

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver till injektionsvätska, lösning

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Varje injektionsflaska innehåller 1 mg bortezomib (som en manitolboronsyraester).

Efter rekonstituering innehåller 1 ml intravenös injektionsvätska 1 mg bortezomib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELFORM**

Pulver till injektionsvätska, lösning.

Vitt till gulvitt frystorkat pulver eller kaka.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Bortezomib Fresenius Kabi är indicerat som monoterapi eller i kombination med pegylerat liposomalt doxorubicin eller dexametason för behandling av progressivt multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling och som redan har genomgått eller är olämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation.

Bortezomib Fresenius Kabi i kombination med melfalan och prednison är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som inte är lämpliga för högdos kemoterapi vid hematopoetisk stamcellstransplantation.

Bortezomib Fresenius Kabi i kombination med dexametason, eller med dexametason och talidomid, är indicerat för induktionsbehandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom vilka är lämpliga för högdos kemoterapi med hematopoetisk stamcellstransplantation.

Bortezomib Fresenius Kabi i kombination med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat mantelcellslymfom som inte är lämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation.

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Behandling med Bortezomib Fresenius Kabi måste påbörjas under övervakning av läkare med erfarenhet av behandling av cancerpatienter, men Bortezomib får ges av sjukvårdspersonal med erfarenhet av användning av cytostatika. Bortezomib Fresenius Kabi måste beredas av sjukvårdspersonal (se avsnitt 6.6).

## Dosering vid behandling av progressivt multipelt myelom (patienter som tidigare har fått minst en behandling)

### *Monoterapi*

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver till injektionsvätska, lösning ges via intravenös injektion med en rekommenderad dos av 1,3 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta två gånger i veckan under två veckor på dag 1, 4, 8 och 11 i en 21-dagars behandlingscykel. Denna treveckorsperiod betraktas som en behandlingscykel. Det rekommenderas att patienter får 2 behandlingscykler av bortezomib efter det att ett fullständigt svar bekräftats. Det rekommenderas också att patienter som svarar men inte uppnår fullständig remission erhåller totalt 8 behandlingscykler av bortezomib. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib.

### *Dosjusteringar under pågående behandling och återinsättande av behandling vid monoterapi*

Behandling med bortezomib måste avbrytas om det uppstår en icke-hematologisk toxicitet av grad 3 eller en hematologisk toxicitet av grad 4, med undantag för neuropati såsom diskuteras nedan (se även avsnitt 4.4). Sedan symtomen på toxicitet har avhjälpats kan behandling med bortezomib åter sättas in med en dos som reducerats med 25 % (1,3 mg/m<sup>2</sup> minskat till 1,0 mg/m<sup>2</sup>; 1,0 mg/m<sup>2</sup> minskat till 0,7 mg/m<sup>2</sup>). Om toxiciteten inte avhjälpas eller om den återkommer vid den lägsta dosen måste man överväga att avbryta behandlingen med bortezomib om inte behandlingens vinsten klart överväger över riskerna.

### *Neuropatisk smärta och/eller perifer neuropati*

Patienter som drabbas av neuropatisk smärta och/eller perifer neuropati i samband med behandling med bortezomib bör behandlas på det sätt som anges i Tabell 1 nedan (se avsnitt 4.4). Patienter som före behandlingen lidit av allvarlig neuropati kan behandlas med bortezomib endast efter noggrant övervägande av risk/nytta.

Tabell 1: Rekommenderade\* dosförändringar vid neuropati i samband med behandling med bortezomib

Allvarlighetsgrad av neuropati	Dosförändring
Grad 1 (asymtomatisk; förlust av djupa senreflexer eller parestesier) utan smärta eller funktionsförlust	Ingen
Grad 1 med smärta eller grad 2 (måttliga symtom; begränsande instrumentell Allmän Daglig Livsföring (ADL)**)	Minska bortezomib till 1,0 mg/m <sup>2</sup> eller Ändra behandling med bortezomib till 1,3 mg/m <sup>2</sup> en gång per vecka
Grad 2 med smärta eller grad 3 (allvarliga symtom; begränsande egenomsorgs-ADL***)	Avbryt behandlingen med bortezomib tills symtomen på toxicitet har försvunnit. När toxiciteten avklingat återupptas behandlingen med bortezomib, dosen reduceras till 0,7 mg/m <sup>2</sup> en gång per vecka.
Grad 4 (livshotande konsekvenser; kräver akuta insatser) och/eller allvarlig autonom neuropati	Avbryt behandlingen med bortezomib

\* Baserat på dosförändringar i fas II- och fas III-studierna på multipelt myelom och erfarenheter efter marknadsintroduktion. Gradering baserad på NCI "Common Toxicity Criteria", CTCAE v 4.0.

\*\* *instrumentell ADL*: avser matlagning, inköp av dagligvaror eller kläder, telefonanvändning, hantering av pengar, etc.

\*\*\* *egenomsorgs-ADL*: avser badning, påklädning och avklädning, matintag, toalettanvändning, intag av läkemedel, och ej sängbunden.

### *Kombinationsbehandling med pegylerat liposomalt doxorubicin*

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver till injektionsvätska, lösning administreras som intravenös injektion med en rekommenderad dos av 1,3 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta två gånger i veckan under två veckor på dag 1, 4, 8 och 11 i en 21-dagars behandlingscykel. Denna treveckorsperiod betraktas som en behandlingscykel. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib. Pegylerat liposomalt doxorubicin administreras med 30 mg/m<sup>2</sup> på dag 4 i behandlingscykeln med bortezomib som en intravenös infusion under 1 timme administrerad efter injektionen med bortezomib.

Upp till 8 cykler av denna kombinationsbehandling kan administreras så länge patienten inte har försämrats och tolererar behandling. Patienter som har uppnått full respons kan fortsätta behandlingen i minst 2 cykler efter de första tecknen på fullständig respons, även om det innebär behandling i mer än 8 cykler. Patienter vars paraproteinnivåer fortsätter att sjunka efter 8 cykler kan också fortsätta så länge som de tolererar behandlingen och de fortsätter att svara.

För ytterligare information om pegylerat liposomalt doxorubicin, se motsvarande produktresumé.

#### *Kombination med dexametason*

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver till injektionsvätska, lösning administreras som intravenös injektion med en rekommenderad dos av 1,3 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta två gånger i veckan under två veckor på dag 1, 4, 8 och 11 i en 21-dagars behandlingscykel. Denna treveckorsperiod betraktas som en behandlingscykel. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib. Dexametason administreras oralt med 20 mg på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 och 12 i behandlingscykeln med bortezomib.

Patienter som uppnår respons eller stabil sjukdom efter 4 cykler av denna kombinationsbehandling, kan fortsätta med samma kombination i maximalt 4 påföljande cykler.

För ytterligare information om dexametason, se motsvarande produktresumé.

#### *Dosjusteringar vid kombinationsbehandling för patienter med progressivt multipelt myelom*

För dosjustering av bortezomib vid kombinationsbehandling, följ riktlinjerna för dosjustering som finns beskrivna ovan under monoterapi.

#### Dosering hos patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som inte är lämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation.

##### *Kombinationsterapi med melfalan och prednison.*

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver till injektionsvätska, lösning ges som intravenös injektion i kombination med oralt melfalan och oralt prednison som visas i Tabell 2. En 6-veckorscykel anses som en behandlingscykel. I cykel 1-4, administreras bortezomib två gånger per vecka på dag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 och 32. I cykel 5-9, administreras bortezomib en gång per vecka på dag 1, 8, 22 och 29. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib.

Både melfalan och prednison ska ges oralt dag 1, 2, 3 och 4 under den första veckan i varje behandlingscykel med bortezomib.

Nio behandlingscykler av denna kombinationsbehandling administreras.

Tabell 2: Rekommenderad dosering för Bortezomib i kombination med melfalan och prednison

Två gånger per vecka bortezomib (Cykel 1-4)												
Vecka	1				2		3	4		5		6
B (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Dag 1	--	--	Dag 4	Dag 8	Dag 11	viloperiod	Dag 22	Dag 25	Dag 29	Dag 32	viloperiod
M (9 mg/m <sup>2</sup> ) P (60 mg/m <sup>2</sup> )	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	--	--	viloperiod	--	--	--	--	viloperiod
En gång per vecka bortezomib (Cykel 5-9)												
Vecka	1				2		3	4		5		6

B (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Dag 1	--	--	--	Dag 8	viloperiod	Dag 22	Dag 29	viloperiod
M (9 mg/m <sup>2</sup> ) P (60 mg/m <sup>2</sup> )	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	--	viloperiod	--	--	viloperiod

B = bortezomib; M = melfalan, P = prednison

### *Dosjusteringar under pågående behandling och återupptagen behandling vid kombinationsterapi med melfalan och prednison*

Innan påbörjan av ny terapicykel:

- Trombocyttal bör vara  $\geq 70 \times 10^9/l$  och det absoluta antalet neutrofiler (ANC) ska vara  $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Icke hematologiska toxiciteter bör vara bestämda till grad 1 eller baseline

Tabell 3: *Dosförändringar under senare cykler av Bortezomib-behandling i kombination med melfalan och prednison*

<b>Toxicitet</b>	<b>Dosförändring eller -fördröjning</b>
<i>Hematologisk toxicitet under en cykel:</i>	
• Om förlängd grad 4 neutropeni eller trombocytopeni, eller trombocytopeni med blödning observerats i föregående cykel	Överväg minskning av melfalandos med 25 % i nästa cykel.
• Om trombocyttal $\leq 30 \times 10^9/l$ eller ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ på en bortezomib-doseringsdag (annan dag än dag 1)	Bortezomib-terapi ska inte ges
• Om flera bortezomibdoseringar i en cykel inte ges ( $\geq 3$ doseringar under administrering två gånger per vecka eller $\geq 2$ doseringar under administrering en gång per vecka)	Bortezomib-dos ska reduceras 1 doseringsnivå (från 1,3 mg/m <sup>2</sup> till 1 mg/m <sup>2</sup> , eller från 1 mg/m <sup>2</sup> till 0,7 mg/m <sup>2</sup> )
<i>Grad <math>\geq 3</math> icke-hematologiska toxiciteter</i>	Bortezomib-terapi ska inte ges förrän symtom av toxicitet har bestämts till grad 1 eller baseline. Då, kan bortezomib återinföras med en reducerad doseringsnivå (från 1,3 mg/m <sup>2</sup> till 1 mg/m <sup>2</sup> , eller från 1 mg/m <sup>2</sup> till 0,7 mg/m <sup>2</sup> ). För bortezomib-relaterad neuropatisk smärta och/eller perifer neuropati, gör uppehåll i och/eller modifiera bortezomib enligt översikt i Tabell 1.

För ytterligare information avseende melfalan och prednison, se motsvarande produktresumé.

### Dosering för patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som är lämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation (induktionsbehandling)

#### *Kombinationsterapi med dexametason*

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver till injektionsvätska, lösning administreras som intravenös injektion med rekommenderad dos på 1,3 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta två gånger i veckan under två veckor på dag 1, 4, 8 och 11 i en 21-dagars behandlingscykel. Denna treveckorsperiod betraktas som en behandlingscykel. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib. Dexametason ges oralt 40 mg på dag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 och 11 av behandlingscykeln med bortezomib. Fyra behandlingscykler med denna kombinationsbehandling administreras.

#### *Kombinationsterapi med dexametason och talidomid*

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver till injektionsvätska, lösning administreras som intravenös injektion med rekommenderad dos på 1,3 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta två gånger i veckan under två veckor på dag 1, 4, 8 och 11 i en 28-dagars behandlingscykel. Denna fyraveckorsperiod betraktas som en behandlingscykel. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib.

Dexametson ges oralt 40 mg på dag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 och 11 av behandlingscykeln med bortezomib. Talidomid ges oralt 50 mg dagligen på dag 1–14, och om detta tolereras ökas dosen därefter till 100 mg på dag 15-28 och kan därefter ökas ytterligare till 200 mg dagligen från cykel 2 (se tabell 4). Fyra behandlingscykler av denna kombinationsbehandling administreras. Det rekommenderas att patienter med åtminstone partiell respons får ytterligare 2 behandlingscykler.

Tabell 4: *Dosering för bortezomib kombinationsterapi hos patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som är lämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation*

<b>B+ Dx</b>	<b>Cykel 1 till 4</b>				
	<b>Vecka</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	
	B (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Viloperiod	
	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	
<b>B+Dx+T</b>	<b>Cykel 1</b>				
	<b>Vecka</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
	B (1.3 mg/m <sup>2</sup> )	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Viloperiod	Viloperiod
	T 50 mg	Dagligen	Dagligen	-	-
	T 100 mg <sup>a</sup>	-	-	Dagligen	Dagligen
	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	-
	<b>Cykel 2 till 4<sup>b</sup></b>				
	B (1.3 mg/m <sup>2</sup> )	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Viloperiod	Viloperiod
	T 200 mg <sup>a</sup>	Dagligen	Dagligen	Dagligen	Dagligen
	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	-

B = bortezomib; Dx = dexametason; T = talidomid

<sup>a</sup> Talidomidosen ökas till 100 mg från vecka 3 av cykel 1 endast om 50 mg tolereras och till 200 mg från cykel 2 och framåt om 100 mg tolereras.

<sup>b</sup> Upp till 6 cykler kan ges till patienter som uppnår åtminstone partiell respons efter 4 cykler

#### Dosjustering för patienter lämpliga för transplantation

För dosjusteringar av bortezomib ska riktlinjer för dosmodifiering som beskrivs för monoterapi följas. När bortezomib ges i kombination med andra cytostatikaläkemedel skall dessutom lämpliga dosreduktioner för dessa produkter övervägas vid fall av toxicitet, i enlighet med rekommendationerna i produktresumén.

#### Dosering för patienter med tidigare obehandlat mantelcellslymfom (MCL)

##### *Kombinationsbehandling med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison (BR-CAP)*

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver till injektionsvätska, lösning ges via intravenös injektion med en rekommenderad dos av 1,3 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta två gånger i veckan under två veckor på dag 1, 4, 8 och 11 följt av en viloperiod på 10 dagar under dag 12-21. Denna 3-veckorsperiod betraktas som en behandlingscykel. Sex behandlingscykler med bortezomib rekommenderas, men till patienter för vilka ett svar dokumenteras först under cykel 6 kan ytterligare två behandlingscykler ges. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib.

Följande läkemedel administreras som intravenösa infusioner dag 1 i varje 3-veckorscykel med bortezomib: rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosfamid 750 mg/m<sup>2</sup> och doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>. Prednison 100 mg/m<sup>2</sup> administreras oralt dag 1, 2, 3, 4 och 5 i varje behandlingscykel med bortezomib.

*Dosjusteringar under behandling för patienter med tidigare obehandlat mantelcellslymfom*

Innan en ny behandlingscykel påbörjas:

- Trombocyttallet bör vara  $\geq 100 \times 10^9/l$  och absolut neutrofilantal (ANC) bör vara  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- Trombocyttallet bör vara  $\geq 75 \times 10^9/l$  hos patienter med benmärgsinfiltration eller mjältsequestrering
- Hemoglobin  $\geq 8$  g/dl
- Icke-hematologiska toxiciteter bör ha gått tillbaks till grad 1 eller baseline.

Behandlingen med Bortezomib Fresenius Kabi ska avbrytas vid debut av bortezomib-relaterade icke-hematologiska toxiciteter (exklusive neuropati)  $\geq$  grad 3 eller hematologiska toxiciteter  $\geq$  grad 3 (se även avsnitt 4.4). För dosjusteringar, se Tabell 5 nedan.

Granulocytkolonistimulerande faktorer kan administreras för hematologisk toxicitet enligt lokal standardiserad praxis. Profylaktisk användning av granulocytkolonistimulerande faktorer bör övervägas i händelse av upprepade fördröjningar av cykeladministrering. Trombocytttransfusion för behandling av trombocytopeni bör övervägas när det är kliniskt lämpligt.

Tabell 5: *Dosjustering under behandling för patienter med tidigare obehandlat mantelcellslymfom*

<b>Toxicitet</b>	<b>Förändring eller fördröjning av dosen</b>
<i>Hematologisk toxicitet</i>	
- Neutropeni av $\geq$ grad 3 med feber, neutropeni grad 4 som varar mer än 7 dagar, trombocytal $< 10 \times 10^9/l$	Uppehåll i behandlingen med bortezomib bör göras i upp till 2 veckor tills patienten har ANC $\geq 0,75 \times 10^9/l$ och trombocytal $\geq 25 \times 10^9/l$ . - Om toxiciteten, efter behandlingsuppehåll med bortezomib, inte klingar av enligt definition ovan, ska bortezomib sättas ut. - Om toxiciteten klingar av, dvs. patienten har ANC $\geq 0,75 \times 10^9/l$ och trombocytal $\geq 25 \times 10^9/l$ , kan bortezomib sättas in igen med en dos reducerad med en dosnivå (från 1,3 mg/m <sup>2</sup> till 1 mg/m <sup>2</sup> eller från 1 mg/m <sup>2</sup> till 0,7 mg/m <sup>2</sup> ).
- Vid trombocytal $< 25 \times 10^9/l$ eller ANC $< 0,75 \times 10^9/l$ på en doseringsdag med bortezomib (annan dag än dag 1 i varje cykel)	Uppehåll i behandlingen med bortezomib bör göras.
<i>Icke-hematologiska toxiciteter grad <math>\geq 3</math> som anses ha samband med bortezomib</i>	Uppehåll i behandlingen med bortezomib bör göras tills dess att symtomen på toxicitet har avklingat till grad 2 eller bättre. Därefter kan bortezomib sättas in igen med en dos reducerad med en dosnivå (från 1,3 mg/m <sup>2</sup> till 1 mg/m <sup>2</sup> , eller från 1 mg/m <sup>2</sup> till 0,7 mg/m <sup>2</sup> ). Vid bortezomib-relaterad neuropatisk smärta och/eller perifer neutropati, gör uppehåll i och/eller modifiera behandlingen med bortezomib enligt i tabell 1.

När bortezomib ges i kombination med andra cytostatika ska dessutom lämpliga dosreduktioner för dessa läkemedel övervägas i händelse av toxicitet, i enlighet med rekommendationerna i deras produktresuméer.

### Speciella populationer

#### *Äldre*

Det finns inget som tyder på att dosjusteringar krävs vid behandling av patienter över 65 år med multipelt myelom eller med mantelcellslymfom.

Det finns inga studier på användningen av bortezomib till äldre personer med tidigare obehandlat multipelt myelom vilka är lämpliga för högdos kemoterapi med hematopoetisk stamcellstransplantation. Därför kan inga dosrekommendationer ges för denna population. I en studie med patienter med tidigare obehandlat mantelcellslymfom var 42,9 % och 10,4 % av patienterna som exponerades för bortezomib i åldern 65-74 år respektive  $\geq 75$  år. Hos patienter  $\geq 75$  år tolererades både behandlingen med BR-CAP och R-CHOP mindre väl (se avsnitt 4.8).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Patienter med lätt nedsatt leverfunktion behöver ingen dosjustering och ska behandlas med den rekommenderade dosen. Patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion ska påbörja bortezomib-behandling med en reducerad dos på  $0,7 \text{ mg/m}^2$  per injektion under första behandlingscykeln och sedan kan en efterföljande doshöjning till  $1,0 \text{ mg/m}^2$  eller ytterligare dosreducering till  $0,5 \text{ mg/m}^2$  övervägas beroende på patientens tolererbarhet (se Tabell 6 och avsnitt 4.4. och 5.2).

Tabell 6: *Rekommenderad anpassning av startdosen för Bortezomib hos patienter med nedsatt leverfunktion*

Graden av leverfunktionsnedsättning*	Bilirubinnivå	SGOT (ASAT) nivåer	Anpassning av startdos
Lätt	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	Ingen
	$> 1,0 \times - 1,5 \times \text{ULN}$	Alla	Ingen
Måttlig	$> 1,5 \times - 3 \times \text{ULN}$	Alla	Reducera bortezomib-dosen till $0,7 \text{ mg/m}^2$ under första behandlingscykeln. Överväg att höja dosen till $1,0 \text{ mg/m}^2$ , eller sänka dosen ytterligare till $0,5 \text{ mg/m}^2$ under efterföljande cykler beroende på patientens tolererbarhet
Kraftig	$> 3 \times \text{ULN}$	Alla	

Förkortningar: SGOT = serum glutamic oxaloacetic transaminase, ASAT = aspartataminotransferas, ULN = övre gränsen för normalvärdet.

\* Baserat på klassificeringen av NCI Organ Dysfunction Working Group beträffande kategorier av leverfunktionsnedsättning (lätt, måttlig, kraftig).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Farmakokinetiken för bortezomib påverkas inte hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $[\text{CrCl}] > 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), därav behövs inga dosjusteringar för dessa patienter. Det är inte känt om farmakokinetiken för bortezomib påverkas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion som inte genomgår dialys ( $\text{CrCl} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Eftersom dialys



kan minska koncentrationerna av bortezomib ska bortezomib administreras efter dialysproceduren (se avsnitt 5.2).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för bortezomib för barn under 18 år har inte fastställts (se avsnitt 5.1 och 5.2). Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 men ingen dosrekommendation kan fastställas.

#### Administreringsätt

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver till injektionsvätska, lösning, finns endast tillgängligt för intravenös administrering.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning, finns tillgängligt för intravenös eller subkutan administrering.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning, finns tillgängligt för intravenös eller subkutan administrering.

Bortezomib Fresenius Kabi får inte ges via andra administreringsvägar. Intratekal administrering har resulterat i dödsfall.

#### *Intravenös injektion*

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver till injektionsvätska, lösning är endast avsedd för intravenös administrering. Den rekonstituerade lösningen administreras som en intravenös bolusinjektion under 3-5 sekunder genom en perifer eller central venkateter följt av spolning med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska. Det ska gå minst 72 timmar mellan upprepade doser av bortezomib.

När Bortezomib Fresenius Kabi ges i kombination med andra läkemedel, se produktresuméerna för dessa läkemedel för anvisningar om administrering.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen, bor eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Akut diffus infiltrativ pulmonell och perikardiell sjukdom.

När Bortezomib Fresenius Kabi ges i kombination med andra läkemedel, se deras produktresuméer för ytterligare kontraindikationer.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

När Bortezomib Fresenius Kabi ges i kombination med andra läkemedel ska produktresuméerna för de andra läkemedlen studeras innan behandling med Bortezomib Fresenius Kabi sätts in. När talidomid används ska särskild uppmärksamhet ges till graviditetstest och preventiva åtgärder är nödvändiga (se avsnitt 4.6).

#### Intratekal administrering

Det har förekommit dödsfall vid oavsiktlig intratekal administrering av bortezomib. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver till injektionsvätska, lösning är avsett för intravenös användning, medan Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 och 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning är avsett för intravenös eller subkutan användning. Bortezomib ska inte administreras intratekalt.

### Gastrointestinal toxicitet

Gastrointestinal toxicitet, inklusive illamående, diarré, kräkningar och förstoppning är mycket vanligt förekommande vid behandling med bortezomib. Fall av ileus har rapporterats som mindre vanliga (se avsnitt 4.8). Därför ska patienter som drabbas av förstoppning övervakas noga.

### Hematologisk toxicitet

Behandling med bortezomib är mycket ofta förknippad med hematologisk toxicitet (trombocytopeni, neutropeni och anemi). I studier på patienter med recidiverande multipelt myelom behandlade med bortezomib och patienter med tidigare obehandlat MCL behandlade med Bortezomib i kombination med rituximab, cyklofosamid, doxorubicin och prednison (BR-CAP), var en av de vanligaste hematologiska toxiciteterna övergående trombocytopeni. Trombocyttallet var lägst dag 11 i varje behandlingscykel med bortezomib och hade vanligtvis återgått till baseline vid nästa cykel. Inget tydde på någon kumulativ trombocytopeni. Det genomsnittliga minimivärdet för trombocyttallet var ungefär 40 % av ursprungsvärdet i monoterapistudierna med multipelt myelom och 50 % i MCL-studien. Hos patienter med långt framskridet myelom var trombocytopenins svårighetsgrad relaterad till trombocyttallet före behandlingen. För initialt trombocytaltal  $< 75 \times 10^9/l$  hade 90 % av 21 patienter ett trombocytaltal  $\leq 25 \times 10^9/l$  under studien, inklusive 14 %  $< 10 \times 10^9/l$ . Å andra sidan, hos patienter med initialt trombocytaltal  $> 75 \times 10^9/l$  hade endast 14 % av 309 patienter ett tal  $\leq 25 \times 10^9/l$  under studien.

Hos patienter med MCL (studie LYM-3002) sågs en högre incidens (56,7 % mot 5,8 %) trombocytopeni grad  $\geq 3$  i behandlingsgruppen som fick bortezomib (BR-CAP) jämfört med behandlingsgruppen som inte fick bortezomib (rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin och prednison [R-CHOP]). De två behandlingsgrupperna var jämförbara när det gäller den totala incidensen av alla grader av blödningshändelser (6,3 % i BR-CAP-gruppen och 5,0 % i R-CHOP-gruppen) samt blödningshändelser grad 3 eller högre (BR-CAP: 4 patienter [1,7 %]; R-CHOP: 3 patienter [1,2 %]). I BR-CAP-gruppen fick 22,5 % av patienterna trombocyttransfusioner jämfört med 2,9 % av patienterna i R-CHOP-gruppen.

Gastrointestinal och intracerebral blödning har rapporterats i samband med behandling med bortezomib. Trombocyttallet bör därför kontrolleras före varje dos av bortezomib. Behandlingen med bortezomib bör avbrytas när trombocyttallet är  $< 25 \times 10^9/l$  eller vid kombination med melfalan och prednison, när trombocyttallet är  $\leq 30 \times 10^9/l$  (se avsnitt 4.2). Den förväntade behandlingsfördelen bör noga vägas mot riskerna, särskilt hos patienter med måttlig till allvarlig trombocytopeni och riskfaktorer för blödning.

Fullständig blodstatus (CBC) med differential och inklusive trombocytaltal bör tas frekvent under behandling med bortezomib. Trombocyttransfusion bör övervägas när det är kliniskt lämpligt (se avsnitt 4.2).

Hos patienter med MCL observerades övergående neutropeni som var reversibel mellan cyklerna, utan tecken på kumulativ neutropeni. Neutrofiler var lägst dag 11 i varje behandlingscykel med bortezomib och hade vanligtvis återgått till baseline vid nästa cykel. I studie LYM-3002 gavs kolonistimulerande faktorer till 78 % av patienterna i BR-CAP-gruppen och 61 % av patienterna i R-CHOP-gruppen. Eftersom patienter med neutropeni löper ökad risk för infektioner bör de övervakas för tecken och symtom på infektion och behandlas omedelbart. Granulocytolonistimulerande faktorer kan administreras för hematologisk toxicitet enligt lokal standardiserad praxis. Profylaktisk användning av granulocytolonistimulerande faktorer bör övervägas i händelse av upprepade fördröjningar av cykeladministrering (se avsnitt 4.2).

### Herpes zoster virusreakivering

Antiviral profylax rekommenderas hos patienter som behandlas med bortezomib.

I fas III-studien på patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom, var den totala incidensen av herpes zoster reaktivering vanligare hos patienter som behandlats med bortezomib + melfalan + prednison jämfört med melfalan + prednison (14 % jämfört med 4 %).

Hos patienter med MCL (studie LYM-3002) var incidensen av herpes zoster-infektion 6,7 % i BR-CAP-gruppen och 1,2 % i R-CHOP-gruppen (se avsnitt 4.8).

#### Hepatit B-virus (HBV) – reaktivering och infektion

När rituximab används i kombination med bortezomib måste HBV-screening alltid utföras på patienter som löper risk för infektion med HBV innan behandling påbörjas. Bärare av hepatit B och patienter med hepatit B i anamnesen måste övervakas noggrant för kliniska och laboratoriebaserade tecken på aktiv HBV-infektion under och efter kombinationsbehandling med rituximab och bortezomib.

Antiviral profylax bör övervägas. Se produktresumén för rituximab för ytterligare information.

#### Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Mycket sällsynta fall med okänd kausalitet av John Cunningham (JC) virusinfektion med PML och dödsfall till följd, har rapporterats hos patienter som behandlats med bortezomib. Patienter med diagnosen PML hade tidigare fått eller fick samtidig immunosuppressiv behandling. De flesta fall av PML diagnostiserades inom 12 månader efter första dosen av bortezomib. Patienter bör övervakas regelbundet med avseende på nya eller förvärrade neurologiska symtom eller tecken som kan indikera PML som en del av differentialdiagnosen av CNS problem. Vid misstanke om PML- diagnos bör patienten remitteras till specialist i PML och relevanta diagnostiska åtgärder för PML ska initieras. Bortezomib ska sättas ut om PML diagnostiseras.

#### Perifer neuropati

Behandling med bortezomib är mycket ofta förknippad med perifer neuropati, mestadels sensorisk. Fall av allvarlig motorisk neuropati med eller utan perifer sensorisk neuropati har dock rapporterats. Incidensen av perifer neuropati ökar tidigt under behandlingen och ett maximum har setts under cykel 5.

Det rekommenderas att patienter noga övervakas för symtom på neuropati såsom brännande känsla, hyperestesi, hypoestesi, parestesi, obehagskänsla, neuropatisk smärta eller svaghet.

Patienter som drabbas av ny eller förvärrad perifer neuropati ska genomgå neurologisk utvärdering och kan behöva förändring av dos eller dosschema för bortezomib (se avsnitt 4.2). Neuropati har hanterats med understödjande och annan behandling.

Tidig och regelbunden övervakning av symtom på behandlingsrelaterad neuropati med neurologisk utvärdering skall övervägas hos patienter som får bortezomib i kombination med läkemedel som är kända för att vara associerade med neuropati (t ex talidomid) och lämplig dosreduktion eller avbruten behandling bör övervägas.

Utöver perifer neuropati kan det föreligga bidrag av autonom neuropati till biverkningar såsom blodtrycksfall vid ändrad kroppsställning och allvarlig förstoppning med tarmvred. Informationen om autonom neuropati och dess bidrag till dessa oönskade effekter är begränsad.

#### Krampanfall

Krampanfall har rapporterats i mindre vanlig utsträckning hos patienter utan tidigare krampanfall eller epilepsi i sjukdomshistorien. Särskild försiktighet erfordras när patienter med någon riskfaktor för krampanfall behandlas.

#### Hypotension

Behandling med bortezomib är ofta förknippad med ortostatisk hypotension. Flertalet biverkningar är milda eller måttligt svåra till sin natur och observeras under hela behandlingsförloppet. De patienter som utvecklade ortostatisk hypotension under behandlingen med bortezomib (intravenös injektion) uppvisade inga tecken på ortostatisk hypotension före behandlingen med bortezomib. Flertalet

patienter behövde behandlas för sin ortostatiska hypotension. Ett fåtal patienter med ortostatisk hypotension drabbades av episoder av synkope. Ortostatisk hypotension var inte akut relaterad till bolusinfusion av bortezomib. Verkningsmekanismen hos denna biverkan är inte känd även om en komponent kan bero på autonom neuropati. Autonom neuropati kan vara relaterad till bortezomib, eller bortezomib kan förvärra ett bakomliggande tillstånd såsom diabetesneuropati eller amyloidotisk neuropati. Försiktighet tillråds vid behandling av patienter med synkope i sjukdomshistorien som behandlas med läkemedel med hypotension som känd biverkan, eller som är dehydrerade på grund av upprepade diarréer eller upprepade kräkningar. Behandling av ortostatisk hypotension kan innefatta inställning av blodtrycksläkemedel, rehydrering eller administrering av mineralkortikosteroider och/eller sympatomimetika. Patienterna bör instrueras att söka läkare om de får symtom såsom yrsel eller svimningsanfall.

#### Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

PRES har rapporterats hos patienter som fått Bortezomib. PRES är ett sällsynt, ofta reversibelt snabbt utvecklande neurologiskt tillstånd, som kan förekomma med kramper, hypertoni, huvudvärk, letargi, förvirring, blindhet och andra visuella och neurologiska störningar. Hjärnscanning lämpligen med magnetisk resonanstomografi (MRT) används för att säkerställa diagnos. Hos patienter som utvecklar PRES, ska behandling med bortezomib avbrytas.

#### Hjärtsvikt

Akut utveckling eller försämring av hjärtsvikt, och/eller debut av nedsatt ejectionsfraktion vänster kammare har rapporterats under behandling med bortezomib. Vätskeansamling kan vara en predisponerande faktor för symtom på hjärtsvikt. Patienter med riskfaktorer för eller existerande hjärtsjukdom ska följas noggrant.

#### Elektrokardiografi

Enstaka fall av QT-förlängning har rapporterats i kliniska prövningar, kausalitet har inte fastställts.

#### Lungpåverkan

Sällsynta fall av akut infiltrativ lungsjukdom av okänd etiologi såsom pneumonit, interstitiell pneumoni, lunginfiltration och akut svår andningsinsufficiens (ARDS) har rapporterats hos patienter som behandlats med bortezomib (se avsnitt 4.8). Några av dessa händelser har haft dödlig utgång. Det rekommenderas att en lungröntgen görs före behandlingen för att ha som ett utgångsläge vid eventuella lungförändringar efter behandlingen.

I händelse av nya eller förvärrade lungsymtom (t.ex. hosta, dyspné) ska en diagnostisk utvärdering utföras omgående och patienten ska behandlas på lämpligt sätt. Hänsyn ska tas till risk/nyttaförhållandet innan behandlingen med bortezomib fortsätter.

I en klinisk prövning tillfördes cytarabin i högdos (2 g/m<sup>2</sup> per dag) genom kontinuerlig infusion under 24 timmar med daunorubicin och Bortezomib som behandling för recidiverande akut myeloisk leukemi. Två patienter (av två) avled av ARDS tidigt under behandlingsprogrammet och studien avbröts. Därför rekommenderas inte denna särskilda regim med samtidig administrering av cytarabin i högdos (2 g/m<sup>2</sup> per dag) genom kontinuerlig infusion under 24 timmar.

#### Nedsatt njurfunktion

Njurkomplikationer är vanliga hos patienter med multipelt myelom. Patienter med nedsatt njurfunktion ska övervakas noga (se avsnitten 4.2 och 5.2).

#### Nedsatt leverfunktion

Bortezomid metaboliseras av leverenzymerna. Exponeringen av bortezomib är ökad hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion. Dessa patienter ska behandlas med bortezomib i reducerade doser och ska övervakas noggrant med avseende på toxicitet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

### Leverpåverkan

Sällsynta fall av leversvikt har rapporterats hos patienter som får bortezomib och samtidig medicinering med andra läkemedel och med underliggande allvarliga medicinska tillstånd. Annan rapporterad leverpåverkan inkluderar förhöjda leverenzym, hyperbilirubinemi och hepatit. Dessa förändringar kan vara reversibla när behandlingen med bortezomib avslutas (se avsnitt 4.8).

### Tumörcellsnekros med lytiskt syndrom

Eftersom bortezomib är ett cytotoxiskt läkemedel som snabbt kan döda maligna plasmaceller och MCL-celler kan komplikationer förknippade med tumörcellsnekros med lytiskt syndrom uppträda. De patienter som har en stor tumörbörda före behandlingen löper hög risk att drabbas av detta. Dessa patienter bör övervakas noga, och adekvata försiktighetsåtgärder bör vidtas.

### Samtidigt givna läkemedel

Patienter som får bortezomid tillsammans med potenta CYP3A4-inhibitorer ska övervakas noga. Försiktighet ska iaktas när bortezomib kombineras med CYP3A4- eller CYP2C19-substrat (se avsnitt 4.5).

Normal leverfunktion bör bekräftas och försiktighet bör iaktas hos patienter som behandlas med orala diabetesmedel (se avsnitt 4.5).

