling vurderet ud fra EBMT-kriterierne. Den samlede bedste responsrate (CR + PR) ved genbehandling af 130 patienter var 38,5 % (95 % CI: 30,1-47,4).

Klinisk virkning ved tidligere ubehandlet mantle-celle-lymfom (MCL)
Studie LYM-3002 var et open-label, 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/m^2 på dag 1, 4, 8, 11, hvileperiode dag 12-21), rituximab 375 mg/m^2 i.v. på dag 1, cyclophosphamid 750 mg/m^2 i.v. på dag 1, doxorubicin 50 mg/m^2 i.v. på dag 1 og prednison 100 mg/m^2 oralt på dag 1 til og med dag 5 af bortezomib-behandlingscyklussens 21 dage. For patienter med et respons, som først blev dokumenteret ved cyklus 6, blev der givet to supplerende behandlingscyklusser.
Det primære effektmål var progressionsfri overlevelse baseret på en bedømmelse fra en uafhængig evalueringskomité (IRC). Sekundære effektmål 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 kaukasiere og 32 % asiatere, 69 % af patienterne havde et positivt knoglemarvsaspirat og/eller en positiv knoglemarvsbiopsi for MCL, 54 % af patienterne havde en IPI-score (*International Prognostic Index*) 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 yderligere 2 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

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

[a] Baseret på bedømmelse fra en uafhængig review-komité (IRC) (kun radiologiske data).
[b] *Hazard* ratio-estimat er baseret på en Cox-model stratificeret efter IPI-risiko og sygdomsstadie. En *hazard* ratio < 1 angiver en fordel for 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 chi-square -test, med IPI og sygdomsstadie som stratifikationsfaktorer.
[h] Inkluderer alle radiologiske CR+CRu+PR efter IRC uanset verificering ved knoglemarv og LDH.
CR=komplet respons; CRu=komplet respons ubekræftet; PR=partielt respons; CI=konfidensinterval, HR=*hazard*-ratio; OR=oddsratio; ITT= *Intent to Treat*
Median for investigatorbedømt PFS var 30,7 måneder i 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 VcR-CAP-gruppen sammenlignet med 55,7 måneder for R-CHOP-gruppen (HR = 0,66; p = 0,001). Den observerede endelige mediane forskel i OS mellem de to behandlingsgrupper var 35 måneder.

Patienter tidligere behandlet for let kæde (AL) amyloidose
Der blev udført et open-label, ikke-randomiseret fase I/II-studie for at bestemme bortezomibs sikkerhed og effekt 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 evaluérbare patienter, der fik de maksimale tilladte doser på 1,6 mg/m^2 en gang ugentlig og 1,3 mg/m^2 to gange ugentlig. 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 mantlecellelymfom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Et enarmet, fase II, aktivitets-, sikkerheds- og farmakokinetikstudie udført af *Children's Oncology Goup* evaluerede virkningen af at tilføje bortezomib til reinduktionskemoterapi med flere stoffer hos pædiatriske og unge voksne patienter med lymfoide maligne sygdomme (ALL), T-celle ALL og T-celle lymfoblastisk lymfom (LL)). Et effektivt re-induktion flerstofs-kemoterapi-regime blev administreret i 3 blokke. Bortezomib blev kun administreret i blok 1 og 2 for at undgå potentielle overlappende toksiciteter med co-administrerede lægemidler i blok 3.

Komplet respons (CR) blev evalueret ved slutningen af blok 1. Hos B-ALL patienter med tilbagefald indenfor 18 mdr. efter diagnosticering (n=27), var CR-raten 67 % (95 % CI: 46, 84); den 4-mdr. hændelsesfrie overlevelsesrate (event free survival rate) var 44 % (95 % CI: 26, 62). Hos alle B-ALL patienter som fik tilbagefald 18-36 mdr. fradiagnosticering (n=33) var CR-raten 79 % (95 % CI: 61, 91) og den 4-mdr. hændelsesfrie overlevelsesrate var 73 % (95 % CI: 54, 85). CR-raten hos første-tilbagefald, T-celle ALL patienter (n=22) var 68 % (95 % CI: 45, 86) og den 4-mdr. hændelsesfrie overlevelsesrate var 67 % (95 % CI: 42, 83). De rapporterede effektdata anses som værende ikke-entydig (se pkt. 4.2).

140 patienter med ALL eller LL blev inkluderet for at evaluere sikkerhed; den mediane alder var 10 år (rangerende fra 1 til 26). Der blev ikke observeret nogen nye sikkerhedsproblemer, når bortezomib blev adderet til den standard pædiatriske B-celle ALL kemoterapi grundbehandling. Følgende bivirkninger (grad ≥ 3) blev observeret i højere grad i behandlingsregimet med bortezomib sammenlignet med et historisk kontrolstudie, hvor grundbehandlingen blev givet alene: i blok 1 perifer sensorisk neuropati (3 % versus 0 %); ileus (2,1 % versus 0 %), hypoxi (8 % versus 2 %). Der var ingen information vedrørende mulige sequelae eller hyppighed af resolution af perifer neuropati tilgængeligt i dette studie. Der blev også noteret en højere incidens af infektioner med grad ≥ 3 neutropeni (24 % versus 19 % i blok 1 og 22 % versus 11 % i blok 2), øget ALAT (17 % versus 8 % i blok 2), hypokalcæmi (18 % versus 6 % i blok 1 og 21 % versus 12 % i blok 2) og hyponatræmi (12 % versus 5 % i blok 1 og 4 % versus 0 i blok 2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption
Efter intravenøs bolusadministration af en dosis på 1,0 mg/m^2 og 1,3 mg/m^2 til 11 patienter med myelomatose og kreatininclearance-værdier på mere end 50 ml/min., var de gennemsnitlige maksimale plasmakoncentrationer efter første dosis af bortezomib henholdsvis 57 og 112 mg/ml. Ved efterfølgende doser lå de gennemsnitlige maksimale observerede plasmakoncentrationer på 67-106 ng/ml for en dosis på 1,0 mg/m^2 og på 89-120 ng/ml for en dosis på 1,3 mg/m^2.

