VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bortezomib Hospira 1 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Bortezomib Hospira 2,5 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Bortezomib Hospira 3 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Bortezomib Hospira 3,5 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Bortezomib Hospira 1 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass med pulver inneholder 1 mg bortezomib (som mannitolboronat).

Bortezomib Hospira 2,5 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass med pulver inneholder 2,5 mg bortezomib (som mannitolboronat).

Bortezomib Hospira 3 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass med pulver inneholder 3 mg bortezomib (som mannitolboronat).

Bortezomib Hospira 3,5 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass med pulver inneholder 3,5 mg bortezomib (som mannitolboronat).

Etter rekonstituering inneholder 1 ml oppløsning til subkutan injeksjon 2,5 mg bortezomib.

Etter rekonstituering inneholder 1 ml oppløsning til intravenøs injeksjon 1 mg bortezomib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

Hvitt til ”off-white” masse eller pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Bortezomib Hospira er indisert som monoterapi eller i kombinasjon med pegylert liposomalt doksorubicin eller deksametason til behandling av voksne pasienter med progressivt multippelt myelom som har fått minst 1 tidligere behandling og som allerede har gjennomgått, eller ikke er aktuell for hematopoetisk stamcelletransplantasjon.

Bortezomib Hospira i kombinasjon med melfalan og prednison er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet multippelt myelom og som ikke er egnet for høydose kjemoterapi med hematopoetisk stamcelletransplantasjon.

Bortezomib Hospira i kombinasjon med deksametason, eller med deksametason og thalidomid, er indisert til induksjonsbehandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet multippelt myelom som er egnet for høydose kjemoterapi med hematopoetisk stamcelletransplantasjon.

Bortezomib Hospira i kombinasjon med rituksimab, cyklofosfamid, doksorubicin og prednison er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet mantelcellelymfom og som ikke er egnet for hematopoetisk stamcelletransplantasjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Oppstart av Bortezomib Hospira-behandling skal skje under tilsyn av lege med erfaring med behandling av kreftpasienter, men Bortezomib Hospira kan administreres av helsepersonell med erfaring i bruk av kjemoterapeutika. Bortezomib Hospira skal rekonstitueres av helsepersonell (se pkt. 6.6).

Dosering for behandling av progressivt multippelt myelom (pasienter som har fått minst én tidligere behandling)

Monoterapi

Bortezomib Hospira administreres via intravenøs eller subkutan injeksjon ved anbefalt dose på 1,3 mg/m^2 kroppsoverflate 2 ganger ukentlig i 2 uker på dagene 1, 4, 8 og 11 i en 21-dagers behandlingssyklus. Denne 3-ukers perioden er definert som én behandlingssyklus. Det anbefales at pasienter får 2 sykluser med Bortezomib Hospira etter bekreftelse av full respons. Det anbefales også at pasienter som responderer, men som ikke oppnår fullstendig remisjon, får totalt 8 sykluser med Bortezomib Hospira. Det skal være minst 72 timer mellom hver påfølgende dosering av Bortezomib Hospira.

Dosejustering under behandling og ved gjenoppstart av behandling ved monoterapi

Bortezomib Hospira-behandlingen må stoppes hvis det oppstår grad 3 ikke-hematologisk eller grad 4 hematologisk toksisitet, med unntak av nevropati som er omtalt nedenfor (se også pkt. 4.4). Så snart toksisitetssymptomene forsvinner, kan Bortezomib Hospira-behandlingen startes igjen med en 25 % redusert dose (1,3 mg/m^2 redusert til 1,0 mg/m^2, 1,0 mg/m^2 redusert til 0,7 mg/m^2). Hvis toksisiteten vedvarer eller gjenoppstår ved laveste dose, må seponering av Bortezomib Hospira overveies, så fremt nytte ikke klart oppveier risiko.

Nevropatiske smerter og/eller perifer nevropati

Pasienter som opplever bortezomib-relaterte nevropatiske smerter og/eller perifer nevropati, skal behandles som angitt i tabell 1 (se pkt. 4.4). Pasienter med etablert alvorlig nevropati kan bare behandles med Bortezomib Hospira etter grundig risiko/nytteanalyse.

Tabell 1: Anbefalt dosejustering ved bortezomib-relatert nevropati*

Alvorlighetsgrad av nevropati	**Dosejustering**
Grad 1 (asymptomatisk; tap av dype senereflekser eller parestesi) uten smerte eller tap av funksjon	Ingen
Grad 1 med smerte eller grad 2 (moderate symptomer; begrenser instrumentelle aktiviteter i dagliglivet**)	Redusere Bortezomib Hospira til 1,0 mg/m^2 eller Endre behandlingsregimet for Bortezomib Hospira til 1,3 mg/m^2 1 gang ukentlig
Grad 2 med smerte eller grad 3 (sterke symptomer; begrenser egenomsorgsaktiviteter i dagliglivet***)	Bortezomib Hospira-behandlingen stoppes inntil toksisitetssymptomene forsvinner. Når toksisitetsproblemet er løst, kan behandlingen med Bortezomib Hospira startes igjen med redusert dose på 0,7 mg/m^2 1 gang ukentlig.
Grad 4 (livstruende følger; omgående intervensjon indisert) og/eller alvorlig autonom nevropati	Bortezomib Hospira seponeres

* Basert på dosemodifikasjon i fase II- og III-studier på multippelt myelom og erfaring etter markedsføring. Gradering basert på NCI "Common Toxicity Criteria", CTCAE v 4.0.
** *Instrumentelle aktiviteter i dagliglivet:* viser til matlaging, innkjøp av dagligvarer eller klær, bruk av telefon, håndtering av penger, etc.
*** *Egenomsorgsaktiviteter i dagliglivet:* viser til bading, påkledning og avkledning, matinntak, toalettbruk, legemiddelinntak, og ikke sengeliggende.

Kombinasjonsbehandling med pegylert liposomalt doksorubicin

Bortezomib Hospira administreres via intravenøs eller subkutan injeksjon ved anbefalt dose på 1,3 mg/m^2 kroppsoverflate 2 ganger ukentlig i 2 uker på dagene 1, 4, 8 og 11 i en 21-dagers behandlingssyklus. Denne 3-ukers perioden er definert som én behandlingssyklus. Det skal gå minst 72 timer mellom påfølgende doser av Bortezomib Hospira.
Pegylert liposomalt doksorubicin administreres med 30 mg/m² på dag 4 av behandlingssyklusen med Bortezomib Hospira som en 1-times intravenøs infusjon administrert etter injeksjon av Bortezomib Hospira.
Inntil 8 sykluser av denne kombinasjonsbehandlingen kan administreres så lenge pasientene ikke har fått progresjon og tolererer behandlingen. Pasienter som oppnår komplett respons kan fortsette behandlingen i minst 2 sykluser etter første holdepunkt for komplett respons, selv om dette krever behandling i mer enn
8 sykluser. Pasienter med paraproteinnivå som fortsetter å falle etter 8 sykluser, kan også fortsette så lenge behandlingen tolereres og de fortsetter å respondere.
For ytterligere informasjon vedrørende pegylert liposomalt doksorubicin, se tilhørende preparatomtale.

Kombinasjon med deksametason

Bortezomib Hospira administreres via intravenøs eller subkutan injeksjon ved anbefalt dose på 1,3 mg/m^2 kroppsoverflate 2 ganger ukentlig i 2 uker på dagene 1, 4, 8 og 11 i en 21-dagers behandlingssyklus. Denne 3-ukers perioden er definert som én behandlingssyklus. Det skal gå minst 72 timer mellom påfølgende doser av Bortezomib Hospira.
Deksametason administreres oralt med 20 mg på dagene 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 av behandlingssyklusen med Bortezomib Hospira.
Pasienter som oppnår respons eller stabil sykdom etter 4 sykluser av denne kombinasjonsbehandlingen, kan fortsette å få den samme kombinasjonen i maksimalt ytterligere 4 sykluser.
For ytterligere informasjon vedrørende deksametason, se tilhørende preparatomtale.

Dosejusteringer for kombinasjonsbehandling for pasienter med progressiv multippelt myelom
For dosejustering av Bortezomib Hospira ved kombinasjonsbehandling, følg retningslinjene for dosejustering beskrevet under monoterapi ovenfor.

Dosering for pasienter med tidligere ubehandlet multippelt myelom som ikke er egnet for hematopoetisk stamcelletransplantasjon

Kombinasjonsbehandling med melfalan og prednison

Bortezomib Hospira administreres via intravenøs eller subkutan injeksjon i kombinasjon med oral melfalan og oral prednison som vist i tabell 2. En 6-ukers periode anses som en behandlingssyklus. I syklus 1-4 administreres Bortezomib Hospira to ganger i uken på dagene 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 og 32. I syklus 5-9 administreres Bortezomib Hospira én gang i uken på dagene 1, 8, 22 og 29. Det skal gå minst 72 timer mellom påfølgende doser av Bortezomib Hospira.
Melfalan og prednison skal begge gis oralt på dag 1, 2, 3 og 4 i den første uken av hver behandlingssyklus med Bortezomib Hospira.
Ni behandlingssykluser av denne kombinasjonsbehandlingen administreres.