### Reaktioner som kan vara immunkomplex-medierade

Reaktioner som kan vara immunkomplex-medierade, såsom serumsjuka, polyartrit med hudutslag och proliferativ glomerulonefrit har rapporterats som mindre vanliga. Behandling med Bortezomib Fresenius Kabi ska avbrytas om allvarliga reaktioner inträffar.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

*In vitro*-studier antyder att bortezomib är en svag hämmare av cytokrom P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 och 3A4. Baserat på det begränsade bidraget (7 %) av CYP2D6 till metaboliseringen av bortezomib förväntas inte genetiskt betingad låg CYP2D6-aktivitet påverka den totala dispositionen av bortezomib.

I en interaktionsstudie mellan läkemedel studerades effekten av ketokonazol, en potent CYP3A4hämmare, på farmakokinetiken för bortezomib (intravenös injektion). Baserat på data från 12 patienter sågs en ökning av AUC för bortezomib med i genomsnitt 35 % (CI<sub>90%</sub> [1,032 till 1,772]). Därför ska patienter följas noggrant då de ges bortezomib i kombination med potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol, ritonavir).

I en interaktionsstudie mellan läkemedel studerades effekten av omeprazol, en potent CYP2C19hämmare, på farmakokinetiken för bortezomib (intravenös injektion). Ingen signifikant effekt på bortezomibs farmakokinetik påvisades baserat på data från 17 patienter.

I en interaktionsstudie mellan läkemedel studerades effekten av rifampicin, en potent CYP3A4inducerare, på farmakokinetiken för ortezomib (intravenös injektion). Baserat på data från 6 patienter sågs en minskning av AUC för bortezomib med i genomsnitt 45 %. Samtidig användning av bortezomib och starka CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital och johannesört) rekommenderas därför inte eftersom effekten kan försämrats.

I samma interaktionsstudie mellan läkemedel studerades effekten av dexametason, en svagare CYP3A4-inducerare, på farmakokinetiken för Bortezomib (intravenös injektion). Ingen signifikant effekt på bortezomibs farmakokinetik påvisades baserat på data från 7 patienter.

En interaktionsstudie mellan läkemedel, som utvärderade effekten av melfalan-prednison på farmakokinetiken för Bortezomib (intravenös injektion), visade en genomsnittlig ökning av AUC för bortezomib med 17 % baserat på data från 21 patienter. Detta anses inte kliniskt relevant.

I kliniska prövningar rapporterades hypoglykemi och hyperglykemi i mindre vanlig och vanlig utsträckning hos patienter med diabetes vilka behandlades med orala diabetesläkemedel. Patienter som behandlas med orala diabetesläkemedel och med bortezomib kan behöva täta kontroller av sina blodglukosnivåer och dosen av diabetesläkemedlet kan behöva anpassas.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Födelsekontroll hos män och kvinnor

Män och kvinnor i fertil ålder måste använda effektiva preventivmetoder under behandling och i tre månader efter behandling.

##### Graviditet

Inga kliniska data finns tillgängliga för bortezomib vad gäller exponering under graviditet. Den teratogena potentialen för bortezomib har inte utretts fullständigt.

I prekliniska studier hade bortezomib ingen effekt på fosterutvecklingen hos råtta och kanin vid den högsta dos som tolererades av modern. Djurstudier för att bestämma effekten av bortezomib på nedkomsten eller den post-natala utvecklingen har inte utförts (se avsnitt 5.3). Bortezomib ska användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med bortezomib.

Om bortezomib används under graviditet eller om patienten blir gravid under behandlingen med läkemedlet ska patienten informeras om den potentiella risken för fostret.

Talidomid är känd som en humant teratogen aktiv substans som orsakar svåra livshotande fosterskador. Talidomid är kontraindicerat vid graviditet och till kvinnor i fertil ålder så tillvida inte alla kriterier i det graviditetsförebyggande programmet för talidomid är uppfyllda. Patienter som får bortezomib i kombination med talidomid ska ta del av det graviditetsförebyggande programmet för talidomid. Se produktresumén för talidomid för ytterligare information.

##### Amning

Det är inte känt om bortezomib utsöndras i human modersmjölk. På grund av risken för allvarliga biverkningar hos ammade barn ska amning avbrytas under behandling med bortezomib.

##### Fertilitet

Fertilitetsstudier med bortezomib har inte utförts (se avsnitt 5.3).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Bortezomib kan ha måttlig på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Bortezomib kan vara förknippat med trötthet (mycket vanligt), yrsel (vanligt), synkope (mindre vanligt) och ortostatisk/postural hypotension eller dimsyn (vanligt). Därför måste patienter vara försiktiga vid bilkörning eller vid användning av maskiner och ska rådas att inte köra bil eller använda maskiner om de upplever dessa symtom (se avsnitt 4.8).

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Allvarliga biverkningar rapporterade som mindre vanliga under behandling med bortezomib inkluderar hjärtsvikt, tumörlyssyndrom, pulmonell hypertoni, posteriort reversibelt encefalopatisyndrom, akut diffus infiltrativ lungsjukdom och som sällsynt rapporterades autonom neuropati. De vanligaste rapporterade biverkningarna under behandling med bortezomib är illamående, diarré, förstoppning, kräkningar, utmattning, pyrexia, trombocytopeni, anemi, neutropeni, perifer neuropati (inklusive sensorisk), huvudvärk, parestesi, minskad aptit, dyspné, utslag, herpes zoster och myalgi.

## Biverkningstabell

### *Multipelt myelom*

Biverkningarna i tabell 7 ansågs av prövarna ha åtminstone ett möjligt eller troligt orsakssamband med bortezomib. Dessa biverkningar baseras på en integrerad dataserie med 5 476 patienter varav 3 996 behandlades med bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> och är inkluderade i tabell 7.

Totalt administrerades bortezomib för behandling av multipelt myelom hos 3 974 patienter.

Biverkningarna presenteras nedan, uppdelat på klass av organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Tabell 7 har skapats genom att använda version 14.1 av MedDRA.

Biverkningar som observerats efter marknadsintroduktion, men inte i kliniska prövningar, ingår också.

Tabell 7: *Biverkningar hos patienter med multipelt myelom behandlade med bortezomib i kliniska prövningar och alla biverkningar efter marknadsintroduktion oavsett indikation<sup>#</sup>*

<b>Klass av organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkningar</b>
Infektioner och infestationer	Vanliga	Herpes zoster (inklusive disseminerad och oftalmisk), Lunginflammation*, Herpes simplex*, Svampinfektion*
	Mindre vanliga	Infektion*, Bakteriella infektioner*, Virala infektioner*, Sepsis (inkl. septisk chock)*, Bronkopneumoni, Herpesvirusinfektion*, Herpesviral meningoencefalit <sup>#</sup> , Bakteriemi (inklusive stafylokocker), Hordeolum, Influensa, Cellulit, Lokal infektion vid intravenös infart, Hudinfektion*, Öroninfektion*, Stafylokockinfektion, Tandinfektion*
	Sällsynta	Meningit (inklusive bakteriell), Epstein-Barr-virusinfektion, Genital herpes, Tonsillit, Mastoidit, Postviralt trötthetssyndrom
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Sällsynta	Maligna neoplasmer, Plasmacytisk leukemi, Njurcellskarcinom, Knölar, Mycosis fungoides, Benigna neoplasmer*
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Trombocytopeni*, Neutropeni*, Anemi*
	Vanliga	Leukopeni*, Lymfopeni*
	Mindre vanliga	Pancytopeni*, Febril neutropeni, Koagulopati*, Leukocytos*, Lymfadenopati*, Hemolytisk anemi <sup>#</sup>
	Sällsynta	Disseminerad intravasal koagulation, Trombocytos*, Hyperviskositetssyndrom, Trombocytosjukdom UNS, Trombotisk mikroangiopati (inkl. trombocytopen purpura) <sup>#</sup> , Blodsjukdom UNS, Blödningsbenägenhet, Lymfocyt infiltration
Immunsystemet	Mindre vanliga	Angioödem <sup>#</sup> , Överkänslighet*
	Sällsynta	Anafylaktisk chock, Amyloidos, Typ III immunkomplexmedierad reaktion
Endokrina systemet	Mindre vanliga	Cushings syndrom*, Hypertyreoidism*, Inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon

<b>Klass av organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkningar</b>
	Sällsynta	Hypotyreoidism
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Nedsatt aptit
	Vanliga	Dehydrering, Hypokalemi*, Hyponatremi*, Onormalt blodglukos* Hypokalcemi*, Enzymabnormalitet*
	Mindre vanliga	Tumörlyssyndrom, Failure to thrive*, Hypomagnesemi*, Hypofosfatemi*, Hyperkalemi*, Hyperkalcemi, Hypernatremi*, Onormalt urinsyra*, Diabetes mellitus*, Vätskeretention
	Sällsynta	Hypermagnesemi*, Acidosis, Elektrolytobalans*, Övervätskning, Hypokloremi*, Hyperkloremi*, Hypovolemi, Hyperfosfatemi*, Metabola störningar, B-vitaminkomplexbrist, B12-vitaminbrist, Gikt, Ökad aptit, Alkoholintolerans
Psykiska störningar	Vanliga	Humörpåverkan och störningar*, Oro*, Sömnpåverkan och störningar*
	Mindre vanliga	Psykisk störning*, Hallucinationer *, Psykotisk störning*, Förvirring*, Rastlöshet
	Sällsynta	Självordstankar*, Anpassningsstörning, Delirium, Minskad libido
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Neuropatier*, Perifer sensorisk neuropati, Dysestesi*, Neuralgi
	Vanliga	Motorisk neuropati*, Medvetlöshet (inkl. synkope), Yrsel*, Dysgeusi*, Letargi, Huvudvärk*
	Mindre vanliga	Tremor, Perifer sensomotorisk neuropati, Dyskinesi*, Cerebellära koordinations- och balansstörningar*, Minnesförlust (exkl. demens)*, Encefalopati*, Posterior reversibelt encefalopatisyndrom#, Neurotoxicitet, Krampsjukdomar*, Postherpetisk neuralgi, Talstörning*, Rastlösa ben-syndrom, Migrän, Ischias, Störd uppmärksamhet, Onormala reflexer*, Parosmi
	Sällsynta	Cerebral blödning*, Intrakraniell blödning (inkl. subaraknoidal)*, Hjärnödem, Transitorisk ischemisk attack, Koma, Obalans i autonoma nervsystemet, Autonom neuropati, Kramper, Kraniell pares*, Paralys*, Pares*, Presynkope, Hjärnstamssyndrom, Cerebrovaskulära störningar, Nervrotskada, Psykomotorisk hyperaktivitet, Ryggmärgskompression, Kognitiv störning UNS, Motorisk dysfunktion, Sjukdom i nervsystemet UNS, Radikulit, Dregling, Hypotoni, Guillain-Barrés syndrom#, Demyeliniserande polyneuropati#
Ögon	Vanliga	Ögonsvullnad*, Onormal syn*, Konjunktivit*
	Mindre vanliga	Ögonblödning*, Ögonlocksinfektion*, Chalazion#, Blefarit#, Ögoninflammation*, Diplopi, Torra ögon*, Ögonirritation*, Ögonsmärta, Ökad tårsekretion, Flytningar från ögat
	Sällsynta	Hornhinneskada*, Exoftalmus, Retinit, Skotom, Ögonsjukdom (inkl. ögonlock) UNS, Förvärvad dakryoadenit, Fotofobi, Fotopsi, Optisk neuropati#, Olika grader av synförsämring (upp till blindhet)*
Öron och	Vanliga	Vertigo*



<b>Klass av organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkningar</b>
balansorgan	Mindre vanliga	Dysakusi (inkl. tinnitus)*, Nedsatt hörsel (upp till och inkl. dövhet), Öronobehag*
	Sällsynta	Öronblödning, Vestibulär neuronit, Öronsjukdom UNS
Hjärtat	Mindre vanliga	Hjärttamponad <sup>#</sup> , Hjärt-lungstillestånd*, Hjärtflimmer (inkl. förmak), Hjärtsvikt (inkl. vänster och höger kammare)*, Arytmi*, Takykardi*, Palpitationer, Angina pectoris, Perikardit (inkl. perikardiell effusion)*, Kardiomyopati*, Ventrikulär dysfunktion*, Bradykardi
	Sällsynta	Förmaksfladder, Hjärtinfarkt*, AV-block*, Kardiiovaskulär sjukdom (inkl. kardiogen chock), Torsade de pointes, Instabil angina, Hjärtklaffssjukdom*, Kranskärlssjukdom, Sinusarrest
Blodkärl	Vanliga	Hypotoni*, Ortostatisk hypotoni, Hypertoni*
	Mindre vanliga	Cerebrovaskulär händelse <sup>#</sup> , Djup ventrombos*, Blödning*, Tromboflebit (inkl. ytlig), Cirkulatorisk kollaps (inkl. hypovolemisk chock), Flebit, Rodnad*, Hematom (inkl. perirenalt)*, Dålig perifer cirkulation*, Vaskulit, Hyperemi (inkl. okulär)*
	Sällsynta	Perifer emboli, Lymfödem, Blekhet, Erytromelalgi, Vasodilatation, Missfärgning av vener, Venös insufficiens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné*, Epistaxis, Övre/nedre luftvägsinfektion*, Hosta*
	Mindre vanliga	Lungemboli, Pleurautgjutning, Lungödem (inkl. akut), Lungalveolblödning <sup>#</sup> , Bronkospasm, KOL*, Hypoxemi*, Trånghetskänsla i luftvägarna*, Hypoxi, Pleurit*, Hicka, Rinorré, Dysfoni, Väsande andning
	Sällsynta	Andningssvikt, Akut andnödssyndrom, Apné, Pneumotorax, Atelektas, Pulmonell hypertoni, Hemoptys, Hyperventilering, Ortopné, Pneumonit, Respiratorisk alkalos, Takypné, Lungfibros, Bronkialsjukdom*, Hypokapni*, Interstitiell lungsjukdom, Lunginfiltration, Trånghetskänsla i halsen, Torr hals, Ökad övre luftvägssekretion, Halsirritation, Baksnuva
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående och kräkning*, Diarré*, Förstoppning
	Vanliga	Gastrointestinal blödning (inkl. mukosal)*, Dyspepsi, Stomatit*, Utspänd buk, Smärta i mun och svalg*, Buksmärta (inkl. gastrointestinal smärta och smärta i mjälten)*, Munstörningar*, Flatulens
	Mindre vanliga	Pankreatit (inkl. kronisk)*, Hematemes, Läppsvullnad*, Gastrointestinal obstruktion (inkl. tunntarmsobstruktion, ileus)*, Munsår*, Obehagskänsla i buken*, Enterit*, Gastrit*, Blödning i tandköttet, Gastroesofageal refluxsjukdom*, Kolit (inkl. Clostridium difficile)*, Ischemisk kolit <sup>#</sup> , Gastrointestinal inflammation*, Dysfagi, Colon irritabile, Gastrointestinal sjukdom UNS, Beläggningar på tungan, Gastrointestinal motilitetsstörning*, Spottkörtelsjukdom*

<b>Klass av organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkningar</b>
	Sällsynta	Akut pankreatit, Peritonit*, Tungödem*, Ascites, Esofagit, Keilit, Fekal inkontinens, Analsfinkterförslappning, Fekalom, Gastrointestinal sårbildning och perforering*, Tandköttshypertrofi, Megakolon, Rektalt utflöde, Orofaryngeal blåsbildning*, Läppsmärta, Parodontit, Analfissur, Ändrade avföringsvanor, Proktalgi, Onormal avföring
Lever och gallvägar	Vanliga	Abnormala leverenzym*er
	Mindre vanliga	Hepatotoxicitet (inkl. leversjukdom), Hepatit*, Kolestas
	Sällsynta	Leversvikt, Hepatomegali, Budd-Chiaris syndrom, Cytomegalovirushepatit, Hepatisk blödning, Kolelitiasis
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag*, Pruritus*, Erytem, Torr hud
	Mindre vanliga	Erythema multiforme, Urtikaria, Akut febril neutrofil dermatos, Toxiskt hudutslag, Toxisk epidermal nekrolys <sup>#</sup> , Stevens-Johnson-syndrom <sup>#</sup> , Dermatit*, Hårsjukdom*, Petekier, Ekkymos, Hudskada, Purpura, Hudknölar*, Psoriasis, Hyperhidros, Nattsvettningar, Trycksår <sup>#</sup> , Akne*, Blåsor*, Missfärgning av huden*
	Sällsynta	Hudreaktion, Jessners limfocytära infiltrat, Palmoplantart erytrodysestesisyndrom, Subkutana blödningar, Livedo reticularis, Hudinduration, Papula, Ljuskänslighetsreaktion, Seborré, Kallsvettning, Hudsjukdomar UNS, Erytros, Hudsår, Nagelproblem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskuloskeletal smärta*
	Vanliga	Muskelspasmer*, Värk i extremiteter, Muskelsvaghet
	Mindre vanliga	Muskelryckningar, Ledsvullnad, Artrit*, Stelhet i leder, Myopati*er, Tyngdkänsla
	Sällsynta	Rabdomyolys, Käkledssyndrom, Fistel, Ledutgjutning, Käksmärta, Bensjukdom, Muskuloskeletala- och bindvävsinfektioner och inflammationer*, Synovialcysta
Njurar och urinvägar	Vanliga	Njurfunktionsnedsättning*
	Mindre vanliga	Akut njursvikt, Kronisk njursvikt*, Urinvägsinfektion*, Urinvägsbevar- och symtom*, Hematuri*, Urinretention, Miktionsstörningar*, Proteinuri, Azotemi, Oliguri*, Pollakisuri
	Sällsynta	Irritation i urinblåsan
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Vaginal blödning, Genital smärta*, Eretil dysfunktion,
	Sällsynta	Testikelsjukdomar*, Prostatit, Bröstsjukdomar hos kvinnor, Epididymal ömhet, Epididymit, Bäckensmärta, Sår i vulva
Medfödda och/eller genetiska störningar	Sällsynta	Aplasi, Gastrointestinala missbildningar, Iktyos
Allmänna symtom och/eller symtom	Mycket vanliga	Pyrexia*, Trötthet, Asteni

Klass av organsystem	Frekvens	Biverkningar
vid administreringsstället	Vanliga	Ödem (inkl. perifert), Frossbrytningar, Smärta*, Sjukdomskänsla*
	Mindre vanliga	Nedsatt allmäntillstånd*, Ansiktsödem*, Reaktion vid injektionsstället*, Slemhinnesjukdom*, Bröstsmärta, Gånggrubbning, Köldkänsla, Extravasering*, Kateterrelaterad komplikation*, Törst, Obehagskänsla i bröstet, Känsla av kroppstemperaturförändring*, Smärta vid injektionsstället*
	Sällsynta	Dödsfall (inkl. plötsligt), Multiorgansvikt, Blödning vid injektionsstället*, Hernia (inkl. hiatus)*, Försämrade läkning*, Inflammation, Flebit vid injektionsstället*, Ömhet, Sår, Irritabilitet, Icke-kardiell bröstsmärta, Smärta vid kateter, Känsla av främmande kropp
Undersökningar	Vanliga	Viktminskning
	Mindre vanliga	Hyperbilirubinemi*, Proteinanalys onormalt*, Viktökning, Blodprov onormalt*, Ökat C-reaktivt protein
	Sällsynta	Onormala blodgaser*, Onormalt elektrokardiogram (inkl. QT-förlängning)*, Onormal internationell normaliserad kvot (INR)*, Minskat pH i magsäcken, Ökad aggregering av blodplättar, Ökat troponin I, Virusidentifiering och serologi*, Urinanalys onormalt*
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mindre vanliga	Fall, Blåmärke
	Sällsynta	Transfusionsreaktion, Frakturer*, Frossa*, Ansiktsskada, Ledskada*, Brännskador, Sårskada, Procedurmässiga smärtor, Strålningsskador*
Kirurgiska och medicinska åtgärder	Sällsynta	Makrofagaktivering

UNS = utan närmare specifikation

\* Indikerar termer där mer än en MedDRA-term är inkluderad

# Biverkning efter marknadsintroduktion oavsett indikation

### Mantelcellslymfom (MCL)

Säkerhetsprofilen hos bortezomib hos 240 patienter med MCL behandlade med bortezomib i dosen 1,3 mg/m<sup>2</sup> i kombination med rituximab, cyklofosamid, doxorubicin och prednison (BR-CAP) och den hos 242 patienter behandlade med rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin och prednison [R-CHOP] var relativt likvärdig med den som observerats hos patienter med multipelt myelom med undantag för de huvudsakliga skillnader som beskrivs nedan. Ytterligare biverkningar som förknippades med kombinationsbehandling (BR-CAP) var hepatit B-infektion (< 1 %) och myokardischemi (1,3 %). De jämförbara incidenserna av dessa händelser i båda behandlingsgrupperna tyder på att dessa biverkningar inte beror på bortezomib ensamt. Anmärkningsvärda skillnader i populationen med MCL jämfört med patienter i studierna av multipelt myelom var  $\geq 5\%$  högre incidens av hematologiska biverkningar (neutropeni, trombocytopeni, leukopeni, anemi, lymfopeni), perifer sensorisk neuropati, hypertoni, pyrexia, pneumoni, stomatit och hårsjukdom. Biverkningar som identifierats med  $\geq 1\%$  incidens, jämförbar eller högre incidens i BR-CAP-gruppen och med minst ett möjligt eller troligt orsakssamband med komponenterna i BR-CAP-gruppen anges i tabell 8 nedan. Även biverkningar som identifierats i BR-CAP-gruppen och som prövarna ansåg ha minst ett möjligt eller troligt orsakssamband med Bortezomib baserat på historiska data i studierna av multipelt myelom är inkluderade.

Biverkningarna presenteras nedan, uppdelat på klass av organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Tabell 8 har skapats genom att använda MedDRA version 16.

Tabell 8: *Biverkningar hos patienter med mantelcellslymfom behandlade med BR-CAP i en klinisk prövning*

<b>Klass av organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkning</b>
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Lunginflammation*
	Vanliga	Sepsis (inkl. septisk chock)*, Herpes zoster (inkl. disseminerad och oftalmisk), Herpesvirusinfektion*, Bakteriella infektioner*, Övre/nedre luftvägsinfektion*, Svampinfektion*, Herpes simplex*
	Mindre Vanliga	Hepatit B, Infektion*, Bronkopneumoni
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Trombocytopeni*, Febril neutropeni, Neutropeni*, Leukopeni*, Anaemi*, Lymfopeni*
	Mindre vanliga	Pancytopeni*
Immunsystemet	Vanliga	Överkänslighet*
	Mindre vanliga	Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Nedsatt aptit
	Vanliga	Hypokalemi*, Onormalt blodglukos*, Hyponatremi*, Diabetes mellitus*, Vätskeretention
	Mindre vanliga	Tumörlyssyndrom
Psykiska störningar	Vanliga	Sömnpåverkan och störningar*
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Perifer sensorisk neuropati, Dysestesi*, Neuralgi*
	Vanliga	Neuropatier*, Motorisk neuropati*, Medvetslöshet (inkl. synkope), Encefalopati*, Perifer sensorimotorisk neuropati, Yrsel*, Dysgeusi*, Autonom neuropati
	Mindre vanliga	Obalans i autonoma nervsystemet
Ögon	Vanliga	Onormal syn*
Öron och balansorgan	Vanliga	Dysakusi (inkl. tinnitus)*
	Mindre vanliga	Vertigo*, Nedsatt hörsel (upp till och inkl. dövhet)
Hjärtat	Vanliga	Hjärtflimmer (inkl. atriellt), Arytmi*, Hjärtsvikt (inkl. vänster och höger kammare)*, Myokardischemi, Ventrikulär dysfunktion*

Klass av organsystem	Frekvens	Biverkning
	Mindre vanliga	Kardiovaskulär sjukdom (inkl. kardiogen chock)
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni*, Hypotoni*, Ortostatisk hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné*, Hosta*, Hicka
	Mindre vanliga	Akut andnödssyndrom, Lungemboli, Pneumonit, Pulmonell hypertoni, Lungödem (inkl. akut)
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående och kräkningssymtom*, Diarré*, Stomatit*, Förstoppning
	Vanliga	Gastrointestinal blödning (inkl. mukosal)*, Utspänd buk, Dyspepsi, Orofaryngeal smärta*, Gastrit*, Munsår*, Obehagskänsla i buken, Dysfagi, Gastrointestinal inflammation*, Buksmärta (inkl. gastrointestinal smärta och smärta i mjälten)*, Munbesvär*
	Mindre vanliga	Kolit (inkl. Clostridium difficile)*
Lever och gallvägar	Vanliga	Hepatotoxicitet (inkl. leversjukdom)
	Mindre vanliga	Leversvikt
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hårsjukdom*
	Vanliga	Pruritus*, Dermatit*, Utslag*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelspasmer*, Muskuloskeletal smärta*, Värk i extremiteter
Njurar och urinvägar	Vanliga	Urinvägsinfektion*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Pyrexia*, Trötthet, Asteni
	Vanliga	Ödem (inkl. perifert), Frossa, Reaktion vid injektionsstället*, Sjukdomskänsla*
Undersökningar	Vanliga	Hyperbilirubinemi*, Onormala proteinanalyser*, Viktminskning, Viktökning

\* Indikerar termer där mer än en MedDRA-term är inkluderad.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Reaktivering av Herpes Zoster-virus*

#### Multipelt myelom

Profylaktisk behandling med virushämmande medel administrerades till 26 % av patienterna i B+M+P-armen. Incidensen av Herpes Zoster hos patienterna i B+M+P-behandlingsgruppen var 17 % för patienter som inte erhöll virushämmande medel profylaktiskt jämfört med 3 % för patienter som erhöll virushämmande medel profylaktiskt.

#### Mantelcellslymfom

Antiviral profylax administrerades till 137 av 240 patienter (57 %) i BR-CAP-gruppen. Incidensen av herpes zoster bland patienter i BR-CAP-gruppen var 10,7 % hos patienter som inte fick antiviral profylax jämfört med 3,6 % hos patienter som fick antiviral profylax (se avsnitt 4.4).

## Hepatit B (HBV) -virusreakivering och -infektion

### Mantelcellslymfom

HBV-infektion med dödlig utgång inträffade hos 0,8 % (n = 2) av patienterna i behandlingsgruppen som inte fick bortezomib (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin och prednison; R-CHOP) och hos 0,4 % (n = 1) av patienterna som fick bortezomib i kombination med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison (BR-CAP). Den totala incidensen av hepatit B-infektioner var jämförbar hos patienter behandlade med BR-CAP eller R-CHOP (0,8 % respektive 1,2 %).

### Perifer neuropati vid kombinationsbehandling

#### Multipelt myelom

I kliniska studier där bortezomib gavs som induktionsbehandling i kombination med dexametason (studie IFM-2005-01) och dexametason-talidomid (studie MMY-3010), var incidensen av perifer neuropati vid kombinationsbehandlingarna enligt vad som anges i tabellen nedan:

Tabell 9: Incidens av perifer neuropati under induktionsterapi redovisat som toxicitet och avbruten behandling som följd av perifer neuropati.

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BDx (N=239)	TDx (N=126)	BTDx (N=130)
Incidence of PN (%)				
PN alla grader	3	15	12	45
PN ≥ grad 2	1	10	2	31
PN ≥ grad 3	< 1	5	0	5
Avbruten behandling som följd av PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx = vinkristin, doxorubicin, dexametason; BDx = bortezomib, dexametason; TDx = talidomid, dexametason; BTDx = bortezomib, talidomid, dexametason, PN = perifer neuropati

Observera: Perifer neuropati inkluderade följande *preferred terms*: perifer neuropati, perifer motorisk neuropati, perifer sensorisk neuropati, och polyneuropati.

### Mantelcellslymfom

I studie LYM-3002 där bortezomib administrerades med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison (BR-CAP) presenteras incidensen av perifer neuropati för kombinationsbehandlingarna i tabellen nedan:

Tabell 10: Incidens av perifer neuropati i studie LYM-3002 vid toxicitet och behandlingsavbrott på grund av perifer neuropati

	BR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Incidens av PN (%)		
PN alla grader	30	29
PN ≥ grad 2	18	9
PN ≥ grad 3	8	4
Avbruten behandling som följd av PN (%)	2	< 1

BR-CAP = bortezomib, rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison; R-CHOP = rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin och prednison; PN = perifer neuropati

Perifer neuropati inkluderade *preferred terms*: perifer sensorisk neuropati, perifer neuropati, perifer motorisk neuropati och perifer sensomotorisk neuropati

### Äldre patienter med MCL

42,9 % och 10,4 % av patienterna i BR-CAP-gruppen var i åldern 65-74 år respektive  $\geq 75$  år. Även om BR-CAP and R-CHOP tolererades mindre väl hos patienter  $\geq 75$  år var antalet allvarliga biverkningar i BR-CAP-grupperna 68 % jämfört med 42 % i R-CHOP-gruppen.

#### *Upprepad behandling hos patienter med recidiverande multipelt myelom*

I en studie där bortezomib gavs som upprepade behandlingskur hos 130 patienter med recidiverande multipelt myelom, vilka tidigare hade minst ett partiellt svar på en bortezomib-innehållande regim, var de vanligaste biverkningarna av alla grader som inträffade hos minst 25 % av patienterna: trombocytopeni (55 %), neuropati (40 %), anemi (37 %), diarré (35 %) och förstoppning (28 %). Alla grader av perifer neuropati och perifer neuropati grad  $\geq 3$  observerades hos 40 % respektive 8,5 % av patienterna.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Överdoser av patienter med mer än dubbel rekommenderad dos har associerats med akut symtomatisk hypotension och trombocytopeni med dödlig utgång. För prekliniska farmakologiska kardiovaskulära säkerhetsstudier, se avsnitt 5.3.

Det finns ingen känd specifik antidot vid överdosering med bortezomib. Vid eventuell överdosering måste patientens vitala funktioner övervakas och lämplig understödande behandling ges för att upprätthålla blodtryck (såsom vätska, blodtryckshöjande och/eller inotropa medel) och kroppstemperatur (se avsnitten 4.2 och 4.4).

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XG01.

#### Verkningsmekanism

Bortezomib är en proteasom-hämmare. Den är specifikt avsedd att hämma den chymotrypsin-liknande aktiviteten hos 26S-proteasom i mammalierceller. 26S-proteasom är ett stort proteinkomplex som bryter ned ubiquitinerade proteiner. Metaboliseringsvägen ubiquitin-proteasom spelar en väsentlig roll i styrningen av omsättningen av specifika proteiner, varigenom homeostasen i cellen upprätthålls. Inhibering av 26S proteasom förhindrar denna riktade proteolys och påverkar ett flertal signalkaskader i cellen, vilket slutligen resulterar i att cancercellen dör.

Bortezomib är högst selektiv för proteasom. Vid en koncentration av 10  $\mu\text{M}$  inhiberar inte bortezomib någon av många studerade receptorer och proteaser och är mer än 1 500 gånger mer selektiv för proteasom än för det närmast föredragna enzymet. Kinetiken hos proteasom-inhiberingen studerades *in vitro*, och bortezomib visades dissociera från proteasom med en  $t_{1/2}$  av 20 minuter, vilket visar att proteasom-inhibition med bortezomib är reversibel.

Proteasom-hämning medierad av bortezomib påverkar cancerceller på flera sätt inklusive, men inte begränsat till, förändringar av reglerande proteiner, som kontrollerar cellcykelprogression och aktivering av nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B). Inhibering av proteasom leder till cellcykelarrest och

apoptos. NF- $\kappa$ B är en transkriptionsfaktor vars aktivering krävs för många aspekter av tumörbildning, inklusive celltillväxt och cellöverlevnad, angiogenes, interaktioner mellan celler och metastasbildning. Vid myelom påverkar bortezomib förmågan hos myelom-celler att interagera med mikroenvironmenten i benmärgen.

Experiment har visat att bortezomib är cytotoxiskt i ett flertal typer av cancerceller och att cancerceller är känsligare för den pro-apoptotiska effekten av proteasom-inhibition än normala celler. Bortezomib förorsakar reduktion av tumörtillväxt *in vivo* i många prekliniska tumörmodeller inklusive multipelt myelom.

Data från *in vitro*, *ex vivo*, och djurmodeller tyder på att bortezomib ökar differentiering och aktivitet hos osteoblaster samt hämmar funktionen hos osteoklaster. Dessa effekter har setts hos patienter med multipelt myelom vilka har en långt framskriden osteolytisk sjukdom och som behandlats med bortezomib.

#### Klinisk effekt för tidigare obehandlat multipelt myelom

En prospektiv fas III, internationell, randomiserad (1:1), öppen klinisk prövning (MMY-3002 VISTA) med 682 patienter genomfördes för att fastställa huruvida bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> intravenös injektion) i kombination med melfalan (9 mg/m<sup>2</sup>) and prednison (60 mg/m<sup>2</sup>) resulterade i förbättring av tid till progression (TTP) jämfört med melfalan (9 mg/m<sup>2</sup>) och prednison (60 mg/m<sup>2</sup>) till patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom. Behandlingen administrerades i maximalt 9 cykler (cirka 54 veckor) och avbröts tidigt vid sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Medianåldern för patienterna i studien var 71 år, 50 % var män, 88 % var kaukasier och medianen för Karnofsky performance status score var 80. Patienterna hade IgG /IgA /light chain myelom i 63 % / 25 % / 8 % av fallen, hemoglobin på en median av 105 g/l och ett mediantrombocytantal på 221,5 x 10<sup>9</sup>/l. Liknande andelar av patienterna hade kreatininclearance på  $\leq$  30 ml/min (3 % i varje arm).

Vid tidpunkten för en i förväg specificerad interimanalys mättes tid till progression (primär endpoint) och patienter i M+P-armen erbjöds B+M+P-behandling. Uppföljning var i median 16,3 månader.

Den finala uppdateringen av överlevnad genomfördes med en genomsnittlig (median) uppföljning på 60,1 månader. En statistiskt signifikant överlevnadsfördel observerades i B+M+P-behandlingsgruppen (HR = 0,695; p = 0,00043) trots att påföljande behandlingar inkluderade bortezomib-baserade behandlingsregimer. Genomsnittlig (median) överlevnad för B+M+P-behandlingsgruppen var 56,4 månader jämfört med 43,1 för M+P-behandlingsgruppen. Effekresultaten presenteras i Tabell 11:

Tabell 11: Effekresultat efter den finala uppdateringen av överlevnad i VISTA-studien

<b>Effekt endpoint</b>	<b>B+M+P n = 344</b>	<b>M+P n = 338</b>
<b>Tid till progression</b>		
Händelser n (%)	101 (29)	152 (45)
Median <sup>a</sup> (95 % CI)	20,7 mån (17,6; 24,7)	15,0 mån (14,1; 17,9)
Hazard ratio <sup>b</sup> (95 % CI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-värde <sup>c</sup>	0,000002	
<b>Progressionsfri överlevnad</b>		
Händelser (%)	135 (39)	190 (56)
Median <sup>a</sup> (95 % CI)	18,3 mån (16,6; 21,7)	14,0 mån (11,1; 15,0)
Hazard ratio <sup>b</sup> (95 % CI)	0,61 (0,49; 0,76)	



<b>Effekt endpoint</b>	<b>B+M+P n = 344</b>	<b>M+P n = 338</b>
p-värde <sup>c</sup>	0,00001	
<b>Total överlevnad*</b>		
Händelser (dödsfall) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Median <sup>a</sup> (95 % CI)	56,4 mån (52,8; 60,9)	43,1 mån (35,3; 48,3)
Hazard ratio <sup>b</sup> (95 % CI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p-värde <sup>c</sup>	0,00043	
<b>Svarsfrekvens population<sup>e</sup> n = 668</b>	n = 337	n = 331
CR <sup>f</sup> n (%)	102 (30)	12 (4)
PR <sup>f</sup> n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR <sup>f</sup> n (%)	238 (71)	115 (35)
p-värde <sup>d</sup>	< 10 <sup>-10</sup>	
<b>Reduktion i serum M-protein population<sup>g</sup> n = 667</b>	n = 336	n = 331
≥ 90 % n (%)	151 (45)	34 (10)
<b>Tid till första svar CR + PR</b>		
Median	1,4 mån	4,2 mån
<b>Median<sup>a</sup> svarsduration</b>		
CR <sup>f</sup>	24,0 mån	12,8 mån
CR+PR <sup>f</sup>	19,9 mån	13,1 mån
<b>Tid till nästa terapi</b>		
Händelser n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Median <sup>a</sup> (95 % CI)	27,0 mån (24,7; 31,1)	19,2 mån (17,0; 21,0)
Hazard ratio <sup>b</sup> (95 % CI)	0,557 (0,462; 0,671)	
p-värde <sup>c</sup>	< 0,000001	

<sup>a</sup> Kaplan-Meier-skattning.