Efter en intravenøs bolus- eller subkutan injektion af en dosis på 1,3 mg/m^2 hos patienter med myelomatose (n = 14 i den intravenøse gruppe, n = 17 i den subkutane gruppe) sås ækvivalente total systemisk eksponering efter gentagne doser (AUC_{last}) 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 AUC_{last} var 0,99 og 90 % konfidensintervaller var 80,18 %-122,80 %.

Fordeling
Det gennemsnitlige distributionsvolumen (Vd) for bortezomib var 1.659-3.294 l efter indgift af enkeltdoser eller gentagne intravenøse doser på 1,0 mg/m^2 eller 1,3 mg/m^2 til patienter med myelomatose. Dette tyder på, at bortezomib i stor udstrækning distribueres til perifert væv. I koncentrationsinterval for bortezomib 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 ($t_{½}$) for bortezomib efter gentagne doser var mellem 40-193 timer. Bortezomib elimineres hurtigere efter første dosis sammenlignet med efterfølgende doser. Den gennemsnitlige totale clearance var 102 og 112 l/t efter første dosis på henholdsvis 1,0 mg/m^2 og 1,3 mg/m^2. 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/m^2 og 1,3 mg/m^2.

Særlige populationer
Nedsat leverfunktion
Effekten af nedsat leverfunktion på bortezomibs farmakokinetik i doseringsintervallet 0,5-1,3 mg/m^2 blev 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 normaliseret i forhold til standarddosis. De gennemsnitlige AUC-værdier justeret i forhold til standarddosis forøgedes derimod 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 pkt. 4.2, tabel 6).

Nedsat nyrefunktion
Der blev foretaget et farmakokinetisk studie hos patienter med varierende grad af nedsat nyrefunktion, som blev klassificeret i følgende grupper i henhold til deres kreatininclearance (CrCl):
Normal (CrCl ≥ 60 ml/min/1,73 m^2, n=12), Mild (CrCl=40-59 ml/min/1,73 m^2, n=10), Moderat (CrCl=20-39 ml/min/1,73 m^2, n=9) og Alvorlig (CrCl < 20 ml/min/1,73 m^2, n=3). En gruppe dialysepatienter, som fik bortezomib efter dialyse, blev også inkluderet i studiet (n=8). Patienterne fik administreret intravenøse doser bortezomib på 0,7 til 1,3 mg/m^2 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/m^2-doser to gange ugentlig til 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 legemsoverfladeareal (BSA). Geometrisk gennemsnit (% CV) for clearance var 7,79 (25 %) l/t/m^2, fordelingsvolumen ved steady state var 834 (39 %) l/m^2 og eliminationshalveringstiden var 100 (44 %) timer. Efter korrektion for BSA-effekten havde andre demografiske data, som f.eks. alder, legemsvægt og køn, ikke klinisk signifikant effekt på bortezomibclearance. BSA-normaliseret clearance af bortezomib hos pædiatriske patienter var den samme som den, der observeres hos voksne.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

Studier af udviklingstoksicitet på rotter og kaniner har vist embryo/fosterdødelighed ved doser som var toksiske for moderdyret, men ingen direkte embryo/fostertoksicitet ved doser som ikke var toksiske for moderdyret. Der er ikke gennemført fertilitetsstudier, men vurdering af reproduktivt væv har fundet sted i generelle toksicitetsstudier. I 6-måneders studiet med rotter, observeredes degenerativ effekt i både testikler og ovarier. Det er derfor sandsynligt, at bortezomib kan have en potentiel effekt på enten mandlig eller kvindelig fertilitet. Peri- og postnatale udviklingsstudier er ikke gennemført.

I generelle toksicitetsstudier med flere cyklusser med rotter og aber omfattede de vigtigste målorganer mave-tarm-kanalen, hvilket resulterede i opkastning og/eller diarré; hæmatopoietisk og lymfatisk væv, hvilket resulterede i perifere blodcytopenier; lymfoidt vævsatrofi og hæmatopoietisk hypocellularitet i knoglemarven; 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 dyreforsøg synes bortezomibs penetration af blod/hjerne-barrieren at være begrænset, om overhovedet nogen. 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/m^2-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 blev der observeret en lille stigning i det korrigerede QT-interval i hundeforsøg.

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

Uåbnet hætteglas
2 år

Rekonstitueret opløsning
Kemisk og fysisk brugsstabilitet af den rekonstituerede opløsning er påvist i koncentrationer på 1 mg/ml og 2,5 mg/ml i 96 timer ved 25 °C og 8 dage ved 2-8°C, når opbevaret i det originale hætteglas og/eller sprøjte.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning straks anvendes efter tilberedning. Hvis den rekonstituerede opløsning ikke anvendes straks, er opbevaringstider og –betingelser før anvendelse brugerens ansvar. Den samlede opbevaringstid for det rekonstituerede lægemiddel må ikke overstige 96 timer (hvis opbevaret ved 25°C) og 8 dage (hvis opbevaret ved 2-8°C) inden administration.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
10 ml klart type I-hætteglas med grå chlorbutyl gummiprop og gul aluminiumshætte med flip-off indeholdende 2,5 mg bortezomib.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
10 ml klart type I-hætteglas med grå chlorbutyl gummiprop og blå aluminiumshætte med flip-off indeholdende 3,5 mg bortezomib.

Hætteglasset er krympepakket (uden bakke) eller placeret på en bakke med et låg. Hver pakning indeholder et hætteglas til engangsbrug.

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.

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 Fresenius Kabi 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning er kun til intravenøs anvendelse, imens Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg og 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning er til intravenøs eller subkutan anvendelse. Bortezomib må ikke administreres intratekalt.