Tabell 2: Anbefalt dosering for Bortezomib Hospira i kombinasjon med melfalan og prednison

Bortezomib Hospira to ganger i uken (syklus 1-4)												
Uke	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
B (1,3 mg/m^2)	Dag 1	--	--	Dag 4	Dag 8	Dag 11	Hvile-periode	Dag 22	Dag 25	Dag 29	Dag 32	Hvile-periode
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	--	--	Hvile-periode	--	--	--	--	Hvile-periode
Bortezomib Hospira én gang i uken (syklus 5-9)												
Uke		**1**			**2**		**3**	**4**			**5**	**6**
B (1,3 mg/m^2)	Dag 1	--	--	--	Dag 8		Hvile-periode	Dag 22			Dag 29	Hvile-periode
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	--		Hvile-periode	--			--	Hvile-periode

B = bortezomib; M = melfalan, P = prednison

Dosejustering under behandling og ved gjenoppstart av behandling ved kombinasjonsbehandling med melfalan og prednison

Før oppstart av en ny behandlingssyklus:

- Platetallet bør være ≥ 70 x 10^9/l og absolutt nøytrofiltall bør være ≥ 1,0 x 10^9/l
- Ikke-hematologisk toksisitet bør være bestemt til grad 1 eller baseline

Tabell 3: Dosejusteringer under påfølgende sykluser med Bortezomib Hospira-behandling i kombinasjon med melfalan og prednison

Toksisitet	**Dosejustering eller utsettelse**
Hematologisk toksisitet i løpet av en syklus	
• Hvis forlenget grad 4 nøytropeni eller trombocytopeni, eller trombocytopeni med blødning er sett i tidligere sykluser	Vurder å redusere melfalandosen med 25 % i neste syklus.
• Hvis platetallet er ≤ 30 x 10^9/l eller ANC ≤ 0,75 x 10^9/l på en doseringsdag for Bortezomib Hospira (annen dag enn dag 1)	Bortezomib Hospira-behandlingen skal stoppes
• Hvis flere Bortezomib Hospira-doser i en syklus må stoppes (≥ 3 doser i løpet av perioden med to ukentlige administreringer eller ≥ 2 doser i perioden med én ukentlig administrering)	Bortezomib Hospira-dosen bør reduseres ett doseringsnivå (fra 1,3 mg/m^2 til 1 mg/m2, eller fra 1 mg/m^2 til 0,7 mg/m^2)
Grad ≥ 3 ikke-hematologisk toksisitet	Bortezomib Hospira-behandlingen stoppes inntil toksisitetssymptomene er redusert til grad 1 eller som ved baseline. Bortezomib Hospira-dosen kan da gjenopptas på ett doseringsnivå lavere (fra 1,3 mg/m^2 til 1 mg/m^2, eller fra 1 mg/m^2 til 0,7 mg/m^2). For bortezomib-relatert nevropatisk smerte og/eller perifer nevropati, stopp og/eller modifiser Bortezomib Hospira som beskrevet i tabell 1.

For ytterligere informasjon om melfalan og prednison, se tilhørende preparatomtaler.

Dosering for pasienter med tidligere ubehandlet multippelt myelom som er egnet for hematopoetisk stamcelletransplantasjon (induksjonsbehandling)

Kombinasjonsbehandling med deksametason

Bortezomib Hospira administreres via intravenøs eller subkutan injeksjon ved anbefalt dose på 1,3 mg/m^2 kroppsoverflate 2 ganger ukentlig i 2 uker på dagene 1, 4, 8, og 11 i en 21-dagers behandlingssyklus. Denne 3-ukers perioden er definert som én behandlingssyklus. Det skal gå minst 72 timer mellom påfølgende doser av Bortezomib Hospira.
Deksametason administreres oralt med 40 mg på dagene 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 og 11 av behandlingssyklusen med Bortezomib Hospira.
Fire behandlingssykluser av denne kombinasjonsbehandlingen administreres.

Kombinasjonsbehandling med deksametason og thalidomid

Bortezomib Hospira administreres via intravenøs eller subkutan injeksjon ved anbefalt dose på 1,3 mg/m^2 kroppsoverflate 2 ganger ukentlig i 2 uker på dagene 1, 4, 8 og 11 i en 28-dagers behandlingssyklus. Denne 4-ukers perioden er definert som én behandlingssyklus. Det skal gå minst 72 timer mellom påfølgende doser av Bortezomib Hospira.
Deksametason administreres oralt med 40 mg på dagene 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 og 11 av behandlingssyklusen med Bortezomib Hospira.
Thalidomid administreres oralt med 50 mg daglig på dagene 1-14 og hvis det tolereres blir dosen økt til 100 mg på dagene 15-28, og kan deretter økes ytterligere til 200 mg daglig fra syklus 2 (se tabell 4).
Fire behandlingssykluser av denne kombinasjonsbehandlingen administreres. Det anbefales at pasienter med minst en delvis respons mottar ytterligere 2 sykluser.

Tabell 4: Dosering av kombinasjonsbehandling med Bortezomib Hospira for pasienter med tidligere ubehandlet multippelt myelom som er egnet for hematopoetisk stamcelletransplantasjon

B+Dx	**Syklus 1 til 4**				
	Uke	**1**	**2**	**3**	
	B (1,3 mg/m^2)	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Hvileperiode	
	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	
B+Dx+T	**Syklus 1**				
	Uke	**1**	**2**	**3**	**4**
	B (1,3 mg/m^2)	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Hvile-periode	Hvile-periode
	T 50 mg	Daglig	Daglig	-	-
	T 100 mg[a]	-	-	Daglig	Daglig
	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	-
	Syklus 2 til 4[b]				
	B (1,3 mg/m^2)	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Hvile-periode	Hvile-periode
	T 200 mg[a]	Daglig	Daglig	Daglig	Daglig
	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	-

B = bortezomib; Dx = deksametason; T = thalidomid

a Thalidomiddosen økes til 100 mg fra uke 3 i syklus 1 kun hvis 50 mg tolereres, og til 200 mg fra og med syklus 2 hvis 100 mg tolereres.

b Opptil 6 sykluser kan gis til pasienter som oppnår minst delvis respons etter 4 sykluser

Dosejusteringer for pasienter egnet for transplantasjon

For dosejustering av Bortezomib Hospira skal man følge retningslinjene for doseendring som er beskrevet for monoterapi.
I tillegg, når Bortezomib Hospira gis i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler, bør passende dosereduksjoner for disse produktene vurderes i tilfelle toksisiteter i henhold til anbefalingene i preparatomtalene.

Dosering for pasienter med tidligere ubehandlet mantelcellelymfom (MCL)

Kombinasjonsbehandling med rituksimab, cyklofosfamid, doksorubicin og prednison (BR-CAP)

Bortezomib Hospira administreres via intravenøs eller subkutan injeksjon ved anbefalt dose på 1,3 mg/m2 kroppsoverflate 2 ganger ukentlig i 2 uker på dagene 1, 4, 8, og 11, etterfulgt av en 10-dagers hvileperiode på dagene 12-21. Denne 3-ukers perioden er definert som én behandlingssyklus. Seks Bortezomib Hospira-sykluser anbefales, men hos pasienter hvor respons først dokumenteres i syklus 6, kan det gis ytterligere to Bortezomib Hospira-sykluser. Det skal gå minst 72 timer mellom påfølgende doser av Bortezomib Hospira.

Følgende legemidler administreres som intravenøse infusjoner på dag 1 av hver 3-ukers behandlingssyklus med Bortezomib Hospira: rituksimab med 375 mg/m^2, cyklofosfamid med 750 mg/m^2 og doksorubicin med 50 mg/m^2.
Prednison administreres oralt med 100 mg/m^2 på dagene 1, 2, 3, 4 og 5 i hver behandlingssyklus med Bortezomib Hospira.

Dosejustering under behandling for pasienter med tidligere ubehandlet mantelcellelymfom

Før oppstart av en ny behandlingssyklus:
- Platetallet skal være ≥ 100 x 10^9 celler/l og absolutt nøytrofiltall (ANC) skal være ≥ 1,5 x 10^9 celler/l
- Platetallet skal være ≥ 75 x 10^9 celler/l hos pasienter med benmargsinfiltrasjon eller miltsekvestrering
- Hemoglobin ≥ 8 g/dl
- Ikke-hematologisk toksisitet skal være redusert til grad 1 eller som ved baseline.

Bortezomib Hospira-behandling må stoppes hvis det oppstår ≥ grad 3 bortezomib-relatert ikke-hematologisk toksisitet (med unntak av nevropati) eller ≥ grad 3 hematologisk toksisitet (se også pkt. 4.4). For dosejustering, se tabell 5 nedenfor.
Granulocyttkolonistimulerende faktorer kan administreres ved hematologisk toksisitet i henhold til lokal standard praksis. Profylaktisk bruk av granulocyttkolonistimulerende faktorer bør vurderes ved gjentatte utsettelser av syklusadministrering. Blodplatetransfusjon til behandling av trombocytopeni bør vurderes ved klinisk behov.

Tabell 5: Dosejustering under behandling for pasienter med tidligere ubehandlet mantelcellelymfom

Toksisitet	**Dosejustering eller utsettelse**
Hematologisk toksisitet	
• ≥ Grad 3 nøytropeni med feber, grad 4 nøytropeni som varer mer enn 7 dager, et platetall < 10 x 10^9 celler/l	Bortezomib Hospira-behandlingen skal stoppes i inntil 2 uker til pasienten har ANC ≥ 0,75 x 10^9 celler/l og platetall ≥ 25 x 10^9 celler/l. • Hvis toksisiteten ikke forsvinner, som definert ovenfor, etter at Bortezomib Hospira har blitt stoppet, skal Bortezomib Hospira seponeres. • Hvis toksisiteten forsvinner, dvs. pasienten har ANC ≥ 0,75 x 10^9 celler/l og platetall ≥ 25 x 10^9 celler/l, kan Bortezomib Hospira-behandlingen gjenopptas på ett doseringsnivå lavere (fra 1,3 mg/m^2 til 1 mg/m^2, eller fra 1 mg/m^2 til 0,7 mg/m^2).
• Hvis platetallet er < 25 x 10^9 celler/l eller ANC < 0,75 x 10^9 celler/l på en doseringsdag for Bortezomib Hospira (annen dag enn dag 1)	Bortezomib Hospira-behandlingen skal stoppes

Toksisitet	Dosejustering eller utsettelse
Hematologisk toksisitet	
Grad ≥ 3 ikke-hematologisk toksisitet som anses å være relatert til Bortezomib Hospira	Bortezomib Hospira-behandlingen stoppes inntil toksisitetssymptomene er redusert til grad 2 eller bedre. Bortezomib Hospira-behandlingen kan da gjenopptas på ett doseringsnivå lavere (fra 1,3 mg/m^2 til 1 mg/m^2, eller fra 1 mg/m^2 til 0,7 mg/m^2). For bortezomib-relatert nevropatisk smerte og/eller perifer nevropati, stopp og/eller modifiser Bortezomib Hospira som beskrevet i tabell 1.