<sup>b</sup> Hazard ratio skattning baseras på en Cox proportional-hazard modell justerad för stratifieringsfaktorer:  $\kappa_2$  mikroglobulin, albumin, och region. En hazard ratio mindre än 1 indikerar en fördel för B+M+P

<sup>c</sup> Nominellt p-värde baserat på stratifierat log-rank test justerat för stratifieringsfaktorer:  $\kappa_2$ -mikroglobulin, albumin, och region

<sup>d</sup> p-värde för svarsfrekvens (CR+PR) från Cochran-Mantel-Haenszel chi-2-test justerat för stratifieringsfaktorer

<sup>e</sup> Svarspopulation inkluderar patienter som hade mätbar sjukdom vid baseline

<sup>f</sup> CR (Complete Response) = fullständigt svar, PR (Partial Response) = partiellt svar. EBMT kriterier

<sup>g</sup> Alla randomiserade patienter med sekretorisk sjukdom

\* Överlevnadsuppdateringen är baserad på en genomsnittlig (median) durationsuppföljning på 60,1 månader mån:

CI (Confidence Interval) = konfidensintervall

*Patienter lämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation*

Två randomiserade, öppna, multicenter, fas III-studier (IFM-2005-01, MMY-3010) utfördes för att fastställa säkerhet och effekt av bortezomib i dubbel- och trippelkombinationer med andra cytostatikaläkemedel, som induktionsbehandling före stamcellstransplantation hos patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom.

I studie IFM-2005-01 jämfördes bortezomib i kombination med dexametason [BDx, n = 240] med vinkristin-doxorubicin-dexametason [VDDx, n = 242]. Patienter i BDx-gruppen fick fyra 21 dagars cykler, var och en bestående av bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup>) givet intravenöst två gånger per vecka på dag 1, 4, 8, och 11), och oralt dexametason (40 mg/dag på dag 1 till 4 och dag 9 till 12, under cykel 1 och 2, och på dag 1 till 4 under cykel 3 och 4).

Autogloga stamcellstransplantationer utfördes hos 198 (82 %) och 208 (87 %) av patienterna i de respektive VDDx- och BDx-grupperna; majoriteten av patienterna genomgick ett enda transplantationsingrepp. Patienternas demografi- och baseline-profiler var jämförbara mellan behandlingsgrupperna. Medianåldern för patienterna i studien var 57 år, 55 % var män och 48 % av patienterna hade högriskscytogenetik. Medianen på behandlingstiden var 13 veckor för VDDx-gruppen och 11 veckor för BDx-gruppen. Medianen på antalet behandlingscykler för båda grupperna var 4 cykler.

Primär endpoint för studien var behandlingssvarsfrekvensen efter induktionsbehandling CR+nCR. En statistiskt signifikant skillnad i CR+nCR observerades till förmån för gruppen som fick bortezomib i kombination med dexametason. Sekundära effektbaserade endpoints inkluderade behandlingssvar efter transplantation (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad. Huvudsakliga effektresultat presenteras i Tabell 12.

Tabell 12: Effekresultat från studie IFM-2005-01

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

CI (confidence interval) = konfidensintervall; CR (complete response) = fullständigt svar; nCR (near complete response) = nära fullständigt svar; ITT = intent to treat; RR = svarsfrekvens B = bortezomib; BDx = bortezomib, dexametason; VDDx = vincristin, doxorubicin, dexametason; VGPR (very good partial response) = mycket gott partiellt svar; PR (partial response) = partiellt svar; OR (odds ratio) = oddskvot

\* Primär endpoint

<sup>a</sup> OR för behandlingssvarsfrekvenser baserad på Mantel-Haenszel-skattning av oddskvot för stratifierade tabeller; p-värden genom Cochran-Mantel-Haenszel-test.

<sup>b</sup> Baseras på svarsfrekvens efter en andra transplantation för individer som har fått en andra transplantation (42/240 [18 %] i BDx-gruppen och 52/242 [21 %] i VDDx-gruppen).

Observera: En OR > 1 indikerar en fördel för induktionsterapi med B som del av behandlingen

I studie MMY-3010 jämfördes induktionsbehandling med bortezomib i kombination med talidomid och dexametason [BTDx, n = 130] mot talidomid-dexametason [TDx, n = 127]. Patienter i BTDx-gruppen fick sex 4-veckors cykler, var och en bestående av Bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> givet två gånger per vecka dag 1, 4, 8, och 11, följt av en 17-dagars viloperiod från dag 12 till dag 28), dexametason (40 mg oralt på dag 1 till 4 och dag 8 till 11) och talidomid (administreras oralt 50 mg dagligen dag 1–14, ökas till 100 mg under dag 15–28 och därefter till 200 mg dagligen).

En enda autolog stamcellstransplantation erhöles hos 105 (81 %) av patienterna och 78 (61 %) av patienterna i de respektive BTdx- och TDx-grupperna. Patienternas demografi- och baseline-profiler var jämförbara mellan behandlingsgrupperna. Patienter i BTdx- och TDx-grupperna hade en medianålder på 57 respektive 56 år, 99 % respektive 98 % av patienterna var kaukasier och 58 % respektive 54 % var män. I BTdx-gruppen hade 12 % av patienterna högriskscytogenetik jämfört med 16 % i TDx-gruppen. Behandlingstiden var i medeltal 24,0 veckor och de erhållna behandlingscyklerna var i medeltal 6,0 och var konsekventa mellan behandlingsgrupperna. Primära effektbaserade endpoints i studien var behandlingssvarsfrekvenser efter induktionsbehandling och efter transplantation (CR+nCR). En statistiskt signifikant skillnad i CR+nCR observerades till förmån för gruppen som fick bortezomib i kombination med dexametason och talidomid. Sekundära effektbaserade endpoints inkluderade progressionsfri överlevnad och generell överlevnad. Huvudsakliga effektresultat presenteras i Tabell 13.

Tabell 13: Effekresultat från studie MMY-3010

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

CI (confidence interval) = konfidensintervall; CR (complete response) = fullständigt svar; nCR (near Complete Response) = nära fullständigt svar; ITT = intent to treat; RR = svarsfrekvens, B = bortezomib; BTdx = bortezomib, talidomid, dexametason; TDx = talidomid, dexametason; PR (partial response) = partiellt svar, OR (odds ratio) = oddskvot;

\* Primär endpoint

<sup>a</sup> OR för behandlingssvarsfrekvenser baserad på Mantel-Haenszel-skattning av oddskvot för stratifierade tabeller; p-värden genom Cochran-Mantel-Haenszel-test.

Observera: En OR > 1 indikerar en fördel för induktionsterapi med B som del av behandlingen

### Klinisk effekt för recidiverande eller refraktärt multipelt myelom

Effekten och säkerheten hos bortezomib (intravenös injektion) studerades vid den rekommenderade dosen 1,3 mg/m<sup>2</sup> i 2 studier: en randomiserad, jämförande fas III-studie (APEX) mot dexametason (Dex), med 669 patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom, vilka hade erhållit 1-3 tidigare behandlingar, och en enarmad fas II-studie med 202 patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom, vilka hade erhållit minst 2 tidigare behandlingar och som progredierade på sin senaste behandling.

I fas III-studien ledde behandling med bortezomib till en signifikant längre tid till progress, en signifikant förlängd överlevnad och signifikant högre svarsgrad, jämfört med behandling med dexametason (se Tabell 14), hos samtliga patienter liksom hos patienter som erhållit 1 tidigare behandling. Som resultat av en förplanerad interimanalys avbröts dexametasonarmen på rekommendation från prövningens styrkommitté och alla patienter som randomiserats till dexametason blev erbjudna bortezomib, oavsett sjukdomsstatus. På grund av denna tidiga crossover är medianvärdet för uppföljningstiden för överlevande patienter 8,3 månader. Såväl hos patienter som var refraktära till sin senaste föregående behandling som hos patienter som inte var refraktära var den totala överlevnaden och svarsgraden signifikant högre i behandlingsarmen med bortezomib.

Av de rekryterade 669 patienterna var 245 (37 %) 65 år eller äldre. Svarsparametrar såväl som TTP kvarstod signifikant bättre för bortezomib, oberoende av ålder. Oavsett  $\beta$ -2-mikroglobulin-nivåer vid baseline var alla effektparametrar (tid till progress, total överlevnad och svarsgrad) signifikant bättre i behandlingsarmen med bortezomib.

I den refraktära populationen i fas II-studien bedömdes behandlingssvaret av en oberoende granskningskommitté och svarskriterierna var de som faststälts av European Bone Marrow Transplant Group. Medianen för överlevnadstiden för alla inkluderade patienter var 17 månader (intervall < 1 till 36+ månader). Denna överlevnad var större än den medianöverlevnad på sex till nio månader som konsulterade kliniska prövare uppskattade för en liknande patientpopulation. Med multivariatanalys visades svarsgraden vara oberoende av typ av myelom, patientens kondition, frånvaro av kromosom 13, liksom av antal och typ av tidigare behandlingar. Patienter som hade fått 2 till 3 tidigare behandlingar hade en svarsgrad av 32 % (10/32), och patienter som fick mer än 7 tidigare behandlingar hade en svarsgrad av 31 % (21/67).

Tabell 14: Sammanfattning av sjukdomsförlopp från fas III- (APEX) och fas II-studien

	Fas III		Fas III		Fas III		Fas II
	Alla patienter		1 tidigare behandling		> 1 tidigare behandling		≥ 2 tidigare behandlingar
Tidsrelaterade händelser	B n = 333 <sup>a</sup>	Dex n = 336 <sup>a</sup>	B n = 132 <sup>a</sup>	Dex n = 119 <sup>a</sup>	B n = 200 <sup>a</sup>	Dex n = 217 <sup>a</sup>	B n = 202 <sup>a</sup>
Tid till progress, dagar [95 % CI]	189 <sup>b</sup> [148, 211]	106 <sup>b</sup> [86, 128]	212 <sup>d</sup> [188, 267]	169 <sup>d</sup> [105, 191]	148 <sup>b</sup> [129, 192]	87 <sup>b</sup> [84, 107]	210 [154, 281]
Ettårsöverlevnad, % [95 % CI]	80 <sup>d</sup> [74, 85]	66 <sup>d</sup> [59, 72]	89 <sup>d</sup> [82, 95]	72 <sup>d</sup> [62, 83]	73 [64, 82]	62 [53, 71]	60
<b>Bästa svar (%)</b>	<b>B n = 315<sup>c</sup></b>	<b>Dex n = 312<sup>c</sup></b>	<b>B n = 128</b>	<b>Dex n = 110</b>	<b>B n = 187</b>	<b>Dex n = 202</b>	<b>B n = 193</b>
CR	20 (6) <sup>b</sup>	2 (< 1) <sup>b</sup>	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13) <sup>b</sup>	5 (2) <sup>b</sup>	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) <sup>b</sup>	56 (18) <sup>b</sup>	57 (45) <sup>d</sup>	29 (26) <sup>d</sup>	64 (34) <sup>b</sup>	27 (13) <sup>b</sup>	(27)**
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
<b>Medianduration</b> Dagar (månader)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
<b>Tid till svar</b> CR+PR (dagar)	43	43	44	46	41	27	38*

<sup>a</sup> Intent to Treat (ITT) population

<sup>b</sup> p-värde från stratifierat log-rank test; analys per terapilinje utesluter stratifiering för terapihistoria; p < 0,0001

<sup>c</sup> Populationen av responders innefattar patienter med mätbar sjukdom initialt och som erhöll minst en dos av studieläkemedlet

<sup>d</sup> p-värde från Cochran-Mantel-Haenszel chi-kvadrattest anpassat för stratifieringsfaktorer; analys per terapilinje utesluter stratifiering för terapihistoria

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

NA = ej applicerbart, NE = går ej att uppskatta

TTP = tid till progression

CI (Confidence Interval) = konfidensintervall

B = bortezomib, Dex = dexametason

CR (Complete Response) = fullständigt svar; nCR (near Complete Response) = nära fullständigt svar

PR(Partial Response) = partiellt svar, MR (Minimal Response) = minimalt svar

I fas II-studien kunde patienter som inte uppnådde ett optimalt svar på behandlingen med enbart bortezomib få dexametason i högdos tillsammans med bortezomib. Protokollet medgav att patienterna fick dexametason om de hade ett svar på bortezomib enbart som var lägre än optimalt. Totalt 74 evaluerbara patienter fick dexametason tillsammans med bortezomib. Arton procent av patienterna uppnådde ett svar eller fick ett förbättrat svar [MR (11 %) eller PR (7 %)] med kombinationsbehandling.

### *Kombinationsbehandling med Bortezomib och pegylerat liposomalt doxorubicin (studie DOXIL-MMY-3001)*

En randomiserad, parallellgrupps, öppen, multicenter fas III-studie utfördes på 646 patienter för att jämföra säkerhet och effekt hos bortezomib plus pegylerat liposomalt doxorubicin jämfört med monoterapi med bortezomib till patienter med multipelt myelom som hade fått minst 1 tidigare behandling, och där sjukdomen inte förvärrades medan de fick antracyklinbaserad behandling. Primär effektendpoint var TTP medan sekundära effektendpoints var OS och ORR (CR+PR), enligt kriterierna från European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

En protokolldefinierad interimanalys (baserad på 249 TTP-händelser) utlöste ett förtida avslut av studien för effekt. Denna interimanalys visade en TTP-riskreduktion på 45 % (95 % CI: 29-57 %,  $p < 0,0001$ ) för patienter behandlade med en kombinationsbehandling med bortezomib och pegylerat liposomalt doxorubicin. Median-TTP var 6,5 månader för patienter med bortezomib som monoterapi jämfört med 9,3 månader för patienter med kombinationsbehandling med bortezomib plus pegylerat liposomalt doxorubicin. Även om dessa resultat inte var definitiva utgjorde de den protokolldefinierade slutliga analysen.

Den slutliga analysen av total överlevnad (OS) utförd efter en medianuppföljning på 8,6 år visade ingen signifikant skillnad i OS mellan de två behandlingsgrupperna. Median OS var 30,8 månader (95 % CI: 25,2–36,5 månader) för patienter som fick bortezomib som monoterapi och 33,0 månader (95 % CI: 28,9–37,1 månader) för patienter som fick bortezomib plus pegylerat liposomalt doxorubicin som kombinationsbehandling.

### *Kombinationsbehandling med bortezomib och dexametason*

I avsaknad av någon direkt jämförelse mellan bortezomib och bortezomib i kombination med dexametason till patienter med progressivt multipelt myelom utfördes en statistisk analys med matchade par för att jämföra resultaten från den icke randomiserade armen med bortezomib i kombination med dexametason (den öppna fas II-studien MMY-2045) och resultat erhållna i monoterapiarmarna för bortezomib från olika randomiserade fas III-studier (M34101-039 [APEX] och DOXIL MMY-3001) för samma indikation.

Analys med matchade par är en statistisk metod där patienterna i behandlingsgruppen (t.ex. Bortezomib i kombination med dexametason) och patienterna i jämförelsegruppen (t.ex. bortezomib) görs jämförbara med hänsyn till förväxlingsfaktorer genom att försökspersonerna paras samman individuellt. Detta minimerar effekterna av observerade förväxlingsfaktorer vid en uppskattning av behandlingseffekterna med hjälp av icke randomiserade data.

Etthundratjugo sju matchade patientpar identifierades. Analysen visade förbättrat ORR (CR+PR) (oddskvot 3,769; 95 % CI 2,045–6,947;  $p < 0,001$ ), PFS (riskkvot 0,511; 95 % CI 0,309-0,845;  $p = 0,008$ ), TTP (riskkvot 0,385; 95 % CI 0,212-0,698;  $p = 0,001$ ) för bortezomib i kombination med dexametason jämfört med bortezomib som monoterapi.

Begränsad information vid upprepad behandling med bortezomib vid recidiverande multipelt myelom finns tillgängligt.

Den enarmade, öppna, fas II-studien MMY-2036 (RETRIEVE), utfördes för att bestämma effekt och säkerhet vid upprepad behandling med bortezomib hos etthundratrettio patienter ( $\geq 18$  år) med multipelt myelom. Patienter ( $\geq 18$  år) som tidigare hade haft minst partiell respons på bortezomib innehållande regim behandlades på nytt vid progression. Vid minst 6 månader efter tidigare terapi startades bortezomib vid den sist tolererade dosen med 1,3 mg/m<sup>2</sup> (n = 93) eller  $\leq 1,0$  mg/m<sup>2</sup> (n = 37) och gavs på dag 1,4,8 och 11 var 3:e vecka i maximalt 8 cykler antingen ensamt eller i kombination med dexametason enligt gällande vårdpraxis. Dexametason gavs i kombination med bortezomib till 83 patienter i cykel 1 och ytterligare 11 patienter fick dexametason under den upprepande behandlingssyckeln med bortezomib.

Den primära effekt-endpointen var det bäst konfirmerade svaret på upprepad behandling enligt bedömning med EBMT-kriterier. Den totalt sett bästa svarsfrekvensen (CR+PR) vid upprepad behandling hos 130 patienter var 38,5 % (95 % CI: 30,1, 47,4).

### Klinisk effekt vid tidigare obehandlat mantelcellslymfom (MCL)

Studie LYM-3002 var en randomiserad, öppen fas III-studie som jämförde effekt och säkerhet av kombinationen bortezomib, rituximab, cyklofosamid, doxorubicin och prednison (BR-CAP; n = 243) med rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin och prednison (R-CHOP; n = 244) på vuxna patienter med tidigare obehandlat MCL (stadium II, III eller IV). Patienter i BR-CAP-gruppen fick bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup>; dag 1, 4, 8, 11, viloperiod dag 12-21), rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> intravenöst dag 1; cyklofosamid 750 mg/m<sup>2</sup> intravenöst dag 1; doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> intravenöst dag 1 och prednison 100 mg/m<sup>2</sup> oralt dag 1 till dag 5 i den 21 dagar långa behandlingscykeln med bortezomib. Patienter med ett svar som dokumenterades först i cykel 6 fick två ytterligare behandlingscykler.

Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad baserad på en bedömning av en oberoende granskningskommitté (IRC, *Independent Review Committee*). Sekundära resultatmått omfattade tid till progression (TTP), tid till nästa anti-lymfombehandling (TNT), duration behandlingsfritt intervall (TFI), total svarsfrekvens (ORR) och komplett svarsfrekvens (CR/CRu), total överlevnad (OS) och svarduration.

Demografiska egenskaper och sjukdomsegenskaper vid baseline var i allmänhet väl balanserade mellan de två behandlingsgrupperna: median patientålder var 66 år, 74 % var män, 66 % var kaukasier och 32 % asiater, 69 % av patienterna hade ett positivt benmärgsaspirat och/eller en positiv benmärgsbiopsi för MCL, 54 % av patienterna hade IPI-poäng (*International Prognostic Index*)  $\geq 3$  och 76 % hade sjukdom i stadium IV. Behandlingsduration (median = 17 veckor) och uppföljningsduration (median = 40 månader) var jämförbara i båda behandlingsgrupperna. Patienterna i båda behandlingsgrupperna fick 6 cykler i median och 14 % av patienterna i BR-CAP-gruppen och 17 % av patienterna i R-CHOP-gruppen fick ytterligare 2 cykler. Majoriteten av patienterna i båda grupperna avslutade behandlingen, 80 % i BR-CAP-gruppen och 82 % i R-CHOP-gruppen. Effektergebnaten visas i tabell 15:

Tabell 15: Effektergebnat från studie LYM-3002

Effektergebnat	BR-CAP	R-CHOP	
n: ITT-patienter	243	244	
<b>Progressionsfri överlevnad (IRC)<sup>a</sup></b>			
Händelser n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	HR <sup>b</sup> (95 % CI) = 0,63 (0,50;0,79) p-värde <sup>d</sup> < 0,001
Median <sup>c</sup> (95 % CI) (månader)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	
<b>Svarsfrekvens</b>			
n: svar utvärderbara patienter	229	228	
Totalt komplett svar (CR+CRu) <sup>f</sup> n(%)	122 (53,3 %)	95(41,7 %)	OR <sup>e</sup> (95 % CI) = 1,688 (1,148; 2,481) p-värde <sup>g</sup> = 0,007
Totalt svar (CR+CRu+PR) <sup>h</sup> n (%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	OR <sup>e</sup> (95 % CI) = 1,428 (0,749; 2,722) p-värde <sup>g</sup> = 0,275

a Baserad på IRC-bedömning (*Independent Review Committee*) (endast radiologiska data).

b Uppskattning av riskkvot baseras på en Cox modell stratifierad med IPI-risk och sjukdomsstadium. Riskkvot < 1 indikerar en fördel för BR-CAP.

c Baserad på Kaplan-Meier-skattningar.

d Baserat på Log rank-test stratifierat med IPI-risk och sjukdomsstadium.

e Mantel-Haenszel-skattning av den vanliga oddskvoten för stratifierade tabeller används med IPI-risk och sjukdomsstadium som stratifieringsfaktorer. En oddskvot (OR) > 1 indikerar en fördel för BR-CAP.

f Inkluderar alla CR + CRu av IRC, benmärg och LDH.

g p-värde från Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrattest, med IPI och sjukdomsstadium som stratifieringsfaktorer.

h Inkluderar alla radiologiska CR+CRu+PR av IRC oavsett verifiering med benmärg och LDH.

CR = Kompletta svar; CRu = Kompletta svar, obekräftat; PR = partiella svar; CI = konfidensintervall, HR = riskkvot; OR = oddskvot; ITT = Intent to Treat

Median PFS vid prövarbedömning var 30,7 månader i BR-CAP-gruppen och 16,1 månader i R-CHOP-gruppen (riskkvot [HR] = 0,51;  $p < 0,001$ ). En statistiskt signifikant fördel ( $p < 0,001$ ) för BR-CAP-behandlingsgruppen jämfört med R-CHOP-gruppen observerades för TTP (median 30,5 jämfört med 16,1 månader, TNT (median 44,5 jämfört med 24,8 månader) och TFI (median 40,6 jämfört med 20,5 månader). Median duration för komplett svar var 42,1 månader i BR-CAP-gruppen jämfört med 18 månader i R-CHOP-gruppen. Durationen för totalt svar var 21,4 månader längre i BR-CAP-gruppen (median 36,5 månader jämfört med 15,1 månader i R-CHOP-gruppen). Den slutliga analysen av total överlevnad (OS) utfördes efter en medianuppföljning på 82 månader. Median OS var 90,7 månader för BR-CAP-gruppen jämfört med 55,7 månader för R-CHOP-gruppen (HR = 0,66;  $p = 0,001$ ). Den observerade slutliga skillnaden i median OS mellan de 2 behandlingsgrupperna var 35 månader.

#### Patienter med tidigare behandlad AL-Amyloidos (AL = amyloid lättkedja)

En icke randomiserad öppen fas I/II-studie genomfördes för att undersöka säkerhet och effekt av bortezomib hos patienter med tidigare behandlad AL-Amyloidos. Inga nya säkerhetsproblem observerades under studien, och framför allt förvärrades inte skadan på målorgan (hjärta, njure och lever) av bortezomib. I en explorativ effektanalys rapporterades svarsfrekvensen 67,3 % (inkluderande en CR-frekvens på 28,6 %) mätt som hematologiskt svar (M-protein) hos 49 utvärderbara patienter behandlade med de maximala tillåtna doserna 1,6 mg/m<sup>2</sup> per vecka och 1,3 mg/m<sup>2</sup> två gånger per vecka. För dessa dosgrupper var den kombinerade 1 årsöverlevnaden 88,1 %.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för bortezomib för alla grupper av den pediatrika populationen för multipelt myelom och för mantelcellslymfom (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

En fas II-studie av effekt, säkerhet och farmakokinetik med en behandlingsgrupp utförd av "The Children's Oncology Group" utvärderade effekten av tillägg av bortezomib till reinduktionskemoterapi med flera läkemedel hos pediatrika och unga vuxna patienter med lymfoida maligniteter (pre-B-cell akut lymfatisk leukemi [ALL], T-cell ALL och T-cell lymfoblastlymfom [LBL]). En effektiv regim av reinduktionskemoterapi med flera läkemedel administrerades i 3 block. Bortezomib administrerades bara i block 1 och 2 för att undvika möjlig överlappande toxicitet med samtidigt administrerade läkemedel i block 3.

Komplett behandlingssvar (CR) utvärderades i slutet av block 1. Hos alla B-ALL patienter med recidiv inom 18 månader efter diagnos ( $n = 27$ ) var CR-frekvensen 67 % (95 % CI: 46, 84), och frekvensen för 4 månaders händelsefri överlevnad 44 % (95 % CI: 26, 62). Hos B-ALL patienter med recidiv 18-36 månader från diagnos ( $n = 33$ ) var CR-frekvensen 79 % (95 % CI: 61, 91) och frekvensen för 4 månaders händelsefri överlevnad 73 % (95 % CI: 54, 85). CR-frekvensen för patienter med första recidiv av T-cell ALL ( $n = 22$ ) var 68 % (95 % CI: 45, 86) och frekvensen för 4 månaders händelsefri överlevnad 67 % (95 % CI: 42, 83). Rapporterade effektdata anses vara ofullständiga (se avsnitt 4.2).

Det fanns 140 patienter med ALL eller LBL som inkluderats och utvärderats avseende säkerhet; medianålder 10 år (intervall 1 till 26). Inga nya biverkningar observerades när bortezomib lades till i den standardiserade pediatrika bakgrundregimen med kemoterapi vid pre-B-cell ALL. Följande biverkningar (grad  $\geq 3$ ) observerades med en högre incidens i behandlingsregimen som innehöll bortezomib jämfört med bakgrundsregimen i den historiska kontrollstudien där bakgrundsregimen gavs ensamt: i block 1 perifer sensorisk neuropati (3 % mot 0 %), ileus (2,1 % mot 0 %), hypoxi (8 % mot 2 %). Ingen information om möjligt följd tillstånd eller frekvens av upphörande av perifer neuropati fanns tillgänglig i den här studien. Högre incidenser noterades också för infektioner med neuropati av grad  $\geq 3$  (24 % mot 19 % i block 1 och 22 % mot 11 % i block 2), förhöjt ALAT (17 % mot 8 % i block 2), hypokalemi (18 % mot 6 % i block 1, och 21 % mot 12 % i block 2) och hyponatremi (12 % mot 5 % i block 1, och 4 % mot 0 % i block 2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Efter intravenös bolusadministrering av en dos på 1,0 mg/m<sup>2</sup> och 1,3 mg/m<sup>2</sup> till 11 patienter med multipelt myelom och kreatininclearancevärden över 50 ml/min var medelvärdet av de maximala plasmakoncentrationerna av bortezomib efter första dosen 57 respektive 112 ng/ml. Under senare doser varierade medelvärdet av de maximala observerade plasmakoncentrationerna från 67 till 106 ng/ml för dosen på 1,0 mg/m<sup>2</sup> och 89 till 120 ng/ml för dosen på 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

### Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen ( $V_d$ ) för bortezomib varierade från 1 659 l till 3 294 l efter administrering av singeldoser eller upprepade intravenösa doser på 1,0 mg/m<sup>2</sup> eller 1,3 mg/m<sup>2</sup> till patienter med multipelt myelom. Detta tyder på en omfattande distribution av bortezomib till perifera vävnader. Över ett koncentrationsintervall för bortezomib av 0,01-1,0 mikrog/ml var proteinbindningsgraden *in vitro* i genomsnitt 82,9 % i human plasma. Fraktionen bortezomib bundet till plasmaproteiner var inte koncentrationsberoende.

### Metabolism

*In vitro*-studier med humana levermikrosomer och humana cDNA-uttryckta cytokrom P450-isozymer antyder att bortezomib främst metaboliseras oxidativt via cytokrom P450-enzymerna 3A4, 2C19 och 1A2. Den huvudsakliga metabolismvägen är deborering för bildning av två deborerade metaboliter som därefter genomgår hydroxylering till flera metaboliter. Metaboliter av deborerad bortezomib är inaktiva som 26S proteasomhämmare.

### Eliminering

Den genomsnittliga eliminationshalveringstiden ( $t_{1/2}$ ) för bortezomib vid flerdosadministrering varierade mellan 40 och 193 timmar. Bortezomib elimineras snabbare efter den första dosen jämfört med efterföljande doser. Den genomsnittliga totala kroppselimineringen efter den första dosen på 1,0 mg/m<sup>2</sup> och 1,3 mg/m<sup>2</sup> var 102 respektive 112 liter/timme. Efter de efterföljande doserna var den genomsnittliga kroppselimineringen 15-32 liter/timme för dosen 1,0 mg/m<sup>2</sup> respektive 18-32 liter/timme för dosen 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

### Speciella populationer

#### *Nedsatt leverfunktion*

Påverkan av leverfunktionsnedsättning på bortezomibs farmakokinetik utvärderades i en fas 1-studie, omfattande 61 patienter som huvudsakligen hade solida tumörer och varierande grader av leverfunktionsnedsättning, med bortezomibdosor från 0,5 till 1,3 mg/m<sup>2</sup> under den första behandlingscykeln.

Jämfört med patienter med normal leverfunktion ändrade inte en lätt leverfunktionsnedsättning bortezomibs dosnormaliserade AUC. De genomsnittliga dosnormaliserade AUC-värdena ökades dock med ungefär 60 % hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion. En lägre startdos rekommenderas till patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion och dessa patienter ska observeras noggrant (se avsnitt 4.2, Tabell 6).

#### *Nedsatt njurfunktion*

En farmakokinetisk studie utfördes på patienter med nedsatt njurfunktion av varierande grad. Patienterna indelades utifrån sina kreatininclearancevärden (CrCl) i följande grupper: normal njurfunktion (CrCl  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 12); lätt nedsatt njurfunktion (CrCl = 40-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 10); måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl = 20-39 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 9) samt kraftigt nedsatt njurfunktion (CrCl < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 3). En grupp dialyspatienter, som medicinerades efter dialys, ingick också i studien (n = 8). Patienterna fick bortezomib intravenöst i



doser på 0,7 till 1,3 mg/m<sup>2</sup> två gånger i veckan. Exponeringen för bortezomib (dosnormaliserade värden på AUC och C<sub>max</sub>) var jämförbar i samtliga grupper (se avsnitt 4.2).

#### *Alder*

De farmakokinetiska parametrarna för bortezomib bestämdes efter intravenös administrering två gånger i veckan av bolusdoser på 1,3 mg/m<sup>2</sup> till 104 pediatrika patienter (2-16 år) med akut lymfatisk leukemi (ALL) eller akut myeloisk leukemi (AML). Baserat på en farmakokinetisk populationsanalys ökade clearance av bortezomib med ökande kroppsyta (*body surface area*, BSA). Geometriskt medelvärde (% CV) för clearance var 7,79 (25 %) l/timme/m<sup>2</sup>, distributionsvolym vid steady state var 834 (39 %) l/m<sup>2</sup>, och elimineringshalveringstiden var 100 timmar (44 %). Efter korrigering för BSA-effekten hade andra demografiska parametrar såsom ålder, kroppsvikt och kön inga kliniskt signifikanta effekter på clearance av Bortezomib. BSA-normaliserad clearance av Bortezomib hos pediatrika patienter överensstämde med den som observerats hos vuxna.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Bortezomib var klastogent (strukturella kromosomavvikelser) i *in vitro* kromosomaberrationstest på ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) vid koncentrationer ned till 3,125 mikrog/ml, vilket var den lägsta utvärderade koncentrationen. Bortezomib var inte gentoxiskt när det testades i *in vitro* mutagentest (Ames test) och *in vivo* mikronukleustest på mus.

Studier avseende reproduktionstoxikologi på råtta och kanin har visat embryo-fetal dödlighet vid för moderdjuret toxiska doser, men ingen direkt embryo-fetal toxicitet vid doser lägre än de som var toxiska för modern. Fertilitetsstudier har inte utförts men undersökning av reproduktionsorgan har gjorts i de allmänna toxicitetsstudierna. I en 6-månadersstudie på råtta har degenerativa effekter setts på såväl testiklar som ovarier. Därför är det sannolikt att bortezomib kan ha en potentiell inverkan på såväl manlig eller kvinnlig fertilitet. Studier avseende peri- och postnatal utveckling har inte utförts.

I allmänna toxicitetsstudier omfattande ett flertal behandlingscykler utförda på råtta och apa var de viktigaste målorganen magtarmkanalen, vilket resulterade i kräkningar och/eller diarré, hematopoetisk och lymfatisk vävnad som resulterade i cytopenier i perifert blod, atrofi i lymfvävnad, hematopoetisk hypocellularitet i benmärg, perifer neuropati (iakttagen hos apa, mus och hund) innefattande sensoriska axoner, samt lindriga njurförändringar. Alla dessa målorgan har uppvisat partiell till fullständig återhämtning efter utsättande av behandlingen. Baserat på djurstudier förefaller penetration av Bortezomib genom blod-hjärnbarriären, att vara begränsad, om överhuvud någon, och relevansen för människa är okänd.

Farmakologiska kardiovaskulära säkerhetsstudier på apa och hund visar att intravenösa doser på cirka två till tre gånger den rekommenderade kliniska dosen, räknat på mg/m<sup>2</sup>, förknippas med ökning av hjärtfrekvensen, minskad kontraktionsförmåga, hypotension och död. Hos hund svarade den minskade kontraktionsförmågan och hypotensionen på akut behandling med medel med positiv inotrop eller blodtryckshöjande effekt. Vidare sågs i hundstudierna en lätt ökning av det korrigerade QT-intervall.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mannitol (E 421)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### 6.3 Hållbarhet

#### Oöppnad injektionsflaska

2 år

#### Rekonstituerad lösning

Den kemiska och fysikaliska stabiliteten vid användning av den rekonstituerade lösningen har visats vid koncentrationer av 1 mg/ml under 96 timmar vid 25°C och 8 dagar vid 2-8°C, förvarad i originalflaskan och/eller en spruta.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är lagringsförhållanden och förhållanden före användningen användarens ansvar. Den totala lagringstiden för det rekonstituerade läkemedlet bör inte överstiga 96 timmar (om det förvaras vid 25°C) och 8 dagar (om det förvaras vid 2-8°C) före administrering.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml injektionsflaska, av typ I-glas, med en grå brombutylpropp med aluminiumförsegling och grönt snäpplock, innehållande 1 mg bortezomib.

Injektionsflaskan ligger i ett tråg med lock. Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska för engångsbruk.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

#### Allmänna försiktighetsåtgärder

Bortezomib är ett cytotoxiskt läkemedel. Därför ska försiktighet iakttas under hantering och beredning av bortezomib. Användning av handskar och annan skyddsklädsel rekommenderas för att undvika hudkontakt.

**Aseptisk teknik** måste iakttas strikt under hanteringen av bortezomib eftersom produkten inte innehåller något konserveringsmedel.

Det har förekommit dödsfall vid oavsiktlig intratekal administrering av bortezomib. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver till injektionsvätska, lösning är endast avsett för intravenös användning medan Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 och 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning är avsett för intravenös eller subkutan användning. Bortezomib Fresenius Kabi ska inte ges intratekalt.

#### Anvisningar för rekonstituering

Bortezomib måste beredas av sjukvårdspersonal.