Instruktioner for rekonstitution
Bortezomib skal rekonstitueres af en sundhedsperson.

Intravenøs injektion
Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Hvert 10 ml hætteglas Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning skal forsigtigt rekonstitueres med 2,5 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) til injektionsvæske, opløsning ved hjælp af en sprøjte af passende størrelse og uden at fjerne proppen fra hætteglasset.
Opløsning af det frysetørrede pulver sker på mindre end 2 minutter.

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

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

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

Subkutan injektion
Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Hvert 10 ml hætteglas Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning skal forsigtigt rekonstitueres med 1 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) til injektionsvæske, opløsning ved hjælp af en sprøjte af passende størrelse og uden at fjerne proppen fra hætteglasset.
Opløsning af det frysetørrede pulver sker på mindre end 2 minutter.

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

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Hvert 10 ml hætteglas Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning skal forsigtigt rekonstitueres med 1,4 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) til injektionsvæske, opløsning ved hjælp af en sprøjte af passende størrelse og uden at fjerne proppen fra hætteglasset.
Opløsning af det frysetørrede pulver sker på mindre end 2 minutter.

Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 2,5 mg bortezomib. Den rekonstituerede opløsning er klar og farveløs med en endelig pH-værdi på 4 til 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1397/003
EU/1/19/1397/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. september 2019.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

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

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg,
Tyskland

eller

Fresenius Kabi Polska Sp. z.o.o.,
ul. Sienkiewicza 25, Kutno,
99-300, Polen

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

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

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

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

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

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

bortezomib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 1 mg bortezomib (som mannitolboronsyreester).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol (E421)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution.
Til engangsbrug.
Kan være dødelig, hvis givet via andre administrationsveje.
Intravenøs anvendelse: Tilsæt 1 ml natriumchlorid 0,9%, så den endelige koncentration bliver 1 mg/ml.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytostatikum.
Håndteres med forsigtighed.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1397/002

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC {nummer} [produktkode]
SN {nummer} [serienummer]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
bortezomib

i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 mg

6. ANDET

Cytotoksisk.
Kan være dødelig, hvis gives via andre administrationsveje.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

bortezomib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 2,5 mg bortezomib (som mannitolboronsyreester).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol (E421)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til subkutan eller intravenøs anvendelse efter rekonstitution.
Til engangsbrug.
Kan være dødelig, hvis givet via andre administrationsveje.
Subkutan anvendelse: Tilsæt 1 ml natriumchlorid 0,9%, så den endelige koncentration bliver 2,5 mg/ml.
Intravenøs anvendelse: Tilsæt 2,5 ml natriumchlorid 0,9%, så den endelige koncentration bliver 1 mg/ml.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytostatikum.
Håndteres med forsigtighed.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE

ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1397/003

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC {nummer} [produktkode]
SN {nummer} [serienummer]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
bortezomib

s.c. eller i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2,5 mg

6. ANDET

Cytotoksisk.
Kan være dødelig, hvis givet via andre administrationsveje.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

bortezomib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol (E421)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til subkutan eller intravenøs anvendelse efter rekonstitution.
Til engangsbrug.
Kan være dødelig, hvis givet via andre administrationsveje.
Subkutan anvendelse: Tilsæt 1,4 ml natriumchlorid 0,9%, så den endelige koncentration bliver 2,5 mg/ml.
Intravenøs anvendelse: Tilsæt 3,5 ml natriumchlorid 0,9%, så den endelige koncentration bliver 1 mg/ml.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytostatikum.
Håndteres med forsigtighed.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE

ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1397/001

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC {nummer} [produktkode]
SN {nummer} [serienummer]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
bortezomib

s.c. eller i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

3,5 mg

6. ANDET

Cytotoksisk.
Kan være dødelig, hvis givet via andre administrationsveje.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
bortezomib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

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

1. Virkning og anvendelse

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

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

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

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Bortezomib Fresenius Kabi

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

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen, før du bruger Bortezomib Fresenius Kabi, hvis du lider af noget af det følgende:
- Lavt antal røde eller hvide blodlegemer

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

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

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

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

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

Børn og unge
Dette lægemiddel bør ikke bruges til børn og unge, da det ikke vides, hvordan lægemidlet vil påvirke dem.

Brug af anden medicin sammen med bortezomib
Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.
Særligt skal du fortælle lægen, hvis du bruger medicin, som indeholder følgende aktive stoffer:

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

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

Kvinder, der kan blive gravide, skal bruge sikker prævention under behandlingen og i 8 måneder efter endt behandling. Tal med lægen, hvis du ønsker at nedfryse dine æg, inden du starter behandlingen. Mænd bør ikke gøre en kvinde gravid, mens de bruger bortezomib, og de skal bruge sikker prævention under behandlingen og i op til 5 måneder efter, at behandlingen er stoppet. Tal med lægen, hvis du ønsker at deponere din sæd, før behandlingen påbegyndes.

Du må ikke amme, imens du behandles med bortezomib. Tal med lægen om, hvornår det er sikkert at genoptage amningen efter din behandling.

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

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

3. Sådan skal du bruge Bortezomib Fresenius Kabi

Din læge vil bestemme dosis af bortezomib ud fra din højde og vægt (areal af legemsoverflade). Den normale startdosis af bortezomib er 1,3 mg/m^2 legemsoverflade to gange om ugen.
Din læge kan vælge at ændre dosis og antallet af behandlingscyklusser afhængigt af, hvordan du reagerer på behandlingen, forekomsten af visse bivirkninger, og hvilke sygdomme du lider af (f.eks. leverproblemer).

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

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

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

Når bortezomib gives sammen med dexamethason, får du bortezomib intravenøst som en 21-dages behandlingscyklus, og dexamethason 20 mg gives gennem munden på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i den 21-dages behandlingscyklus. Du kan få op til 8 behandlingscyklusser (24 ugers behandling).