I tillegg, når Bortezomib Hospira gis i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler, bør passende dosereduksjoner for disse legemidlene vurderes i tilfelle toksisiteter i henhold til anbefalingene i de respektive preparatomtalene.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Det foreligger ingen holdepunkter for at dosejustering er nødvendig hos pasienter over 65 år med multippelt myelom eller mantelcellelymfom.
Det foreligger ingen studier på bruk av bortezomib hos eldre pasienter med tidligere ubehandlet multippelt myelom som er egnet for høydose kjemoterapi med hematopoetisk stamcelletransplantasjon. Derfor kan det ikke gis noen doseanbefalinger for denne pasientgruppen.
I en studie med tidligere ubehandlede pasienter med mantelcellelymfom var henholdsvis 42,9 % og 10,4 % av pasientene som ble eksponert for bortezomib, i aldersgruppene 65-74 år og ≥ 75 år. Hos pasienter ≥ 75 år ble begge regimer, BR-CAP og R-CHOP, dårligere tolerert (se pkt. 4.8).

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med lett nedsatt leverfunksjon trenger ingen dosejustering og bør behandles med den anbefalte dosen. Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon bør starte med Bortezomib Hospira i redusert dose på 0,7 mg/m^2 per injeksjon i første behandlingssyklus, og en påfølgende doseøkning til 1,0 mg/m^2 eller ytterligere dosereduksjon til 0,5 mg/m^2 kan vurderes basert på pasientens toleranse (se tabell 6 samt pkt. 4.4 og 5.2).

Tabell 6: Anbefalt startdosejustering for Bortezomib Hospira hos pasienter med nedsatt leverfunksjon

Grad av nedsatt leverfunksjon*	Bilirubinnivå	SGOT (AST) nivå	Startdosejustering
Lett	≤ 1,0 x ULN	> ULN	Ingen
	> 1,0 x -1,5 x ULN	Alle	Ingen
Moderat	> 1,5 x -3 x ULN	Alle	Reduser Bortezomib Hospira til 0,7 mg/m^2 i første behandlingssyklus. Vurder doseøkning til 1,0 mg/m^2 eller ytterligere dosereduksjon til 0,5 mg/m^2 i påfølgende behandlingssykluser basert på pasientens toleranse.
Alvorlig	> 3 x ULN	Alle	

Forkortelser: SGOT = serum glutamat-oksaloacetattransaminase,
ASAT = aspartat-aminotransferase, ULN = upper limit of the normal range (øvre normalgrense).
* Basert på NCI Organ Dysfunction Working Group sin klassifisering for gruppering av nedsatt leverfunksjon (lett, moderat, alvorlig).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til bortezomib påvirkes ikke hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [Cl_{kr}] > 20 ml/min/1,73 m^2). Dosejustering er derfor ikke nødvendig for disse pasientene. Det er uvisst om farmakokinetikken til bortezomib påvirkes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som ikke får dialyse (Cl_{kr} < 20 ml/min/1,73 m^2). Da dialyse kan redusere konsentrasjonen av bortezomib, skal Bortezomib Hospira administreres etter gjennomgått dialyse (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av bortezomib hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått (se pkt. 5.1 og 5.2). For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Bortezomib Hospira er tilgjengelig til intravenøs eller subkutan administrasjon.

Bortezomib Hospira skal ikke gis via andre administrasjonsveier. Intratekal administrasjon har medført dødsfall.

Intravenøs injeksjon

Bortezomib Hospira rekonstituert oppløsning administreres som en 3-5 sekunders intravenøs bolusinjeksjon gjennom et perifert eller sentralt venekateter, etterfulgt av skylling med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon. Det skal gå minst 72 timer mellom påfølgende doser av Bortezomib Hospira.

Subkutan injeksjon

Bortezomib Hospira rekonstituert oppløsning administreres subkutant i lår (høyre eller venstre) eller buk (høyre eller venstre). Oppløsningen bør injiseres subkutant, i 45-90° vinkel.
Injeksjonsstedet bør varieres ved påfølgende injeksjoner.
Dersom det oppstår lokale reaksjoner på injeksjonsstedet etter subkutan injeksjon av Bortezomib Hospira, anbefales det å administrere en mindre konsentrert Bortezomib Hospira-oppløsning (Bortezomib Hospira rekonstitueres til 1 mg/ml i stedet for 2,5 mg/ml) subkutant eller bytte til intravenøs injeksjon.

Når Bortezomib Hospira gis i kombinasjon med andre legemidler, se preparatomtalene for disse produktene for instruksjoner vedrørende administrering.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor bor eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Akutt diffus infiltrerende lunge- og perikardlidelse.

Når Bortezomib Hospira gis i kombinasjon med andre legemidler, se ytterligere kontraindikasjoner i deres preparatomtaler.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Når Bortezomib Hospira gis i kombinasjon med andre legemidler, skal preparatomtalene til disse legemidlene konsulteres før behandling med Bortezomib Hospira påbegynnes. Når thalidomid brukes kreves spesiell oppmerksomhet vedrørende graviditetstester og prevensjonskrav (se pkt. 4.6).

Intratekal administrasjon

Det har vært fatale tilfeller av utilsiktet intratekal administrasjon av bortezomib. Bortezomib Hospira er kun til intravenøs eller subkutan bruk. Bortezomib Hospira skal ikke administreres intratekalt.

Gastrointestinal toksisitet

Gastrointestinal toksisitet, inkludert kvalme, diaré, oppkast og forstoppelse, er svært vanlig under bortezomib-behandling. Tilfeller av ileus er rapportert (frekvens; mindre vanlig, se pkt. 4.8). Pasienter med forstoppelse bør derfor overvåkes nøye.

Hematologisk toksisitet

Bortezomib-behandling er svært ofte forbundet med hematologisk toksisitet (trombocytopeni, nøytropeni og anemi). I studier hos pasienter med residiverende multippelt myelom behandlet med bortezomib og hos pasienter med tidligere ubehandlet MCL behandlet med bortezomib i kombinasjon med rituksimab, cyklofosfamid, doksorubicin og prednison (BR-CAP), var en av de vanligste hematologiske bivirkningene kortvarig trombocytopeni. Platetallet var lavest på dag 11 i hver syklus med bortezomib-behandling og returnerte vanligvis til baseline før neste syklus. Det var ingen kumulativ trombocytopeni. Gjennomsnittet av de lavest målte platetall, nadir, var ca. 40 % av utgangsverdien i monoterapistudiene ved multippelt myelom og 50 % i MCL-studien. Hos pasienter med avansert myelom var alvorlighetsgraden av trombocytopeni relatert til platetall før behandling: av 21 pasienter med utgangs-platetall $< 75 \times 10^9$/l hadde 90 % et platetall $\leq 25 \times 10^9$/l under studien, inklusive 14 % $< 10 \times 10^9$/l; til sammenligning hadde kun 14 % av 309 pasienter med utgangsplatetall $> 75 \times 10^9$/l et platetall på $\leq 25 \times 10^9$/l under studien.

Hos pasienter med MCL (studie LYM-3002) var det en høyere forekomst (56,7 % mot 5,8 %) av grad ≥ 3 trombocytopeni i behandlingsgruppen med bortezomib (BR-CAP), sammenlignet med behandlingsgruppen uten bortezomib (rituksimab, cyklofosfamid, doksorubicin, vinkristin og prednison [R-CHOP]). De to behandlingsgruppene var like med hensyn til samlet forekomst av blødningshendelser for alle grader (6,3 % i BR-CAP-gruppen og 5,0 % i R-CHOP-gruppen), samt blødningshendelser av grad 3 og høyere (BR-CAP: 4 pasienter [1,7 %], R-CHOP: 3 pasienter [1,2 %]). I BR-CAP-gruppen fikk 22,5 % av pasientene blodplatetransfusjoner sammenlignet med 2,9 % av pasientene i R-CHOP-gruppen.

Gastrointestinal og intracerebral blødning er rapportert i forbindelse med bortezomib-behandling. Platetall bør derfor måles før hver dosering av Bortezomib Hospira. Bortezomib Hospira-behandling bør utsettes når platetallet er $< 25 \times 10^9$/l, eller når platetallet er $\leq 30 \times 10^9$/l ved kombinasjon med melfalan og prednison (se pkt. 4.2). Potensiell nytteverdi av behandling bør vurderes nøye mot risikoen, spesielt i tilfeller med moderat til alvorlig trombocytopeni og risikofaktorer for blødning.

Telling av alle blodlegemer, med differensialtelling og inkludert trombocytter, skal gjentas ofte i løpet av behandlingen med Bortezomib Hospira. Blodplatetransfusjon bør vurderes ved klinisk behov (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med MCL ble det observert kortvarig nøytropeni som var reversibel mellom syklusene, uten holdepunkter for kumulativ nøytropeni. Nøytrofiltallet var lavest på dag 11 i hver syklus med bortezomib-behandling og returnerte vanligvis til baseline før neste syklus. I studie LYM-3002 ble støttebehandling med kolonistimulerende faktor gitt til 78 % av pasientene i BR-CAP-armen og 61 % av pasientene i R-CHOP-armen. Da pasienter med nøytropeni har økt infeksjonsrisiko, bør de overvåkes for tegn og symptomer på infeksjon og behandles omgående. Granulocyttkolonistimulerende faktorer kan administreres ved hematologisk toksisitet i henhold til

lokal standard praksis. Profylaktisk bruk av granulocyttkolonistimulerende faktorer bør vurderes ved gjentatte utsettelser av syklusadministrering (se pkt. 4.2).

Reaktivering av Herpes zoster-virus

Antiviral profylakse er anbefalt hos pasienter som behandles med Bortezomib Hospira.

I fase III-studien hos pasienter med tidligere ubehandlet multippelt myelom, var den samlede forekomsten av reaktivering av herpes zoster vanligere hos pasienter behandlet med bortezomib + melfalan + prednison sammenlignet med melfalan + prednison (henholdsvis 14 % mot 4 %).