Varje 5 ml injektionsflaska med Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg måste rekonstitueras försiktigt med 1 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion genom att använda en spruta av lämplig storlek utan att ta bort injektionsflaskans propp. Upplösningen av det frystorkade pulvret sker fullständigt inom 2 minuter.

Efter rekonstituering innehåller varje ml lösning 1 mg bortezomib. Den rekonstituerade lösningen är klar och färglös, med ett slutligt pH av 4 till 7. Lösningen måste inspekteras visuellt för förekomst av

partiklar och missfärgning före administrering. Om någon missfärgning eller partikelförekomst observeras ska den rekonstituerade lösningen kasseras.

#### Destruktion

Bortezomib Fresenius Kabi är endast avsett för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kröner-Straße 1,

61352 Bad Homburg v.d.Höhe

Tyskland

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1397/002

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 14 november 2019

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning  
Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning  
Varje injektionsflaska innehåller 2,5 mg bortezomib (som en mannitolboronsyraester).

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning  
Varje injektionsflaska innehåller 3,5 mg bortezomib (som en mannitolboronsyraester).

Efter rekonstituering innehåller 1 ml subkutan injektionsvätska 2,5 mg bortezomib.

Efter rekonstituering innehåller 1 ml intravenös injektionsvätska 1 mg bortezomib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELFORM**

Pulver till injektionsvätska, lösning.

Vitt till gulvitt frystorkat pulver eller kaka.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Bortezomib Fresenius Kabi är indicerat som monoterapi eller i kombination med pegylerat liposomalt doxorubicin eller dexametason för behandling av progressivt multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling och som redan har genomgått eller är olämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation.

Bortezomib Fresenius Kabi i kombination med melfalan och prednison är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som inte är lämpliga för högdos kemoterapi vid hematopoetisk stamcellstransplantation.

Bortezomib Fresenius Kabi i kombination med dexametason, eller med dexametason och talidomid, är indicerat för induktionsbehandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom vilka är lämpliga för högdos kemoterapi med hematopoetisk stamcellstransplantation.

Bortezomib Fresenius Kabi i kombination med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat mantelcellslymfom som inte är lämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation.

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Behandling med Bortezomib Fresenius Kabi måste påbörjas under övervakning av läkare med erfarenhet av behandling av cancerpatienter, men Bortezomib får ges av sjukvårdspersonal med

erfarenhet av användning av cytostatika. Bortezomib Fresenius Kabi måste beredas av sjukvårdspersonal (se avsnitt 6.6).

Dosering vid behandling av progressivt multipelt myelom (patienter som tidigare har fått minst en behandling)

*Monoterapi*

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg och 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning, ges via intravenös eller subkutan injektion med en rekommenderad dos av 1,3 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta två gånger i veckan under två veckor på dag 1, 4, 8 och 11 i en 21-dagars behandlingscykel. Denna treveckorsperiod betraktas som en behandlingscykel.

Det rekommenderas att patienter får 2 behandlingscykler av bortezomib efter det att ett fullständigt svar bekräftats. Det rekommenderas också att patienter som svarar men inte uppnår fullständig remission erhåller totalt 8 behandlingscykler av bortezomib. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib.

*Dosjusteringar under pågående behandling och återinsättande av behandling vid monoterapi*

Behandling med bortezomib måste avbrytas om det uppstår en icke-hematologisk toxicitet av grad 3 eller en hematologisk toxicitet av grad 4, med undantag för neuropati såsom diskuteras nedan (se även avsnitt 4.4). Sedan symtomen på toxicitet har avhjälpats kan behandling med bortezomib åter sättas in med en dos som reducerats med 25 % (1,3 mg/m<sup>2</sup> minskat till 1,0 mg/m<sup>2</sup>; 1,0 mg/m<sup>2</sup> minskat till 0,7 mg/m<sup>2</sup>). Om toxiciteten inte avhjälpas eller om den återkommer vid den lägsta dosen måste man överväga att avbryta behandlingen med bortezomib om inte behandlingens vinsten klart överväger över riskerna.

*Neuropatisk smärta och/eller perifer neuropati*

Patienter som drabbas av neuropatisk smärta och/eller perifer neuropati i samband med behandling med bortezomib bör behandlas på det sätt som anges i Tabell 1 nedan (se avsnitt 4.4). Patienter som före behandlingen lidit av allvarlig neuropati kan behandlas med bortezomib endast efter noggrant övervägande av risk/nytta.

Tabell 1: Rekommenderade\* dosförändringar vid neuropati i samband med behandling med bortezomib

Allvarlighetsgrad av neuropati	Dosförändring
Grad 1 (asymtomatisk; förlust av djupa senreflexer eller parestesier) utan smärta eller funktionsförlust	Ingen
Grad 1 med smärta eller grad 2 (måttliga symtom; begränsande instrumentell Allmän Daglig Livsföring (ADL)**)	Minska Bortezomib till 1,0 mg/m <sup>2</sup> eller Ändra behandling med Bortezomib till 1,3 mg/m <sup>2</sup> en gång per vecka
Grad 2 med smärta eller grad 3 (allvarliga symtom; begränsande egenomsorgs-ADL***)	Avbryt behandlingen med bortezomib tills symtomen på toxicitet har försvunnit. När toxiciteten avklingat återupptas behandlingen med bortezomib, dosen reduceras till 0,7 mg/m <sup>2</sup> en gång per vecka.
Grad 4 (livshotande konsekvenser; kräver akuta insatser) och/eller allvarlig autonom neuropati	Avbryt behandlingen med bortezomib

\* Baserat på dosförändringar i fas II- och fas III-studierna på multipelt myelom och erfarenheter efter marknadsintroduktion. Gradering baserad på NCI "Common Toxicity Criteria", CTCAE v 4.0.

\*\* instrumentell ADL: avser matlagning, inköp av dagligvaror eller kläder, telefonanvändning, hantering av pengar, etc.

\*\*\* *egenomsorgs-ADL*: avser badning, påklädning och avklädning, matintag, toalettanvändning, intag av läkemedel, och ej sängbunden.

#### *Kombinationsbehandling med pegylerat liposomalt doxorubicin*

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg och 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning administreras som intravenös eller subkutan injektion med en rekommenderad dos av 1,3 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta två gånger i veckan under två veckor på dag 1, 4, 8 och 11 i en 21-dagars behandlingscykel. Denna treveckorsperiod betraktas som en behandlingscykel. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib.

Pegylerat liposomalt doxorubicin administreras med 30 mg/m<sup>2</sup> på dag 4 i behandlingscykeln med bortezomib som en intravenös infusion under 1 timme administrerad efter injektionen med bortezomib.

Upp till 8 cykler av denna kombinationsbehandling kan administreras så länge patienten inte har försämrats och tolererar behandling. Patienter som har uppnått full respons kan fortsätta behandlingen i minst 2 cykler efter de första tecknen på fullständig respons, även om det innebär behandling i mer än 8 cykler. Patienter vars paraproteinnivåer fortsätter att sjunka efter 8 cykler kan också fortsätta så länge som de tolererar behandlingen och de fortsätter att svara.

För ytterligare information om pegylerat liposomalt doxorubicin, se motsvarande produktresumé.

#### *Kombination med dexametason*

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 och 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning administreras som intravenös eller subkutan injektion med en rekommenderad dos av 1,3 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta två gånger i veckan under två veckor på dag 1, 4, 8 och 11 i en 21-dagars behandlingscykel. Denna treveckorsperiod betraktas som en behandlingscykel. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib. Dexametason administreras oralt med 20 mg på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 och 12 i behandlingscykeln med bortezomib.

Patienter som uppnår respons eller stabil sjukdom efter 4 cykler av denna kombinationsbehandling, kan fortsätta med samma kombination i maximalt 4 påföljande cykler. För ytterligare information om dexametason, se motsvarande produktresumé.

*Dosjusteringar vid kombinationsbehandling för patienter med progressivt multipelt myelom* För dosjustering av bortezomib vid kombinationsbehandling, följ riktlinjerna för dosjustering som finns beskrivna ovan under monoterapi.

#### Dosering hos patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som inte är lämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation.

##### *Kombinationsterapi med melfalan och prednison.*

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg och 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning, ges via intravenös eller subkutan injektion i kombination med oralt melfalan och oralt prednison som visas i Tabell 2. En 6-veckorscykel anses som en behandlingscykel. I cykel 1-4, administreras bortezomib två gånger per vecka på dag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 och 32. I cykel 5-9, administreras bortezomib en gång per vecka på dag 1, 8, 22 och 29.

Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib.

Både melfalan och prednison ska ges oralt dag 1, 2, 3 och 4 under den första veckan i varje behandlingscykel med bortezomib. Nio behandlingscykler av denna kombinationsbehandling administreras.

Tabell 2: Rekommenderad dosering för bortezomib i kombination med melfalan och prednison

Två gånger per vecka bortezomib (Cykel 1-4)												
Vecka	1				2		3	4		5		6
B (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Dag 1	--	--	Dag 4	Dag 8	Dag 11	viloperiod	Dag 22	Dag 25	Dag 29	Dag 32	viloperiod
M (9 mg/m <sup>2</sup> ) P (60 mg/m <sup>2</sup> )	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	--	--	viloperiod	--	--	--	--	viloperiod

  

En gång per vecka bortezomib (Cykel 5-9)												
Vecka	1				2	3	4	5	6			
B (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Dag 1	--	--	--	Dag 8	viloperiod	Dag 22	Dag 29	viloperiod			
M (9 mg/m <sup>2</sup> ) P (60 mg/m <sup>2</sup> )	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	--	viloperiod	--	--	viloperiod			

B = bortezomib; M = melfalan, P = prednison

Dosjusteringar under pågående behandling och återupptagen behandling vid kombinationsterapi med melfalan och prednison

Innan påbörjan av ny terapicykel:

- Trombocyttal bör vara  $\geq 70 \times 10^9/l$  och det absoluta antalet neutrofiler (ANC) ska vara  $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Icke hematologiska toxiciteter bör vara bestämda till grad 1 eller baseline

Tabell 3: Dosförändringar under senare cykler av bortezomib-behandling i kombination med melfalan och prednison

Toxicitet	Dosförändring eller -fördröjning
<i>Hematologisk toxicitet under en cykel:</i>	
• Om förlängd grad 4 neutropeni eller trombocytopeni, eller trombocytopeni med blödning observerats i föregående cykel	Överväg minskning av melfalandos med 25 % i nästa cykel.
• Om trombocyttal $\leq 30 \times 10^9/l$ eller ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ på en bortezomib-doseringsdag (annan dag än dag 1)	Bortezomib-terapi ska inte ges
• Om flera bortezomibdoseringar i en cykel inte ges ( $\geq 3$ doseringar under administrering två gånger per vecka eller $\geq 2$ doseringar under administrering en gång per vecka)	Bortezomib-dos ska reduceras 1 doseringsnivå (från 1,3 mg/m <sup>2</sup> till 1 mg/m <sup>2</sup> , eller från 1 mg/m <sup>2</sup> till 0,7 mg/m <sup>2</sup> )
<i>Grad <math>\geq 3</math> icke-hematologiska toxiciteter</i>	Bortezomib-terapi ska inte ges förrän symtom av toxicitet har bestämts till grad 1 eller baseline. Då, kan bortezomib återinföras med en reducerad doseringsnivå (från 1,3 mg/m <sup>2</sup> till 1 mg/m <sup>2</sup> , eller från 1 mg/m <sup>2</sup> till 0,7 mg/m <sup>2</sup> ). För bortezomib-relaterad neuropatisk smärta och/eller perifer neuropati, gör uppehåll i och/eller modifiera bortezomib enligt översikt i Tabell 1.

För ytterligare information avseende melfalan och prednison, se motsvarande produktresumé.

Dosering för patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som är lämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation (induktionsbehandling)

*Kombinationsterapi med dexametason*

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 och 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning, administreras som intravenös eller subkutan injektion med rekommenderad dos på 1,3 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta två gånger i veckan under två veckor på dag 1, 4, 8 och 11 i en 21-dagars behandlingscykel. Denna treveckorsperiod betraktas som en behandlingscykel. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib.

Dexametason ges oralt 40 mg på dag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 och 11 av behandlingscykeln med bortezomib. Fyra behandlingscykler med denna kombinationsbehandling administreras.

*Kombinationsterapi med dexametason och talidomid*

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 och 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning, administreras som intravenös eller subkutan injektion med rekommenderad dos på 1,3 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta två gånger i veckan under två veckor på dag 1, 4, 8 och 11 i en 28-dagars behandlingscykel. Denna fyraveckorsperiod betraktas som en behandlingscykel. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib.

Dexametson ges oralt 40 mg på dag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 och 11 av behandlingscykeln med bortezomib.

Talidomid ges oralt 50 mg dagligen på dag 1–14, och om detta tolereras ökas dosen därefter till 100 mg på dag 15-28 och kan därefter ökas ytterligare till 200 mg dagligen från cykel 2 (se tabell 4). Fyra behandlingscykler av denna kombinationsbehandling administreras. Det rekommenderas att patienter med åtminstone partiell respons får ytterligare 2 behandlingscykler.

Tabell 4: *Dosering för bortezomib kombinationsterapi hos patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som är lämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation*

<b>B+ Dx</b>	<b>Cykel 1 till 4</b>				
	<b>Vecka</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	
	B (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Viloperiod	
	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	
<b>B+Dx+T</b>	<b>Cykel 1</b>				
	<b>Vecka</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
	B (1.3 mg/m <sup>2</sup> )	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Viloperiod	Viloperiod
	T 50 mg	Dagligen	Dagligen	-	-
	T 100 mg <sup>a</sup>	-	-	Dagligen	Dagligen
	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	-
	<b>Cykel 2 till 4<sup>b</sup></b>				
	B (1.3 mg/m <sup>2</sup> )	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Viloperiod	Viloperiod
	T 200 mg <sup>a</sup>	Dagligen	Dagligen	Dagligen	Dagligen
	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	-



B = bortezomib; Dx = dexametason; T = talidomid

<sup>a</sup> Talidomid-dosen ökas till 100 mg från vecka 3 av cykel 1 endast om 50 mg tolereras och till 200 mg från cykel 2 och framåt om 100 mg tolereras.

<sup>b</sup> Upp till 6 cykler kan ges till patienter som uppnår åtminstone partiell respons efter 4 cykler

#### Dosjustering för patienter lämpliga för transplantation

För dosjusteringar av bortezomib ska riktlinjer för dosmodifiering som beskrivs för monoterapi följas. När bortezomib ges i kombination med andra cytostatikaläkemedel skall dessutom lämpliga dosreduktioner för dessa produkter övervägas vid fall av toxicitet, i enlighet med rekommendationerna i produktresumén.

#### Dosering för patienter med tidigare behandlat mantelcellslymfom (MCL)

##### *Kombinationsbehandling med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison (BR-CAP)*

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg och 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning, ges via intravenös eller subkutan injektion med en rekommenderad dos av 1,3 mg/m<sup>2</sup> kroppsytan två gånger i veckan under två veckor på dag 1, 4, 8 och 11 följt av en viloperiod på 10 dagar under dag 12-21. Denna 3-veckorsperiod betraktas som en behandlingscykel. Sex behandlingscykler med bortezomib rekommenderas, men till patienter för vilka ett svar dokumenteras först under cykel 6 kan ytterligare två behandlingscykler ges. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib.

Följande läkemedel administreras som intravenösa infusioner dag 1 i varje 3-veckorscykel med Bortezomib: rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosfamid 750 mg/m<sup>2</sup> och doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>. Prednison 100 mg/m<sup>2</sup> administreras oralt dag 1, 2, 3, 4 och 5 i varje behandlingscykel med bortezomib.

#### *Dosjusteringar under behandling för patienter med tidigare behandlat mantelcellslymfom*

Innan en ny behandlingscykel påbörjas:

- Trombocyttallet bör vara  $\geq 100 \times 10^9/l$  och absolut neutrofilantal (ANC) bör vara  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- Trombocyttallet bör vara  $\geq 75 \times 10^9/l$  hos patienter med benmärgsinfiltration eller mjältsequestrering
- Hemoglobin  $\geq 8$  g/dl
- Icke-hematologiska toxiciteter bör ha gått tillbaks till grad 1 eller baseline.

Behandlingen med bortezomib ska avbrytas vid debut av bortezomib-relaterade icke-hematologiska toxiciteter (exklusive neuropati)  $\geq$  grad 3 eller hematologiska toxiciteter  $\geq$  grad 3 (se även avsnitt 4.4). För dosjusteringar, se tabell 5 nedan. Granulocytkolonistimulerande faktorer kan administreras för hematologisk toxicitet enligt lokal standardiserad praxis. Profylaktisk användning av granulocytkolonistimulerande faktorer bör övervägas i händelse av upprepade fördröjningar av cykeladministrering. Trombocytttransfusion för behandling av trombocytopeni bör övervägas när det är kliniskt lämpligt.

Tabell 5: *Dosjustering under behandling för patienter med tidigare behandlat mantelcellslymfom*

Toxicitet	Förändring eller fördröjning av dosen
<i>Hematologisk toxicitet</i>	

<p>- Neutropeni av <math>\geq</math> grad 3 med feber, neutropeni grad 4 som varar mer än 7 dagar, trombocytital <math>&lt; 10 \times 10^9/l</math></p>	<p>Uppehåll i behandlingen med bortezomib bör göras i upp till 2 veckor tills patienten har <math>ANC \geq 0,75 \times 10^9/l</math> och trombocytital <math>\geq 25 \times 10^9/l</math>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Om toxiciteten, efter behandlingsuppehåll med bortezomib, inte klingar av enligt definition ovan, ska bortezomib sättas ut.</li> <li>- Om toxiciteten klingar av, dvs. patienten har <math>ANC \geq 0,75 \times 10^9/l</math> och trombocytital <math>\geq 25 \times 10^9/l</math>, kan bortezomib sättas in igen med en dos reducerad med en dosnivå (från <math>1,3 \text{ mg/m}^2</math> till <math>1 \text{ mg/m}^2</math> eller från <math>1 \text{ mg/m}^2</math> till <math>0,7 \text{ mg/m}^2</math>).</li> </ul>
<p>- Vid trombocytital <math>&lt; 25 \times 10^9/l</math> eller <math>ANC &lt; 0,75 \times 10^9/l</math> på en doseringsdag med bortezomib (annan dag än dag 1 i varje cykel)</p>	<p>Uppehåll i behandlingen med bortezomib bör göras.</p>
<p><i>Icke-hematologiska toxiciteter grad <math>\geq 3</math> som anses ha samband med bortezomib</i></p>	<p>Uppehåll i behandlingen med bortezomib bör göras tills dess att symtomen på toxicitet har avklingat till grad 2 eller bättre. Därefter kan bortezomib sättas in igen med en dos reducerad med en dosnivå (från <math>1,3 \text{ mg/m}^2</math> till <math>1 \text{ mg/m}^2</math>, eller från <math>1 \text{ mg/m}^2</math> till <math>0,7 \text{ mg/m}^2</math>). Vid bortezomib-relaterad neuropatisk smärta och/eller perifer neutropati, gör uppehåll i och/eller modifiera behandlingen med bortezomib enligt i tabell 1.</p>

När bortezomib ges i kombination med andra cytostatika ska dessutom lämpliga dosreduktioner för dessa läkemedel övervägas i händelse av toxicitet, i enlighet med rekommendationerna i deras produktresuméer.

### Speciella populationer

#### *Äldre*

Det finns inget som tyder på att dosjusteringar krävs vid behandling av patienter över 65 år med multipelt myelom eller med mantelcellslymfom.

Det finns inga studier på användningen av bortezomib till äldre personer med tidigare obehandlat multipelt myelom vilka är lämpliga för högdos kemoterapi med hematopoetisk stamcellstransplantation. Därför kan inga dosrekommendationer ges för denna population. I en studie med patienter med tidigare obehandlat mantelcellslymfom var 42,9 % och 10,4 % av patienterna som exponerades för bortezomib i åldern 65-74 år respektive  $\geq 75$  år. Hos patienter  $\geq 75$  år tolererades både behandlingen med BR-CAP och R-CHOP mindre väl (se avsnitt 4.8).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Patienter med lätt nedsatt leverfunktion behöver ingen dosjustering och ska behandlas med den rekommenderade dosen. Patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion ska påbörja bortezomib-behandling med en reducerad dos på  $0,7 \text{ mg/m}^2$  per injektion under första behandlingscykeln och sedan kan en efterföljande doshöjning till  $1,0 \text{ mg/m}^2$  eller ytterligare dosreducering till  $0,5 \text{ mg/m}^2$  övervägas beroende på patientens tolererbarhet (se Tabell 6 och avsnitt 4.4. och 5.2).

Tabell 6: Rekommenderad anpassning av startdosen för Bortezomib hos patienter med nedsatt leverfunktion

Graden av leverfunktionsnedsättning*	Bilirubinnivå	SGOT (ASAT) nivåer	Anpassning av startdos
Lätt	≤ 1,0 x ULN	> ULN	Ingen
	> 1,0 x-1,5 x ULN	Alla	Ingen
Måttlig	> 1,5 x-3 x ULN	Alla	Reducera bortezomib-dosen till 0,7 mg/m <sup>2</sup> under första behandlingscykeln. Överväg att höja dosen till 1,0 mg/m <sup>2</sup> , eller sänka dosen ytterligare till 0,5 mg/m <sup>2</sup> under efterföljande cykler beroende på patientens tolererbarhet
Kraftig	> 3 x ULN	Alla	

Förkortningar: SGOT = serum glutamic oxaloacetic transaminase, ASAT = aspartataminotransferas, ULN = övre gränsen för normalvärdet.

\* Baserat på klassificeringen av NCI Organ Dysfunction Working Group beträffande kategorier av leverfunktionsnedsättning (lätt, måttlig, kraftig).

#### Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för Bortezomib påverkas inte hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CrCl] > 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), därav behövs inga dosjusteringar för dessa patienter. Det är inte känt om farmakokinetiken för bortezomib påverkas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion som inte genomgår dialys (CrCl < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Eftersom dialys kan minska koncentrationerna av bortezomib ska bortezomib administreras efter dialysproceduren (se avsnitt 5.2).

#### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för bortezomib för barn under 18 år har inte fastställts (se avsnitt 5.1 och 5.2). Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 men ingen dosrekommendation kan fastställas.

#### Administreringssätt

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver till injektionsvätska, lösning, finns endast tillgängligt för intravenös administrering.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning, finns tillgängligt för intravenös eller subkutan administrering.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning, finns tillgängligt för intravenös eller subkutan administrering.

Bortezomib Fresenius Kabi får inte ges via andra administreringsvägar. Intratekal administrering har resulterat i dödsfall.

#### Intravenös injektion

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg och 3,5 mg rekonstituerad lösning administreras som en intravenös bolusinjektion under 3-5 sekunder genom en perifer eller central venkateter följt av spolning med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska. Det ska gå minst 72 timmar mellan upprepade doser av bortezomib.

### *Subkutan injektion*

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 och 3,5 mg rekonstituerad lösning administreras subkutant i låren (höger eller vänster) eller buken (höger eller vänster). Lösningen ska injiceras subkutant i en vinkel på 45-90°. Injektionsstället ska varieras för påföljande injektioner.

Om lokala reaktioner vid injektionsstället uppkommer efter subkutan injektion med bortezomib, rekommenderas att antingen administrera en mindre koncentrerad bortezomib-lösning (bortezomib ska rekonstitueras till 1 mg/ml i stället för 2,5 mg/ml) subkutant eller byta till intravenös administrering.

När Bortezomib Fresenius Kabi ges i kombination med andra läkemedel, se produktresuméerna för dessa läkemedel för anvisningar om administrering.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen, bor eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Akut diffus infiltrativ pulmonell och perikardiell sjukdom.

När bortezomib ges i kombination med andra läkemedel, se deras produktresuméer för ytterligare kontraindikationer.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

När Bortezomib Fresenius Kabi ges i kombination med andra läkemedel ska produktresuméerna för de andra läkemedlen studeras innan behandling med Bortezomib Fresenius Kabi sätts in. När talidomid används ska särskild uppmärksamhet ges till graviditetstest och preventiva åtgärder är nödvändiga (se avsnitt 4.6).

#### Intratekal administrering

Det har förekommit dödsfall vid oavsiktlig intratekal administrering av Bortezomib. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver till injektionsvätska, lösning är endast avsett för intravenös användning. Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 och 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning är avsett för intravenös eller subkutan användning. Bortezomib Fresenius Kabi ska inte administreras intratekalt.

#### Gastrointestinal toxicitet

Gastrointestinal toxicitet, inklusive illamående, diarré, kräkningar och förstoppning är mycket vanligt förekommande vid behandling med bortezomib. Fall av ileus har rapporterats som mindre vanliga (se avsnitt 4.8). Därför ska patienter som drabbas av förstoppning övervakas noga.

#### Hematologisk toxicitet

Behandling med bortezomib är mycket ofta förknippad med hematologisk toxicitet (trombocytopeni, neutropeni och anemi). I studier på patienter med recidiverande multipelt myelom behandlade med bortezomib och patienter med tidigare obehandlat MCL behandlade med bortezomib i kombination med rituximab, cyklofosamid, doxorubicin och prednison (BR-CAP), var en av de vanligaste hematologiska toxiciteterna övergående trombocytopeni. Trombocyttallet var lägst dag 11 i varje behandlingscykel med bortezomib och hade vanligtvis återgått till baseline vid nästa cykel. Inget tydde på någon kumulativ trombocytopeni. Det genomsnittliga minimivärdet för trombocyttallet var ungefär 40 % av ursprungsvärdet i monoterapistudierna med multipelt myelom och 50 % i MCL-studien. Hos patienter med långt framskridet myelom var trombocytopenins svårighetsgrad relaterad till trombocyttallet före behandlingen. För initialt trombocyttal  $< 75 \times 10^9/l$  hade 90 % av 21 patienter ett trombocyttal  $\leq 25 \times 10^9/l$  under studien, inklusive 14 %  $< 10 \times 10^9/l$ . Å andra sidan, hos patienter med initialt trombocyttal  $> 75 \times 10^9/l$  hade endast 14 % av 309 patienter ett tal  $\leq 25 \times 10^9/l$  under studien.

Hos patienter med MCL (studie LYM-3002) sågs en högre incidens (56,7 % mot 5,8 %) trombocytopeni grad  $\geq 3$  i behandlingsgruppen som fick bortezomib (BR-CAP) jämfört med behandlingsgruppen som inte fick bortezomib (rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin och prednison [R-CHOP]. De två behandlingsgrupperna var jämförbara när det gäller den totala incidensen av alla grader av blödningshändelser (6,3 % i BR-CAP-gruppen och 5,0 % i R-CHOP-gruppen) samt blödningshändelser grad 3 eller högre (BR-CAP: 4 patienter [1,7 %]; R-CHOP: 3 patienter [1,2 %]). I BR-CAP-gruppen fick 22,5 % av patienterna trombocyttransfusioner jämfört med 2,9 % av patienterna i R-CHOP-gruppen.

Gastrointestinal och intracerebral blödning har rapporterats i samband med behandling med bortezomib. Trombocyttallet bör därför kontrolleras före varje dos av bortezomib. Behandlingen med bortezomib bör avbrytas när trombocyttallet är  $< 25 \times 10^9/l$  eller vid kombination med melfalan och prednison, när trombocyttallet är  $\leq 30 \times 10^9/l$  (se avsnitt 4.2). Den förväntade behandlingsfördelen bör nogra vägas mot riskerna, särskilt hos patienter med måttlig till allvarlig trombocytopeni och riskfaktorer för blödning.

Fullständig blodstatus (CBC) med differential och inklusive trombocytal bör tas frekvent under behandling med bortezomib. Trombocyttransfusion bör övervägas när det är kliniskt lämpligt (se avsnitt 4.2).

Hos patienter med MCL observerades övergående neutropeni som var reversibel mellan cyklerna, utan tecken på kumulativ neutropeni. Neutrofiler var lägst dag 11 i varje behandlingscykel med bortezomib och hade vanligtvis återgått till baseline vid nästa cykel. I studie LYM-3002 gavs kolonistimulerande faktorer till 78 % av patienterna i BR-CAP-gruppen och 61 % av patienterna i R-CHOP-gruppen. Eftersom patienter med neutropeni löper ökad risk för infektioner bör de övervakas för tecken och symtom på infektion och behandlas omedelbart. Granulocytkolonistimulerande faktorer kan administreras för hematologisk toxicitet enligt lokal standardiserad praxis. Profylaktisk användning av granulocytkolonistimulerande faktorer bör övervägas i händelse av upprepade fördröjningar av cykeladministrering (se avsnitt 4.2).

#### Herpes zoster virusreakivering

Antiviral profylax rekommenderas hos patienter som behandlas med bortezomib.

I fas III-studien på patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom, var den totala incidensen av herpes zoster reaktivering vanligare hos patienter som behandlats med bortezomib + melfalan + prednison jämfört med melfalan + prednison (14 % jämfört med 4 %).

Hos patienter med MCL (studie LYM-3002) var incidensen av herpes zoster-infektion 6,7 % i BR-CAP-gruppen och 1,2 % i R-CHOP-gruppen (se avsnitt 4.8).

#### Hepatit B-virus (HBV) – reaktivering och infektion

När rituximab används i kombination med bortezomib måste HBV-screening alltid utföras på patienter som löper risk för infektion med HBV innan behandling påbörjas. Bärare av hepatit B och patienter med hepatit B i anamnesen måste övervakas noggrant för kliniska och laboratoriebaserade tecken på aktiv HBV-infektion under och efter kombinationsbehandling med rituximab och bortezomib. Antiviral profylax bör övervägas. Se produktresumén för rituximab för ytterligare information.

#### Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Mycket sällsynta fall med okänd kausalitet av John Cunningham (JC) virusinfektion med PML och dödsfall till följd, har rapporterats hos patienter som behandlats med Bortezomib. Patienter med diagnosen PML hade tidigare fått eller fick samtidig immunosuppressiv behandling. De flesta fall av PML diagnostiserades inom 12 månader efter första dosen av bortezomib. Patienter bör övervakas regelbundet med avseende på nya eller förvärrade neurologiska symtom eller tecken som kan indikera PML som en del av differentialdiagnosen av CNS problem. Vid misstanke om PML- diagnos bör patienten remitteras till specialist i PML och relevanta diagnostiska åtgärder för PML ska initieras. Bortezomib ska sättas ut om PML diagnostiseras.

### Perifer neuropati

Behandling med Bortezomib är mycket ofta förknippad med perifer neuropati, mestadels sensorisk. Fall av allvarlig motorisk neuropati med eller utan perifer sensorisk neuropati har dock rapporterats. Incidensen av perifer neuropati ökar tidigt under behandlingen och ett maximum har setts under cykel 5.

Det rekommenderas att patienter noga övervakas för symtom på neuropati såsom brännande känsla, hyperestesi, hypostesi, parestesi, obehagskänsla, neuropatisk smärta eller svaghet.

I fas III-studien som jämförde intravenös och subkutan administrering av bortezomib, var incidensen av grad  $\geq 2$  perifera neuropatiepisoder 24 % i gruppen med subkutan injektion och 41 % i gruppen med intravenös injektion ( $p = 0,0124$ ). Grad  $\geq 3$  perifer neuropati inträffade hos 6 % av patienterna i den subkutana behandlingsgruppen, jämfört med 16 % i den intravenösa behandlingsgruppen ( $p = 0,0264$ ). Incidensen av alla grader av perifer neuropati med bortezomib som administrerats intravenöst var lägre i de historiska studierna där bortezomib administrerats intravenöst än i studien MMY-3021.

Patienter som drabbas av ny eller förvärrad perifer neuropati ska genomgå neurologisk utvärdering och kan behöva förändring av dos, dosschema eller administreringsväg till subkutan injektion (se avsnitt 4.2). Neuropati har hanterats med understödjande och annan behandling.

Tidig och regelbunden övervakning av symtom på behandlingsrelaterad neuropati med neurologisk utvärdering skall övervägas hos patienter som får bortezomib i kombination med läkemedel som är kända för att vara associerade med neuropati (t ex talidomid) och lämplig dosreduktion eller avbruten behandling bör övervägas.

Utöver perifer neuropati kan det föreligga bidrag av autonom neuropati till biverkningar såsom blodtrycksfall vid ändrad kroppsställning och allvarlig förstoppning med tarmvred. Informationen om autonom neuropati och dess bidrag till dessa oönskade effekter är begränsad.

### Krampanfall

Krampanfall har rapporterats i mindre vanlig utsträckning hos patienter utan tidigare krampanfall eller epilepsi i sjukdomshistorien. Särskild försiktighet erfordras när patienter med någon riskfaktor för krampanfall behandlas.

### Hypotension

Behandling med bortezomib är ofta förknippad med ortostatisk hypotension. Flertalet biverkningar är milda eller måttligt svåra till sin natur och observeras under hela behandlingsförloppet. De patienter som utvecklade ortostatisk hypotension under behandlingen med bortezomib (intravenös injektion) uppvisade inga tecken på ortostatisk hypotension före behandlingen med bortezomib. Flertalet patienter behövde behandlas för sin ortostatiska hypotension. Ett fåtal patienter med ortostatisk hypotension drabbades av episoder av synkope. Ortostatisk hypotension var inte akut relaterad till bolusinfusion av bortezomib. Verkningsmekanismen hos denna biverkan är inte känd även om en komponent kan bero på autonom neuropati. Autonom neuropati kan vara relaterad till bortezomib, eller bortezomib kan förvärra ett bakomliggande tillstånd såsom diabetesneuropati eller amyloidotisk neuropati. Försiktighet tillråds vid behandling av patienter med synkope i sjukdomshistorien som behandlas med läkemedel med hypotension som känd biverkan, eller som är dehydrerade på grund av upprepade diarréer eller upprepade kräkningar. Behandling av ortostatisk hypotension kan innefatta inställning av blodtrycksläkemedel, rehydrering eller administrering av mineralkortikosteroider och/eller sympatomimetika. Patienterna bör instrueras att söka läkare om de får symtom såsom yrsel eller svimningsanfall.

### Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

PRES har rapporterats hos patienter som fått bortezomib. PRES är ett sällsynt, ofta reversibelt snabbt utvecklande neurologiskt tillstånd, som kan förekomma med kramper, hypertoni, huvudvärk, letargi,

förvirring, blindhet och andra visuella och neurologiska störningar. Hjärnscanning lämpligen med magnetisk resonanstomografi (MRT) används för att säkerställa diagnos. Hos patienter som utvecklar PRES, ska behandling med bortezomib avbrytas.

#### Hjärtsvikt

Akut utveckling eller försämring av hjärtsvikt, och/eller debut av nedsatt ejektionsfraktion vänster kammare har rapporterats under behandling med bortezomib. Vätskeansamling kan vara en predisponerande faktor för symtom på hjärtsvikt. Patienter med riskfaktorer för eller existerande hjärtsjukdom ska följas noggrant.

#### Elektrokardiografi

Enstaka fall av QT-förlängning har rapporterats i kliniska prövningar, kausalitet har inte fastställts.

#### Lungpåverkan

Sällsynta fall av akut infiltrativ lungsjukdom av okänd etiologi såsom pneumonit, interstitiell pneumoni, lunginfiltration och akut svår andningsinsufficiens (ARDS) har rapporterats hos patienter som behandlats med bortezomib (se avsnitt 4.8). Några av dessa händelser har haft dödlig utgång. Det rekommenderas att en lungröntgen görs före behandlingen för att ha som ett utgångsläge vid eventuella lungförändringar efter behandlingen.

I händelse av nya eller förvärrade lungsymtom (t.ex. hosta, dyspné) ska en diagnostisk utvärdering utföras omgående och patienten ska behandlas på lämpligt sätt. Hänsyn ska tas till risk/nyttaförhållandet innan behandlingen med bortezomib fortsätter.