Tidligere ubehandlet myelomatose
Hvis du ikke er blevet behandlet for myelomatose tidligere, og du ikke er egnet til at få transplantation med blodstamceller, vil du få bortezomib intravenøst samtidig med to andre lægemidler; melphalan og prednison. I så fald varer en behandlingscyklus 42 dage (6 uger). Du vil få 9 behandlingscyklusser (54 ugers behandling).

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

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

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

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

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

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

Hvordan bortezomib gives
Dette lægemiddel er kun til intravenøs anvendelse. Bortezomib vil blive givet af en sundhedsperson, som har erfaring med behandling med cytostatika. Bortezomib pulver skal opløses, før det gives. Dette vil blive gjort af en sundhedsperson. Opløsningen bliver derefter indsprøjtet hurtigt i en vene, tager 3-5 sekunder.

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

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis du får bortezomib for myelomatose eller mantle-celle-lymfom, skal du straks kontakte din læge, hvis du oplever nogle af nedenstående bivirkninger:
- Muskelkramper, muskelsvaghed
- Forvirring, synstab eller -forstyrrelser, blindhed, krampeanfald, hovedpine
- Åndenød, hævede fødder eller ændringer i din hjerterytme, højt blodtryk, træthed, besvimelse
- Hoste og vejrtrækningsbesvær eller trykken for brystet.

Behandlingen med bortezomib kan meget ofte forårsage et fald i antal af røde og hvide blodlegemer samt blodplader i blodet. Du vil derfor få taget regelmæssige blodprøver før og under din behandling med bortezomib for at kontrollere niveauet af dine blodlegemer. Du kan opleve et fald i antallet af:
- Blodplader, hvilket kan gøre dig mere tilbøjelig til at få blå mærker eller til at bløde uden påviselig skade (f.eks. blødning fra tarmene, maven, munden og gummerne, blødning i hjernen eller blødning fra leveren).
- Røde blodlegemer, hvilket kan forårsage blodmangel med symptomer som træthed og bleghed.
- Hvide blodlegemer, hvilket kan gøre dig mere tilbøjelig til at få infektioner eller influenzalignende symptomer.

De bivirkninger, du kan opleve, hvis du får bortezomib til behandling af myelomatose, er angivet nedenfor:
Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)
- Følsomhed, følelsesløshed, prikken eller en brændende følelse i huden eller smerter i hænder eller fødder pga. nerveskade

- Reduktion i antallet af røde blodlegemer eller hvide blodlegemer (se ovenfor)
- Feber
- Kvalme og/eller opkastning, nedsat appetit
- Forstoppelse med eller uden oppustethed (kan være alvorlig)
- Diarré. Hvis du har diarré, er det vigtigt, at du drikker mere vand, end du plejer. Lægen kan give dig medicin til at kontrollere diarréen med
- Træthed, svaghed
- Muskelsmerter, smerter i knogler

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

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

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

- Hjertesvigt, hjerteanfald, brystsmerter, ubehag i brystet, øget eller nedsat hjerterytme
- Nyresvigt
- Betændelse i en vene, blodpropper i dine vener eller lunger
- Problemer med blodets størkning
- Nedsat cirkulation
- Betændelse i hjertesækken eller væsken omkring hjertet
- Infektioner, herunder urinvejsinfektioner, influenza, herpes virusinfektioner, øreinfektion og cellulitis
- Blod i afføringen eller blødning fra slimhinder, f.eks. i munden eller skeden
- Blodkarsygdomme, som rammer hjernen
- Lammelse, krampeanfald, fald, bevægelsesforstyrrelser, unormale, forandrede eller nedsatte sanser (føle-, høre-, smags- eller lugtesans), opmærksomhedsforstyrrelser, skælven, spjætten
- Leddegigt, herunder betændelsestilstand i leddene i fingre, tæer og kæben
- Sygdomme, der påvirker lungerne og forhindrer kroppen i at få nok ilt. Nogle af disse sygdomme indebærer vejrtrækningsbesvær, kortåndethed, kortåndethed uden fysiske udfoldelser, vejrtrækning, der bliver lav, svær eller stopper, hvæsende vejrtrækning

- Hikke, taleforstyrrelser
- Øget eller nedsat urinproduktion (pga. nyreskade), smerter ved vandladning eller blod/protein i urinen, væskeophobning
- Forandringer i bevidsthedsniveau, forvirring, nedsat eller tab af hukommelse
- Overfølsomhed
- Tab af hørelse, døvhed eller ringen for ørene, ubehag i ørerne
- Hormonelle uregelmæssigheder, som kan påvirke salt- og vandoptagelsen
- Overaktiv skjoldbruskkirtel
- Manglende evne til at danne tilstrækkeligt insulin eller resistens mod normale insulinniveauer
- Irriterede eller betændte øjne, meget våde øjne, smerter i øjnene, tørre øjne, øjeninfektioner, haglkorn (en knude i øjenlåget), røde og hævede øjenlåg, udflåd fra øjnene, påvirkning af synet, blødning fra øjnene
- Hævede lymfekirtler
- Stivhed i led og muskler, følelse af tunghed, smerter i skridtet
- Hårtab og unormal hårstruktur
- Allergiske reaktioner
- Rødmen eller smerte på injektionsstedet
- Smerter i munden
- Infektioner eller betændelse i munden, sår i mund, spiserør, mave og tarm, somme tider forbundet med smerter eller blødning, nedsat tarmbevægelse (herunder blokering), ubehag i maveregionen eller spiserøret, synkebesvær, opkastning af blod
- Hudinfektioner
- Bakterie- og virusinfektioner
- Tandinfektion
- Betændelse i bugspytkirtlen, tilstoppet galdegang
- Smerter i kønsorganerne, problemer med rejsning af penis
- Vægtøgning
- Tørst
- Leverbetændelse
- Komplikationer på injektionsstedet eller forårsaget af injektionsudstyret
- Hudreaktioner og hudsygdomme (som kan være alvorlige og livstruende), hudsår
- Blå mærker, fald og skader
- Betændelse eller blødning i blodkarrene, der kan vise sig som små rødlige eller lilla prikker (sædvanligvis på benene) eller store blå mærker under huden eller vævet.
- Godartede cyster
- En alvorlig, reversibel tilstand i hjernen, der omfatter krampeanfald, højt blodtryk, hovedpine, træthed, konfusion, blindhed eller andre synsproblemer