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

Reaktivering av hepatitt B-virus (HBV) og infeksjon

Når rituksimab brukes i kombinasjon med Bortezomib Hospira, skal HBV-screening alltid foretas før behandlingsstart hos pasienter med risiko for infeksjon med HBV. Bærere av hepatitt B og pasienter med hepatitt B i anamnesen skal overvåkes nøye for kliniske og laboratoriemessige tegn på aktiv HBV-infeksjon under og etter kombinasjonsbehandling med Bortezomib Hospira og rituksimab. Antiviral profylakse bør vurderes. Se preparatomtalen for rituksimab for mer informasjon.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Svært sjeldne tilfeller av John Cunningham (JC) virusinfeksjon med ukjent årsak, som medførte PML og dødsfall, er rapportert hos pasienter behandlet med bortezomib. Pasienter diagnostisert med PML hadde tidligere fått eller fikk samtidig immunsuppressiv behandling. De fleste tilfeller av PML ble diagnostisert innen 12 måneder etter første dose med bortezomib. Pasienter bør overvåkes regelmessig for nye eller forverrede nevrologiske symptomer eller tegn som kan indikere PML som del av differensialdiagnosen ved CNS-problemer. Ved mistanke om en diagnose med PML bør pasienter henvises til en PML-spesialist, og relevante diagnostiske tiltak for PML bør iverksettes. Bortezomib Hospira seponeres dersom PML blir påvist.

Perifer nevropati

Behandling med bortezomib er svært ofte forbundet med perifer nevropati, som hovedsakelig er av sensorisk karakter. Imidlertid har det vært rapportert tilfeller av alvorlig motorisk nevropati med eller uten perifer nevropati av sensorisk karakter. Forekomsten av perifer nevropati øker tidlig i behandlingen og er observert å være høyest ved behandlingssyklus 5.

Det anbefales at pasientene overvåkes nøye med hensyn til symptomer på nevropati, som for eksempel brennende følelse, hyperestesi, hypoestesi, parestesi, uvelhetsfølelse, nevropatisk smerte eller svakhet.

I fase III-studien som sammenlignet bortezomib administrert intravenøst og subkutant var forekomsten av grad ≥ 2 perifer nevropati 24 % i gruppen som fikk subkutan injeksjon og 41 % i gruppen som fikk intravenøs injeksjon (p = 0,0124). Grad ≥ 3 perifer nevropati forekom hos 6 % av pasientene i gruppen som fikk subkutan behandling, sammenlignet med 16 % i gruppen som fikk intravenøs behandling (p = 0,0264). Forekomsten av alle grader av perifer nevropati med bortezomib administrert intravenøst var lavere i de historiske studiene med bortezomib administrert intravenøst enn i studie MMY-3021.

Pasienter som opplever ny eller forverret perifer nevropati bør gjennomgå nevrologisk utredning, og en endring av doseringsregime eller administrasjonsvei til subkutan kan være påkrevet (se pkt. 4.2). Nevropati har blitt håndtert ved støttebehandling og annen terapi.

Tidlig og regelmessig overvåking av symptomer på behandlingsrelatert nevropati med nevrologisk evaluering bør vurderes hos pasienter som mottar Bortezomib Hospira i kombinasjon med legemidler

som er kjent for å ha en forbindelse med nevropati (f.eks. thalidomid), og egnet dosereduksjon eller seponering av behandlingen bør vurderes.

I tillegg til perifer nevropati kan medvirkning av autonom nevropati muligens også bidra til bivirkninger som postural hypotensjon og alvorlig obstipasjon med ileus. Informasjon om autonom nevropati og dets medvirkning til slike bivirkninger er imidlertid begrenset.

Kramper

Kramper er sjeldent rapportert hos pasienter uten en tidligere sykehistorie med kramper eller epilepsi. Ekstra forsiktighet er nødvendig ved behandling av pasienter med risikofaktorer for kramper.

Hypotensjon

Bortezomib-behandling assosieres ofte med ortostatisk/postural hypotensjon. De fleste slike bivirkninger er av mild til moderat karakter og observeres gjennom hele behandlingsperioden. Pasienter som utviklet ortostatisk hypotensjon ved bruk av bortezomib (injisert intravenøst) hadde ikke tegn til ortostatisk hypotensjon før bortezomib-behandling. De fleste pasientene trengte behandling for sin ortostatiske hypotensjon. Et mindretall av pasientene med ortostatisk hypotensjon erfarte episoder av synkope. Ortostatisk/postural hypotensjon var ikke akutt relatert til bolusinjeksjon av bortezomib. Selv om autonom nevropati kan være en medvirkende faktor, er mekanismen bak slike tilfeller ikke kjent. Bortezomib kan enten relateres direkte til autonom nevropati eller forverre en underliggende tilstand som diabetisk eller amyloidotisk nevropati. Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter som har hatt synkope i forbindelse med bruk av legemidler som er kjent for å være forbundet med hypotensjon, eller som er dehydrerte på grunn av tilbakevendende diaré eller oppkast. Behandling av ortostatisk/postural hypotensjon kan inkludere en justering av antihypertensiva, rehydrering eller administrering av mineralkortikoider og/eller sympatomimetika. Pasienter bør instrueres om å rådføre seg med lege hvis de opplever symptomer som svimmelhet, ørhet eller tegn til besvimelser.

Posterior reversibelt encefalopatisk syndrom (PRES)

Det har vært rapporter om PRES hos pasienter som får bortezomib. PRES er en sjelden, ofte reversibel, nevrologisk tilstand som utvikler seg raskt og kan gi krampeanfall, hypertensjon, hodepine, letargi, forvirring, blindhet og andre synsforstyrrelser og nevrologiske forstyrrelser. Hjernediagnostikk, helst magnetic resonance imaging (MRI), brukes til å bekrefte diagnosen. Bortezomib Hospira skal seponeres hos pasienter som utvikler PRES.

Hjertesvikt
Akutt utvikling eller forverring av kongestiv hjertesvikt, og/eller nyoppstått reduksjon i venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon er rapportert ved behandling med bortezomib. Væskeretensjon kan være en predisponerende faktor for tegn og symptomer på hjertesvikt. Pasienter med risikofaktorer for eller eksisterende hjertelidelse bør følges nøye.

Elektrokardiogramundersøkelser
Isolerte tilfeller av forlenget QT-intervall er sett i kliniske studier, årsakssammenheng er ikke vist.

Lungelidelser
For pasienter som får bortezomib foreligger sjeldne rapporter om akutt, diffus og infiltrerende lungelidelse av ukjent etiologi, som f.eks. pneumonitt, interstitiell pneumoni, lungeinfiltrasjon og akutt lungesviktsyndrom (acute respiratory distress syndrome, ARDS) (se pkt. 4.8). Noen av disse hendelsene har hatt dødelig utfall. Røntgen thorax anbefales før behandling for å fungere som baseline for mulige lungeendringer etter behandling.

Nyoppståtte eller tiltagende lungesymptomer (f.eks. hoste, tungpustethet) bør umiddelbart utredes og hensiktsmessig behandling igangsettes. Nytte/risikoforholdet må vurderes før fortsettelse av behandling med Bortezomib Hospira.

To av to pasienter som i en klinisk studie ble gitt høydose cytarabin (2 g/m^2 daglig) ved kontinuerlig infusjon over 24 timer sammen med daunorubicin og bortezomib for residiverende akutt myelogen leukemi, døde av ARDS tidlig i behandlingsforløpet og studien ble stoppet. Dette spesifikke regimet med ledsagende administrering av høydose cytarabin (2 g/m^2 daglig) ved kontinuerlig infusjon over 24 timer er derfor ikke anbefalt.

Nedsatt nyrefunksjon
Renale komplikasjoner er hyppige hos pasienter med multippelt myelom. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon
Bortezomib metaboliseres av leverenzymer. Bortezomibeksponeringen er høyere hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, og disse pasientene bør behandles med Bortezomib Hospira i reduserte doser og overvåkes nøye for bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2).

Leverreaksjoner
Sjeldne tilfeller av leversvikt er rapportert hos pasienter som samtidig mottar bortezomib og andre legemidler og som har alvorlige underliggende medisinske lidelser. Andre rapporterte leverreaksjoner omfatter økning i leverenzymer, hyperbilirubinemi og hepatitt. Slike endringer kan være reversible ved seponering av bortezomib (se pkt. 4.8).

Tumorlysesyndrom
Tumorlysesyndrom kan oppstå fordi bortezomib er en cytotoksisk substans som raskt dreper maligne plasmaceller og MCL-celler. Pasienter som har store tumormasser før behandling har særlig risiko for å utvikle tumorlysesyndrom. Disse pasientene bør monitoreres grundig og adekvate forholdsregler bør tas.

Samtidig bruk av andre legemidler
Pasienter bør monitoreres nøye når Bortezomib Hospira gis samtidig med legemidler som er kraftige hemmere av CYP 3A4. Forsiktighet bør utvises når Bortezomib Hospira kombineres med substrater for CYP3A4- eller CYP2C19 (se pkt. 4.5).

Ved samtidig bruk av orale hypoglykemika bør det utvises forsiktighet, og normal leverfunksjon bør bekreftes (se pkt. 4.5).

Potensielle immunkompleksmedierte reaksjoner
Potensielle immunkompleksmedierte reaksjoner som serumsykdom-lignende reaksjon, polyartritt med utslett og proliferativ glomerulonefritt, er rapportert mindre vanlig. Bortezomib bør seponeres hvis alvorlige reaksjoner oppstår.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro-studier indikerer at bortezomib er en svak inhibitor av cytokrom P450 (CYP)-isozymene 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4. Det er en begrenset medvirkende effekt (7 %) av CYP2D6 på metabolismen til bortezomib, og det forventes derfor ikke at fenotypen ”poor metaboliser” av CYP2D6 påvirker den totale eliminasjonen av bortezomib.

I en legemiddelinteraksjonsstudie, der effekten av ketokonazol (en potent hemmer av CYP3A4) på farmakokinetikken til bortezomid (injisert intravenøst) ble undersøkt, hadde bortezomid en gjennomsnittlig økning i AUC på 35 % ($KI_{90\,\%}$ [1,032 til 1,772]) basert på data fra 12 pasienter. Pasienter som får bortezomid sammen med potente hemmere av CYP3A4 (f.eks. ketokonazol, ritonavir) bør derfor monitoreres nøye.

I en legemiddelinteraksjonsstudie, der effekten av omeprazol (en potent hemmer av CYP2C19) på farmakokinetikken til bortezomid (injisert intravenøst) ble undersøkt, var det ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til bortezomib basert på data fra 17 pasienter.

En legemiddelinteraksjonsstudie hvor man så på effekten av rifampicin (en potent CYP3A4-induser) på farmakokinetikken til bortezomib (injisert intravenøst), viste en gjennomsnittlig reduksjon i AUC til bortezomib på 45 % basert på data fra 6 pasienter. Samtidig bruk av bortezomib og sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital og johannesurt) er derfor ikke anbefalt, da effekten kan reduseres.