I en klinisk prövning tillfördes cytarabin i högdos (2 g/m<sup>2</sup> per dag) genom kontinuerlig infusion under 24 timmar med daunorubicin och bortezomib som behandling för recidiverande akut myeloisk leukemi. Två patienter (av två) avled av ARDS tidigt under behandlingsprogrammet och studien avbröts. Därför rekommenderas inte denna särskilda regim med samtidig administrering av cytarabin i högdos (2 g/m<sup>2</sup> per dag) genom kontinuerlig infusion under 24 timmar.

#### Nedsatt njurfunktion

Njurkomplikationer är vanliga hos patienter med multipelt myelom. Patienter med nedsatt njurfunktion ska övervakas noga (se avsnitten 4.2 och 5.2).

#### Nedsatt leverfunktion

Bortezomid metaboliseras av leverenzymerna. Exponeringen av bortezomib är ökad hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion. Dessa patienter ska behandlas med bortezomib i reducerade doser och ska övervakas noggrant med avseende på toxicitet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

#### Leverpåverkan

Sällsynta fall av leversvikt har rapporterats hos patienter som får bortezomib och samtidig medicineringsmedel och med underliggande allvarliga medicinska tillstånd. Annan rapporterad leverpåverkan inkluderar förhöjda leverenzymerna, hyperbilirubinemi och hepatit. Dessa förändringar kan vara reversibla när behandlingen med bortezomib avslutas (se avsnitt 4.8).

#### Tumörcellsnekros med lytiskt syndrom

Eftersom bortezomib är ett cytotoxiskt läkemedel som snabbt kan döda maligna plasmaceller och MCL-celler kan komplikationer förknippade med tumörcellsnekros med lytiskt syndrom uppträda. De patienter som har en stor tumörbörda före behandlingen löper hög risk att drabbas av detta. Dessa patienter bör övervakas noga, och adekvata försiktighetsåtgärder bör vidtas.

### Samtidigt givna läkemedel

Patienter som får bortezomid tillsammans med potenta CYP3A4-inhibitorer ska övervakas noga. Försiktighet ska iaktas när bortezomib kombineras med CYP3A4- eller CYP2C19-substrat (se avsnitt 4.5).

Normal leverfunktion bör bekräftas och försiktighet bör iaktas hos patienter som behandlas med orala diabetesmedel (se avsnitt 4.5).

### Reaktioner som kan vara immunkomplex-medierade

Reaktioner som kan vara immunkomplex-medierade, såsom serumsjuka, polyartrit med hudutslag och proliferativ glomerulonefrit har rapporterats som mindre vanliga. Behandling med bortezomib ska avbrytas om allvarliga reaktioner inträffar.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

*In vitro*-studier antyder att bortezomib är en svag hämmare av cytokrom P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 och 3A4. Baserat på det begränsade bidraget (7 %) av CYP2D6 till metaboliseringen av bortezomib förväntas inte genetiskt betingad låg CYP2D6-aktivitet påverka den totala dispositionen av bortezomib.

I en interaktionsstudie mellan läkemedel studerades effekten av ketokonazol, en potent CYP3A4-hämmare, på farmakokinetiken för bortezomib (intravenös injektion). Baserat på data från 12 patienter sågs en ökning av AUC för bortezomib med i genomsnitt 35 % (CI<sub>90%</sub> [1,032 till 1,772]). Därför ska patienter följas noggrant då de ges bortezomib i kombination med potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol, ritonavir).

I en interaktionsstudie mellan läkemedel studerades effekten av omeprazol, en potent CYP2C19-hämmare, på farmakokinetiken för bortezomib (intravenös injektion). Ingen signifikant effekt på bortezomibs farmakokinetik påvisades baserat på data från 17 patienter.

I en interaktionsstudie mellan läkemedel studerades effekten av rifampicin, en potent CYP3A4-inducerare, på farmakokinetiken för bortezomib (intravenös injektion). Baserat på data från 6 patienter sågs en minskning av AUC för bortezomib med i genomsnitt 45 %. Samtidig användning av bortezomib och starka CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital och johannesört) rekommenderas därför inte eftersom effekten kan försämrans.

I samma interaktionsstudie mellan läkemedel studerades effekten av dexametason, en svagare CYP3A4-inducerare, på farmakokinetiken för bortezomib (intravenös injektion). Ingen signifikant effekt på bortezomibs farmakokinetik påvisades baserat på data från 7 patienter.

En interaktionsstudie mellan läkemedel, som utvärderade effekten av melfalan-prednison på farmakokinetiken för bortezomib (intravenös injektion), visade en genomsnittlig ökning av AUC för bortezomib med 17 % baserat på data från 21 patienter. Detta anses inte kliniskt relevant.

I kliniska prövningar rapporterades hypoglykemi och hyperglykemi i mindre vanlig och vanlig utsträckning hos patienter med diabetes vilka behandlades med orala diabetesläkemedel. Patienter som behandlas med orala diabetesläkemedel och med bortezomib kan behöva täta kontroller av sina blodglukosnivåer och dosen av diabetesläkemedlet kan behöva anpassas.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Födelsekontroll hos män och kvinnor

Män och kvinnor i fertil ålder måste använda effektiva preventivmetoder under behandling och i tre månader efter behandling.



### Graviditet

Inga kliniska data finns tillgängliga för bortezomib vad gäller exponering under graviditet. Den teratogena potentialen för bortezomib har inte utretts fullständigt.

I prekliniska studier hade bortezomib ingen effekt på fosterutvecklingen hos råtta och kanin vid den högsta dos som tolererades av modern. Djurstudier för att bestämma effekten av bortezomib på nedkomsten eller den post-natala utvecklingen har inte utförts (se avsnitt 5.3). Bortezomib ska användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med bortezomib.

Om bortezomib används under graviditet eller om patienten blir gravid under behandlingen med läkemedlet ska patienten informeras om den potentiella risken för fostret.

Talidomid är känd som en humant teratogen aktiv substans som orsakar svåra livshotande fosterskador. Talidomid är kontraindicerat vid graviditet och till kvinnor i fertil ålder så tillvida inte alla kriterier i det graviditetsförebyggande programmet för talidomid är uppfyllda. Patienter som får bortezomib i kombination med talidomid ska ta del av det graviditetsförebyggande programmet för talidomid. Se produktresumén för talidomid för ytterligare information.

### Amning

Det är inte känt om bortezomib utsöndras i human modersmjölk. På grund av risken för allvarliga biverkningar hos ammade barn ska amning avbrytas under behandling med bortezomib.

### Fertilitet

Fertilitetsstudier med bortezomib har inte utförts (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Bortezomib kan ha måttlig på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Bortezomib kan vara förknippat med trötthet (mycket vanligt), yrsel (vanligt), synkope (mindre vanligt) och ortostatisk/postural hypotension eller dimsyn (vanligt). Därför måste patienter vara försiktiga vid bilkörning eller vid användning av maskiner och ska rådas att inte köra bil eller använda maskiner om de upplever dessa symtom (se avsnitt 4.8).

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Allvarliga biverkningar rapporterade som mindre vanliga under behandling med bortezomib inkluderar hjärtsvikt, tumörlyssyndrom, pulmonell hypertoni, posteriort reversibelt encefalopatisyndrom, akut diffus infiltrativ lungsjukdom och som sällsynt rapporterades autonom neuropati. De vanligaste rapporterade biverkningarna under behandling med bortezomib är illamående, diarré, förstoppning, kräkningar, utmattning, pyrexia, trombocytopeni, anemi, neutropeni, perifer neuropati (inklusive sensorisk), huvudvärk, parestesi, minskad aptit, dyspné, utslag, herpes zoster och myalgi.

### Biverkningstabell

#### *Multipelt myelom*

Biverkningarna i tabell 7 ansågs av prövarna ha åtminstone ett möjligt eller troligt orsakssamband med bortezomib. Dessa biverkningar baseras på en integrerad dataserie med 5 476 patienter varav 3 996 behandlades med bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> och är inkluderade i tabell 7.

Totalt administrerades bortezomib för behandling av multipelt myelom hos 3 974 patienter.

Biverkningarna presenteras nedan, uppdelat på klass av organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan

inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Tabell 7 har skapats genom att använda version 14.1 av MedDRA. Biverkningar som observerats efter marknadsintroduktion, men inte i kliniska prövningar, ingår också.

Tabell 7: Biverkningar hos patienter med multipelt myelom behandlade med bortezomib i kliniska prövningar och alla biverkningar efter marknadsintroduktion oavsett indikation<sup>#</sup>

Klass av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Vanliga	Herpes zoster (inklusive disseminerad och oftalmisk), Lunginflammation*, Herpes simplex*, Svampinfektion*
	Mindre vanliga	Infektion*, Bakteriella infektioner*, Virala infektioner*, Sepsis (inkl. septisk chock)*, Bronkopneumoni, Herpesvirusinfektion*, Herpesviral meningoencefalit <sup>#</sup> , Bakteriemi (inklusive stafylokocker), Hordeolum, Influensa, Cellulit, Lokal infektion vid intravenös infart, Hudinfektion*, Öroninfektion*, Stafylokockinfektion, Tandinfektion*
	Sällsynta	Meningit (inklusive bakteriell), Epstein-Barr-virusinfektion, Genital herpes, Tonsillit, Mastoidit, Postviralt trötthetssyndrom
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Sällsynta	Maligna neoplasmer, Plasmacytisk leukemi, Njurcellskarcinom, Knölar, Mycosis fungoides, Benigna neoplasmer*
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Trombocytopeni*, Neutropeni*, Anemi*
	Vanliga	Leukopeni*, Lymfopeni*
	Mindre vanliga	Pancytopeni*, Febril neutropeni, Koagulopati*, Leukocytos*, Lymfadenopati*, Hemolytisk anemi <sup>#</sup>
	Sällsynta	Disseminerad intravasal koagulation, Trombocytos*, Hyperviskositetssyndrom, Trombocyt sjukdom UNS, Trombotisk mikroangiopati (inkl. trombocytopen purpura) <sup>#</sup> , Blodsjukdom UNS, Blödningsbenägenhet, Lymfocyt infiltration
Immunsystemet	Mindre vanliga	Angioödem <sup>#</sup> , Överkänslighet*
	Sällsynta	Anafylaktisk chock, Amyloidos, Typ III immunkomplexmedierad reaktion
Endokrina systemet	Mindre vanliga	Cushings syndrom*, Hypertyreoidism*, Inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon
	Sällsynta	Hypotyreoidism
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Nedsatt aptit
	Vanliga	Dehydrering, Hypokalemi*, Hyponatremi*, Onormalt blodglukos* Hypokalcemi*, Enzymabnormalitet*
	Mindre vanliga	Tumörlyssyndrom, Failure to thrive*, Hypomagnesemi*, Hypofosfatemi*, Hyperkalemi*, Hyperkalcemi, Hypernatremi*, Onormalt urinsyra*, Diabetes mellitus*, Vätskeretention

<b>Klass av organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkningar</b>
	Sällsynta	Hypermagnesemi*, Acidos, Elektrolytobalans*, Övervätskning, Hypokloremi*, Hyperkloremi*, Hypovolemi, Hyperfosfatemi*, Metabola störningar, B-vitaminkomplexbrist, B12-vitaminbrist, Gikt, Ökad aptit, Alkoholintolerens
Psykiska störningar	Vanliga	Humörpåverkan och störningar*, Oro*, Sömnpåverkan och störningar*
	Mindre vanliga	Psykisk störning*, Hallucinationer *, Psykotisk störning*, Förvirring*, Rastlöshet
	Sällsynta	Själv mordstankar*, Anpassningsstörning, Delirium, Minskad libido
Centrala och perifer nervsystemet	Mycket vanliga	Neuropatier*, Perifer sensorisk neuropati, Dysestesi*, Neuralgi
	Vanliga	Motorisk neuropati*, Medvetlöshet (inkl. synkope), Yrsel*, Dysgeusi*, Letargi, Huvudvärk*
	Mindre vanliga	Tremor, Perifer sensomotorisk neuropati, Dyskinesi*, Cerebellära koordinations- och balansstörningar*, Minnesförlust (exkl. demens)*, Encefalopati*, Posterior reversibelt encefalopatisyndrom#, Neurotoxicitet, Krampsjukdomar*, Postherpetisk neuralgi, Talstörning*, Rastlösa ben-syndrom, Migrän, Ischias, Störd uppmärksamhet, Onormala reflexer*, Parosmi
	Sällsynta	Cerebral blödning*, Intrakraniell blödning (inkl. subaraknoidal)*, Hjärnödem, Transitorisk ischemisk attack, Koma, Obalans i autonoma nervsystemet, Autonom neuropati, Kramper, Kraniell pares*, Paralys*, Pares*, Presynkope, Hjärnstamssyndrom, Cerebrovaskulära störningar, Nervrotskada, Psykomotorisk hyperaktivitet, Ryggmärgskompression, Kognitiv störning UNS, Motorisk dysfunktion, Sjukdom i nervsystemet UNS, Radikulit, Dregling, Hypotoni, Guillain-Barrés syndrom#, Demyeliniserande polyneuropati#
Ögon	Vanliga	Ögonsvullnad*, Onormal syn*, Konjunktivit*
	Mindre vanliga	Ögonblödning*, Ögonlocksinfektion*, Chalazion#, Blefarit#, Ögoninflammation*, Diplopi, Torra ögon*, Ögonirritation*, Ögonsmärta, Ökad tårsekretion, Flytningar från ögat
	Sällsynta	Hornhinneskada*, Exoftalmus, Retinit, Skotom, Ögonsjukdom (inkl. ögonlock) UNS, Förvärvad dakryoadenit, Fotofobi, Fotopsi, Optisk neuropati#, Olika grader av synförsämring (upp till blindhet)*
Öron och balansorgan	Vanliga	Vertigo*
	Mindre vanliga	Dysakusi (inkl. tinnitus)*, Nedsatt hörsel (upp till och inkl. dövhet), Öronobehag*
	Sällsynta	Öronblödning, Vestibulär neuronit, Öronsjukdom UNS
Hjärtat	Mindre vanliga	Hjärttamponad#, Hjärt-lungstillestånd*, Hjärtflimmer (inkl. förmak), Hjärtsvikt (inkl. vänster och höger kammare)*, Arytmi*, Takykardi*, Palpitationer, Angina pectoris, Perikardit (inkl. perikardiell effusion)*, Kardiomyopati*, Ventrikulär dysfunktion*, Bradykardi

<b>Klass av organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkningar</b>
	Sällsynta	Förmaksfladder, Hjärtinfarkt*, AV-block*, Kardiovaskulär sjukdom (inkl. kardiogen chock), Torsade de pointes, Instabil angina, Hjärtklaffssjukdom*, Kranskärlssjukdom, Sinusarrest
Blodkärl	Vanliga	Hypotoni*, Ortostatisk hypotoni, Hypertoni*
	Mindre vanliga	Cerebrovaskulär händelse#, Djup ventrombos*, Blödning*, Tromboflebit (inkl. ytlig), Cirkulatorisk kollaps (inkl. hypovolemisk chock), Flebit, Rodnad*, Hematom (inkl. perirenalt)*, Dålig perifer cirkulation*, Vaskulit, Hyperemi (inkl. okulär)*
	Sällsynta	Perifer emboli, Lymfödem, Blekhet, Erytromelalgi, Vasodilatation, Missfärgning av vener, Venös insufficiens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné*, Epistaxis, Övre/nedre luftvägsinfektion*, Hosta*
	Mindre vanliga	Lungemboli, Pleurautgjutning, Lungödem (inkl. akut), Lungalveolblödning#, Bronkospasm, KOL*, Hypoxemi*, Trånghetskänsla i luftvägarna*, Hypoxi, Pleurit*, Hicka, Rinorré, Dysfoni, Väsande andning
	Sällsynta	Andningssvikt, Akut andnödssyndrom, Apné, Pneumotorax, Atelektas, Pulmonell hypertoni, Hemoptys, Hyperventilering, Ortopné, Pneumonit, Respiratorisk alkalos, Takypné, Lungfibros, Bronkialsjukdom*, Hypokapni*, Interstitiell lungsjukdom, Lunginfiltration, Trånghetskänsla i halsen, Torr hals, Ökad övre luftvägssekretion, Halsirritation, Baksnuva
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående och kräkning*, Diarré*, Förstoppning
	Vanliga	Gastrointestinal blödning (inkl. mukosal)*, Dyspepsi, Stomatit*, Utspänd buk, Smärta i mun och svalg*, Buksmärta (inkl. gastrointestinal smärta och smärta i mjälten)*, Munstörningar*, Flatulens
	Mindre vanliga	Pankreatit (inkl. kronisk)*, Hematemes, Läppsvullnad*, Gastrointestinal obstruktion (inkl. tunntarmsobstruktion, ileus)*, Munsår*, Obehagskänsla i buken*, Enterit*, Gastrit*, Blödning i tandköttet, Gastroesofageal refluxsjukdom*, Kolit (inkl. Clostridium difficile)*, Ischemisk kolit#, Gastrointestinal inflammation*, Dysfagi, Colon irritabile, Gastrointestinal sjukdom UNS, Beläggningar på tungan, Gastrointestinal motilitetsstörning*, Spottkörtelsjukdom*
	Sällsynta	Akut pankreatit, Peritonit*, Tungödem*, Ascites, Esofagit, Keilit, Fekal inkontinens, Analsfinkterförlappning, Fekalom, Gastrointestinal sårbildning och perforering*, Tandköttshypertrofi, Megakolon, Rektalt utflöde, Orofaryngeal blåsbildning*, Läppsmärta, Parodontit, Analfissur, Ändrade avföringsvanor, Proktalgi, Onormal avföring
Lever och gallvägar	Vanliga	Abnormala leverenzzymer*
	Mindre vanliga	Hepatotoxicitet (inkl. leversjukdom), Hepatit*, Kolestas
	Sällsynta	Leversvikt, Hepatomegali, Budd-Chiaris syndrom, Cytomegalovirushepatit, Hepatisk blödning, Kolelitiasis

<b>Klass av organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkningar</b>
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag*, Pruritus*, Erytem, Torr hud
	Mindre vanliga	Erythema multiforme, Urtikaria, Akut febril neutrofil dermatos, Toxiskt hudutslag, Toxisk epidermal nekrolys <sup>#</sup> , Stevens-Johnson-syndrom <sup>#</sup> , Dermatit*, Hårsjukdom*, Petekier, Ekkymos, Hudskada, Purpura, Hudknölar*, Psoriasis, Hyperhidros, Nattsvettningar, Trycksår <sup>#</sup> , Akne*, Blåsor*, Missfärgning av huden*
	Sällsynta	Hudreaktion, Jessners lymphocytära infiltrat, Palmoplantart erytrodysestesisyndrom, Subkutana blödningar, Livedo reticularis, Hudinduration, Papula, Ljuskänslighetsreaktion, Seborré, Kallsvettning, Hudsjukdomar UNS, Erytros, Hudsår, Nagelproblem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskuloskeletal smärta*
	Vanliga	Muskelspasmer*, Värk i extremiteter, Muskelsvaghet
	Mindre vanliga	Muskelryckningar, Ledsvullnad, Artrit*, Stelhet i leder, Myopatii*, Tyngdkänsla
	Sällsynta	Rabdomyolys, Käkledssyndrom, Fistel, Ledutgjutning, Käksmärta, Bensjukdom, Muskuloskeletala- och bindvävsinfektioner och inflammationer*, Synovialcysta
Njurar och urinvägar	Vanliga	Njurfunktionsnedsättning*
	Mindre vanliga	Akut njursvikt, Kronisk njursvikt*, Urinvägsinfektion*, Urinvägsbevä- och symtom*, Hematuri*, Urinretention, Miktionsstörningar*, Proteinuri, Azotemi, Oliguri*, Pollakisuri
	Sällsynta	Irritation i urinblåsan
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Vaginal blödning, Genital smärta*, Eretil dysfunktion,
	Sällsynta	Testikelsjukdomar*, Prostatit, Bröstsjukdomar hos kvinnor, Epididymal ömhet, Epididymit, Bäckensmärta, Sår i vulva
Medfödda och/eller genetiska störningar	Sällsynta	Aplasi, Gastrointestinala missbildningar, Iktyos
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Pyrexia*, Trötthet, Asteni
	Vanliga	Ödem (inkl. perifert), Frossbrytningar, Smärta*, Sjukdomskänsla*
	Mindre vanliga	Nedsatt allmäntillstånd*, Ansiktsödem*, Reaktion vid injektionsstället*, Slemhinnesjukdom*, Bröstmärta, Gånggrubbning, Köldkänsla, Extravasering*, Kateterrelaterad komplikation*, Törst, Obehagskänsla i bröstet, Känsla av kroppstemperaturförändring*, Smärta vid injektionsstället*
	Sällsynta	Dödsfall (inkl. plötsligt), Multiorgansvikt, Blödning vid injektionsstället*, Hernia (inkl. hiatus)*, Försämrad läkning*, Inflammation, Flebit vid injektionsstället*, Ömhet, Sår, Irritabilitet, Icke-kardiell bröstsmärta, Smärta vid kateter, Känsla av främmande kropp

Klass av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Undersökningar	Vanliga	Viktninskning
	Mindre vanliga	Hyperbilirubinemi*, Proteinanalys onormalt*, Viktökning, Blodprov onormalt*, Ökat C-reaktivt protein
	Sällsynta	Onormala blodgaser*, Onormalt elektrokardiogram (inkl. QTförlängning)*, Onormal internationell normaliserad kvot (INR)*, Minskat pH i magsäcken, Ökad aggregering av blodplättar, Ökat troponin I, Virusidentifiering och serologi*, Urinanalys onormalt*
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mindre vanliga	Fall, Blåmärke
	Sällsynta	Transfusionsreaktion, Frakturer*, Frossa*, Ansiktsskada, Ledskada*, Brännskador, Sårskada, Procedurmässiga smärtor, Strålningsskador*
Kirurgiska och medicinska åtgärder	Sällsynta	Makrofagaktivering

UNS = utan närmare specifikation

\* Indikerar termer där mer än en MedDRA-term är inkluderad

# Biverkning efter marknadsintroduktion oavsett indikation

#### *Mantelcellslymfom (MCL)*

Säkerhetsprofilen hos bortezomib hos 240 patienter med MCL behandlade med bortezomib i dosen 1,3 mg/m<sup>2</sup> i kombination med rituximab, cyklofosamid, doxorubicin och prednison (BR-CAP) och den hos 242 patienter behandlade med rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin och prednison [R-CHOP] var relativt likvärdig med den som observerats hos patienter med multipelt myelom med undantag för de huvudsakliga skillnader som beskrivs nedan. Ytterligare biverkningar som förknippades med kombinationsbehandling (BR-CAP) var hepatit B-infektion (< 1 %) och myokardischemi (1,3 %). De jämförbara incidenserna av dessa händelser i båda behandlingsgrupperna tyder på att dessa biverkningar inte beror på bortezomib ensamt. Anmärkningsvärda skillnader i populationen med MCL jämfört med patienter i studierna av multipelt myelom var  $\geq 5$  % högre incidens av hematologiska biverkningar (neutropeni, trombocytopeni, leukopeni, anemi, lymfopeni), perifer sensorisk neuropati, hypertoni, pyrexi, pneumoni, stomatit och hårsjukdom.

Biverkningar som identifierats med  $\geq 1$  % incidens, jämförbar eller högre incidens i BR-CAP-gruppen och med minst ett möjligt eller troligt orsakssamband med komponenterna i BR-CAP-gruppen anges i tabell 8 nedan. Även biverkningar som identifierats i BR-CAP-gruppen och som prövarna ansåg ha minst ett möjligt eller troligt orsakssamband med bortezomib baserat på historiska data i studierna av multipelt myelom är inkluderade.

Biverkningarna presenteras nedan, uppdelat på klass av organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Tabell 8 har skapats genom att använda MedDRA version 16.

Tabell 8: Biverkningar hos patienter med mantelcellslymfom behandlade med BR-CAP i en klinisk prövning

Klass av organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Lunginflammation*
	Vanliga	Sepsis (inkl. septisk chock)*, Herpes zoster (inkl. disseminerad och oftalmisk), Herpesvirusinfektion*, Bakteriella infektioner*, Övre/nedre luftvägsinfektion*, Svampinfektion*, Herpes simplex*
	Mindre Vanliga	Hepatit B, Infektion*, Bronkopneumoni
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Trombocytopeni*, Febril neutropeni, Neutropeni*, Leukopeni*, Anaemi*, Lymfopeni*
	Mindre vanliga	Pancytopeni*
Immunsystemet	Vanliga	Överkänslighet*
	Mindre vanliga	Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Nedsatt aptit
	Vanliga	Hypokalemi*, Onormalt blodglukos*, Hyponatremi*, Diabetes mellitus*, Vätskeretention
	Mindre vanliga	Tumörlyssyndrom
Psykiska störningar	Vanliga	Sömnpåverkan och störningar*
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Perifer sensorisk neuropati, Dysestesi*, Neuralgi*
	Vanliga	Neuropatier*, Motorisk neuropati*, Medvetslöshet (inkl. synkope), Encefalopati*, Perifer sensorimotorisk neuropati, Yrsel*, Dysgeusi*, Autonom neuropati
	Mindre vanliga	Obalans i autonoma nervsystemet
Ögon	Vanliga	Onormal syn*
Öron och balansorgan	Vanliga	Dysakusi (inkl. tinnitus)*
	Mindre vanliga	Vertigo*, Nedsatt hörsel (upp till och inkl. dövhet)
Hjärtat	Vanliga	Hjärtflimmer (inkl. atriellt), Arytmi*, Hjärtsvikt (inkl. vänster och höger kammare)*, Myokardischemi, Ventrikulär dysfunktion*
	Mindre vanliga	Kardiovaskulär sjukdom (inkl. kardiogen chock)
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni*, Hypotoni*, Ortostatisk hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné*, Hosta*, Hicka
	Mindre vanliga	Akut andnödssyndrom, Lungemboli, Pneumonit, Pulmonell hypertoni, Lungödem (inkl. akut)

Klass av organsystem	Frekvens	Biverkning
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående och kräkningssymtom*, Diarré*, Stomatit*, Förstoppning
	Vanliga	Gastrointestinal blödning (inkl. mukosal)*, Utspänd buk, Dyspepsi, Orofaryngeal smärta*, Gastrit*, Munsår*, Obehagskänsla i buken, Dysfagi, Gastrointestinal inflammation*, Buksmärta (inkl.gastrointestinal smärta och smärta i mjälten)*, Munbesvär*
	Mindre vanliga	Kolit (inkl. Clostridium difficile)*
Lever och gallvägar	Vanliga	Hepatotoxicitet (inkl. leversjukdom)
	Mindre vanliga	Leversvikt
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hårsjukdom*
	Vanliga	Pruritus*, Dermatit*, Utslag*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelspasmer*, Muskuloskeletal smärta*, Värk i extremiteter
Njurar och urinvägar	Vanliga	Urinvägsinfektion*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Pyrexia*, Trötthet, Asteni
	Vanliga	Ödem (inkl. perifert), Frossa, Reaktion vid injektionsstället*, Sjukdomskänsla*
Undersökningar	Vanliga	Hyperbilirubinemi*, Onormala proteinanalyser*, Viktminskning, Viktökning

\* Indikerar termer där mer än en MedDRA-term är inkluderad.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Reaktivering av Herpes Zoster-virus*

##### Multipelt myelom

Profylaktisk behandling med virushämmande medel administrerades till 26 % av patienterna i B+M+P-armen. Incidensen av Herpes Zoster hos patienterna i B+M+P-behandlingsgruppen var 17 % för patienter som inte erhöll virushämmande medel profylaktiskt jämfört med 3 % för patienter som erhöll virushämmande medel profylaktiskt.

##### Mantelcellslymfom

Antiviral profylax administrerades till 137 av 240 patienter (57 %) i BR-CAP-gruppen. Incidensen av herpes zoster bland patienter i BR-CAP-gruppen var 10,7 % hos patienter som inte fick antiviral profylax jämfört med 3,6 % hos patienter som fick antiviral profylax (se avsnitt 4.4).

#### *Hepatit B (HBV) -virusreaktivering och -infektion*

##### Mantelcellslymfom

HBV-infektion med dödlig utgång inträffade hos 0,8 % (n = 2) av patienterna i behandlingsgruppen som inte fick bortezomib (rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin och prednison; R-CHOP) och hos 0,4 % (n = 1) av patienterna som fick bortezomib i kombination med rituximab,



cyklofosfamid, doxorubicin och prednison (BR-CAP). Den totala incidensen av hepatit B-infektioner var jämförbar hos patienter behandlade med BR-CAP eller R-CHOP (0,8 % respektive 1,2 %).

#### Perifer neuropati vid kombinationsbehandling

##### Multipelt myelom

I kliniska studier där bortezomib gavs som induktionsbehandling i kombination med dexametason (studie IFM-2005-01) och dexametason-talidomid (studie MMY-3010), var incidensen av perifer neuropati vid kombinationsbehandlingarna enligt vad som anges i tabellen nedan:

Tabell 9: Incidens av perifer neuropati under induktionsterapi redovisat som toxicitet och avbruten behandling som följd av perifer neuropati.

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BDx (N=239)	TDx (N=126)	BTDx (N=130)
Incidence of PN (%)				
PN alla grader	3	15	12	45
PN ≥ grad 2	1	10	2	31
PN ≥ grad 3	< 1	5	0	5
Avbruten behandling som följd av PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx = vinkristin, doxorubicin, dexametason; BDx = bortezomib, dexametason; TDx = talidomid, dexametason; BTDx = bortezomib, talidomid, dexametason, PN = perifer neuropati

Observera: Perifer neuropati inkluderade följande *preferred terms*: perifer neuropati, perifer motorisk neuropati, perifer sensorisk neuropati, och polyneuropati.

##### Mantelcellslymfom

I studie LYM-3002 där bortezomib administrerades med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison (BR-CAP) presenteras incidensen av perifer neuropati för kombinationsbehandlingarna i tabellen nedan:

Tabell 10: Incidens av perifer neuropati i studie LYM-3002 vid toxicitet och behandlingsavbrott på grund av perifer neuropati

	BR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Incidens av PN (%)		
PN alla grader	30	29
PN ≥ grad 2	18	9
PN ≥ grad 3	8	4
Avbruten behandling som följd av PN (%)	2	< 1

BR-CAP = bortezomib, rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison; R-CHOP = rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin och prednison; PN = perifer neuropati

Perifer neuropati inkluderade *preferred terms*: perifer sensorisk neuropati, perifer neuropati, perifer motorisk neuropati och perifer sensomotorisk neuropati

##### Äldre patienter med MCL

42,9 % och 10,4 % av patienterna i BR-CAP-gruppen var i åldern 65-74 år respektive ≥ 75 år. Även om BR-CAP and R-CHOP tolererades mindre väl hos patienter ≥ 75 år var antalet allvarliga bivekningar i BR-CAP-grupperna 68 % jämfört med 42 % i R-CHOP-gruppen.

Anmärkningsvärda skillnader i säkerhetsprofilen för bortezomib monoterapi som administreras subkutant jämfört med intravenös administrering

Patienter som i fas III-studien fick bortezomib subkutant jämfört med intravenös administrering hade 13 % lägre total förekomst av behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3 eller högre i toxicitet, och en 5 % lägre förekomst av utsättande av bortezomib. Den totala incidensen av diarré, gastrointestinal och buksmärta, asteni, övre luftvägsinfektioner och perifera neuropatier var 12 % - 15 % lägre i den subkutana gruppen än i den intravenösa gruppen. Incidensen av perifera neuropatier av grad 3 eller högre var dessutom 10 % lägre och andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av perifera neuropatier var 8 % lägre för den subkutana gruppen jämfört med den intravenösa gruppen.

Sex procent av patienterna fick en lokal biverkning vid subkutan administrering, huvudsakligen rodnad. Dessa biverkningar försvann med en median på 6 dagar, dosjustering krävdes hos två patienter. Två (1 %) av patienterna rapporterades ha allvarliga reaktioner; 1 fall av klåda och 1 fall av rodnad.

Incidensen av dödsfall under behandling var 5 % i den subkutana behandlingsgruppen och 7 % i den intravenösa behandlingsgruppen. Incidensen av dödsfall på grund av "progressiv sjukdom" var 18 % i den subkutana gruppen och 9 % i den intravenösa gruppen.

#### *Upprepad behandling hos patienter med recidiverande multipelt myelom*

I en studie där bortezomib gavs som upprepad behandlingskur hos 130 patienter med recidiverande multipelt myelom, vilka tidigare hade minst ett partiellt svar på en bortezomib-innehållande regim, var de vanligaste biverkningarna av alla grader som inträffade hos minst 25 % av patienterna: trombocytopeni (55 %), neuropati (40 %), anemi (37 %), diarré (35 %) och förstoppning (28 %). Alla grader av perifer neuropati och perifer neuropati grad  $\geq 3$  observerades hos 40 % respektive 8,5 % av patienterna.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Överdoser av patienter med mer än dubbel rekommenderad dos har associerats med akut symtomatisk hypotension och trombocytopeni med dödlig utgång. För prekliniska farmakologiska kardiovaskulära säkerhetsstudier, se avsnitt 5.3.

Det finns ingen känd specifik antidot vid överdosering med bortezomib. Vid eventuell överdosering måste patientens vitala funktioner övervakas och lämplig understödande behandling ges för att upprätthålla blodtryck (såsom vätska, blodtryckshöjande och/eller inotropa medel) och kroppstemperatur (se avsnitten 4.2 och 4.4).

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XG01.

#### Verkningsmekanism

Bortezomib är en proteasom-hämmare. Den är specifikt avsedd att hämma den chymotrypsin-liknande aktiviteten hos 26S-proteasom i mammalieceller. 26S-proteasom är ett stort proteinkomplex som bryter ned ubiquitinerade proteiner. Metaboliseringsvägen ubiquitin-proteasom spelar en väsentlig roll i styrningen av omsättningen av specifika proteiner, varigenom homeostasen i cellen upprätthålls.

Inhibering av 26S proteasom förhindrar denna riktade proteolys och påverkar ett flertal signalkaskader i cellen, vilket slutligen resulterar i att cancercellen dör.

Bortezomib är högst selektiv för proteasom. Vid en koncentration av 10 µM inhiberar inte bortezomib någon av många studerade receptorer och proteaser och är mer än 1 500 gånger mer selektiv för proteasom än för det närmast föredragna enzymet. Kinetiken hos proteasom-inhiberingen studerades *in vitro*, och Bortezomib visades dissociera från proteasom med en  $t_{1/2}$  av 20 minuter, vilket visar att proteasom-inhibition med bortezomib är reversibel.

Proteasom-hämning medierad av bortezomib påverkar cancerceller på flera sätt inklusive, men inte begränsat till, förändringar av reglerande proteiner, som kontrollerar cellcykelprogression och aktivering av nuclear factor kappa B (NF-κB). Inhibering av proteasom leder till cellcykelarrest och apoptos. NF-κB är en transkriptionsfaktor vars aktivering krävs för många aspekter av tumörbildning, inklusive celltillväxt och cellöverlevnad, angiogenes, interaktioner mellan celler och metastasbildning. Vid myelom påverkar bortezomib förmågan hos myelom-celler att interagera med mikroenvironmenten i benmärgen.

Experiment har visat att bortezomib är cytotoxiskt i ett flertal typer av cancerceller och att cancerceller är känsligare för den pro-apoptotiska effekten av proteasom-inhibition än normala celler. Bortezomib förorsakar reduktion av tumörtillväxt *in vivo* i många prekliniska tumörmodeller inklusive multipelt myelom.

Data från *in vitro*, *ex vivo*, och djurmodeller tyder på att bortezomib ökar differentiering och aktivitet hos osteoblaster samt hämmar funktionen hos osteoklasterna. Dessa effekter har setts hos patienter med multipelt myelom vilka har en långt framskriden osteolytisk sjukdom och som behandlats med bortezomib.