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

- Hjerteproblemer inklusive hjerteanfald, angina pectoris
- Blussen
- Misfarvning af blodkarrene
- Betændelse i rygmarvsnerven
- Øreproblemer, blødning fra øre
- Nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen
- Budd–Chiaris syndrom (de kliniske symptomer på blokering af levervenerne)
- Forandringer i eller unormalt afføringsmønster
- Blødning i hjernen
- Gulfarvning af øjne og hud (gulsot)
- Alvorlig allergisk reaktion (anafylaktisk shock). Tegnene på en sådan reaktion kan være vejrtrækningsbesvær, smerter i/trykken for brystet og/eller svimmelhed/følelse af at være ved at besvime, voldsom kløe i huden eller hævede områder på huden, hævelser i ansigt, læber, tunge og/eller svælg, der kan give synkebesvær, kollaps
- Brystlidelser

- Vaginale rifter
- Hævelse af kønsorganerne
- Kan ikke tåle at drikke alkohol
- Hensygnen eller tab af kropsmasse
- Øget appetit
- Fistler
- Hævede led
- Cyster i ledkapslerne (synoviale cyster)
- Knoglebrud
- Henfald af muskelfibre med følgetilstande
- Hævelse af leveren, blødning fra leveren
- Nyrekræft
- Psoriasislignende hudsygdom
- Hudkræft
- Bleg hud
- Øget antal blodplader eller plasmaceller (en type hvide celler) i blodet
- Blodprop i små blodkar (trombotisk mikroangiopati)
- Unormal reaktion på blodtransfusioner
- Delvist eller totalt synstab
- Nedsat sexlyst
- Savlen
- Udstående øjne
- Følsomhed over for lys
- Hurtig vejrtrækning
- Smerter i endetarmen
- Galdesten
- Brok
- Skader
- Skrøbelige eller svage negle
- Unormal aflejring af protein i vigtige organer
- Koma
- Sår i tarmene
- Svigt af flere organer
- Død

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

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)
- Lungebetændelse
- Tab af appetit
- Øget følsomhed, følelsesløshed, prikken eller en brændende følelse i huden eller smerter i hænder eller fødder pga. nerveskade
- Kvalme og opkastning
- Diarré
- Mundsår
- Forstoppelse
- Muskelsmerter, knoglesmerter
- Hårtab og unormal hårstruktur
- Træthed, svaghed
- Feber

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)
- Helvedesild (lokaliseret, herunder omkring øjnene, eller spredt over kroppen)

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

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

- Leverbetændelse
- Alvorlig allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion). Tegnene på en sådan reaktion kan være vejrtrækningsbesvær, smerter i/trykken for brystet og/eller svimmelhed/følelse af at være ved at besvime, voldsom kløe i huden eller hævede områder på huden, hævelser i ansigt, læber, tunge og/eller svælg, hvilket kan give synkebesvær, kollaps
- Bevægelsesforstyrrelser, lammelse, spjætten
- Fornemmelse af at snurre eller dreje rundt
- Høretab, døvhed
- Sygdomme, der påvirker lungerne og forhindrer kroppen i at få nok ilt. Nogle af disse sygdomme omfatter vejrtrækningsbesvær, kortåndethed, kortåndethed uden fysiske udfoldelser, vejrtrækning, der bliver lav, svær eller stopper, hvæsende vejrtrækning

- Blodpropper i lungerne
- Gulfarvning af øjne og hud (gulsot)
- Haglkorn (en knude i øjenlåget), røde og hævede øjenlåg

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)
- Blodprop i små blodkar (trombotisk mikroangiopati)
- Alvorlig nervebetændelse, som kan forårsage lammelser og åndedrætsbesvær (Guillan-Barré syndrom)

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

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Dette lægemiddel har ingen særlige opbevaringsbetingelser. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Kemisk og fysisk brugsstabilitet af den rekonstituerede opløsning er påvist i koncentrationer på 1 mg/ml i 96 timer ved 25°C og 8 dage ved 2-8°C, når opbevaret i det originale hætteglas og/eller sprøjte.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning straks anvendes efter tilberedning. Hvis den rekonstituerede opløsning ikke anvendes straks, er opbevaringstider og –betingelser før anvendelse brugerens ansvar. Den samlede opbevaringstid for det rekonstituerede lægemiddel må ikke overstige 96 timer (hvis opbevaret ved 25°C) og 8 dage (hvis opbevaret ved 2-8°C) inden administration

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Bortezomib Fresenius Kabi indeholder:
- Aktivt stof: Bortezomib. Hvert hætteglas indeholder 1 mg bortezomib (som mannitolboronsyreester). Efter rekonstitutionen indeholder 1 ml injektionsvæske, opløsning til intravenøs injektion 1 mg bortezomib.

- Øvrigt indholdsstof: Mannitol (E421)

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

Hver karton af Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning indeholder et 5 ml klart hætteglas med grå gummiprop og grøn aluminiumshætte med flip-off indeholdende 1 mg bortezomib.

Hætteglasset er krympepakket (uden bakke) eller placeret på en bakke med et låg. Hver pakning indeholder et hætteglas til engangsbrug.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller
Indehaver af markedsføringstilladelsen
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

Fremstiller
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg,
Tyskland

eller

Fresenius Kabi Polska Sp. z.o.o.,
ul. Sienkiewicza 25, Kutno,
99-300, Polen

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.

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

<----------->
Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

1. REKONSTITUTION TIL INTRAVENØS INJEKTION

NB: Bortezomib er en cellegift. Derfor skal der udvises forsigtighed ved håndteringen og klargøring. Anvendelse af handsker og anden beskyttelsespåklædning til at beskytte mod kontakt med huden anbefales.