I samme legemiddelinteraksjonsstudie ble effekten av deksametason (en svakere CYP3A4-induktor) på farmakokinetikken til bortezomib (injisert intravenøst) undersøkt. Det var ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til bortezomib basert på data fra 7 pasienter.

En legemiddelinteraksjonsstudie, hvor man så på effekten av melfalan-prednison på farmakokinetikken til bortezomib (injisert intravenøst), viste en gjennomsnittlig økning av AUC for bortezomib på 17 % basert på data fra 21 pasienter. Dette ansees ikke som klinisk relevant.

I kliniske forsøk ble det rapportert hypoglykemi eller hyperglykemi med vanlig og mindre vanlig frekvens hos diabetespasienter som fikk orale hypoglykemika. Pasienter som bruker orale antidiabetika og samtidig mottar Bortezomib Hospira-behandling, kan derfor ha behov for nøye kontroll av blodglukosenivåer samt eventuell dosejustering av antidiabetika.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos kvinner og menn
Mannlige og kvinnelige pasienter i fertil alder må bruke sikker prevensjon under og i 3 måneder etter avsluttet behandling.

Graviditet
Det foreligger ingen kliniske data på bruk av bortezomib under graviditet. Den teratogene effekten av bortezomib er ikke tilstrekkelig undersøkt.

I prekliniske studier viste bortezomib ingen effekt på embryo-/fosterutviklingen hos rotter eller kaniner ved den høyeste tolererte dosen maternelt. Dyrestudier for å undersøke virkningene av bortezomib på fødsel og postnatal utvikling har ikke vært gjennomført (se pkt. 5.3). Bortezomib Hospira bør ikke brukes under graviditet med mindre kvinnens kliniske tilstand krever behandling med Bortezomib Hospira.
Dersom Bortezomib Hospira brukes under graviditet, eller dersom pasienten blir gravid mens hun tar legemidlet, skal pasienten gjøres kjent med den potensielle faren for fosteret.

Thalidomid er et kjent teratogent virkestoff hos mennesker som forårsaker alvorlige, livstruende fosterskader. Thalidomid er kontraindisert under graviditet og hos fertile kvinner med mindre alle forutsetningene i det graviditetsforebyggende programmet for thalidomid er oppfylt. Pasienter som får Bortezomib Hospira i kombinasjon med thalidomid skal følge det graviditetsforebyggende programmet for thalidomid. Se preparatomtalen til thalidomid for ytterligere informasjon.

Amming
Det er ukjent om bortezomib blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av risikoen for alvorlige bivirkninger hos barnet, skal amming avbrytes under behandling med Bortezomib Hospira.

Fertilitet
Fertilitetsstudier med Bortezomib Hospira er ikke utført (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bortezomib Hospira kan ha moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bortezomib Hospira kan gi fatigue (utmattelse) (svært vanlig), svimmelhet (vanlig), synkope (mindre vanlig) og ortostatisk/postural hypotensjon eller tåkesyn (vanlig). Derfor må pasienten være forsiktig ved kjøring eller bruk av maskiner, og frarådes å kjøre eller bruke maskiner hvis disse symptomene oppstår (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Alvorlige bivirkninger rapportert som mindre vanlige ved behandling med bortezomib omfatter hjertesvikt, tumorlysesyndrom, pulmonal hypertensjon, posterior reversibelt leukoencefalopatisyndrom, akutt diffus infiltrerende lungelidelse og i sjeldne tilfeller autonom nevropati.
De vanligst rapporterte bivirkningene ved behandling med bortezomib er kvalme, diaré, forstoppelse, oppkast, fatigue (utmattelse), pyreksi, trombocytopeni, anemi, nøytropeni, perifer nevropati (inkludert sensorisk), hodepine, parestesi, redusert appetitt, dyspné, utslett, herpes zoster og myalgi.

Bivirkningstabell

Multippelt myelom

Utprøverne vurderte bivirkningene i tabell 7 til å ha enten en mulig eller en sannsynlig årsakssammenheng med bortezomib. Disse bivirkningene er basert på et integrert datasett med 5476 pasienter, hvorav 3996 pasienter ble behandlet med 1,3 mg/m^2 bortezomib og inkludert i tabell 7. Totalt ble bortezomib administrert til behandling av multippelt myelom hos 3974 pasienter.

Bivirkningene nedenfor er angitt etter organklassesystem og frekvensgrupper. Frekvensene er definert som: Svært vanlige (≥ 1/10); vanlige: (≥ 1/100 til < 1/10); mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100); sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000); svært sjeldne (< 1/10 000); ikke kjent (kan ikke fastlås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Tabell 7 er laget ved hjelp av MedDRA versjon 14.1.
Bivirkninger rapportert etter markedsføring som ikke er sett i kliniske studier er også tatt med.

Tabell 7: Bivirkninger hos pasienter med multippelt myelom behandlet med bortezomib i kliniske studier, og alle bivirkninger etter markedsføring uavhengig av indikasjon[#]

Organklassesystem	Forekomst	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Herpes zoster (inkl. disseminert og oftalmisk), pneumoni*, herpes simplex*, soppinfeksjon*
	Mindre vanlige	Infeksjon*, bakterieinfeksjoner*, virusinfeksjoner*, sepsis* (inkl. septisk sjokk), bronkopneumoni, herpes virusinfeksjon*, herpetisk meningoencefalitt[#], bakteriemi (inkl. stafylokokker), hordeolum, influensa, cellulitt, utstyrsrelatert infeksjon, hudinfeksjon*, øreinfeksjon*, stafylokokkinfeksjon, tanninfeksjon*
	Sjeldne	Meningitt (inkl. bakteriell), Epstein-Barr virusinfeksjon, genital herpes, tonsillitt, mastoiditt, postviralt utmattelsessyndrom
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Sjeldne	Ondartede svulster, plasmacytisk leukemi, nyrecellekarsinom, masse, fungoide mykoser, godartede svulster*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Trombocytopeni*, nøytropeni*, anemi*
	Vanlige	Leukopeni*, lymfopeni*

Organklassesystem	Forekomst	Bivirkning
	Mindre vanlige	Pancytopeni*, febril nøytropeni, koagulopati*, leukocytose*, lymfadenopati, hemolytisk anemi[#]
	Sjeldne	Disseminert intravaskulær koagulasjon, trombocytose*, hyperviskositetssyndrom, uspesifiserte blodplatelidelser, trombotisk mikroangiopati (inkl. trombocytopen purpura)[#], uspesifiserte blodsykdommer, blødningsdiatese, lymfocytisk infiltrasjon
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Angioødem[#], hypersensitivitet*
	Sjeldne	Anafylaktisk sjokk, amyloidose, type III immunkompleksutløste reaksjoner
Endokrine sykdommer	Mindre vanlige	Cushings syndrom*, hypertyreose*, uhensiktsmessig sekresjon av antidiuretisk hormon
	Sjeldne	Hypotyreose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Nedsatt appetitt
	Vanlige	Dehydrering, hypokalemi*, hyponatremi*, unormalt blodsukker*, hypokalsemi*, enzymforstyrrelser*
	Mindre vanlige	Tumorlysesyndrom, mistrivsel*, hypomagnesemi*, hypofosfatemi*, hyperkalemi*, hyperkalsemi*, hypernatremi*, unormal urinsyre*, diabetes mellitus*, væskeretensjon
	Sjeldne	Hypermagnesemi*, acidose, elektrolyttforstyrrelser*, væskeoverskudd, hypokloremi*, hypovolemi, hyperkloremi*, hyperfosfatemi*, stoffskiftesykdom, vitamin B-kompleksmangel, vitamin B12-mangel, urinsyregikt, økt appetitt, alkoholintoleranse
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Stemningslidelser og -forstyrrelser*, angstlidelser*, søvnlidelser og -forstyrrelser*
	Mindre vanlige	Mentale forstyrrelser*, hallusinasjon*, psykotiske forstyrrelser*, forvirring*, rastløshet
	Sjeldne	Selvmordstanker*, tilpasningsvansker, delirium, redusert libido
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Nevropatier*, perifer sensorisk nevropati, dysestesi*, nevralgi*
	Vanlige	Motorisk nevropati*, bevissthetstap (inkl. synkope), svimmelhet*, dysgeusi*, letargi, hodepine*
	Mindre vanlige	Tremor, perifer sensorimotorisk nevropati, dyskinesi*, cerebellar koordinasjons- og balanseforstyrrelse*, hukommelsestap (ekskl. demens)*, encefalopati*, posterior reversibelt encefalopatisyndrom[#], nevrotoksisitet, krampelidelser*, post-herpetisk nevralgi, talevansker*, restless-legs syndrom, migrene, isjias, oppmerksomhetsforstyrrelser, unormale reflekser*, parosmi
	Sjeldne	Hjerneblødning*, intrakraniell blødning (inkl. subaraknoidal)*, hjerneødem, transitorisk iskemisk anfall, koma, autonome nervesystem ubalanse, autonom nevropati, kranieparese*, paralyse*, parese*, presynkope, hjernestammesyndrom, cerebrovaskulær sykdom, nerverotskader, psykomotorisk hyperaktivitet, ryggmargskompresjon, uspesifiserte kognitive forstyrrelser, motorisk dysfunksjon, uspesifiserte nevrologiske forstyrrelser, radikulitt, sikling, hypotoni, Guillain Barrés syndrom[#], demyelinerende polynevropati[#]
Øyesykdommer	Vanlige	Hovne øyne*, unormalt syn*, konjunktivitt*
	Mindre vanlige	Blødninger i øyet*, øyelokksinfeksjon*, chalazion[#], blefaritt[#], øyebetennelse*, diplopi, tørre øyne*, øyeirritasjon*, øyesmerter, økt tåresekresjon, øyeutsondring