#### Klinisk effekt för tidigare obehandlat multipelt myelom

En prospektiv fas III, internationell, randomiserad (1:1), öppen klinisk prövning (MMY-3002 VISTA) med 682 patienter genomfördes för att fastställa huruvida bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> intravenös injektion) i kombination med melfalan (9 mg/m<sup>2</sup>) och prednison (60 mg/m<sup>2</sup>) resulterade i förbättring av tid till progression (TTP) jämfört med melfalan (9 mg/m<sup>2</sup>) och prednison (60 mg/m<sup>2</sup>) till patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom. Behandlingen administrerades i maximalt 9 cykler (cirka 54 veckor) och avbröts tidigt vid sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Medianåldern för patienterna i studien var 71 år, 50 % var män, 88 % var kaukasier och medianen för Karnofsky performance status score var 80. Patienterna hade IgG /IgA /light chain myelom i 63 % / 25 % / 8 % av fallen, hemoglobin på en median av 105 g/l och ett mediantrombocytantal på 221,5 x 10<sup>9</sup>/l. Liknande andelar av patienterna hade kreatininclearance på ≤ 30 ml/min (3 % i varje arm).

Vid tidpunkten för en i förväg specificerad interimanalys mättes tid till progression (primär endpoint) och patienter i M+P-armen erbjöds B+M+P-behandling. Uppföljning var i median 16,3 månader.

Den finala uppdateringen av överlevnad genomfördes med en genomsnittlig (median) uppföljning på 60,1 månader. En statistiskt signifikant överlevnadsfördel observerades i B+M+P-behandlingsgruppen (HR = 0,695; p = 0,00043) trots att påföljande behandlingar inkluderade Bortezomib-baserade behandlingsregimer. Genomsnittlig (median) överlevnad för B+M+P-behandlingsgruppen var 56,4 månader jämfört med 43,1 för M+P-behandlingsgruppen. Effektergebnaten presenteras i Tabell 11:

Tabell 11: Effektergebnat efter den finala uppdateringen av överlevnad i VISTA-studien

Effekt endpoint	B+M+P n = 344	M+P n = 338
Tid till progression		
Händelser n (%)	101 (29)	152 (45)

<b>Effekt endpoint</b>	<b>B+M+P n = 344</b>	<b>M+P n = 338</b>
Median <sup>a</sup> (95 % CI)	20,7 mån (17,6; 24,7)	15,0 mån (14,1; 17,9)
Hazard ratio <sup>b</sup> (95 % CI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-värde <sup>c</sup>	0,000002	
<b>Progressionsfri överlevnad</b>		
Händelser (%)	135 (39)	190 (56)
Median <sup>a</sup> (95 % CI)	18,3 mån (16,6; 21,7)	14,0 mån (11,1; 15,0)
Hazard ratio <sup>b</sup> (95 % CI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-värde <sup>c</sup>	0,00001	
<b>Total överlevnad*</b>		
Händelser (dödsfall) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Median <sup>a</sup> (95 % CI)	56,4 mån (52,8; 60,9)	43,1 mån (35,3; 48,3)
Hazard ratio <sup>b</sup> (95 % CI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p-värde <sup>c</sup>	0,00043	
<b>Svarsfrekvens population<sup>e</sup> n = 668</b>	n = 337	n = 331
CR <sup>f</sup> n (%)	102 (30)	12 (4)
PR <sup>f</sup> n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR <sup>f</sup> n (%)	238 (71)	115 (35)
p-värde <sup>d</sup>	< 10 <sup>-10</sup>	
<b>Reduktion i serum M-protein population<sup>e</sup> n = 667</b>	n = 336	n = 331
≥ 90 % n (%)	151 (45)	34 (10)
<b>Tid till första svar CR + PR</b>		
Median	1,4 mån	4,2 mån
<b>Median<sup>a</sup> svarsduration</b>		
CR <sup>f</sup>	24,0 mån	12,8 mån
CR+PR <sup>f</sup>	19,9 mån	13,1 mån
<b>Tid till nästa terapi</b>		
Händelser n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Median <sup>a</sup> (95 % CI)	27,0 mån (24,7; 31,1)	19,2 mån (17,0; 21,0)
Hazard ratio <sup>b</sup> (95 % CI)	0,557 (0,462; 0,671)	
p-värde <sup>c</sup>	< 0,000001	

<sup>a</sup> Kaplan-Meier-skattning.

<sup>b</sup> Hazard ratio skattning baseras på en Cox proportional-hazard modell justerad för stratifieringsfaktorer:  $\kappa_2$ mikroglobulin, albumin, och region. En hazard ratio mindre än 1 indikerar en fördel för B+M+P

<sup>c</sup> Nominellt p-värde baserat på stratifierat log-rank test justerat för stratifieringsfaktorer:  $\kappa_2$ -mikroglobulin, albumin, och region

<sup>d</sup> p-värde för svarsfrekvens (CR+PR) från Cochran-Mantel-Haenszel chi-2-test justerat för stratifieringsfaktorer

<sup>e</sup> Svarspopulation inkluderar patienter som hade mätbar sjukdom vid baseline

<sup>f</sup> CR (Complete Response) = fullständigt svar, PR (Partial Response) = partiellt svar. EBMT kriterier

<sup>g</sup> Alla randomiserade patienter med sekretorisk sjukdom

\* Överlevnadsuppdateringen är baserad på en genomsnittlig (median) durationsuppföljning på 60,1 månader mån: månader

CI (Confidence Interval) = konfidensintervall

### Patienter lämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation

Två randomiserade, öppna, multicenter, fas III-studier (IFM-2005-01, MMY-3010) utfördes för att fastställa säkerhet och effekt av bortezomib i dubbel- och trippelkombinationer med andra cytostatikaläkemedel, som induktionsbehandling före stamcellstransplantation hos patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom.

I studie IFM-2005-01 jämfördes bortezomib i kombination med dexametason [BDx, n = 240] med vinkristin-doxorubicin-dexametason [VDDx, n = 242]. Patienter i BDx-gruppen fick fyra 21 dagars cykler, var och en bestående av bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup>) givet intravenöst två gånger per vecka på dag 1, 4, 8, och 11), och oralt dexametason (40 mg/dag på dag 1 till 4 och dag 9 till 12, under cykel 1 och 2, och på dag 1 till 4 under cykel 3 och 4).

Autogloga stamcellstransplantationer utfördes hos 198 (82 %) och 208 (87 %) av patienterna i de respektive VDDx- och BDx-grupperna; majoriteten av patienterna genomgick ett enda transplantationsingrepp. Patienternas demografi- och baseline-profiler var jämförbara mellan behandlingsgrupperna. Medianåldern för patienterna i studien var 57 år, 55 % var män och 48 % av patienterna hade högriskscytogenetik. Medianen på behandlingstiden var 13 veckor för VDDx-gruppen och 11 veckor för BDx-gruppen. Medianen på antalet behandlingscykler för båda grupperna var 4 cykler.

Primär endpoint för studien var behandlingssvarsfrekvensen efter induktionsbehandling CR+nCR. En statistiskt signifikant skillnad i CR+nCR observerades till förmån för gruppen som fick bortezomib i kombination med dexametason. Sekundära effektbaserade endpoints inkluderade behandlingssvar efter transplantation (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad. Huvudsakliga effektresultat presenteras i Tabell 12.

Tabell 12: Effekresultat från studie IFM-2005-01

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

CI (confidence interval) = konfidensintervall; CR (complete response) = fullständigt svar; nCR (near complete response) = nära fullständigt svar; ITT = intent to treat; RR = svarsfrekvens B = bortezomib; BDx = bortezomib, dexametason; VDDx = vincristin, doxorubicin, dexametason; VGPR (very good partial response) = mycket gott partiellt svar; PR (partial response) = partiellt svar; OR (odds ratio) = oddskvot

\* Primär endpoint

<sup>a</sup> OR för behandlingssvarsfrekvenser baserad på Mantel-Haenszel-skattning av oddskvot för stratifierade tabeller; p-värden genom Cochran-Mantel-Haenszel-test.

<sup>b</sup> Baseras på svarsfrekvens efter en andra transplantation för individer som har fått en andra transplantation (42/240 [18 %] i BDx-gruppen och 52/242 [21 %] i VDDx-gruppen).

Observera: En OR > 1 indikerar en fördel för induktionsterapi med B som del av behandlingen

I studie MMY-3010 jämfördes induktionsbehandling med bortezomib i kombination med talidomid och dexametason [BTDx, n = 130] mot talidomid-dexametason [TDx, n = 127]. Patienter i BTDx-gruppen fick sex 4-veckors cykler, var och en bestående av bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> givet två gånger per vecka dag 1, 4, 8, och 11, följt av en 17-dagars viloperiod från dag 12 till dag 28), dexametason (40 mg oralt på dag 1 till 4 och dag 8 till 11) och talidomid (administreras oralt 50 mg dagligen dag 1–14, ökas till 100 mg under dag 15–28 och därefter till 200 mg dagligen). En enda autolog stamcellstransplantation erhöles hos 105 (81 %) av patienterna och 78 (61 %) av patienterna i de respektive BTDx- och TDx-grupperna. Patienternas demografi- och baseline-profiler var jämförbara mellan behandlingsgrupperna. Patienter i BTDx- och TDx-grupperna hade en medianålder på 57 respektive 56 år, 99 % respektive 98 % av patienterna var kaukasier och 58 % respektive 54 % var män. I BTDx-gruppen hade 12 % av patienterna högriskscytogenetik jämfört med 16 % i TDx-gruppen. Behandlingstiden var i medeltal 24,0 veckor och de erhållna behandlingscyklerna var i medeltal 6,0 och var konsekventa mellan behandlingsgrupperna. Primära effektbaserade endpoints i studien var behandlingssvarsfrekvenser efter induktionsbehandling och efter transplantation (CR+nCR). En statistiskt signifikant skillnad i CR+nCR observerades till förmån för gruppen som fick bortezomib i kombination med dexametason och talidomid. Sekundära effektbaserade endpoints inkluderade progressionsfri överlevnad och generell överlevnad. Huvudsakliga effekter resultat presenteras i Tabell 13.

Tabell 13: Effekter resultat från studie MMY-3010

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

CI (confidence interval) = konfidensintervall; CR (complete response) = fullständigt svar; nCR (near Complete Response) = nära fullständigt svar; ITT = intent to treat; RR = svarsfrekvens; B = bortezomib; BTDx = Bortezomib, talidomid, dexametason; TDx = talidomid, dexametason; PR (partial response) = partiellt svar, OR (odds ratio) = oddskvot;

\* Primär endpoint

<sup>a</sup> OR för behandlingssvarsfrekvenser baserad på Mantel-Haenszel-skattning av oddskvot för stratifierade tabeller; p-värden genom Cochran-Mantel-Haenszel-test.

Observera: En OR > 1 indikerar en fördel för induktionsterapi med B som del av behandlingen

### Klinisk effekt för recidiverande eller refraktärt multipelt myelom

Effekten och säkerheten hos bortezomib (intravenös injektion) studerades vid den rekommenderade dosen 1,3 mg/m<sup>2</sup> i 2 studier: en randomiserad, jämförande fas III-studie (APEX) mot dexametason (Dex), med 669 patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom, vilka hade erhållit 1-3 tidigare behandlingar, och en enarmad fas II-studie med 202 patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom, vilka hade erhållit minst 2 tidigare behandlingar och som progredierade på sin senaste behandling.

I fas III-studien ledde behandling med bortezomib till en signifikant längre tid till progress, en signifikant förlängd överlevnad och signifikant högre svarsgrad, jämfört med behandling med dexametason (se Tabell 14), hos samtliga patienter liksom hos patienter som erhållit 1 tidigare

behandling. Som resultat av en förplanerad interimanalys avbröts dexametasonarmen på rekommendation från prövningens styrkommitté och alla patienter som randomiserats till dexametason blev erbjudna bortezomib, oavsett sjukdomsstatus. På grund av denna tidiga crossover är medianvärdet för uppföljningstiden för överlevande patienter 8,3 månader. Såväl hos patienter som var refraktära till sin senaste föregående behandling som hos patienter som inte var refraktära var den totala överlevnaden och svarsgraden signifikant högre i behandlingsarmen med bortezomib.

Av de rekryterade 669 patienterna var 245 (37 %) 65 år eller äldre. Svarsparametrar såväl som TTP kvarstod signifikant bättre för bortezomib, oberoende av ålder. Oavsett  $\beta$ -2-mikroglobulin-nivåer vid baseline var alla effektparametrar (tid till progress, total överlevnad och svarsgrad) signifikant bättre i behandlingsarmen med bortezomib.

I den refraktära populationen i fas II-studien bedömdes behandlingssvaret av en oberoende granskningskommitté och svarskriterierna var de som faststälts av European Bone Marrow Transplant Group. Medianen för överlevnadstiden för alla inkluderade patienter var 17 månader (intervall < 1 till 36+ månader). Denna överlevnad var större än den medianöverlevnad på sex till nio månader som konsulterade kliniska prövare uppskattade för en liknande patientpopulation. Med multivariatanalys visades svarsgraden vara oberoende av typ av myelom, patientens kondition, frånvaro av kromosom 13, liksom av antal och typ av tidigare behandlingar. Patienter som hade fått 2 till 3 tidigare behandlingar hade en svarsgrad av 32 % (10/32), och patienter som fick mer än 7 tidigare behandlingar hade en svarsgrad av 31 % (21/67).

Tabell 14: Sammanfattning av sjukdomsförlopp från fas III- (APEX) och fas II-studien

	Fas III		Fas III		Fas III		Fas II
	Alla patienter		1 tidigare behandling		> 1 tidigare behandling		≥ 2 tidigare behandlingar
Tidsrelaterade händelser	B n = 333 <sup>a</sup>	Dex n = 336 <sup>a</sup>	B n = 132 <sup>a</sup>	Dex n = 119 <sup>a</sup>	B n = 200 <sup>a</sup>	Dex n = 217 <sup>a</sup>	B n = 202 <sup>a</sup>
Tid till progress, dagar [95 % CI]	189 <sup>b</sup> [148, 211]	106 <sup>b</sup> [86, 128]	212 <sup>d</sup> [188, 267]	169 <sup>d</sup> [105, 191]	148 <sup>b</sup> [129, 192]	87 <sup>b</sup> [84, 107]	210 [154, 281]
Ettårsöverlevnad, % [95 % CI]	80 <sup>d</sup> [74, 85]	66 <sup>d</sup> [59, 72]	89 <sup>d</sup> [82, 95]	72 <sup>d</sup> [62, 83]	73 [64, 82]	62 [53, 71]	60
<b>Bästa svar (%)</b>	<b>B n = 315<sup>c</sup></b>	<b>Dex n = 312<sup>c</sup></b>	<b>B n = 128</b>	<b>Dex n = 110</b>	<b>B n = 187</b>	<b>Dex n = 202</b>	<b>B n = 193</b>
CR	20 (6) <sup>b</sup>	2 (< 1) <sup>b</sup>	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13) <sup>b</sup>	5 (2) <sup>b</sup>	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) <sup>b</sup>	56 (18) <sup>b</sup>	57 (45) <sup>d</sup>	29 (26) <sup>d</sup>	64 (34) <sup>b</sup>	27 (13) <sup>b</sup>	(27)**
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
<b>Medianduration</b> Dagar (månader)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
<b>Tid till svar</b> CR+PR (dagar)	43	43	44	46	41	27	38*

<sup>a</sup> Intent to Treat (ITT) population

<sup>b</sup> p-värde från stratifierat log-rank test; analys per terapilinje utesluter stratifiering för terapihistoria; p < 0,0001

<sup>c</sup> Populationen av responders innefattar patienter med mätbar sjukdom initialt och som erhöll minst en dos av studieläkemedlet

<sup>d</sup> p-värde från Cochran-Mantel-Haenszel chi-kvadrattest anpassat för stratifieringsfaktorena; analys per terapilinje utesluter stratifiering för terapihistoria

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

NA = ej applicerbart, NE = går ej att uppskatta

TTP = tid till progression

CI (Confidence Interval) = konfidensintervall

B = bortezomib, Dex = dexametason

CR (Complete Response) = fullständigt svar; nCR (near Complete Response) = nära fullständigt svar

PR (Partial Response) = partiellt svar, MR (Minimal Response) = minimalt svar

I fas II-studien kunde patienter som inte uppnådde ett optimalt svar på behandlingen med enbart bortezomib få dexametason i högdos tillsammans med bortezomib. Protokollet medgav att patienterna fick dexametason om de hade ett svar på bortezomib enbart som var lägre än optimalt. Totalt 74 evaluerbara patienter fick dexametason tillsammans med bortezomib. Arton procent av patienterna uppnådde ett svar eller fick ett förbättrat svar [MR (11 %) eller PR (7 %)] med kombinationsbehandling.

*Klinisk effekt efter subkutan administrering av bortezomib hos patienter med recidiverande/refraktärt multipelt myelom*

I en öppen, randomiserad, fas III non-inferiority studie jämfördes effekt och säkerhet av subkutan administrering av bortezomib jämfört med intravenös administrering. Denna studie inkluderade 222 patienter med recidiverande/ refraktärt multipelt myelom, som randomiserades i förhållandet 2:1 för att få 1,3 mg/m<sup>2</sup> av bortezomib antingen subkutant eller intravenöst under 8 cykler. Patienter som inte uppnådde ett optimalt svar (mindre än Complete Response [CR]) med behandling med enbart bortezomib efter 4 cykler kunde få dexametason 20 mg dagligen på samma dag och dagen efter bortezomib administration. Patienter med en baslinje på grad  $\geq 2$  perifer neuropati eller trombocyter  $< 50 \times 10^9/l$  exkluderades. Totalt utvärderas 218 patienter.

Denna studie uppnådde sitt primära mål om non-inferiority med avseende på svarsfrekvens (CR + PR) efter 4 cykler med Bortezomib som monoterapi för både subkutan och intravenös administrering, 42 % i båda grupperna. Dessutom visade sekundära svars-relaterade och tid till händelse relaterade effektmått konsekventa resultat för subkutan och intravenös administrering (Tabell 15).

Tabell 15: Sammanfattning av effekt vid jämförelse med subkutan och intravenös administration av bortezomib

	<b>Bortezomib intravenös arm</b>	<b>Bortezomib subkutan arm</b>
<b>Svar i evaluerbar population</b>	<b>n=73</b>	<b>n=145</b>
<b>Svarsfrekvens vid cykel 4 n (%)</b>		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-värde <sup>a</sup>		0.00201
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
<b>Svarsfrekvens vid cykel 8 n (%)</b>		
ORR (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
p-värde <sup>a</sup>		0.0001
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
<b>Intent to Treat Population<sup>b</sup></b>	<b>n=74</b>	<b>n=148</b>
<b>TTP, månader</b>	9.4	10.4
(95% CI)	(7.6, 10.6)	(8.5, 11.7)
Hazard ratio (95% CI) <sup>c</sup>		0.839 (0.564, 1.249)
p-värde <sup>d</sup>		0.38657
<b>Progressionsfri överlevnad, månader</b>	8.0	10.2
(95% CI)	(6.7, 9.8)	(8.1, 10.8)



	Bortezomib intravenös arm	Bortezomib subkutan arm
Svar i evaluerbar population	n=73	n=145
Hazard ratio (95% CI) <sup>c</sup>	0.824 (0.574, 1.183)	
p-värde <sup>d</sup>	0.295	
<b>1 års total överlevnad<sup>e</sup></b>	76.7	72.6
(95% CI)	(64.1, 85.4)	(63.1, 80.0)

a p-värde är för non-inferiority hypotesen är att SC-armen behåller minst 60 % av svarsfrekvensen i IV-armen.

b 222 patienter inkluderades i studien; 221 patienter behandlades med bortezomib

c Hazards ratio skattning baseras på en Cox-modell justerad för stratifieringsfaktorerna: ISS staging och antal tidigare behandlingar

d Log-ranktest justerat för stratifieringsfaktorer: ISS staging och antal av tidigare terapier

e Medianduration av uppföljning är 11,8 månader

### *Kombinationsbehandling med bortezomib och pegylerat liposomalt doxorubicin (studie DOXIL-MMY-3001)*

En randomiserad, parallellgrupps, öppen, multicenter fas III-studie utfördes på 646 patienter för att jämföra säkerhet och effekt hos bortezomib plus pegylerat liposomalt doxorubicin jämfört med monoterapi med bortezomib till patienter med multipelt myelom som hade fått minst 1 tidigare behandling, och där sjukdomen inte förvärrades medan de fick antracyklinbaserad behandling. Primär effektendpoint var TTP medan sekundära effektendpoints var OS och ORR (CR+PR), enligt kriterierna från European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

En protokolldefinierad interimanalys (baserad på 249 TTP-händelser) utlöste ett förtida avslut av studien för effekt. Denna interimanalys visade en TTP-riskreduktion på 45 % (95 % CI; 29-57 %,  $p < 0,0001$ ) för patienter behandlade med en kombinationsbehandling med bortezomib och pegylerat liposomalt doxorubicin. Median-TTP var 6,5 månader för patienter med bortezomib som monoterapi jämfört med 9,3 månader för patienter med kombinationsbehandling med bortezomib plus pegylerat liposomalt doxorubicin. Även om dessa resultat inte var definitiva utgjorde de den protokolldefinierade slutliga analysen.

Den slutliga analysen av total överlevnad (OS) utförd efter en medianuppföljning på 8,6 år visade ingen signifikant skillnad i OS mellan de två behandlingsgrupperna. Median OS var 30,8 månader (95 % CI: 25,2–36,5 månader) för patienter som fick bortezomib som monoterapi och 33,0 månader (95 % CI: 28,9–37,1 månader) för patienter som fick bortezomib plus pegylerat liposomalt doxorubicin som kombinationsbehandling.

### *Kombinationsbehandling med Bortezomib och dexametason*

I avsaknad av någon direkt jämförelse mellan bortezomib och bortezomib i kombination med dexametason till patienter med progressivt multipelt myelom utfördes en statistisk analys med matchade par för att jämföra resultaten från den icke randomiserade armen med bortezomib i kombination med dexametason (den öppna fas II-studien MMY-2045) och resultat erhållna i monoterapiarmarna för bortezomib från olika randomiserade fas III-studier (M34101-039 [APEX] och DOXIL MMY-3001) för samma indikation.

Analys med matchade par är en statistisk metod där patienterna i behandlingsgruppen (t.ex. bortezomib i kombination med dexametason) och patienterna i jämförelsegruppen (t.ex. bortezomib) görs jämförbara med hänsyn till förväxlingsfaktorer genom att försökspersonerna paras samman individuellt. Detta minimerar effekterna av observerade förväxlingsfaktorer vid en uppskattning av behandlingseffekterna med hjälp av icke randomiserade data.

Etthundratjugosju matchade patientpar identifierades. Analysen visade förbättrat ORR (CR+PR) (oddskvot 3,769; 95 % CI 2,045–6,947;  $p < 0,001$ ), PFS (riskkvot 0,511; 95 % CI 0,309-0,845;  $p = 0,008$ ), TTP (riskkvot 0,385; 95 % CI 0,212-0,698;  $p = 0,001$ ) för bortezomib i kombination med dexametason jämfört med bortezomib som monoterapi.

Begränsad information vid upprepad behandling med Bortezomib vid recidiverande multipelt myelom finns tillgängligt.

Den enarmade, öppna, fas II-studien MMY-2036 (RETRIEVE), utfördes för att bestämma effekt och säkerhet vid upprepad behandling med Bortezomib hos etthundratrettio patienter ( $\geq 18$  år) med

multipelt myelom. Patienter ( $\geq 18$  år) som tidigare hade haft minst partiell respons på Bortezomib innehållande regim behandlades på nytt vid progression. Vid minst 6 månader efter tidigare terapi startades Bortezomib vid den sist tolererade dosen med  $1,3 \text{ mg/m}^2$  ( $n = 93$ ) eller  $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$  ( $n = 37$ ) och gavs på dag 1,4,8 och 11 var 3:e vecka i maximalt 8 cykler antingen ensamt eller i kombination med dexametason enligt gällande vårdpraxis. Dexametason gavs i kombination med Bortezomib till 83 patienter i cykel 1 och ytterligare 11 patienter fick dexametason under den upprepande behandlingscykeln med Bortezomib.

Den primära effekt-endpointen var det bäst konfirmerade svaret på upprepad behandling enligt bedömning med EBMT-kriterier. Den totalt sett bästa svarsfrekvensen (CR+PR) vid upprepad behandling hos 130 patienter var 38,5 % (95 % CI: 30,1, 47,4).

#### Klinisk effekt vid tidigare obehandlat mantelcellslymfom (MCL)

Studie LYM-3002 var en randomiserad, öppen fas III-studie som jämförde effekt och säkerhet av kombinationen bortezomib, rituximab, cyklofosamid, doxorubicin och prednison (BR-CAP;  $n = 243$ ) med rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin och prednison (R-CHOP;  $n = 244$ ) på vuxna patienter med tidigare obehandlat MCL (stadium II, III eller IV). Patienter i BR-CAP-gruppen fick bortezomib ( $1,3 \text{ mg/m}^2$ ; dag 1, 4, 8, 11, viloperiod dag 12-21), rituximab  $375 \text{ mg/m}^2$  intravenöst dag 1; cyklofosamid  $750 \text{ mg/m}^2$  intravenöst dag 1; doxorubicin  $50 \text{ mg/m}^2$  intravenöst dag 1 och prednison  $100 \text{ mg/m}^2$  oralt dag 1 till dag 5 i den 21 dagar långa behandlingscykeln med bortezomib.

Patienter med ett svar som dokumenterades först i cykel 6 fick två ytterligare behandlingscykler. Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad baserad på en bedömning av en oberoende granskningskommitté (IRC, *Independent Review Committee*). Sekundära resultatmått omfattade tid till progression (TTP), tid till nästa anti-lymfombehandling (TNT), duration behandlingsfritt intervall (TFI), total svarsfrekvens (ORR) och komplett svarsfrekvens (CR/CRu), total överlevnad (OS) och svarduration.

Demografiska egenskaper och sjukdomsegenskaper vid baseline var i allmänhet väl balanserade mellan de två behandlingsgrupperna: median patientålder var 66 år, 74 % var män, 66 % var kaukasier och 32 % asiater, 69 % av patienterna hade ett positivt benmärgsaspirat och/eller en positiv benmärgsbiopsi för MCL, 54 % av patienterna hade IPI-poäng (*International Prognostic Index*)  $\geq 3$  och 76 % hade sjukdom i stadium IV. Behandlingsduration (median = 17 veckor) och uppföljningsduration (median = 40 månader) var jämförbara i båda behandlingsgrupperna. Patienterna i båda behandlingsgrupperna fick 6 cykler i median och 14 % av patienterna i BR-CAP-gruppen och 17 % av patienterna i R-CHOP-gruppen fick ytterligare 2 cykler. Majoriteten av patienterna i båda grupperna avslutade behandlingen, 80 % i BR-CAP-gruppen och 82 % i R-CHOP-gruppen. Effekresultaten visas i tabell 16:

Tabell 16: Effekresultat från studie LYM-3002

Effekresultat	BR-CAP	R-CHOP	
n: ITT-patienter	243	244	
<b>Progressionsfri överlevnad (IRC)<sup>a</sup></b>			
Händelser n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	HR <sup>b</sup> (95 % CI) = 0,63 (0,50;0,79) p-värde <sup>d</sup> < 0,001
Median <sup>c</sup> (95 % CI) (månader)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	
<b>Svarsfrekvens</b>			
n: svar utvärderbara patienter	229	228	
Totalt komplett svar (CR+CRu) <sup>f</sup> n(%)	122 (53,3 %)	95(41,7 %)	OR <sup>e</sup> (95 % CI) = 1,688 (1,148; 2,481) p-värde <sup>g</sup> = 0,007

Effektresultat	BR-CAP	R-CHOP	
n: ITT-patienter	243	244	
Totalt svar (CR+CRu+PR) <sup>h</sup> n (%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	OR <sup>e</sup> (95 % CI) = 1,428 (0,749; 2,722) p-värde <sup>g</sup> = 0,275

a Baserad på IRC-bedömning (*Independent Review Committee*) (endast radiologiska data).

b Uppskattning av riskkvot baseras på en Cox modell stratifierad med IPI-risk och sjukdomsstadium. Riskkvot < 1 indikerar en fördel för BR-CAP.

c Baserad på Kaplan-Meier-skattningar.

d Baserat på Log rank-test stratifierat med IPI-risk och sjukdomsstadium.

e Mantel-Haenszel-skattning av den vanliga oddskvoten för stratifierade tabeller används med IPI-risk och sjukdomsstadium som stratifieringsfaktorer. En oddskvot (OR) > 1 indikerar en fördel för BR-CAP.

f Inkluderar alla CR + CRu av IRC, benmärg och LDH.

g p-värde från Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrattest, med IPI och sjukdomsstadium som stratifieringsfaktorer.

h Inkluderar alla radiologiska CR+CRu+PR av IRC oavsett verifiering med benmärg och LDH.

CR = Kompletta svar; CRu = Kompletta svar, obekräftat; PR = partiella svar; CI = konfidensintervall, HR = riskkvot; OR = oddskvot; ITT = Intent to Treat

Median PFS vid prövarbedömning var 30,7 månader i BR-CAP-gruppen och 16,1 månader i R-CHOP-gruppen (riskkvot [HR] = 0,51;  $p < 0,001$ ). En statistiskt signifikant fördel ( $p < 0,001$ ) för BR-CAP-behandlingsgruppen jämfört med R-CHOP-gruppen observerades för TTP (median 30,5 jämfört med 16,1 månader, TNT (median 44,5 jämfört med 24,8 månader) och TFI (median 40,6 jämfört med 20,5 månader). Median duration för komplett svar var 42,1 månader i BR-CAP-gruppen jämfört med 18 månader i R-CHOP-gruppen. Durationen för totalt svar var 21,4 månader längre i BR-CAP-gruppen (median 36,5 månader jämfört med 15,1 månader i R-CHOP-gruppen). Den slutliga analysen av total överlevnad (OS) utfördes efter en medianuppföljning på 82 månader. Median OS var 90,7 månader för BR-CAP-gruppen jämfört med 55,7 månader för R-CHOP-gruppen (HR = 0,66;  $p = 0,001$ ). Den observerade slutliga skillnaden i median OS mellan de 2 behandlingsgrupperna var 35 månader.

#### Patienter med tidigare behandlad AL-Amyloidos (AL = amyloid lättkedja)

En icke randomiserad öppen fas I/II-studie genomfördes för att undersöka säkerhet och effekt av bortezomib hos patienter med tidigare behandlad AL-Amyloidos. Inga nya säkerhetsproblem observerades under studien, och framför allt förvärrades inte skadan på målorgan (hjärta, njure och lever) av bortezomib. I en explorativ effektanalys rapporterades svarsfrekvensen 67,3 % (inkluderande en CR-frekvens på 28,6 %) mätt som hematologiskt svar (M-protein) hos 49 utvärderbara patienter behandlade med de maximala tillåtna doserna 1,6 mg/m<sup>2</sup> per vecka och 1,3 mg/m<sup>2</sup> två gånger per vecka. För dessa dosgrupper var den kombinerade 1 årsöverlevnaden 88,1 %.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för bortezomib för alla grupper av den pediatrika populationen för multipelt myelom och för mantelcellslymfom (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

En fas II-studie av effekt, säkerhet och farmakokinetik med en behandlingsgrupp utförd av "The Children's Oncology Group" utvärderade effekten av tillägg av bortezomib till reinduktionskemoterapi med flera läkemedel hos pediatrika och unga vuxna patienter med lymfoida maligniteter (pre-B-cell akut lymfatisk leukemi [ALL], T-cell ALL och T-cell lymfoblastlymfom [LBL]). En effektiv regim av reinduktionskemoterapi med flera läkemedel administrerades i 3 block. Bortezomib administrerades bara i block 1 och 2 för att undvika möjlig överlappande toxicitet med samtidigt administrerade läkemedel i block 3.

Komplett behandlingssvar (CR) utvärderades i slutet av block 1. Hos alla B-ALL patienter med recidiv inom 18 månader efter diagnos (n = 27) var CR-frekvensen 67 % (95 % CI: 46, 84), och frekvensen för 4 månaders händelsefri överlevnad 44 % (95 % CI: 26, 62). Hos B-ALL patienter med recidiv 18-36 månader från diagnos (n = 33) var CR-frekvensen 79 % (95 % CI: 61, 91) och

frekvensen för 4 månaders händelsefri överlevnad 73 % (95 % CI: 54, 85). CR-frekvensen för patienter med första recidiv av T-cell ALL (n = 22) var 68 % (95 % CI: 45, 86) och frekvensen för 4 månaders händelsefri överlevnad 67 % (95 % CI: 42, 83). Rapporterade effektdata anses vara ofullständiga (se avsnitt 4.2).

Det fanns 140 patienter med ALL eller LBL som inkluderats och utvärderats avseende säkerhet; medianålder 10 år (intervall 1 till 26). Inga nya biverkningar observerades när bortezomib lades till i den standardiserade pediatrika bakgrundregimen med kemoterapi vid pre-B-cell ALL. Följande biverkningar (grad  $\geq 3$ ) observerades med en högre incidens i behandlingsregimen som innehöll bortezomib jämfört med bakgrundsregimen i den historiska kontrollstudien där bakgrundsregimen gavs ensamt: i block 1 perifer sensorisk neuropati (3 % mot 0 %), ileus (2,1 % mot 0 %), hypoxi (8 % mot 2 %). Ingen information om möjligt följd tillstånd eller frekvens av upphörande av perifer neuropati fanns tillgänglig i den här studien. Högre incidenser noterades också för infektioner med neuropati av grad  $\geq 3$  (24 % mot 19 % i block 1 och 22 % mot 11 % i block 2), förhöjt ALAT (17 % mot 8 % i block 2), hypokalemi (18 % mot 6 % i block 1, och 21 % mot 12 % i block 2) och hyponatremi (12 % mot 5 % i block 1, och 4 % mot 0 % i block 2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Efter intravenös bolusadministrering av en dos på 1,0 mg/m<sup>2</sup> och 1,3 mg/m<sup>2</sup> till 11 patienter med multipelt myelom och kreatininclearancevärden över 50 ml/min var medelvärdet av de maximala plasmakoncentrationerna av bortezomib efter första dosen 57 respektive 112 ng/ml. Under senare doser varierade medelvärdet av de maximala observerade plasmakoncentrationerna från 67 till 106 ng/ml för dosen på 1,0 mg/m<sup>2</sup> och 89 till 120 ng/ml för dosen på 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

Efter en intravenös bolusdos eller subkutan injektion av en 1,3 mg/m<sup>2</sup> dos till patienter med multipelt myelom (n = 14 i den intravenösa gruppen, n = 17 i den subkutana gruppen), var den totala systemiska exponeringen efter upprepad dosering (AUC<sub>last</sub>) ekvivalent för subkutan och intravenös administrering. C<sub>max</sub> efter SC administrering (20,4 ng/ml) var lägre än IV (223 ng/ml). AUC<sub>last</sub> - geometriska medelvärdet var 0,99 och 90 % konfidensintervall var 80,18 %-122,80 %.

### Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen (V<sub>d</sub>) för bortezomib varierade från 1 659 l till 3 294 l efter administrering av singeldoser eller upprepade intravenösa doser på 1,0 mg/m<sup>2</sup> eller 1,3 mg/m<sup>2</sup> till patienter med multipelt myelom. Detta tyder på en omfattande distribution av bortezomib till perifera vävnader. Över ett koncentrationsintervall för bortezomib av 0,01-1,0 mikrog/ml var proteinbindningsgraden *in vitro* i genomsnitt 82,9 % i human plasma. Fraktionen bortezomib bundet till plasmaproteiner var inte koncentrationsberoende.

### Metabolism

*In vitro*-studier med humana levermikrosomer och humana cDNA-uttryckta cytokrom P450-isozymer antyder att bortezomib främst metaboliseras oxidativt via cytokrom P450-enzymerna 3A4, 2C19 och 1A2. Den huvudsakliga metabolismvägen är deborering för bildning av två deborerade metaboliter som därefter genomgår hydroxylering till flera metaboliter. Metaboliter av deborerad Bortezomib är inaktiva som 26S proteasomhämmare.