HÅNDTERINGEN SKAL SKE UNDER STRENGE ASEPTISKE FORHOLD, DA BORTEZOMIB FRESENIUS KABI IKKE INDEHOLDER KONSERVERINGSMIDLER.

1.1 **Klargøring af 1 mg hætteglas: Tilsæt forsigtigt 1 ml** steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid injektionsvæske til hætteglasset, der indeholder bortezomib pulver ved hjælp af en sprøjte af passende størrelse og uden at fjerne proppen fra hætteglasset. Opløsning af det frysetørrede pulver sker på mindre end 2 minutter. Den færdige koncentration i opløsningen vil være 1 mg/ml. Opløsningen vil blive klar og farveløs med en pH på 4 til 7. Man behøver ikke at tjekke pH-værdien af opløsningen.

1.2 Efterse opløsningen for partikler og misfarvning før administration. Hvis der ses nogle partikler eller misfarvning, skal opløsningen bortskaffes. Kontrollér koncentrationen på hætteglasset for at sikre, at den korrekte dosis anvendes til intravenøs administration (1 mg/ml).

1.3 Kemisk og fysisk brugsstabilitet af den rekonstituerede opløsning er påvist i koncentrationer på 1 mg/ml i 96 timer ved 25 °C og 8 dage ved 2-8^{0}C, når opbevaret i det originale hætteglas og/eller sprøjte.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning straks anvendes efter tilberedning. Hvis den rekonstituerede opløsning ikke anvendes straks, er opbevaringstider og –betingelser før anvendelse brugerens ansvar. Den samlede opbevaringstid for det rekonstituerede lægemiddel må ikke overstige 96 timer (hvis opbevaret ved 25^{0}C) og 8 dage (hvis opbevaret ved 2-8^{0}C) inden administration

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

2. ADMINISTRATION

- Når det er opløst, udtrækkes den relevante mængde af den rekonstituerede opløsning i henhold til beregnet dosis ud fra patientens legemsoverflade.
- Tjek dosis og koncentration i sprøjten før brug (kontroller, at sprøjten er mærket som intravenøs administration).
- Injicer opløsningen som en 3-5 sek. intravenøs bolusinjektion gennem et perifert eller centralt intravenøst kateter ind i en vene.
- Skyl det intravenøse kateter igennem med steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske.

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg ER TIL INTRAVENØS ANVENDELSE. Må ikke gives via andre indgiftsveje. Intratekal anvendelse har medført dødsfald.

3. BORTSKAFFELSE

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

Indlægsseddel: Information til patienten

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
bortezomib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

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

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

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

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Bortezomib Fresenius Kabi

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

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen, før du bruger Bortezomib Fresenius Kabi, hvis du lider af noget af det følgende:

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

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

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

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

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

Børn og unge
Dette lægemiddel bør ikke bruges til børn og unge, da det ikke vides, hvordan lægemidlet vil påvirke dem.

Brug af anden medicin sammen med bortezomib
Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.
Særligt skal du fortælle lægen, hvis du bruger medicin, som indeholder følgende aktive stoffer:

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

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

Kvinder, der kan blive gravide, skal bruge sikker prævention under behandlingen og i 8 måneder efter endt behandling. Tal med lægen, hvis du ønsker at nedfryse dine æg, inden du starter behandlingen.

Mænd bør ikke gøre en kvinde gravid, mens de bruger bortezomib, og de skal bruge sikker prævention under behandlingen og i op til 5 måneder efter, at behandlingen er stoppet. Tal med lægen, hvis du ønsker at deponere din sæd, før behandlingen påbegyndes.

Du må ikke amme, imens du behandles med bortezomib. Tal med lægen om, hvornår det er sikkert at genoptage amningen efter din behandling.

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

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

3. Sådan skal du bruge Bortezomib Fresenius Kabi

Din læge vil bestemme dosis af bortezomib ud fra din højde og vægt (areal af legemsoverflade). Den normale startdosis af bortezomib er 1,3 mg/m^2 legemsoverflade to gange om ugen.
Din læge kan vælge at ændre dosis og antallet af behandlingscyklusser afhængigt af, hvordan du reagerer på behandlingen, forekomsten af visse bivirkninger, og hvilke sygdomme du lider af (f.eks. leverproblemer).

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

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

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

Når bortezomib gives sammen med dexamethason, får du bortezomib intravenøst eller subkutant som en 21-dages behandlingscyklus, og dexamethason 20 mg gives gennem munden på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i den 21-dages behandlingscyklus. Du kan få op til 8 behandlingscyklusser (24 ugers behandling).

Tidligere ubehandlet myelomatose
Hvis du ikke er blevet behandlet for myelomatose tidligere, og du ikke er egnet til at få transplantation med blodstamceller, vil du få bortezomib samtidig med to andre lægemidler; melphalan og prednison. I så fald varer en behandlingscyklus 42 dage (6 uger). Du vil få 9 behandlingscyklusser (54 ugers behandling).

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

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

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

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

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

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

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

Hvordan bortezomib gives
Dette lægemiddel er til intravenøs eller subkutan anvendelse. Bortezomib vil blive givet af en sundhedsperson, som har erfaring med behandling med cytostatika. Bortezomib pulver skal opløses, før det gives. Dette vil blive gjort af en sundhedsperson. Opløsningen bliver derefter indsprøjtet i en vene eller under huden. Injektion i en vene er hurtig, tager 3-5 sekunder. Injektionen under huden gives enten i lårene eller maven.

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

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis du får bortezomib for myelomatose eller mantle-celle-lymfom, skal du straks kontakte din læge, hvis du oplever nogle af nedenstående bivirkninger:
- Muskelkramper, muskelsvaghed
- Forvirring, synstab eller -forstyrrelser, blindhed, krampeanfald, hovedpine
- Åndenød, hævede fødder eller ændringer i din hjerterytme, højt blodtryk, træthed, besvimelse
- Hoste og vejrtrækningsbesvær eller trykken for brystet.