Organklassesystem	Forekomst	Bivirkning
	Sjeldne	Hornhinneskade*, eksoftalmos, retinitt, skotom, uspesifiserte øyelidelser (inkl. øyelokk), ervervet dakryoadenitt, fotofobi, fotopsi, optisk nevropati#, forskjellige grader av redusert syn (opp til blindhet)*
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Vertigo*
	Mindre vanlige	Dysakusis (inkl. tinnitus)*, hørselstap (opp til og inkl. døvhet), øreplager*
	Sjeldne	Blødninger i øret, vestibulær nevronitt, uspesifiserte ørelidelser
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Hjertetamponade#, hjerte-lungestans*, hjerteflimmer (inkl. atrie), hjertesvikt (inkl. venstre og høyre ventrikkel)*, arytmi*, takykardi*, palpitasjoner, angina pectoris, perikarditt (inkl. perikardial effusjon)*, kardiomyopati*, ventrikulær dysfunksjon*, bradykardi
	Sjeldne	Atrieflutter, hjerteinfarkt*, atrioventrikulært blokk*, kardiovaskulær sykdom (inkl. kardiogent sjokk), torsade de pointes, ustabil angina, hjerteklafflidelser*, koronarsvikt, sinusarrest
Karsykdommer	Vanlige	Hypotensjon*, ortostatisk hypotensjon, hypertensjon*
	Mindre vanlige	Cerebrovaskulær hendelse#, dyp venetrombose*, blødninger*, tromboflebitt (inkl. overflatisk), sirkulasjonssvikt (inkl. hypovolemisk sjokk), flebitt, rødming*, hematom (inkl. perirenal)*, dårlig perifer sirkulasjon*, vaskulitt, hyperemi (inkl. okulær)*
	Sjeldne	Perifert emboli, lymfeødem, blekhet, erytromelalgi, vasodilatasjon, misfargede vener, venøs insuffisiens
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Dyspné*, neseblødning, øvre/nedre luftveisinfeksjon*, hoste*
	Mindre vanlige	Lungeemboli, plevraeffusjon, lungeødem (inkl. akutt), pulmonal alveolær blødning#, bronkospasme, kronisk obstruktiv lungesykdom*, hypoksemi*, luftveisblokkering*, hypoksi, pleuritt*, hikke, rhinoré, dysfoni, hvesing
	Sjeldne	Respirasjonssvikt, akutt lungesviktsyndrom (ARDS), apné, pneumothorax, atelektase, lungehypertensjon, hemoptyse, hyperventilering, ortopné, pneumonitt, respiratorisk alkalose, takypné, lungefibrose, bronkial lidelse*, hypokapni*, interstitiell lungesykdom, lungeinfiltrasjon, tilsnøring i halsen, tørr hals, økt øvre luftveissekresjon, halsirritasjon, øvre luftveishostesyndrom
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Symptomer med kvalme og oppkast*, diaré*, forstoppelse
	Vanlige	Gastrointestinal blødning (inkl. mukosal)*, dyspepsi, stomatitt*, oppblåst mage, smerter i munn/svelg*, abdominale smerter (inkl. GI- og miltsmerter)*, munnlidelser*, flatulens
	Mindre vanlige	Pankreatitt (inkl. kronisk)*, hematemese, hovne lepper*, gastrointestinal blokkering (inkl. obstruksjon av tynntarmen, ileus)*, abdominalt ubehag, munnsår*, enteritt*, gastritt*, blødning i tannkjøtt, gastroøsofageal reflukslidelse*, kolitt (inkl. Clostridium difficile)*, iskemisk kolitt#, gastrointestinal betennelse*, dysfagi, irritabel tarmsyndrom, uspesifiserte gastrointestinale lidelser, belegg på tungen, gastrointestinale motilitetsforstyrrelser*, spyttkjertelforstyrrelser*
	Sjeldne	Akutt pankreatitt, peritonitt*, tungeødem*, ascites, øsofagitt, keilitt, fekal inkontinens, analsfinkteratoni, fekalom*, gastrointestinal ulcerasjon og perforasjon*, gingival hypertrofi, megacolon, rektal utflod, blemmedannelse i munn/svelg*,

Organklassesystem	Forekomst	Bivirkning
		leppesmerter, periodontitt, analfissur, endret avføringsmønster, proktalgi, unormal avføring
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Unormale leverenzymer*
	Mindre vanlige	Levertoksisitet (inkl. leversykdommer), hepatitt*, kolestase
	Sjeldne	Leversvikt, hepatomegali, Budd-Chiari syndrom, cytomegalovirus-hepatitt, leverblødning, gallestein
Hud- og underhudssykdom-mer	Vanlige	Utslett*, pruritus*, erytem, tørr hud
	Mindre vanlige	Erythema multiforme, urticaria, akutt febril nøytrofil dermatose, toksisk hudutbrudd, toksisk epidermal nekrolyse#, Stevens-Johnson syndrom#, dermatitt*, hårlidelse*, punkthudblødninger (petekkier), ekkymose, hudlesjon, purpura, hudmasse*, psoriasis, hyperhidrose, nattsvetting, trykksår#, akne*, blemmer*, pigmentforstyrrelser*
	Sjeldne	Hudreaksjon, Jessners lymfocytiske infiltrasjon, palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, subkutane blødninger, livedo reticularis, bloduttredelse i huden, papler, fotosensitivitetsreaksjon, seboré, kaldsvetting, uspesifiserte hudsykdommer, erytrose, hudsår, neglforandringer
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Muskel- og skjelettsmerter*
	Vanlige	Muskelspasmer*, smerter i ekstremiteter, muskelsvakhet
	Mindre vanlige	Muskelrykninger, leddhevelse, artritt*, leddstivhet, myopatier*, tyngdefølelse
	Sjeldne	Rabdomyolyse, temporomandibulært leddsyndrom, fistler, leddeffusjon, kjevesmerter, skjelettsykdom, infeksjoner og betennelser i muskler, bindevev og skjelett*, synovialcyste
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Nedsatt nyrefunksjon*
	Mindre vanlige	Akutt nyresvikt, kronisk nyresvikt*, urinveisinfeksjon*, tegn og symptomer i urinveiene*, hematuri*, urinretensjon, vannlatingsforstyrrelser*, proteinuri, azotemi, oliguri*, pollakiuri
	Sjeldne	Blæreirritasjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Vaginal blødning, genitalsmerter*, erektil dysfunksjon
	Sjeldne	Testikkellidelser*, prostatitt, brystsykdommer hos kvinner, epididymal ømhet, epididymitt, bekkensmerter, vulvaulcerasjon
Medfødte og familiære/genetiske sykdommer	Sjeldne	Aplasi, gastrointestinale misdannelser, iktyose
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet	Svært vanlige	Pyreksi*, fatigue (utmattelse), asteni
	Vanlige	Ødem (inkl. perifert), frysninger, smerter*, sykdomsfølelse*
	Mindre vanlige	Generell fysisk helseforverring*, ansiktsødem*, reaksjon på injeksjonsstedet*, slimhinnelidelser*, brystsmerter, endret ganglag, kuldefølelse, ekstravasering*, kateterrelaterte komplikasjoner*, endring i tørste*, ubehag i brystet, følelse av kroppstemperaturendringer*, smerter på injeksjonsstedet*,
	Sjeldne	Dødsfall (inkl. plutselig), multiorgansvikt, blødning på injeksjonsstedet*, hernie (inkl. hiatus)*, redusert sårtilheling*, betennelse, flebitt på injeksjonsstedet*, ømhet, sår, irritabilitet, ikke-kardiale brystsmerter, smerter på kateterstedet, følelse av fremmedlegeme
Undersøkelser	Vanlige	Vektreduksjon

Organklassesystem	Forekomst	Bivirkning
	Mindre vanlige	Hyperbilirubinemi*, proteinanalyseavvik*, vektøkning, unormale blodprøver*, økte verdier av C-reaktivt protein
	Sjeldne	Unormale blodgasser*, elektrokardiogramavvik (inkl. QT-forlengelse)*, unormal internasjonal normalisert ratio*, redusert gastrisk pH, økt plateaggregasjon, økt troponin I, virusidentifisering og serologi*, urinanalyseavvik*
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Mindre vanlige	Fall, bloduttredelse
	Sjeldne	Transfusjonsreaksjon, brudd*, stivhet*, ansiktsskader, leddskader*, brannsår, flenger, prosedyremessige smerter, strålingsskader*
Kirurgiske og medisinske prosedyrer	Sjeldne	Makrofagaktivering

* Gruppering av mer enn ett foretrukket MedDRA-begrep.
\# Bivirkning etter markedsføring uavhengig av indikasjon

Mantelcellelymfom (MCL)

Sikkerhetsprofilen til bortezomib hos 240 MCL-pasienter behandlet med bortezomib 1,3 mg/m^2 i kombinasjon med rituksimab, cyklofosfamid, doksorubicin og prednison (BR-CAP) og 242 pasienter behandlet med rituksimab, cyklofosfamid, doksorubicin, vinkristin og prednison [R-CHOP] var relativt lik den observert hos pasienter med multippelt myelom, med de viktigste forskjellene beskrevet nedenfor. Ytterligere bivirkninger identifisert i forbindelse med bruk av kombinasjonsbehandlingen (BR-CAP) var hepatitt B-infeksjon (< 1 %) og myokardiskemi (1,3 %). Tilsvarende forekomst av disse hendelsene i de to behandlingsarmene indikerer at disse bivirkningene ikke kan tilskrives bortezomib alene. Merkbare forskjeller i MCL-pasientpopulasjonen sammenlignet med pasienter i multippelt myelom-studiene var ≥ 5 % høyere forekomst av hematologiske bivirkninger (nøytropeni, trombocytopeni, leukopeni, anemi, lymfopeni), perifer sensorisk nevropati, hypertensjon, pyreksi, pneumoni, stomatitt og hårsykdommer.
Bivirkninger identifisert som ≥ 1 % forekomst, tilsvarende eller høyere forekomst i BR-CAP-armen og med en mulig eller sannsynlig årsakssammenheng med komponentene i BR-CAP-armen, er angitt i tabell 8 nedenfor. Bivirkninger identifisert i BR-CAP-armen som utprøver vurderte å ha en mulig eller sannsynlig årsakssammenheng med bortezomib basert på historiske data fra multippelt myelom-studiene, er også tatt med.

Bivirkningene nedenfor er angitt etter organklassifisering og frekvensgrupper. Frekvensene er definert som: Svært vanlige (≥ 1/10); vanlige: (≥ 1/100 til < 1/10); mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100); sjeldne (≥ 1/10 000 to < 1/1 000); svært sjeldne (< 1/10 000); ikke kjent (kan ikke fastlås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Tabell 8 er laget ved hjelp av MedDRA versjon 16.