### Eliminering

Den genomsnittliga eliminationshalveringstiden (t<sub>1/2</sub>) för Bortezomib vid flerdosadministrering varierade mellan 40 och 193 timmar. Bortezomib elimineras snabbare efter den första dosen jämfört med efterföljande doser. Den genomsnittliga totala kroppselimineringen efter den första dosen på 1,0 mg/m<sup>2</sup> och 1,3 mg/m<sup>2</sup> var 102 respektive 112 liter/timme. Efter de efterföljande doserna var den genomsnittliga kroppselimineringen 15-32 liter/timme för dosen 1,0 mg/m<sup>2</sup> respektive 18-32 liter/timme för dosen 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

## Speciella populationer

### *Nedsatt leverfunktion*

Påverkan av leverfunktionsnedsättning på bortezomibs farmakokinetik utvärderades i en fas 1-studie, omfattande 61 patienter som huvudsakligen hade solida tumörer och varierande grader av leverfunktionsnedsättning, med bortezomibdoser från 0,5 till 1,3 mg/m<sup>2</sup> under den första behandlingscykeln.

Jämfört med patienter med normal leverfunktion ändrade inte en lätt leverfunktionsnedsättning bortezomibs dosnormaliserade AUC. De genomsnittliga dosnormaliserade AUC-värdena ökades dock med ungefär 60 % hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion. En lägre startdos rekommenderas till patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion och dessa patienter ska observeras noggrant (se avsnitt 4.2, Tabell 6).

### *Nedsatt njurfunktion*

En farmakokinetisk studie utfördes på patienter med nedsatt njurfunktion av varierande grad. Patienterna indelades utifrån sina kreatininclearancevärden (CrCl) i följande grupper: normal njurfunktion (CrCl  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 12); lätt nedsatt njurfunktion (CrCl = 40-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 10); måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl = 20-39 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 9) samt kraftigt nedsatt njurfunktion (CrCl < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 3). En grupp dialyspatienter, som medicinerades efter dialys, ingick också i studien (n = 8). Patienterna fick bortezomib intravenöst i doser på 0,7 till 1,3 mg/m<sup>2</sup> två gånger i veckan. Exponeringen för bortezomib (dosnormaliserade värden på AUC och C<sub>max</sub>) var jämförbar i samtliga grupper (se avsnitt 4.2).

### *Ålder*

De farmakokinetiska parametrarna för bortezomib bestämdes efter intravenös administrering två gånger i veckan av bolusdosor på 1,3 mg/m<sup>2</sup> till 104 pediatrika patienter (2-16 år) med akut lymfatisk leukemi (ALL) eller akut myeloisk leukemi (AML). Baserat på en farmakokinetisk populationsanalys ökade clearance av bortezomib med ökande kroppsyta (*body surface area*, BSA). Geometriskt medelvärde (% CV) för clearance var 7,79 (25 %) l/timme/m<sup>2</sup>, distributionsvolym vid steady state var 834 (39 %) l/m<sup>2</sup>, och elimineringshalveringstiden var 100 timmar (44 %). Efter korrigering för BSA-effekten hade andra demografiska parametrar såsom ålder, kroppsvikt och kön inga kliniskt signifikanta effekter på clearance av bortezomib. BSA-normaliserad clearance av bortezomib hos pediatrika patienter överensstämde med den som observerats hos vuxna.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Bortezomib var klastogent (strukturella kromosomavvikelser) i *in vitro* kromosomaberrationstest på ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) vid koncentrationer ned till 3,125 mikrog/ml, vilket var den lägsta utvärderade koncentrationen. Bortezomib var inte gentoxiskt när det testades i *in vitro* mutagentest (Ames test) och *in vivo* mikronukleustest på mus.

Studier avseende reproduktionstoxikologi på råtta och kanin har visat embryo-fetal dödlighet vid förmoder djuret toxiska doser, men ingen direkt embryo-fetal toxicitet vid doser lägre än de som var toxiska för modern. Fertilitetsstudier har inte utförts men undersökning av reproduktionsorgan har gjorts i de allmänna toxicitetsstudierna. I en 6-månadersstudie på råtta har degenerativa effekter setts på såväl testiklar som ovarier. Därför är det sannolikt att bortezomib kan ha en potentiell inverkan på såväl manlig eller kvinnlig fertilitet. Studier avseende peri- och postnatal utveckling har inte utförts.

I allmänna toxicitetsstudier omfattande ett flertal behandlingscykler utförda på råtta och apa var de viktigaste målorganen magtarmkanalen, vilket resulterade i kräkningar och/eller diarré, hematopoetisk och lymfatisk vävnad som resulterade i cytopenier i perifert blod, atrofi i lymfvävnad, hematopoetisk hypocellularitet i benmärg, perifer neuropati (iakttagen hos apa, mus och hund) innefattande sensoriska axoner, samt lindriga njurförändringar. Alla dessa målorgan har uppvisat partiell till fullständig återhämtning efter utsättande av behandlingen.

Baserat på djurstudier förefaller penetration av bortezomib genom blod-hjärnbarriären, att vara begränsad, om överhuvud någon, och relevansen för människa är okänd.

Farmakologiska kardiovaskulära säkerhetsstudier på apa och hund visar att intravenösa doser på cirka två till tre gånger den rekommenderade kliniska dosen, räknat på mg/m<sup>2</sup>, förknippas med ökning av hjärtfrekvensen, minskad kontraktionsförmåga, hypotension och död. Hos hund svarade den minskade kontraktionsförmågan och hypotensionen på akut behandling med medel med positiv inotrop eller blodtryckshöjande effekt. Vidare sågs i hundstudierna en lätt ökning av det korrigerade QT-intervallet.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mannitol (E 421)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

#### Oöppnad injektionsflaska

2 år

#### Rekonstituerad lösning

**Den kemiska och fysikaliska stabiliteten vid användning av den rekonstituerade lösningen har visats vid koncentrationer av 1 mg/ml och 2,5 mg/ml under 96 timmar vid 25°C och 8 dagar vid 2-8°C, förvarad i originalflaskan och/eller en spruta.**

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är lagringsförhållanden och förhållanden före användningen användarens ansvar. Den totala lagringstiden för det rekonstituerade läkemedlet bör inte överstiga 96 timmar (om det förvaras vid 25°C) och 8 dagar (om det förvaras vid 2-8°C) före administrering.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

#### Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning

10 ml injektionsflaska, av typ I-glas, med en grå brombutylpropp med aluminiumförsegling och gult snäpplock, innehållande 2,5 mg bortezomib.

#### Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning

10 ml injektionsflaska, av typ I-glas, med en grå brombutylpropp med aluminiumförsegling och blått snäpplock, innehållande 3,5 mg bortezomib.

Injektionsflaskan ligger i ett tråg med lock. Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska för engångsbruk.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

### Allmänna försiktighetsåtgärder

Bortezomib är ett cytotoxiskt läkemedel. Därför ska försiktighet iaktas under hantering och beredning av bortezomib. Användning av handskar och annan skyddsklädsel rekommenderas för att undvika hudkontakt.

**Aseptisk teknik** måste iaktas strikt under hanteringen av bortezomib eftersom produkten inte innehåller något konserveringsmedel.

Det har förekommit dödsfall vid oavsiktlig intratekal administrering av bortezomib. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver till injektionsvätska, lösning är endast avsett för intravenös användning medan Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 och 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning är avsett för intravenös eller subkutan användning. Bortezomib Fresenius Kabi ska inte ges intratekalt.

### Anvisningar för rekonstituering

Bortezomib Fresenius Kabi måste beredas av sjukvårdspersonal.

#### *Intravenös injektion*

##### Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning

Varje 10 ml injektionsflaska med Bortezomib Fresenius Kabi måste rekonstitueras försiktigt med 2,5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion genom att använda en spruta av lämplig storlek utan att ta bort injektionsflaskans propp. Upplösningen av det frystorkade pulvret sker fullständigt inom 2 minuter.

Efter rekonstituering innehåller varje ml lösning 1 mg bortezomib. Den rekonstituerade lösningen är klar och färglös, med ett slutligt pH av 4 till 7.

Lösningen måste inspekteras visuellt för förekomst av partiklar och missfärgning före administrering. Om någon missfärgning eller partikelförekomst observeras ska den rekonstituerade lösningen kasseras.

##### Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning

Varje 10 ml injektionsflaska med Bortezomib Fresenius Kabi måste rekonstitueras försiktigt med 3,5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion genom att använda en spruta av lämplig storlek utan att ta bort injektionsflaskans propp. Upplösningen av det frystorkade pulvret sker fullständigt inom 2 minuter.

Efter rekonstituering innehåller varje ml lösning 1 mg bortezomib. Den rekonstituerade lösningen är klar och färglös, med ett slutligt pH av 4 till 7.

Lösningen måste inspekteras visuellt för förekomst av partiklar och missfärgning före administrering. Om någon missfärgning eller partikelförekomst observeras ska den rekonstituerade lösningen kasseras.

#### *Subkutan injektion*

##### Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning

Varje 10 ml injektionsflaska med Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning måste rekonstitueras försiktigt med 1 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion genom att använda en spruta av lämplig storlek utan att ta bort injektionsflaskans propp. Upplösning av det frystorkade pulvret sker fullständigt inom 2 minuter.

Efter rekonstituering innehåller varje ml lösning 2,5 mg bortezomib. Den rekonstituerade lösningen är klar och färglös, med ett slutligt pH av 4 till 7. Den beredda lösningen måste inspekteras visuellt efter partiklar och missfärgning före administrering. Om någon missfärgning eller partiklar observeras ska den rekonstituerade lösningen kasseras.

#### Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning

Varje 10 ml injektionsflaska med Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning måste rekonstitueras försiktigt med 1,4 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion genom att använda en spruta av lämplig storlek utan att ta bort injektionsflaskans propp. Upplösning av det frystorkade pulvret sker fullständigt inom 2 minuter.

Efter rekonstituering innehåller varje ml lösning 2,5 mg bortezomib. Den rekonstituerade lösningen är klar och färglös, med ett slutligt pH av 4 till 7. Den beredda lösningen måste inspekteras visuellt efter partiklar och missfärgning före administrering. Om någon missfärgning eller partiklar observeras ska den rekonstituerade lösningen kasseras.

#### Destruktion

Bortezomib Fresenius Kabi är endast avsett för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 14 november 2019

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.



## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfungstweide 53  
61169 Friedberg,  
Tyskland

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som lämnas ut mot särskilt recept och som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver till injektionsvätska, lösning  
bortezomib

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 1 mg bortezomib (som en manitolboronsyraester).

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Mannitol (E421)

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

pulver till injektionsvätska, lösning  
1 injektionsflaska

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
För intravenös användning efter rekonstituering.  
För engångsbruk.  
Kan vara dödligt att ge via andra administreringsvägar.  
**Intravenös användning:** Tillsätt 1 ml natriumklorid 0,9 % för att få en slutkoncentration på 1 mg/ml.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

CYTOSTATIKUM  
Hanteras varsamt.

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen.  
Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1397/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**ETIKETT**

**1. LÄKEMEDELET NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver till injektionsvätska, lösning  
bortezomib  
i.v.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1 mg

**6. ÖVRIGT**

CYTOSTATIKUM

Kan vara dödligt att ge via andra administreringsvägar.

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning  
bortezomib

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 2,5 mg bortezomib (som en manitolboronsyraester).

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Mannitol (E421)

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

pulver till injektionsvätska, lösning  
1 injektionsflaska

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För subkutan eller intravenös användning efter rekonstituering.

För engångsbruk.

Kan vara dödligt att ge via andra administreringsvägar.

**Subkutan användning:** Tillsätt 1 ml natriumklorid 0,9 % för att få en slutkoncentration på 2,5 mg/ml.

**Intravenös användning:** Tillsätt 2,5 ml natriumklorid 0,9 % för att få en slutkoncentration på 2,5 mg/ml.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

CYTOSTATIKUM  
Hanteras varsamt.



**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen.  
Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1397/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**ETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning  
bortezomib  
s.c. eller i.v.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

2,5 mg

**6. ÖVRIGT**

CYTOSTATIKUM

Kan vara dödligt att ge via andra administreringsvägar

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning  
bortezomib

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANSER

Varje injektionsflaska innehåller 3,5 mg bortezomib (som en manitolboronsyraester).

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Mannitol (E421)

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

pulver till injektionsvätska, lösning  
1 injektionsflaska

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För subkutan eller intravenös användning efter rekonstituering.

För engångsbruk.

Kan vara dödligt att ge via andra administreringsvägar.

**Subkutan användning:** Tillsätt 1,4 ml natriumklorid 0,9 % för att få en slutkoncentration på 2,5 mg/ml.

**Intravenös användning:** Tillsätt 3,5 ml natriumklorid 0,9 % för att få en slutkoncentration på 1 mg/ml.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR NÖDVÄNDIGT**

CYTOSTATIKUM  
Hanteras varsamt.

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen.  
Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1397/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**ETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning  
bortezomib  
s.c. eller i.v.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

3,5 mg

**6. ÖVRIGT**

CYTOSTATIKUM

Kan vara dödligt att ge via andra administreringsvägar.

## **B. BIPACKSEDEL**



## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver till injektionsvätska, lösning**

bortezomib

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Bortezomib Fresenius Kabi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Bortezomib Fresenius Kabi
3. Hur du använder Bortezomib Fresenius Kabi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Bortezomib Fresenius Kabi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Bortezomib Fresenius Kabi är och vad det används för**

Detta läkemedel innehåller den aktiva substansen bortezomib, en så kallad ”proteasomhämmare”. Proteasomer spelar en viktig roll i styrningen av cellernas funktion och tillväxt. Genom att störa deras funktion kan bortezomib döda cancerceller.

Bortezomib används för behandling av multipelt myelom (en typ av benmärgscancer) hos patienter över 18 år:

- som ensamt läkemedel eller tillsammans med läkemedlen pegylerat liposomalt doxorubicin eller dexametason till patienter vars sjukdom försämras (är progressiv) efter att de fått åtminstone en tidigare behandling och där blodstamcellstransplantation inte varit framgångsrikt eller varit olämpligt.
- i kombination med läkemedlen melfalan och prednison, till patienter vars sjukdom inte tidigare har behandlats och där kemoterapi i högdos med blodstamcellstransplantation inte är lämpligt.
- i kombination med läkemedlen dexametason eller dexametason tillsammans med talidomid för patienter vilkas sjukdom inte tidigare behandlats och innan man får högdoskemoterapi med blodstamcellstransplantation (induktionsbehandling).

Bortezomib används för behandling av mantelcellslymfom (en typ av cancer som påverkar lymfkörtlarna) hos patienter 18 år och äldre i kombination med läkemedlen rituximab, cyklofosamid, doxorubicin och prednison, för patienter vilkas sjukdom inte tidigare har behandlats och för vilka blodstamcellstransplantation är olämplig.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder Bortezomib Fresenius Kabi**

**Använd inte Bortezomib Fresenius Kabi:**

- om du är allergisk mot bortezomib, bor eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har vissa allvarliga lung- eller hjärtproblem.

## Varningar och försiktighet

Tala om för läkare om du har något av följande:

- lågt antal röda eller vita blodkroppar
- blödningsproblem och/eller lågt antal blodplättar
- diarré, förstoppning, illamående eller kräkningar
- om du tidigare drabbats av svimningsanfall eller yrsel
- njurbesvär
- måttliga till svåra leverbesvär
- tidigare besvär med domningar, pinnningar eller smärta i händer eller fötter (neuropati)
- problem med hjärtat eller blodtrycket
- andfåddhet eller hosta
- krampanfall
- bältros (som kan förekomma lokalt, även runt ögonen, eller vara spridd över kroppen)
- symtom på tumörlyssyndrom såsom muskelkramper, muskelsvaghet, förvirring, synbortfall eller synstörningar och andnöd
- minnesförlust, tankesvårigheter, svårigheter med att gå eller synförlust. Dessa kan vara tecken på en allvarlig hjärninfektion och din läkare kan föreslå ytterligare undersökningar och uppföljning.

Du måste ta regelbundna blodprov före och under behandling med bortezomib för att kontrollera antalet blodkroppar.

Tala om för läkare om du har mantelcellslymfom och får läkemedlet rituximab tillsammans med bortezomib:

- om du tror att du har en leverinfektion (hepatit) nu eller om du har haft det tidigare. I ett fåtal fall har patienter som har haft hepatit B fått hepatit igen, vilket kan vara dödligt. Om du tidigare har haft hepatit B kommer du att kontrolleras noggrant av din läkare för tecken på aktiv hepatit B.

Du måste läsa bipacksedlarna för alla läkemedel som tas tillsammans med bortezomib för information hörande till dessa läkemedel innan behandlingen med bortezomib påbörjas. När talidomid används ska särskild uppmärksamhet ges till graviditetstest och preventiva åtgärder (se Graviditet och amning i detta avsnitt).

## Barn och ungdomar

Bortezomib ska inte användas till barn och ungdomar därför att det inte är känt hur läkemedlet kommer att påverka dem.

## Andra läkemedel och bortezomib

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala särskilt om för din läkare om du använder läkemedel som innehåller några av följande aktiva substanser:

- ketokonazol, som används för att behandla svampinfektioner
- ritonavir, som används för att behandla HIV-infektion
- rifampicin, ett antibiotikum som används för att behandla bakterieinfektioner
- karbamazepin, fenytoin eller fenobarbital, som används för att behandla epilepsi
- johannesört (*Hypericum perforatum*), som används för depression eller andra tillstånd
- diabetesmedel som tas via munnen

## Graviditet och amning

Du ska endast använda detta läkemedel under graviditet om det är absolut nödvändigt.

Både män och kvinnor ska använda effektiva preventivmetoder under och i tre månader efter behandling med bortezomib. Om graviditet ändå uppstår, kontakta omedelbart läkare.

Du ska inte amma under behandling med bortezomib. Rådfråga läkare om när det är säkert att börja amma igen efter avslutad behandling.

Talidomid orsakar fosterskador och fosterdöd. När bortezomib tas tillsammans med talidomid måste du följa preventionsprogrammet för talidomid för att förebygga graviditet (se bipacksedeln för talidomid).

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Bortezomib kan orsaka trötthet, yrsel, svimningsanfall och dimsyn. Du ska inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner om du drabbas av något av dessa symtom och även om du inte känner några symtom måste försiktighet iaktas.

## **3. Hur du använder Bortezomib Fresenius Kabi**

Din läkare kommer att räkna ut lämplig dos av bortezomib med hjälp av din längd och vikt (kroppsyta). Den vanliga startdosen av bortezomib är 1,3 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta två gånger per vecka. Läkaren kan ändra dosen och antalet behandlingsomgångar beroende på hur du svarar på behandlingen, om du får vissa biverkningar samt dina bakomliggande sjukdomar (t.ex. leverbesvär).

### *Progressivt multipelt myelom*

När du får bortezomib som ensamt läkemedel får du 4 doser bortezomib intravenöst på dag 1, 4, 8 och 11, följt av tio dagars behandlingsuppehåll. Denna 21-dagarsperiod (3 veckor) motsvarar en behandlingsomgång. Du kan få upp till 8 behandlingsomgångar (24 veckor).

Du kan även få bortezomib tillsammans med läkemedlen pegylerat liposomalt doxorubicin eller dexametason.

När bortezomib ges tillsammans med pegylerat doxorubicin får du bortezomib intravenöst i en behandlingsomgång på 21 dagar, och pegylerat liposomalt doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> ges på dag 4 i behandlingsomgången på 21 dagar med bortezomib, i form av ett dropp i en ven efter injektionen med bortezomib.

Du kan få upp till 8 behandlingsomgångar (24 veckor).

När bortezomib ges tillsammans med dexametason får du bortezomib intravenöst under en 21-dagars behandlingsomgång, och dexametason 20 mg får du via munnen på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, och 12 av behandlingsomgången på 21 dagar med bortezomib.

Du kan få upp till 8 behandlingsomgångar (24 veckor).

### *Tidigare obehandlat multipelt myelom*

Om du inte tidigare har blivit behandlad för multipelt myelom, och **du inte** är lämplig för blodstamcellstransplantation, kommer du att få bortezomib tillsammans med två andra läkemedel: melfalan och prednison.

I detta fall varar en behandlingsomgång i 42 dagar (6 veckor). Du kommer att få totalt 9 behandlingsomgångar (54 veckor).

- Under behandlingsomgång 1 till 4 administreras bortezomib två gånger per vecka på dag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 och 32.
- Under behandlingsomgång 5 till 9 administreras bortezomib en gång per vecka på dag 1, 8, 22 och 29.

Både melfalan (9 mg/m<sup>2</sup>) och prednison (60 mg/m<sup>2</sup>) tas via munnen dag 1, 2, 3 och 4 under den första veckan av varje behandlingsomgång.

Om du inte tidigare har blivit behandlad för multipelt myelom, och om **du är** lämplig för en blodstamcellstransplantation kommer du att få bortezomib som en injektion i en ven tillsammans med läkemedlen dexametason, eller dexametason och talidomid, som induktionsbehandling.

När bortezomib ges tillsammans med dexametason kommer du att få bortezomib intravenöst i en behandlingsomgång på 21 dagar och dexametason 40 mg ges via munnen på dag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 och 11 av behandlingsomgången på 21 dagar med bortezomib. Du kommer att få 4 behandlingsomgångar (12 veckor).

När bortezomib ges tillsammans med talidomid och dexametason är längden på en behandlingsomgång 28 dagar (4 veckor).

Dexametason 40 mg ges via munnen på dag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 och 11 i behandlingsomgången på 28 dagar med bortezomib, och talidomid ges via munnen dagligen med 50 mg fram till dag 14 av den första behandlingsomgången, och om du tål talidomiddosen ökas dosen till 100 mg på dag 15-28 och kan därefter ökas ytterligare till 200 mg dagligen från den andra behandlingsomgången. Du kan få upp till 6 behandlingsomgångar (24 veckor).

#### *Tidigare obehandlat mantelcellslymfom*

Om du inte tidigare har behandlats för mantelcellslymfom kommer du att få bortezomib intravenöst tillsammans med läkemedlen rituximab, cyklofosamid, doxorubicin och prednison.

Bortezomib ges subkutant dag 1, 4, 8 och 11, följt av en ”viloperiod” utan behandling.

Behandlingsomgången pågår 21 dagar (3 veckor). Du kan få upp till 8 behandlingsomgångar (24 veckor).

Följande läkemedel ges som intravenösa infusioner dag 1 i varje 21-dagars behandlingsomgång med bortezomib:

Rituximab 37 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosamid 750 mg/m<sup>2</sup> och doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>.

Prednison 100 mg/m<sup>2</sup> ges oralt (via munnen) dag 1, 2, 3, 4 och 5 i behandlingsomgången med bortezomib.

#### **Så här ges bortezomib**

Detta läkemedel ska endast ges intravenöst. Bortezomib kommer att ges av sjukvårdspersonal med erfarenhet av användning av cytotoxiska läkemedel.

Bortezomib-pulvret måste lösas upp före administrering, vilket görs av sjukvårdspersonalen. Den färdiga lösningen injiceras därefter snabbt i en ven, under 3–5 sekunder.

#### **Om du har fått för stor mängd av bortezomib**

Eftersom du får det här läkemedlet av en läkare eller sjuksköterska, är det osannolikt att du skulle få för mycket. Om det osannolika skulle inträffa att du får en överdos, kommer din läkare att övervaka dig med avseende på biverkningar.

#### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Vissa biverkningar kan bli allvarliga.

Om du får bortezomib för multipelt myelom eller mantelcellslymfom, tala genast om för din läkare om du märker något av följande symtom:

- muskelkramper, muskelsvaghet
- förvirring, synbortfall eller synstörningar, blindhet, krampanfall, huvudvärk
- andnöd, svullna fötter eller förändringar i dina hjärtslag, högt blodtryck, trötthet, svimning
- hosta och andningssvårigheter eller att bröstet känns trångt.

Det är mycket vanligt att behandling med bortezomib orsakar en minskning av antalet röda och vita blodkroppar samt blodplättar. Därför måste du ta regelbundna blodprov före och under behandling med bortezomib för att kontrollera antalet blodkroppar. Du kan få minskat antal:

- blodplättar, vilket kan göra dig mer benägen att få blåmärken, eller blödningar utan någon påtaglig orsak (t.ex. blödning från tarmarna, magen, munnen eller tandköttet eller blödning i hjärnan eller blödning från levern)
- röda blodkroppar, vilket kan orsaka blodbrist med symtom som trötthet och blekhet
- vita blodkroppar, vilket kan göra dig mer benägen att få infektioner eller influensaliknande symtom.

Om du får bortezomib för multipelt myelom kan du få de biverkningar som anges nedan:

#### **Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)**

- Känslighet, domningar, stickningar eller sveda i huden, eller smärta i händer eller fötter, på grund av nervskador
- Minskning i antalet röda blodkroppar och/eller vita blodkroppar (se ovan)
- Feber
- Illamående eller kräkningar, aptitlöshet
- Förstoppning med eller utan uppkördhet (kan vara svår)
- Diarré: om detta inträffar är det viktigt att du dricker mer vatten än vanligt. Läkaren kan eventuellt ge dig en annan medicin mot diarré
- Trötthet, svaghetskänsla
- Muskelsmärta, skelettsmärta.

#### **Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)**

- Lågt blodtryck, plötsligt blodtrycksfall när du står upp vilket kan medföra att du svimmar
- Högt blodtryck
- Nedsatt njurfunktion
- Huvudvärk
- Allmän sjukdomskänsla, smärta, svindel, svimningskänsla, matthetskänsla eller medvetandeförlust
- Skakningar
- Infektioner innefattande lunginflammation, luftvägsinfektioner, luftrörskatarr, svampinfektioner, hosta med slem, influensaliknande tillstånd
- Bältros (som kan förekomma lokalt, även runt ögonen eller vara spridd över kroppen)
- Bröstmärtor eller andfåddhet vid fysisk ansträngning
- Olika typer av utslag
- Hudklåda, hudknölar eller torr hud
- Ansiktsrodnad eller små brustna kapillärkärl
- Hudrodnad
- Uttorkning
- Halsbränna, uppkördhet, rapningar, gaser, magsmärter, blödning från tarmarna eller magen
- Förändrad leverfunktion
- Ömhet i mun eller läppar, muntorrhet, munsår eller halsont
- Viktförlust, förlust av smak
- Muskelkramper, muskelpasmer, muskelsvaghet, smärta i armar/ben
- Dimsyn
- Infektioner i den yttersta hinnan av ögat och i den inre ytan av ögonlocken (bindhinneinflammation)
- Näsblod
- Sömnsvårigheter, svettning, oro, humörsvängningar, nedstämdhet, rastlöshet eller oro, förändringar i den mentala hälsan, desorientering

- Svullnad av kroppen innefattande svullnad kring ögonen och andra delar av kroppen

### **Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)**

- Hjärtsvikt, hjärtattack, bröstsmärta, obehag i bröstet, ökad eller minskad hjärtfrekvens
- Njursvikt
- Inflammation i ett blodkärl, blodproppar i blodkärl eller lungor
- Problem med blodets levringsförmåga
- Otillräcklig cirkulation
- Inflammation i hjärtsäcken eller vätska runt hjärtat
- Infektioner inklusive urinvägsinfektioner, influensa, herpesinfektioner, öroninflammation och inflammation i underhuden (cellulit)
- Blodig avföring eller blödning i slemhinnor i exempelvis munnen, underlivet
- Sjukdomar i hjärnans blodkärl
- Förlamning, krampanfall, fall, rörelserubbningar, onormala eller förändringar i eller minskade förmågor (känsl, hörsel, smak, lukt), uppmärksamhetsstörning, darrning, muskelryckningar
- Ledinflammation, inklusive inflammation i lederna i fingrarna, tårna och käken
- Störningar som påverkar dina lungor, förhindrar din kropp att få tillräckligt med syre. Några av dessa är svårighet att andas, andfåddhet, andfåddhet utan fysisk ansträngning, andning som blir ytlig, ansträngande eller andningsuppehåll, väsande andning
- Hicka, talrubbingar
- Ökade eller minskade urinmängder (på grund av njurskada), smärta vid urinering eller blod/protein i urinen, vätskeansamling
- Förändrad medvetandegrad, förvirring, försämrat minne eller minnesförlust
- Överkänslighet
- Nedsatt hörsel, dövhet eller susningar i öronen, obehag i öronen
- Störningar i hormonbalansen som kan påverka upptag av salt och vatten
- Överaktiv sköldkörtel
- Oförmåga att producera tillräckligt med insulin eller resistens mot normala insulinnivåer
- Irriterade eller inflammerade ögon, överdrivet fuktiga ögon, ögonsmärta, torra ögon, ögoninfektioner, knöl på ögonlocket (chalazion), röda och svullna ögonlock, flytningar från ögonen, synrubbning, blödning från ögonen
- Uppsvullda lymfkörtlar
- Stelhet i leder eller muskler, tyngdkänsla, smärta i lumsken
- Håravfall och onormal hårstruktur
- Allergiska reaktioner
- Rodnad eller smärta vid injektionsstället
- Smärta i munnen
- Infektioner eller inflammation i munnen, munsår, infektioner i matstrupen, magen och tarmarna som ibland förknippas med smärta och blödning, svaga tarmrörelser (inklusive totalstopp), obehag i magen eller matstrupen, svårighet att svälja, kräkning av blod
- Hudinfektioner
- Bakterie- och virusinfektioner
- Tandinfektioner
- Inflammation av bukspottkörteln, stas i gallgången
- Genital smärta, svårighet att få erektion
- Viktökning
- Törst
- Hepatit
- Komplikationer relaterade till injektionsstället eller vid den intravenösa infarten
- Hudreaktioner och hudsjukdomar (som kan vara allvarliga och livshotande), hudsår
- Blåmärken, fall och skador

- Inflammation eller blödning i blodkärl som kan förekomma som alltifrån små röda eller lila prickar (vanligtvis på benen) till stora blåmärksliknande fläckar under huden eller vävnaden
- Benigna cystor
- Ett allvarligt reversibelt tillstånd i hjärnan som inkluderar krampanfall, högt blodtryck, huvudvärk, trötthet, förvirring, blindhet eller andra synrubbingar

### **Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)**

- Hjärtproblem inklusive hjärtattack, kärkramp
- Allvarlig nervinflammation som kan orsaka förlamning och andningssvårigheter (Guillain-Barrés syndrom)
- Rodnad
- Missfärgning av venerna
- Inflammation i ryggmärgsnerverna
- Problem med öronen, blödning i öronen
- Nedsatt aktivitet av sköldkörteln
- Budd-Chiaris syndrom (de kliniska symtomen orsakas av tilltäppning av levervenerna)
- Förändringar i eller onormala tarmfunktioner
- Hjärnblödning
- Gulfärgning av ögon och hud (gulsot)
- Tecken på allvarlig allergisk reaktion (anafylaktisk chock) såsom svårighet att andas, bröstsmärta eller tryck över bröstet och/eller yrsel-/svimningskänsla, svår hudklåda eller upphöjda knölar i huden, svullnad i ansiktet, läpparna, tungan och/eller halsen, vilket kan orsaka sväljningssvårigheter, kollaps
- Bröstrubbingar
- Vaginala sår
- Svullna könsorgan
- Oförmåga att tåla alkohol
- Viktnedgång
- Ökad aptit
- Fistel
- Ledutgjutning
- Cystor i ledhinnan (synovialcysta)
- Frakturer
- Nedbrytning av muskelfibrer som leder till andra komplikationer
- Svullnad av levern, blödning från levern
- Njurcancer
- Psoriasisliknande hudbesvär
- Hudcancer
- Blek hud
- Ökning av blodplättar eller plasmaceller (en typ av vita blodkroppar) i blodet
- Blodpropp i små blodkärl (trombotisk mikroangiopati)
- Onormal reaktion på blodtransfusioner
- Delvis eller total synförlust
- Minskad sexlust
- Dregling
- Utstående ögon
- Ljusöverkänslighet
- Snabb andning
- Ändtarmssmärta
- Gallstenar
- Bråck
- Skador

- Sköra eller svaga naglar
- Onormal utfällning av proteiner i dina vitala organ
- Koma
- Tarmsår
- Svikt i flera organ samtidigt
- Dödsfall

Om du får bortezomib tillsammans med andra läkemedel för behandling av mantelcellslymfom kan du få de biverkningar som anges nedan:

**Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)**

- Lunginflammation
- Nedsatt aptit
- Känslighet, domningar, stickningar eller sveda i huden, eller smärta i händer eller fötter på grund av nervskador
- Illamående och kräkningar
- Diarré
- Munsår
- Förstoppning
- Muskelsmärta, skelettsmärta
- Håravfall och onormal hårstruktur
- Trötthet, svaghetskänsla
- Feber

**Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)**

- Bältros (som kan förekomma lokalt, även runt ögonen eller vara spridd över kroppen)
- Herpesinfektioner
- Bakterie- och virusinfektioner
- Luftvägsinfektioner, luftrörskatarr, hosta med slem, influensaliknande sjukdom
- Svampinfektioner
- Överkänslighet (allergisk reaktion)
- Oförmåga att producera tillräckligt med insulin eller resistens mot normala insulinnivåer
- Vätskeansamling
- Sömnproblem
- Medvetlöshet
- Förändrad medvetandegrad, förvirring
- Yrsel
- Snabbare hjärtslag, högt blodtryck, svettning
- Onormal syn, dimsyn
- Hjärtsvikt, hjärtattack, bröstsmärta, obehag i bröstet, ökad eller minskad hjärtfrekvens
- Högt eller lågt blodtryck
- Plötsligt blodtrycksfall när du står upp vilket kan medföra att du svimmar
- Andfåddhet vid ansträngning
- Hosta
- Hicka
- Ringning i öronen, obehag i öronen
- Blödning från tarm eller mage
- Halsbränna
- Smärta i magen, uppsvälldhet
- Sväljningssvårigheter
- Infektion eller inflammation i magsäcken eller tarmarna
- Magsmärta



- Ömhet i mun eller läppar, halsont
- Förändrad leverfunktion
- Hudklåda
- Hudrodnad
- Utslag
- Muskelspasmer
- Urinvägsinfektioner
- Smärta i armar och ben
- Svullnad i kroppen, som även omfattar ögonen och andra delar av kroppen
- Frossa
- Rodnad och smärta vid injektionsstället
- Allmän sjukdomskänsla
- Viktminskning
- Viktökning

#### **Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)**

- Hepatit
- Tecken på allvarlig allergisk reaktion (anafylaktisk chock) såsom svårighet att andas, bröstsmärta eller tryck över bröstet och/eller yrsel-/svimningskänsla, svår hudklåda eller upphöjda knölar i huden, svullnad i ansiktet, läpparna, tungan och/eller halsen, vilket kan orsaka sväljningssvårigheter, kollaps
- Rörelsestörningar, förlamning, muskelryckningar
- Yrsel
- Hörselnedsättning, dövhet
- Störningar som påverkar dina lungor, förhindrar din kropp att få tillräckligt med syre. Några av dessa är svårighet att andas, andfåddhet, andfåddhet utan fysisk ansträngning, andning som blir ytlig, ansträngande eller andningsuppehåll, väsende andning
- Blodpropp i lungorna
- Gulfärgning av ögon och hud (gulsot)
- Knöl i ögonlocket (vigel), röda och svullna ögonlock

#### **Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)**

- Blodpropp i små blodkärl (trombotisk mikroangiopati)
- Allvarlig nervinflammation som kan orsaka förlamning och andningssvårigheter (Guillain-Barrés syndrom)

#### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

### **5. Hur Bortezomib Fresenius Kabi ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskan och kartongen efter EXP.