Behandlingen med bortezomib kan meget ofte forårsage et fald i antal af røde og hvide blodlegemer samt blodplader i blodet. Du vil derfor få taget regelmæssige blodprøver før og under din behandling med bortezomib for at kontrollere niveauet af dine blodlegemer. Du kan opleve et fald i antallet af:
- Blodplader, hvilket kan gøre dig mere tilbøjelig til at få blå mærker eller til at bløde uden påviselig skade (f.eks. blødning fra tarmene, maven, munden og gummerne, blødning i hjernen eller blødning fra leveren).
- Røde blodlegemer, hvilket kan forårsage blodmangel med symptomer som træthed og bleghed.

- Hvide blodlegemer, hvilket kan gøre dig mere tilbøjelig til at få infektioner eller influenzalignende symptomer.

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

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

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

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

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

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

- Hjertesvigt, hjerteanfald, brystsmerter, ubehag i brystet, øget eller nedsat hjerterytme
- Nyresvigt
- Betændelse i en vene, blodpropper i dine vener eller lunger
- Problemer med blodets størkning
- Nedsat cirkulation
- Betændelse i hjertesækken eller væsken omkring hjertet
- Infektioner, herunder urinvejsinfektioner, influenza, herpes virusinfektioner, øreinfektion og cellulitis

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

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

- Hjerteproblemer inklusive hjerteanfald, angina pectoris
- Blussen
- Misfarvning af blodkarrene
- Betændelse i rygmarvsnerven
- Øreproblemer, blødning fra øre
- Nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen
- Budd–Chiaris syndrom (de kliniske symptomer på blokering af levervenerne)

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

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

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

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

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

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

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

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

- Leverbetændelse
- Alvorlig allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion). Tegnene på en sådan reaktion kan være vejrtrækningsbesvær, smerter i/trykken for brystet og/eller svimmelhed/følelse af at være ved

at besvime, voldsom kløe i huden eller hævede områder på huden, hævelser i ansigt, læber, tunge og/eller svælg, hvilket kan give synkebesvær, kollaps
- Bevægelsesforstyrrelser, lammelse, spjætten
- Fornemmelse af at snurre eller dreje rundt
- Høretab, døvhed
- Sygdomme, der påvirker lungerne og forhindrer kroppen i at få nok ilt. Nogle af disse sygdomme omfatter vejrtrækningsbesvær, kortåndethed, kortåndethed uden fysiske udfoldelser, vejrtrækning, der bliver lav, svær eller stopper, hvæsende vejrtrækning
- Blodpropper i lungerne
- Gulfarvning af øjne og hud (gulsot)
- Haglkorn (en knude i øjenlåget), røde og hævede øjenlåg

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)
- Blodprop i små blodkar (trombotisk mikroangiopati)
- Alvorlig nervebetændelse, som kan forårsage lammelser og åndedrætsbesvær (Guillan-Barré syndrom)

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

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Dette lægemiddel har ingen særlige opbevaringsbetingelser. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Kemisk og fysisk brugsstabilitet af den rekonstituerede opløsning er påvist i koncentrationer på 1 mg/ml i 96 timer ved 25 °C og 8 dage ved 2-8°C, når opbevaret i det originale hætteglas og/eller sprøjte.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning straks anvendes efter tilberedning. Hvis den rekonstituerede opløsning ikke anvendes straks, er opbevaringstider og –betingelser før anvendelse brugerens ansvar. Den samlede opbevaringstid for det rekonstituerede lægemiddel må ikke overstige 96 timer (hvis opbevaret ved 25°C) og 8 dage (hvis opbevaret ved 2-8°C) inden administration

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Bortezomib Fresenius Kabi indeholder:
- Aktivt stof: Bortezomib.
- Øvrigt indholdsstof: Mannitol (E421).

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas indeholder 2,5 mg bortezomib (som mannitolboronsyreester).

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

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

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

Udseende og pakningsstørrelser
Bortezomid pulver til injektionsvæske, opløsning er et hvidt til offwhite frysetørret pulver eller masse.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Hver karton af Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning indeholder et 10 ml klart hætteglas med grå gummiprop og gul aluminiumshætte med flip-off indeholdende 2,5 mg bortezomib.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Hver karton af Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning indeholder et 10 ml klart hætteglas med grå gummiprop og blå aluminiumshætte med flip-off indeholdende 3,5 mg bortezomib.

Hætteglasset er krympepakket (uden bakke) eller placeret på en bakke med et låg. Hver pakning indeholder et hætteglas til engangsbrug.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller
Indehaver af markedsføringstilladelsen
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

Fremstiller
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg,
Tyskland

eller

Fresenius Kabi Polska Sp. z.o.o.,
ul. Sienkiewicza 25, Kutno,
99-300, Polen

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.

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

<----------->
Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

1. REKONSTITUTION TIL INTRAVENØS INJEKTION

NB: Bortezomib er en cellegift. Derfor skal der udvises forsigtighed ved håndteringen og klargøring. Anvendelse af handsker og anden beskyttelsespåklædning til at beskytte mod kontakt med huden anbefales.

HÅNDTERINGEN SKAL SKE UNDER STRENGE ASEPTISKE FORHOLD, DA BORTEZOMIB FRESENIUS KABI IKKE INDEHOLDER KONSERVERINGSMIDLER.

1.1 **Klargøring af 2,5 mg hætteglas: Tilsæt forsigtigt 2,5 ml** steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid injektionsvæske til hætteglasset, der indeholder bortezomib pulver ved hjælp af en sprøjte af passende størrelse og uden at fjerne proppen fra hætteglasset. Opløsning af det frysetørrede pulver sker på mindre end 2 minutter.