Tabell 8 Bivirkninger hos pasienter med mantelcellelymfom behandlet med BR-CAP i en klinisk studie

Organklassesystem	Forekomst	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Pneumoni*
	Vanlige	Sepsis (inkl. septisk sjokk)*, herpes zoster (inkl. disseminert og oftalmisk), herpes virusinfeksjon*, bakterieinfeksjoner*, øvre/nedre luftveisinfeksjon*, soppinfeksjon*, herpes simplex*
	Mindre vanlige	Hepatitt B-infeksjon*, bronkopneumoni
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Trombocytopeni*, febril nøytropeni, nøytropeni*, leukopeni*, anemi*, lymfopeni*
	Mindre vanlige	Pancytopeni*
	Vanlige	Hypersensitivitet*

Organklassesystem	Forekomst	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Anafylaktisk reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Nedsatt appetitt
	Vanlige	Hypokalemi*, unormalt blodsukker*, hyponatremi*, diabetes mellitus*, væskeretensjon
	Mindre vanlige	Tumorlysesyndrom
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Søvnlidelser og -forstyrrelser*
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Perifer sensorisk nevropati, dysestesi*, nevralgi*
	Vanlige	Nevropatier*, motorisk nevropati*, bevissthetstap (inkl. synkope), encefalopati*, perifer sensorimotorisk nevropati, svimmelhet*, dysgeusi*, autonom nevropati
	Mindre vanlige	Ubalanse i det autonome nervesystem
Øyesykdommer	Vanlige	Unormalt syn*
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Dysakusis (inkl. tinnitus)*
	Mindre vanlige	Vertigo*, hørselstap (opp til og inkl. døvhet)
Hjertesykdommer	Vanlige	Hjerteflimmer (inkl. atrieflimmer), arytmi*, hjertesvikt (inkl. venstre og høyre ventrikkel)*, myokardiskemi, ventrikulær dysfunksjon*
	Mindre vanlige	Kardiovaskulær sykdom (inkl. kardiogent sjokk)
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon*, hypotensjon*, ortostatisk hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Dyspné*, hoste*, hikke
	Mindre vanlige	Akutt lungesviktsyndrom (ARDS), lungeemboli, pneumonitt, lungehypertensjon, lungeødem (inkl. akutt)
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Symptomer med kvalme og oppkast*, diaré*, stomatitt*, forstoppelse
	Vanlige	Gastrointestinal blødning (inkl. mukosal)*, oppblåst mage, dyspepsi, smerter i munn/svelg*, gastritt*, munnsår*, abdominalt ubehag, dysfagi, gastrointestinal betennelse*, abdominale smerter (inkl. GI- og miltsmerter)*, munnlidelser*
	Mindre vanlige	Kolitt (inkl. Clostridium difficile)*
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Levertoksisitet (inkl. leversykdommer)
	Mindre vanlige	Leversvikt
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Hårlidelse*
	Vanlige	Pruritus*, dermatitt*, utslett*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Muskelspasmer*, muskel- og skjelettsmerter*, smerter i ekstremiteter
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Urinveisinfeksjon*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Pyreksi*, fatigue (utmattelse), asteni
	Vanlige	Ødem (inkl. perifert), frysninger, reaksjon på injeksjonsstedet*, sykdomsfølelse*
Undersøkelser	Vanlige	Hyperbilirubinemi*, proteinanalyseavvik*, vekttap, vektøkning

*Gruppering av mer enn ett foretrukket MedDRA-begrep.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Reaktivering av Herpes zoster-virus

Multippelt myelom

Antiviral profylakse ble administrert til 26 % av pasientene i B+M+P-armen. Forekomsten av herpes zoster blant pasienter i B+M+P-behandlingsgruppen var 17 % for pasienter som ikke fikk antiviral profylakse, sammenlignet med 3 % for pasienter som fikk antiviral profylakse.

Mantelcellelymfom

Antiviral profylakse ble gitt til 137 av 240 pasienter (57 %) i BR-CAP-armen. Forekomsten av herpes zoster blant pasienter i BR-CAP-armen var 10,7 % for pasienter som ikke fikk antiviral profylakse, sammenlignet med 3,6 % for pasienter som fikk antiviral profylakse (se pkt. 4.4).

Reaktivering av hepatitt B-virus (HBV) og infeksjon

Mantelcellelymfom

HBV-infeksjon med fatalt utfall forekom hos 0,8 % (n = 2) av pasientene i behandlingsgruppen uten bortezomib (rituksimab, cyklofosfamid, doksorubicin, vinkristin og prednison, R-CHOP) og hos 0,4 % (n = 1) av pasientene som fikk bortezomib i kombinasjon med rituksimab, cyklofosfamid, doksorubicin og prednison (BR-CAP). Den samlede forekomsten av hepatitt B-infeksjon var tilsvarende hos pasienter behandlet med BR-CAP og R-CHOP (henholdsvis 0,8 % og 1,2 %).

Perifer nevropati ved kombinasjonsregimer

Multippelt myelom

I studier hvor bortezomib ble administrert som induksjonsbehandling i kombinasjon med deksametason (studie IFM-2005-01), og deksametason-thalidomid (studie MMY-3010), er forekomst av perifer nevropati ved kombinasjonsregimene presentert i tabellen nedenfor:

Tabell 9: Forekomst av perifer nevropati under induksjonsbehandling ved toksisitet og seponering av behandling på grunn av perifer nevropati

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

VDDx = vinkristin, doksorubicin, deksametason; BDx = bortezomib, deksametason; TDx = thalidomid, deksametason;
BTDx = bortezomib, thalidomid, deksametason; PN = perifer nevropati
Merk: Perifer nevropati inkluderer de foretrukne betegnelsene: nevropati perifer, perifer motornevropati, perifer sensorisk nevropati og polynevropati.

Mantelcellelymfom

I studie LYM-3002, hvor bortezomib ble administrert sammen med rituksimab, cyklofosfamid, doksorubicin og prednison (R-CAP), er forekomsten av perifer nevropati ved kombinasjonsregimene presentert i tabellen nedenfor:

Tabell 10: Forekomst av perifer nevropati i studie LYM-3002 ved toksisitet og seponering av behandling på grunn av perifer nevropati

	BR-CAP (N = 240)	R-CHOP (N = 242)
Forekomst av PN (%)		
Alle grader PN	30	29
≥ Grad 2 PN	18	9
≥ Grad 3 PN	8	4
Seponering grunnet PN (%)	2	< 1

BR-CAP = bortezomib, rituksimab, cyklofosfamid, doksorubicin og prednison; R-CHOP = rituksimab, cyklofosfamid, doksorubicin, vinkristin og prednison; PN = perifer nevropati
Perifer nevropati inkluderer de foretrukne betegnelsene: perifer sensorisk nevropati, nevropati perifer, perifer motornevropati og perifer sensorimotorisk nevropati.

Eldre MCL-pasienter

Henholdsvis 42,9 % og 10,4 % av pasientene i BR-CAP-armen var i aldersgruppene 65-74 år og ≥ 75 år. Selv om både BR-CAP og R-CHOP ble dårligere tolerert hos pasienter ≥ 75 år, var forekomsten av alvorlige bivirkninger i BR-CAP-gruppene 68 %, sammenlignet med 42 % i R-CHOP-gruppen.

Vesentlige forskjeller i sikkerhetsprofilen til bortezomib administrert subkutant og intravenøst som monoterapi

I fase III-studien hadde pasienter som fikk bortezomib subkutant sammenliknet med intravenøs administrasjon 13 % lavere samlet forekomst av behandlingsrelaterte bivirkninger av grad 3 eller høyere toksisitet, og 5 % lavere forekomst av seponering av bortezomib. Samlet forekomst av diaré, gastrointestinale og abdominale smerter, astenitilstander, øvre luftveisinfeksjoner og perifere nevropatier var 12 %-15 % lavere i den subkutane gruppen enn i den intravenøse gruppen. I tillegg var forekomsten av perifer nevropati av grad 3 eller høyere 10 % lavere, og graden av seponering som følge av perifere nevropatier 8 % lavere i den subkutane gruppen sammenliknet med den intravenøse gruppen.

Seks prosent av pasientene hadde en lokal bivirkning ved subkutan administrasjon, hovedsakelig rødhet. Dette opphørte etter en median tid på 6 dager. Dosemodifisering var nødvendig hos to pasienter. To (1 %) av pasientene hadde alvorlige reaksjoner, 1 tilfelle av pruritus og 1 tilfelle av rødhet.

Forekomsten av dødsfall under behandling var 5 % i gruppen som fikk subkutan behandling og 7 % i gruppen som fikk intravenøs behandling. Forekomsten av dødsfall som følge av "Progressiv sykdom" var 18 % i den subkutane gruppen og 9 % i den intravenøse gruppen.

Gjentagende behandling av pasienter med residiverende multippelt myelom

I en studie hvor gjentagende behandling med bortezomib ble administrert hos 130 pasienter med residiverende multippelt myelom, som tidligere hadde hatt minst partiell respons på et regime som inneholdt bortezomib, var de vanligste bivirkningene av alle grader som forekom hos minst 25 % av pasientene trombocytopeni (55 %), nevropati (40 %), anemi (37 %), diaré (35 %) og forstoppelse (28 %). Alle grader av perifer nevropati og grad ≥ 3 perifer nevropati ble observert hos henholdsvis 40 % og 8,5 % av pasientene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Hos pasienter har doser på mer enn dobbelt av den anbefalte dosen vært satt i sammenheng med akutt symptomatisk hypotensjon og trombocytopeni med dødelig utgang. For prekliniske farmakologiske kardiovaskulære sikkerhetsstudier se pkt. 5.3.

Det er ingen kjent antidot mot overdose av bortezomib. Ved tilfelle av overdose skal pasienten overvåkes og egnet støttebehandling gis for å opprettholde blodtrykk (væske, volumekspander og/eller et inotropisk middel) og kroppstemperatur (se pkt. 4.2 og 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Bortezomib er en proteasomhemmer. Preparatet er spesifikt designet for å hemme den kymotrypsinlignende aktiviteten til 26S-proteasomet i mammalske celler. 26S-proteasomet er et stort proteinkompleks som degraderer proteiner bundet til ubiquitinmolekyler. Ubiquitin-proteasom-koblingen spiller en sentral rolle i reguleringen av omsetningen av spesifikke proteiner, og dermed opprettholdelse av homeostase i cellene. En hemming av 26S-proteasomet forhindrer denne målrettede proteolysen og påvirker derved flere kaskader av intracellulære signaleffekter, som til slutt resulterer i kreftcelledød.