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Den kemiska och fysikaliska stabiliteten vid användning av den rekonstituerade lösningen har visats vid koncentrationer av 1 mg/ml under 96 timmar vid 25°C och 8 dagar vid 2-8°C, förvarad i originalflaskan och/eller en spruta.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är lagringsförhållanden och förhållanden före användningen användarens ansvar. Den totala lagringstiden för det rekonstituerade läkemedlet bör inte överstiga 96 timmar (om det förvaras vid 25°C) och 8 dagar (om det förvaras vid 2-8°C) före administrering.

Bortezomib är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är bortezomib. Varje injektionsflaska innehåller 1 mg bortezomib (som en mannitolboronsyraester). Efter beredning innehåller 1 ml injektionsvätska, lösning för intravenös injektion 1 mg bortezomib.
- Övriga innehållsämnen är mannitol (E 421).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Bortezomib pulver till injektionsvätska, lösning är ett vitt till benvitt frystorkatpulver/kaka.

Varje förpackning Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulver till injektionsvätska, lösning innehåller en 5 ml injektionsflaska av glas med en grå brombutylpropp med aluminiumförsegling och grönt snäpplock, innehållande 1 mg bortezomib.

Injektionsflaskan ligger i ett tråg med lock. Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska för engångsbruk.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

### **Tillverkare**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfungstweide 53  
61169 Friedberg,  
Tyskland

eller

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel.

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

## 1. REKONSTITUTION FÖR INTRAVENÖS INJEKTION

Observera: Bortezomib är ett cytotoxiskt läkemedel. Därför ska försiktighet iakttas under hantering och beredning. Användning av handskar och andra skyddskläder för att undvika hudkontakt rekommenderas.

**ASEPTISK TEKNIK MÅSTE IAKTTAS STRIKT UNDER HANTERINGEN AV BORTEZOMIB EFTERSOM INGET KONSERVERINGSMEDEL ÄR NÄRVARANDE.**

- 1.1 **Beredning av injektionsflaska innehållande 1 mg: tillsatt försiktigt 1 ml** steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion till injektionsflaskan innehållande pulver av bortezomib genom att använda en spruta av lämplig storlek utan att ta bort injektionsflaskans propp. Det frystorkade pulvret löser sig fullständigt på mindre än 2 minuter.

Koncentrationen hos den erhållna lösningen blir 1 mg/ml. Lösningen är klar och färglös, med ett slutligt pH av 4-7. Lösningens pH behöver inte kontrolleras.

- 1.2 Inspektera lösningen visuellt före administrering för förekomst av partiklar och missfärgning. Kassera den rekonstituerade lösningen om den är missfärgad eller innehåller partiklar. Se till att rätt dos ges för **intravenös** administrering (1 mg/ml).
- 1.3 Den kemiska och fysikaliska stabiliteten vid användning av den rekonstituerade lösningen har visats vid koncentrationer av 1 mg/ml under 96 timmar vid 25°C och 8 dagar vid 2-8°C, förvarad i originalflaskan och/eller en spruta.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är lagringsförhållanden och förhållanden före användningen användarens ansvar. Den totala lagringstiden för det rekonstituerade läkemedlet bör inte överstiga 96 timmar (om det förvaras vid 25°C) och 8 dagar (om det förvaras vid 2-8°C) före administrering.

Det är inte nödvändigt att skydda den rekonstituerade produkten från ljus.

## 2. ADMINISTRERING

- När pulvret har löst sig, dras lämplig mängd av den rekonstituerade lösningen upp i enlighet med den beräknade dosen som baseras på patientens kroppsytta.
- Bekräfta dosen och koncentrationen i injektionssprutan före användning (kontrollera att sprutan är märkt som intravenös administrering).
- Injicera injektionsvätskan i en ven med en 3-5 sekunders intravenös bolusinjektion genom en perifer eller central venkateter.
- Spola venkatetern med steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning.

**Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg ÄR ENDAST AVSETT FÖR INTRAVENÖS ANVÄNDNING. Ge inte via andra administreringsvägar. Intratekal administrering har resulterat i dödsfall.**

## 3. DESTRUKTION

Injektionsflaskorna är endast för engångsbruk och den kvarvarande lösningen måste kasseras. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning**

bortezomib

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Bortezomib Fresenius Kabi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Bortezomib Fresenius Kabi
3. Hur du använder Bortezomib Fresenius Kabi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Bortezomib Fresenius Kabi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Bortezomib Fresenius Kabi är och vad det används för**

Detta läkemedel innehåller den aktiva substansen bortezomib, en så kallad ”proteasomhämmare”. Proteasomer spelar en viktig roll i styrningen av cellernas funktion och tillväxt. Genom att störa deras funktion kan bortezomib döda cancerceller.

Detta läkemedel används för behandling av multipelt myelom (en typ av benmärgscancer) hos patienter över 18 år:

- som ensamt läkemedel eller tillsammans med läkemedlen pegylerat liposomalt doxorubicin eller dexametason till patienter vars sjukdom försämras (är progressiv) efter att de fått åtminstone en tidigare behandling och där blodstamcellstransplantation inte varit framgångsrikt eller varit olämpligt.
- i kombination med läkemedlen melfalan och prednison, till patienter vars sjukdom inte tidigare har behandlats och där kemoterapi i högdos med blodstamcellstransplantation inte är lämpligt.
- i kombination med läkemedlen dexametason eller dexametason tillsammans med talidomid för patienter vilkas sjukdom inte tidigare behandlats och innan man får högdoskemoterapi med blodstamcellstransplantation (induktionsbehandling).

Detta läkemedel används för behandling av mantelcellslymfom (en typ av cancer som påverkar lymfkörtlarna) hos patienter 18 år och äldre i kombination med läkemedlen rituximab, cyklofosamid, doxorubicin och prednison, för patienter vilkas sjukdom inte tidigare har behandlats och för vilka blodstamcellstransplantation är olämplig.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder Bortezomib Fresenius Kabi**

**Använd inte Bortezomib Fresenius Kabi:**

- om du är allergisk mot Bortezomib, bor eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

- om du har vissa allvarliga lung- eller hjärtproblem.

### **Varningar och försiktighet**

Tala om för läkare om du har något av följande:

- lågt antal röda eller vita blodkroppar
- blödningsproblem och/eller lågt antal blodplättar
- diarré, förstoppning, illamående eller kräkningar
- om du tidigare drabbats av svimningsanfall eller yrsel
- njurbesvär
- måttliga till svåra leverbesvär
- tidigare besvär med domningar, pinnningar eller smärta i händer eller fötter (neuropati)
- problem med hjärtat eller blodtrycket
- andfåddhet eller hosta
- krampanfall
- bältros (som kan förekomma lokalt, även runt ögonen, eller vara spridd över kroppen)
- symtom på tumörlyssyndrom såsom muskelkramper, muskelsvaghet, förvirring, synbortfall eller synstörningar och andnöd
- minnesförlust, tankesvårigheter, svårigheter med att gå eller synförlust. Dessa kan vara tecken på en allvarlig hjärninfection och din läkare kan föreslå ytterligare undersökningar och uppföljning.

Du måste ta regelbundna blodprov före och under behandling med bortezomib för att kontrollera antalet blodkroppar.

Tala om för läkare om du har mantelcellslymfom och får läkemedlet rituximab tillsammans med bortezomib:

- om du tror att du har en leverinfection (hepatit) nu eller om du har haft det tidigare. I ett fåtal fall har patienter som har haft hepatit B fått hepatit igen, vilket kan vara dödligt. Om du tidigare har haft hepatit B kommer du att kontrolleras noggrant av din läkare för tecken på aktiv hepatit B.

Du måste läsa bipacksedlarna för alla läkemedel som tas tillsammans med bortezomib för information hörande till dessa läkemedel innan behandlingen med bortezomib påbörjas.

När talidomid används ska särskild uppmärksamhet ges till graviditetstest och preventiva åtgärder (se Graviditet och amning i detta avsnitt).

### **Barn och ungdomar**

Bortezomib ska inte användas till barn och ungdomar därför att det inte är känt hur läkemedlet kommer att påverka dem.

### **Andra läkemedel och bortezomib**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala särskilt om för din läkare om du använder läkemedel som innehåller några av följande aktiva substanser:

- ketokonazol, som används för att behandla svampinfectioner
- ritonavir, som används för att behandla HIV-infection
- rifampicin, ett antibiotikum som används för att behandla bakterieinfectioner
- karbamazepin, fenytoin eller fenobarbital, som används för att behandla epilepsi
- johannesört (*Hypericum perforatum*), som används för depression eller andra tillstånd
- diabetesmedel som tas via munnen

## Graviditet och amning

Du ska endast använda detta läkemedel under graviditet om det är absolut nödvändigt.

Både män och kvinnor ska använda effektiva preventivmetoder under och i tre månader efter behandling med Bortezomib. Om graviditet ändå uppstår, kontakta omedelbart läkare.

Du ska inte amma under behandling med bortezomib. Rådfråga läkare om när det är säkert att börja amma igen efter avslutad behandling.

Talidomid orsakar fosterskador och fosterdöd. När bortezomib tas tillsammans med talidomid måste du följa preventionsprogrammet för talidomid för att förebygga graviditet (se bipacksedeln för talidomid).

## Körförmåga och användning av maskiner

Bortezomib kan orsaka trötthet, yrsel, svimningsanfall och dimsyn. Du ska inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner om du drabbas av något av dessa symtom och även om du inte känner några symtom måste försiktighet iakttas.

## 3. Hur du använder Bortezomib Fresenius Kabi

Din läkare kommer att räkna ut lämplig dos av bortezomib med hjälp av din längd och vikt (kroppsyta). Den vanliga startdosen av bortezomib är 1,3 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta två gånger per vecka. Läkaren kan ändra dosen och antalet behandlingsomgångar beroende på hur du svarar på behandlingen, om du får vissa biverkningar samt dina bakomliggande sjukdomar (t.ex. leverbesvär).

### *Progressivt multipelt myelom*

När du får bortezomib som ensamt läkemedel får du 4 doser av bortezomib intravenöst eller subkutant på dag 1, 4, 8 och 11, följt av tio dagars behandlingsuppehåll. Denna 21-dagarsperiod (3 veckor) motsvarar en behandlingsomgång. Du kan få upp till 8 behandlingsomgångar (24 veckor).

Du kan även få bortezomib tillsammans med läkemedlen pegylerat liposomalt doxorubicin eller dexametason.

När bortezomib ges tillsammans med pegylerat doxorubicin får du bortezomib intravenöst eller subkutant i en behandlingsomgång på 21 dagar, och pegylerat liposomalt doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> ges på dag 4 i behandlingsomgången på 21 dagar med bortezomib, i form av ett dropp i en ven efter injektionen med bortezomib.

Du kan få upp till 8 behandlingsomgångar (24 veckor).

När bortezomib ges tillsammans med dexametason får du bortezomib intravenöst eller subkutant under en 21-dagars behandlingsomgång, och dexametason 20 mg får du via munnen på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, och 12 av behandlingsomgången på 21 dagar med bortezomib.

Du kan få upp till 8 behandlingsomgångar (24 veckor).

### *Tidigare obehandlat multipelt myelom*

Om du inte tidigare har blivit behandlad för multipelt myelom, och **du inte** är lämplig för blodstamcellstransplantation, kommer du att få bortezomib tillsammans med två andra läkemedel: melfalan och prednison.

I detta fall varar en behandlingsomgång i 42 dagar (6 veckor). Du kommer att få totalt 9 behandlingsomgångar (54 veckor).

- Under behandlingsomgång 1 till 4 administreras bortezomib två gånger per vecka på dag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 och 32.

- Under behandlingsomgång 5 till 9 administreras bortezomib en gång per vecka på dag 1, 8, 22 och 29.

Både melfalan (9 mg/m<sup>2</sup>) och prednison (60 mg/m<sup>2</sup>) tas via munnen dag 1, 2, 3 och 4 under den första veckan av varje behandlingsomgång.

Om du inte tidigare har blivit behandlad för multipelt myelom, och om **du är** lämplig för en blodstamcellstransplantation kommer du att få bortezomib som en injektion i en ven eller under huden tillsammans med läkemedlen dexametason, eller dexametason och talidomid, som induktionsbehandling.

När bortezomib ges tillsammans med dexametason kommer du att få bortezomib intravenöst eller subkutant i en behandlingsomgång på 21 dagar och dexametason 40 mg ges via munnen på dag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 och 11 av behandlingsomgången på 21 dagar med bortezomib.

Du kommer att få 4 behandlingsomgångar (12 veckor).

När Bortezomib ges tillsammans med talidomid och dexametason är längden på en behandlingsomgång 28 dagar (4 veckor).

Dexametason 40 mg ges via munnen på dag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 och 11 i behandlingsomgången på 28 dagar med bortezomib, och talidomid ges via munnen dagligen med 50 mg fram till dag 14 av den första behandlingsomgången, och om du tål talidomiddosen ökas dosen till 100 mg på dag 15-28 och kan därefter ökas ytterligare till 200 mg dagligen från den andra behandlingsomgången.

Du kan få upp till 6 behandlingsomgångar (24 veckor).

#### *Tidigare obehandlat mantelcellslymfom*

Om du inte tidigare har behandlats för mantelcellslymfom kommer du att få bortezomib intravenöst eller subkutant tillsammans med läkemedlen rituximab, cyklofosamid, doxorubicin och prednison.

Bortezomib ges intravenöst eller subkutant dag 1, 4, 8 och 11, följt av en ”viloperiod” utan behandling. Behandlingsomgången pågår 21 dagar (3 veckor). Du kan få upp till 8 behandlingsomgångar (24 veckor).

Följande läkemedel ges som intravenösa infusioner dag 1 i varje 21-dagars behandlingsomgång med bortezomib:

Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosamid 750 mg/m<sup>2</sup> och doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>.

Prednison 100 mg/m<sup>2</sup> ges oralt (via munnen) dag 1, 2, 3, 4 och 5 i behandlingsomgången med bortezomib.

#### **Så här ges bortezomib**

Detta läkemedel ska ges intravenöst eller subkutant. Bortezomib kommer att ges av sjukvårdspersonal med erfarenhet av användning av cytotoxiska läkemedel.

Bortezomib-pulvret måste lösas upp före administrering, vilket görs av sjukvårdspersonalen. Den färdiga lösningen injiceras därefter antingen i en ven eller under huden. Injektion i en ven sker snabbt, 3–5 sekunder. Injektion under huden ges antingen i låren eller buken.

#### **Om du har fått för stor mängd av bortezomib**

Eftersom du får det här läkemedlet av en läkare eller sjuksköterska, är det osannolikt att du skulle få för mycket. Om det osannolika skulle inträffa att du får en överdos, kommer din läkare att övervaka dig med avseende på biverkningar.

#### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Vissa biverkningar kan bli allvarliga.



Om du får bortezomib för multipelt myelom eller mantelcellslymfom, tala genast om för din läkare om du märker något av följande symtom:

- muskelkramper, muskelsvaghet
- förvirring, synbortfall eller synstörningar, blindhet, krampanfall, huvudvärk
- andnöd, svullna fötter eller förändringar i dina hjärtslag, högt blodtryck, trötthet, svimning
- hosta och andningssvårigheter eller att bröstet känns trångt.

Det är mycket vanligt att behandling med bortezomib orsakar en minskning av antalet röda och vita blodkroppar samt blodplättar. Därför måste du ta regelbundna blodprov före och under behandling med bortezomib för att kontrollera antalet blodkroppar. Du kan få minskat antal:

- blodplättar, vilket kan göra dig mer benägen att få blåmärken, eller blödningar utan någon påtaglig orsak (t.ex. blödning från tarmarna, magen, munnen eller tandköttet eller blödning i hjärnan eller blödning från levern)
- röda blodkroppar, vilket kan orsaka blodbrist med symtom som trötthet och blekhet
- vita blodkroppar, vilket kan göra dig mer benägen att få infektioner eller influensaliknande symtom.

Om du får bortezomib för multipelt myelom kan du få de biverkningar som anges nedan:

#### **Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)**

- Känslighet, domningar, stickningar eller sveda i huden, eller smärta i händer eller fötter, på grund av nervskador
- Minskning i antalet röda blodkroppar och/eller vita blodkroppar (se ovan)
- Feber
- Illamående eller kräkningar, aptitlöshet
- Förstoppning med eller utan uppkördhet (kan vara svår)
- Diarré: om detta inträffar är det viktigt att du dricker mer vatten än vanligt. Läkaren kan eventuellt ge dig en annan medicin mot diarré
- Trötthet, svaghetskänsla
- Muskelsmärta, skelettsmärta.

#### **Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)**

- Lågt blodtryck, plötsligt blodtrycksfall när du står upp vilket kan medföra att du svimmar
- Högt blodtryck
- Nedsatt njurfunktion
- Huvudvärk
- Allmän sjukdomskänsla, smärta, svindel, svimningskänsla, matthetskänsla eller medvetandeförlust
- Skakningar
- Infektioner innefattande lunginflammation, luftvägsinfektioner, luftrörskatarr, svampinfektioner, hosta med slem, influensaliknande tillstånd
- Bältros (som kan förekomma lokalt, även runt ögonen eller vara spridd över kroppen)
- Bröstmärtor eller andfåddhet vid fysisk ansträngning
- Olika typer av utslag
- Hudklåda, hudknölar eller torr hud
- Ansiktsrodnad eller små brustna kapillärkärl
- Hudrodnad
- Uttorkning
- Halsbränna, uppkördhet, rapningar, gaser, magsmärter, blödning från tarmarna eller magen
- Förändrad leverfunktion
- Ömhet i mun eller läppar, muntorrhet, munsår eller halsont
- Viktförlust, förlust av smak

- Muskelkramper, muskelspasmer, muskelsvaghet, smärta i armar/ben
- Dimsyn
- Infektioner i den yttersta hinnan av ögat och i den inre ytan av ögonlocken (bindhinneinflammation)
- Näsblood
- Sömnsvårigheter, svettning, oro, humörsvängningar, nedstämdhet, rastlöshet eller oro, förändringar i den mentala hälsan, desorientering
- Svullnad av kroppen innefattande svullnad kring ögonen och andra delar av kroppen

#### **Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)**

- Hjärtsvikt, hjärtattack, bröstsmärta, obehag i bröstet, ökad eller minskad hjärtfrekvens
- Njursvikt
- Inflammation i ett blodkärl, blodproppar i blodkärl eller lungor
- Problem med blodets levringsförmåga
- Otillräcklig cirkulation
- Inflammation i hjärtsäcken eller vätska runt hjärtat
- Infektioner inklusive urinvägsinfektioner, influensa, herpesinfektioner, öroninflammation och inflammation i underhuden (cellulit)
- Blodig avföring eller blödning i slemhinnor i exempelvis munnen, underlivet
- Sjukdomar i hjärnans blodkärl
- Förlamning, krampanfall, fall, rörelserubbningar, onormala eller förändringar i eller minskade förmågor (känsl, hörsel, smak, lukt), uppmärksamhetsstörning, darrning, muskelryckningar
- Ledinflammation, inklusive inflammation i lederna i fingrarna, tårna och käken
- Störningar som påverkar dina lungor, förhindrar din kropp att få tillräckligt med syre. Några av dessa är svårighet att andas, andfåddhet, andfåddhet utan fysisk ansträngning, andning som blir ytlig, ansträngande eller andningsuppehåll, väsande andning
- Hicka, talrubbingar
- Ökade eller minskade urinmängder (på grund av njurskada), smärta vid urinering eller blod/protein i urinen, vätskeansamling
- Förändrad medvetandegrad, förvirring, försämrat minne eller minnesförlust
- Överkänslighet
- Nedsatt hörsel, dövhet eller susningar i öronen, obehag i öronen
- Störningar i hormonbalansen som kan påverka upptag av salt och vatten
- Överaktiv sköldkörtel
- Oförmåga att producera tillräckligt med insulin eller resistens mot normala insulinnivåer
- Irriterade eller inflammerade ögon, överdrivet fuktiga ögon, ögonsmärta, torra ögon, ögoninfektioner, knöl på ögonlocket (chalazion), röda och svullna ögonlock, flytningar från ögonen, synrubbing, blödning från ögonen
- Uppsvällda lymfkörtlar
- Stelhet i leder eller muskler, tyngdkänsla, smärta i ljumskan
- Håravfall och onormal hårstruktur
- Allergiska reaktioner
- Rodnad eller smärta vid injektionsstället
- Smärta i munnen
- Infektioner eller inflammation i munnen, munsår, infektioner i matstrupen, magen och tarmarna som ibland förknippas med smärta och blödning, svaga tarmrörelser (inklusive totalstopp), obehag i magen eller matstrupen, svårighet att svälja, kräkning av blod
- Hudinfektioner
- Bakterie- och virusinfektioner
- Tandinfektioner
- Inflammation av bukspottkörteln, stas i gallgången

- Genital smärta, svårighet att få erektion
- Viktökning
- Törst
- Hepatit
- Komplikationer relaterade till injektionsstället eller vid den intravenösa infarten
- Hudreaktioner och hudsjukdomar (som kan vara allvarliga och livshotande), hudsår
- Blåmärken, fall och skador
- Inflammation eller blödning i blodkärl som kan förekomma som alltifrån små röda eller lila prickar (vanligtvis på benen) till stora blåmärksliknande fläckar under huden eller vävnaden
- Benigna cystor
- Ett allvarligt reversibelt tillstånd i hjärnan som inkluderar krampanfall, högt blodtryck, huvudvärk, trötthet, förvirring, blindhet eller andra synrubbingar

### **Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)**

- Hjärtproblem inklusive hjärtattack, kärlkramp
- Allvarlig nervinflammation som kan orsaka förlamning och andningssvårigheter (Guillain-Barrés syndrom)
- Rodnad
- Missfärgning av venerna
- Inflammation i ryggmärgsnerverna
- Problem med öronen, blödning i öronen
- Nedsatt aktivitet av sköldkörteln
- Budd-Charis syndrom (de kliniska symtomen orsakas av tilltäppning av levervenerna)
- Förändringar i eller onormala tarmfunktioner
- Hjärnblödning
- Gulfärgning av ögon och hud (gulsot)
- Tecken på allvarlig allergisk reaktion (anafylaktisk chock) såsom svårighet att andas, bröstsmärta eller tryck över bröstet och/eller yrsel-/svimningskänsla, svår hudklåda eller upphöjda knölar i huden, svullnad i ansiktet, läpparna, tungan och/eller halsen, vilket kan orsaka sväljningssvårigheter, kollaps
- Bröstrubbingar
- Vaginala sår
- Svullna könsorgan
- Oförmåga att tåla alkohol
- Viktnedgång
- Ökad aptit
- Fistel
- Ledutgjutning
- Cystor i ledhinnan (synovialcysta)
- Frakturer
- Nedbrytning av muskelfibrer som leder till andra komplikationer
- Svullnad av levern, blödning från levern
- Njurcancer
- Psoriasisliknande hudbesvär
- Hudcancer
- Blek hud
- Ökning av blodplättar eller plasmaceller (en typ av vita blodkroppar) i blodet
- Blodpropp i små blodkärl (trombotisk mikroangiopati)
- Onormal reaktion på blodtransfusioner
- Delvis eller total synförlust
- Minskad sexlust
- Dregling

- Utstående ögon
- Ljusöverkänslighet
- Snabb andning
- Ändtarmssmärta
- Gallstenar
- Bråck
- Skador
- Sköra eller svaga naglar
- Onormal utfällning av proteiner i dina vitala organ
- Koma
- Tarmsår
- Svikt i flera organ samtidigt
- Dödsfall

Om du får bortezomib tillsammans med andra läkemedel för behandling av mantelcellslymfom kan du få de biverkningar som anges nedan:

**Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)**

- Lunginflammation
- Nedsatt aptit
- Känslighet, domningar, stickningar eller sveda i huden, eller smärta i händer eller fötter på grund av nervskador
- Illamående och kräkningar
- Diarré
- Munsår
- Förstoppning
- Muskelsmärta, skelettsmärta
- Håravfall och onormal hårstruktur
- Trötthet, svaghetskänsla
- Feber

**Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)**

- Bältros (som kan förekomma lokalt, även runt ögonen eller vara spridd över kroppen)
- Herpesinfektioner
- Bakterie- och virusinfektioner
- Luftvägsinfektioner, luftrörskatarr, hosta med slem, influensaliknande sjukdom
- Svampinfektioner
- Överkänslighet (allergisk reaktion)
- Oförmåga att producera tillräckligt med insulin eller resistens mot normala insulinnivåer
- Vätskeansamling
- Sömnproblem
- Medvetlöshet
- Förändrad medvetandegrad, förvirring
- Yrsel
- Snabbare hjärtslag, högt blodtryck, svettning
- Onormal syn, dimsyn
- Hjärtsvikt, hjärtattack, bröstsmärta, obehag i bröstet, ökad eller minskad hjärtfrekvens
- Högt eller lågt blodtryck
- Plötsligt blodtrycksfall när du står upp vilket kan medföra att du svimmar
- Andfåddhet vid ansträngning
- Hosta
- Hicka

- Ringning i öronen, obehag i öronen
- Blödning från tarm eller mage
- Halsbränna
- Smärta i magen, uppsvälldhet
- Sväljningssvårigheter
- Infektion eller inflammation i magsäcken eller tarmarna
- Magsmärta
- Ömhet i mun eller läppar, halsont
- Förändrad leverfunktion
- Hudklåda
- Hudrodnad
- Utslag
- Muskelspasmer
- Urinvägsinfektioner
- Smärta i armar och ben
- Svullnad i kroppen, som även omfattar ögonen och andra delar av kroppen
- Frossa
- Rodnad och smärta vid injektionsstället
- Allmän sjukdomskänsla
- Viktminskning
- Viktökning

#### **Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)**

- Hepatit
- Tecken på allvarlig allergisk reaktion (anafylaktisk chock) såsom svårighet att andas, bröstsmärta eller tryck över bröstet och/eller yrsel-/svimningskänsla, svår hudklåda eller upphöjda knölar i huden, svullnad i ansiktet, läpparna, tungan och/eller halsen, vilket kan orsaka sväljningssvårigheter, kollaps
- Rörelsestörningar, förlamning, muskelryckningar
- Yrsel
- Hörselnedsättning, dövhet
- Störningar som påverkar dina lungor, förhindrar din kropp att få tillräckligt med syre. Några av dessa är svårighet att andas, andfåddhet, andfåddhet utan fysisk ansträngning, andning som blir ytlig, ansträngande eller andningsuppehåll, väsende andning
- Blodpropp i lungorna
- Gulfärgning av ögon och hud (gulsot)
- Knöl i ögonlocket (vigel), röda och svullna ögonlock

#### **Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)**

- Blodpropp i små blodkärl (trombotisk mikroangiopati)
- Allvarlig nervinflammation som kan orsaka förlamning och andningssvårigheter (Guillain-Barrés syndrom)

#### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Bortezomib Fresenius Kabi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskan och kartongen efter EXP.

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Den kemiska och fysikaliska stabiliteten vid användning av den rekonstituerade lösningen har visats vid koncentrationer av 1 mg/ml och 2,5 mg/ml under 96 timmar vid 25°C och 8 dagar vid 2-8°C, förvarad i originalflaskan och/eller en spruta.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är lagringsförhållanden och förhållanden före användningen användarens ansvar. Den totala lagringstiden för det rekonstituerade läkemedlet bör inte överstiga 96 timmar (om det förvaras vid 25°C) och 8 dagar (om det förvaras vid 2-8°C) före administrering.

Bortezomib är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är bortezomib.
- Övriga innehållsämnen är mannitol (E 421).

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning  
Varje injektionsflaska innehåller 2,5 mg bortezomib (som en mannitolboronsyraester).

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning  
Varje injektionsflaska innehåller 3,5 mg bortezomib (som en mannitolboronsyraester).

Intravenös beredning:

Efter beredning innehåller 1 ml injektionsvätska, lösning för intravenös injektion 1 mg bortezomib.

Subkutan beredning:

Efter beredning innehåller 1 ml injektionsvätska, lösning för subkutan injektion 2,5 mg bortezomib.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Bortezomib pulver till injektionsvätska, lösning är ett vitt till benvitt frystorkat pulver/kaka.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning  
Varje förpackning Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning innehåller en 10 ml injektionsflaska av glas med en grå brombutylpropp med aluminiumförsegling och gult snäpplock, innehållande 2,5 mg bortezomib.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning  
Varje förpackning Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning innehåller en 10 ml injektionsflaska av glas med en grå brombutylpropp med aluminiumförsegling och blått snäpplock, innehållande 3,5 mg Bortezomib.

Injektionsflaskan ligger i ett tråg med lock. Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska för engångsbruk.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

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

**Tillverkare**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfungstweide 53  
61169 Friedberg,  
Tyskland

eller

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel.

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

## 1. REKONSTITUTION FÖR INTRAVENÖS INJEKTION

Observera: Bortezomib är ett cytotoxiskt läkemedel. Därför ska försiktighet iakttas under hantering och beredning. Användning av handskar och andra skyddskläder för att undvika hudkontakt rekommenderas.

**ASEPTISK TEKNIK MÅSTE IAKTTAS STRIKT UNDER HANTERINGEN AV BORTEZOMIB EFTERSOM INGET KONSERVERINGSMEDEL ÄR NÄRVARANDE.**

- 1.1 **Beredning av injektionsflaska innehållande 2,5 mg: tillsätt försiktigt 2,5 ml** steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion till injektionsflaskan innehållande pulver av bortezomib genom att använda en spruta av lämplig storlek utan att ta bort injektionsflaskans propp. Det frystorkade pulvret löser sig fullständigt på mindre än 2 minuter.

**Beredning av injektionsflaska innehållande 3,5 mg: tillsätt försiktigt 3,5 ml** steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion till injektionsflaskan innehållande pulver av bortezomib genom att använda en spruta av lämplig storlek utan att ta bort injektionsflaskans propp. Det frystorkade pulvret löser sig fullständigt på mindre än 2 minuter.

Koncentrationen hos den erhållna lösningen blir 1 mg/ml. Lösningen är klar och färglös, med ett slutligt pH av 4-7. Lösningens pH behöver inte kontrolleras.

- 1.2 Inspektera lösningen visuellt före administrering för förekomst av partiklar och missfärgning. Kassera den rekonstituerade lösningen om den är missfärgad eller innehåller partiklar. Se till att rätt dos ges för **intravenös** administrering (1 mg/ml).
- 1.3 Den kemiska och fysikaliska stabiliteten vid användning av den rekonstituerade lösningen har visats vid koncentrationer av 1 mg/ml och 2,5 mg/ml under 96 timmar vid 25°C och 8 dagar vid 2-8°C, förvarad i originalflaskan och/eller en spruta.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är lagringsförhållanden och förhållanden före användningen användarens ansvar. Den totala lagringstiden för det rekonstituerade läkemedlet bör inte överstiga 96 timmar (om det förvaras vid 25°C) och 8 dagar (om det förvaras vid 2-8°C) före administrering.

Det är inte nödvändigt att skydda den rekonstituerade produkten från ljus.

## 2. ADMINISTRERING

- När pulvret har löst sig, dras lämplig mängd av den rekonstituerade lösningen upp i enlighet med den beräknade dosen som baseras på patientens kroppsytta.
- Bekräfta dosen och koncentrationen i injektionssprutan före användning (kontrollera att sprutan är märkt som intravenös administrering).
- Injicera injektionsvätskan i en ven med en 3-5 sekunders intravenös bolusinjektion genom en perifer eller central venkateter.
- Spola venkatetern med steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning.



**Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg och 3,5 mg ÄR ENDAST AVSETT FÖR SUBKUTAN ELLER INTRAVENÖS ANVÄNDNING. Ge inte via andra administreringsvägar. Intratekal administrering har resulterat i dödsfall.**

### 3. DESTRUKTION

Injektionsflaskorna är endast för engångsbruk och den kvarvarande lösningen måste kasseras. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Endast injektionsflaska med 2,5 mg och 3,5 mg kan administreras subkutant, så som beskrivs nedan.

### 1. REKONSTITUTION FÖR SUBKUTAN INJEKTION

Observera: Bortezomib är ett cytotoxiskt läkemedel. Därför ska försiktighet iakttas under hantering och beredning. Användning av handskar och andra skyddskläder för att undvika hudkontakt rekommenderas.

**ASEPTISK TEKNIK MÅSTE IAKTTAS STRIKT UNDER HANTERINGEN AV BORTEZOMIB EFTERSOM INGET KONSERVERINGSMEDEL ÄR NÄRVARANDE.**

- 1.1. **Beredning av injektionsflaska innehållande 2,5 mg: tillsätt försiktigt 1 ml** steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) för injektion till injektionsflaskan innehållande pulver av bortezomib genom att använda en spruta av lämplig storlek utan att ta bort injektionsflaskans propp. Det frystorkade pulvret löser sig fullständigt på mindre än 2 minuter.

**Beredning av injektionsflaska innehållande 3,5 mg: tillsätt försiktigt 1,4 ml** steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) för injektion till injektionsflaskan innehållande pulver av Bortezomib genom att använda en spruta av lämplig storlek utan att ta bort injektionsflaskans propp. Det frystorkade pulvret löser sig fullständigt på mindre än 2 minuter.

Koncentrationen hos den erhållna lösningen blir 2,5 mg/ml. Lösningen är klar och färglös, med ett slutligt pH av 4-7. Lösningens pH behöver inte kontrolleras.

- 1.2 Inspektera lösningen visuellt före administrering för förekomst av partiklar och missfärgning. Kassera den rekonstituerade lösningen om den är missfärgad eller innehåller partiklar. Se till att rätt dos ges för **subkutan** administrering (2,5 mg/ml).
- 1.3 Den kemiska och fysikaliska stabiliteten vid användning av den rekonstituerade lösningen har visats vid koncentrationer av 1 mg/ml och 2,5 mg/ml under 96 timmar vid 25°C och 8 dagar vid 2-8°C, förvarad i originalflaskan och/eller en spruta.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är lagringsförhållanden och förhållanden före användningen användarens ansvar. Den totala lagringstiden för det rekonstituerade läkemedlet bör inte överstiga 96 timmar (om det förvaras vid 25°C) och 8 dagar (om det förvaras vid 2-8°C) före administrering

Det är inte nödvändigt att skydda den rekonstituerade produkten från ljus.

## 2. ADMINISTRERING

- När pulvret har löst sig, dras lämplig mängd av den rekonstituerade lösningen upp i enlighet med den beräknade dosen som baseras på patientens kroppsytta.
- Bekräfta dosen och koncentrationen i injektionssprutan före användning (kontrollera att sprutan är märkt som subkutan administrering).
- Injicera injektionsvätskan subkutant, i en vinkel på 45-90°.
- Den rekonstituerade lösningen administreras subkutant genom låren (höger eller vänster) eller buken (höger eller vänster sida).
- Injektionsstället ska varieras för påföljande injektioner.
- Om lokala reaktioner vid injektionsstället uppstår efter subkutan injektion av bortezomib kan antingen en mindre koncentrerad bortezomib -lösning (1 mg/ml istället för 2,5 mg/ml) ges subkutant eller så rekommenderas byte till intravenös injektion.

**Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg och 3,5 mg ÄR ENDAST AVSETT FÖR SUBKUTAN ELLER INTRAVENÖS ANVÄNDNING. Ge inte Bortezomib via andra administreringsvägar. Intratekal administrering har resulterat i dödsfall.**

## 3. DESTRUKTION

Injektionsflaskorna är endast för engångsbruk och den kvarvarande lösningen måste kasseras. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### **BILAGA IV**

### **VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING**

## **Vetenskapliga slutsatser**

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för bortezomib är CHMP:s slutsatser följande:

Baserat på tillgängliga data från litteraturen och spontanrapporter inklusive, i vissa fall, ett nära tidssamband, positiv dechallenge samt en sannolik verkningsmekanism som stödjer bortezomibs kända neurotoxicitet, anser PRAC att ett orsakssamband mellan bortezomib och Guillain-Barrés syndrom och demyeliniserande polyneuropati är åtminstone en rimlig möjlighet. PRAC beslutade att produktinformationen för läkemedel innehållande bortezomib bör uppdateras i enlighet med detta.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

## **Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för bortezomib anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller bortezomib är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.