Klargøring af 3,5 mg hætteglas: Tilsæt forsigtigt 3,5 ml steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid injektionsvæske til hætteglasset, der indeholder bortezomib pulver ved hjælp af en sprøjte af passende størrelse og uden at fjerne proppen fra hætteglasset. Opløsning af det frysetørrede pulver sker på mindre end 2 minutter.

Den færdige koncentration i opløsningen vil være 1 mg/ml. Opløsningen vil blive klar og farveløs med en pH på 4 til 7. Man behøver ikke at tjekke pH-værdien af opløsningen.

1.2 Efterse opløsningen for partikler og misfarvning før administration. Hvis der ses nogle partikler eller misfarvning, skal opløsningen bortskaffes. Kontroller at den korrekte dosis anvendes til intravenøs administration (1 mg/ml).

1.3 Kemisk og fysisk brugsstabilitet af den rekonstituerede opløsning er påvist i koncentrationer på 1 mg/ml og 2,5 mg/ml i 96 timer ved 25 °C og 8 dage ved 2-8^{0}C, når opbevaret i det originale hætteglas og/eller sprøjte.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning straks anvendes efter tilberedning. Hvis den rekonstituerede opløsning ikke anvendes straks, er opbevaringstider og –betingelser før anvendelse brugerens ansvar. Den samlede opbevaringstid for det rekonstituerede lægemiddel må ikke overstige 96 timer (hvis opbevaret ved 25^{0}C) og 8 dage (hvis opbevaret ved 2-8^{0}C) inden administration

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

2. ADMINISTRATION

- Når det er opløst, udtrækkes den relevante mængde af den rekonstituerede opløsning i henhold til beregnet dosis ud fra patientens legemsoverflade.
- Tjek dosis og koncentration i sprøjten før brug (kontroller, at sprøjten er mærket som intravenøs administration).
- Injicer opløsningen som en 3-5 sek. intravenøs bolusinjektion gennem et perifert eller centralt intravenøst kateter ind i en vene.
- Skyl det intravenøse kateter igennem med steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg og 3,5 mg ER TIL SUBKUTAN ELLER INTRAVENØS ANVENDELSE. Må ikke gives via andre indgiftsveje. Intratekal anvendelse har medført dødsfald.

3. BORTSKAFFELSE

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

Nedenstående oplysning er til læger og sundhedspersonale:
Kun hætteglasset med 2,5 mg og 3,5 mg kan administreres subkutant som beskrevet nedenfor:

1. REKONSTITUTION TIL SUBKUTAN INJEKTION

NB: Bortezomib er en cellegift. Derfor skal der udvises forsigtighed ved håndteringen og præparationen. Anvendelse af handsker og anden beskyttelsespåklædning til at beskytte mod kontakt med huden anbefales.

HÅNDTERINGEN SKAL SKE UNDER STRENGE ASEPTISKE FORHOLD, DA BORTEZOMIB FRESENIUS KABI IKKE INDEHOLDER KONSERVERINGSMIDLER.

1.1 **Klargøring af 2,5 mg hætteglas: Tilsæt forsigtigt 1 ml** steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid injektionsvæske til hætteglasset, der indeholder bortezomib pulver ved hjælp af en sprøjte af passende størrelse og uden at fjerne proppen fra hætteglasset. Opløsning af det frysetørrede pulver sker på mindre end 2 minutter.

Klargøring af 3,5 mg hætteglas: Tilsæt forsigtigt 1,4 ml steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid injektionsvæske til hætteglasset, der indeholder bortezomib pulver ved hjælp af en sprøjte af passende størrelse og uden at fjerne proppen fra hætteglasset. Opløsning af det frysetørrede pulver sker på mindre end 2 minutter.

Den færdige koncentration i opløsningen vil være 2,5 mg/ml. Opløsningen vil blive klar og farveløs med en pH på 4 til 7. Man behøver ikke at tjekke pH-værdien af opløsningen.

1.2 Efterse opløsningen for partikler og misfarvning før administration. Hvis der ses nogle partikler eller misfarvning, skal opløsningen bortskaffes. Kontroller at den korrekte dosis anvendes til **subkutan** administration (2,5 mg/ml).

1.3 Kemisk og fysisk brugsstabilitet af den rekonstituerede opløsning er påvist i koncentrationer på 1 mg/ml og 2,5 mg/ml i 96 timer ved 25 °C og 8 dage ved 2-8^{0}C, når opbevaret i det originale hætteglas og/eller sprøjte.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning straks anvendes efter tilberedning. Hvis den rekonstituerede opløsning ikke anvendes straks, er opbevaringstider og –betingelser før anvendelse brugerens ansvar. Den samlede opbevaringstid for det rekonstituerede lægemiddel må ikke overstige 96 timer (hvis opbevaret ved 25^{0}C) og 8 dage (hvis opbevaret ved 2-8^{0}C) inden administration

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

2. ADMINISTRATION

- Når det er opløst, udtrækkes den relevante mængde af den rekonstituerede opløsning i henhold til beregnet dosis ud fra patientens legemsoverflade.
- Tjek dosis og koncentration i sprøjten før brug (kontroller, at sprøjten er mærket som subkutan administration).
- Injicer opløsningen subkutant i en vinkel på 45-90°.
- Den rekonstituerede opløsning administreres subkutant i låret (højre eller venstre) eller abdomen (højre eller venstre side).

- Der skal vælges et nyt injektionssted hver gang.
- I tilfælde af lokale reaktioner på injektionsstedet efter en subkutan injektion af bortezomib anbefales det enten at administrere en mindre koncentreret bortezomib opløsning (1 mg/ml i stedet for 2,5 mg/ml) subkutant eller skifte til intravenøs administration.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg og 3,5 mg ER TIL SUBKUTAN ELLER INTRAVENØS ANVENDELSE. Må ikke gives via andre indgiftsveje. Intratekal anvendelse har medført dødsfald.

3. BORTSKAFFELSE

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