Bortezomib er svært selektivt for proteasomet. Bortezomib hemmer ingen av et stort antall undersøkte reseptorer og proteaser ved konsentrasjonen 10 mikroM, og er mer enn 1500 ganger mer selektivt overfor proteasomet enn for det sekundært foretrukne enzymet. Kinetikken til denne proteasomhemmingen ble evaluert *in vitro,* og bortezomib viste seg å dissosiere fra proteasomet med en $t_{1/2}$ på 20 minutter, noe som tyder på at proteasomhemmingen er reversibel.

Den proteasomhemmende effekten påvirker kreftceller på flere måter, blant annet ved å forandre regulatorproteiner som kontrollerer progresjonen i cellesyklus og nukleær faktor-kappa B (NF-kB)-aktivering. Inhibering av proteasomer innebærer cellesyklus-arrest og apoptose. NF-kB er en transkripsjonsfaktor, og aktivering av denne er nødvendig for mange aspekter i tumorgenesen, inkludert cellevekst og -overlevelse, angiogenese, celle-til-celle-interaksjoner og metastasering. Ved myelom påvirker bortezomib myelomcellenes evne til å interagere med mikromiljøet i benmargen.

Eksperimenter har demonstrert at bortezomib er cytotoksisk mot flere typer kreftceller, og at kreftcellene er mer sensitive overfor den pro-apoptosiske effekten av proteasominhiberingen enn normale celler. I mange prekliniske tumormodeller, inkludert multippelt myelom, forårsaker bortezomib en reduksjon av tumorvekst *in vivo*.

Data fra *in vitro*, *ex-vivo* og dyremodeller med bortezomib tyder på at bortezomib øker osteoblastdifferensiering og -aktivitet samt hemmer osteoklastfunksjonen. Disse effektene har blitt observert hos bortezomib-behandlede pasienter med multippelt myelom og med langtkommet osteolytisk sykdom.

Klinisk effekt ved tidligere ubehandlet multippelt myelom

En internasjonal, randomisert, prospektiv, åpen, klinisk fase III-studie (1:1) med 682 pasienter (MMY-3002 VISTA) ble utført for å finne ut om bortezomib (1,3 mg/m^2 injisert intravenøst) i kombinasjon med melfalan (9 mg/m^2) og prednison (60 mg/m^2) resulterte i forbedring av tid til progresjon (TTP) sammenlignet med melfalan (9 mg/m^2) og prednison (60 mg/m^2) alene hos pasienter med tidligere ubehandlet multippelt myelom. Behandlingen ble gitt med et maksimalt antall sykluser på 9 (omtrentlig 54 uker) og ble avsluttet tidligere ved sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Median alder på pasientene i studien var 71 år, 50 % var menn, 88 % var kaukasiere, og median Karnofsky performance status score for pasientene var 80. Pasientene hadde IgG/IgA/Lettkjede myelom i 63 %/25 %/8 % av tilfellene, median hemoglobin på 105 g/l og median platetall på 221,5 x 10^9/l. Lik andel av pasienter hadde kreatininclearance ≤ 30 ml/min (3 % i hver gruppe).

På tidspunktet for en pre-spesifisert interimanalyse var det primære endepunktet, TTP, nådd og pasienter i M+P-armen ble tilbudt B+M+P-behandling. Median tid for oppfølging var 16,3 måneder. Den endelige oppdateringen på overlevelse ble foretatt etter en median oppfølgingstid på 60,1 måneder. Det ble observert statistisk signifikant bedre overlevelse i B+M+P-behandlingsgruppen (HR = 0,695, p = 0,00043) til tross for påfølgende bortezomib-baserte behandlinger. Median overlevelse i B+M+P-behandlingsgruppen var 56,4 måneder sammenlignet med 43,1 i M+P-behandlingsgruppen. Effektresultatene er presentert i tabell 11:

Tabell 11: Effektresultater etter den endelige oppdateringen på overlevelse i VISTA-studien

Effektendepunkt	**B+M+P** **n = 344**	**M+P** **n = 338**
Tid til progresjon		
Hendelser n (%)	101 (29)	152 (45)
Median[a] (95 % KI)	20,7 mnd (17,6, 24,7)	15,0 mnd (14,1, 17,9)
Hazard ratio[b]	0,54	
(95 % KI)	(0,42, 0,70)	
p-verdi[c]	0,000002	
Progresjonsfri overlevelse		
Hendelser n (%)	135 (39)	190 (56)
Median[a]	18,3 mnd	14,0 mnd
(95 % KI)	(16,6, 21,7)	(11,1, 15,0)
Hazard ratio[b]	0,61	
(95 % KI)	(0,49, 0,76)	
p-verdi[c]	0,00001	
Total overlevelse*		
Hendelser (dødsfall) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Median[a]	56,4 mnd	43,1 mnd
(95 % KI)	(52,8, 60,9)	(35,3, 48,3)
Hazard ratio[b]	0,695	
(95 % KI)	(0,567, 0,852)	
p-verdi[c]	0,00043	
Responsrate		
populasjon[e] n = 668	n = 337	n = 331
CR[f] n (%)	102 (30)	12 (4)
PR[f] n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR[f] n (%)	238 (71)	115 (35)
p-verdi[d]	< 10^{-10}	
Reduksjon i serum-M-protein		
populasjon[g] n = 667	n = 336	n = 331
> = 90 % n (%)	151 (45)	34 (10)
Tid til første respons i CR+PR		
Median	1,4 mnd	4,2 mnd

Effektendepunkt	B+M+P n = 344	M+P n = 338
Median[a] responsvarighet		
CR[f]	24,0 mnd	12,8 mnd
CR+PR[f]	19,9 mnd	13,1 mnd
Tid til neste behandling		
Hendelser n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Median[a]	27,0 mnd	19,2 mnd
(95 % KI)	(24,7, 31,1)	(17,0,21,0)
Hazard ratio[b]	0,557	
(95 % KI)	(0,462, 0,671)	
p-verdi[c]	< 0,000001	

[a] Kaplan-Meier-estimat.
[b] Hazard ratio-estimat er basert på en Cox proporsjonal-hazard-modell justert for stratifikasjonsfaktorer: β_2-mikroglobulin, albumin og region. En hazard ratio mindre enn 1 indikerer en fordel for VMP
[c] Nominell p-verdi basert på den stratifiserte log-rank-testen justert for stratifikasjonsfaktorer: β_2-mikroglobulin, albumin og region
[d] p-verdi for responsrate (CR+PR) fra Cochran-Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test justert for stratifikasjonsfaktorer
[e] Responspopulasjon inkluderer pasienter som hadde målbar sykdom ved baseline
[f] CR = Komplett respons, PR = partiell respons. EBMT-kriterium
[g] Alle randomiserte pasienter med sekretorisk sykdom
* Oppdatering på overlevelse basert på en median oppfølgingstid på 60,1 måneder
mnd: måneder
KI = konfidensintervall

Pasienter egnet for stamcelletransplantasjon

To randomiserte, åpne, multisenter fase III-studier (IFM-2005-01, MMY-3010) ble utført for å demonstrere sikkerhet og effekt for bortezomib i dobbelt- og trippelkombinasjoner med andre kjemoterapeutiske midler, som induksjonsbehandling før stamcelletransplantasjon hos pasienter med tidligere ubehandlet multippelt myelom.

I IFM-2005-01-studien ble bortezomib kombinert med deksametason [BDx, n = 240] sammenlignet med vinkristin-doksorubicin-deksametason [VDDx, n = 242]. Pasienter i BDx-gruppen mottok fire 21-dagers sykluser, hver bestående av bortezomib (1,3 mg/m^2 administrert intravenøst to ganger i uken på dagene 1, 4, 8 og 11), og oral deksametason (40 mg/dag på dag 1 til 4 og dag 9 til 12, i syklus 1 og 2, og på dag 1 til 4 i syklus 3 og 4).
Autologe stamcelletransplantater ble mottatt av henholdsvis 198 (82 %) pasienter og 208 (87 %) pasienter i VDDx- og BDx-gruppene, de fleste av disse pasientene gjennomgikk én transplantasjonsprosedyre. Pasientdemografi og baseline sykdomskjennetegn var de samme i begge behandlingsgruppene. Median alder på pasientene i studien var 57 år, 55 % var menn, og 48 % av pasientene hadde høyrisiko cytogenetikk. Median behandlingsvarighet var 13 uker i VDDx-gruppen og 11 uker i BDx-gruppen. Median antall sykluser mottatt i begge gruppene var 4 sykluser.

Primært effektendepunkt for studien var post-induksjon responsrate (CR+nCR). En statistisk signifikant forskjell i CR+nCR ble observert i favør av gruppen med bortezomib kombinert med deksametason. Sekundære effektendepunkter inkluderte responsrater for post-transplantasjon (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), progresjonsfri overlevelse og total overlevelse (OS). De viktigste effektresultatene er presentert i tabell 12.

Tabell 12: Effektresultater fra IFM-2005-01-studien

Endepunkter	BDx	VDDx	OR; 95 % KI; P-verdi[a]
IFM-2005-01	n = 240 (ITT-populasjon)	n = 242 (ITT-populasjon)	
RR (Post-induksjon) *CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95 % KI)	 14,6 (10,4, 19,7) 77,1 (71,2, 82,2)	 6,2 (3,5, 10,0) 60,7 (54,3, 66,9)	 2,58 (1,37, 4,85); 0,003 2,18 (1,46, 3,24); < 0,001
RR (Post-transplantasjon)[b] CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95 % KI)	 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

KI = konfidensintervall; CR = komplett respons; nCR = nesten komplett respons; ITT = intent to treat; RR = responsrate;
B = bortezomib; BDx = bortezomib, deksametason; VDDx = vinkristin, doksorubicin, deksametason; VGPR = veldig god partiell respons; PR = partiell respons, OR = odds ratio.

* Primært endepunkt

a OR for responsrater basert på Mantel-Haenszels estimat av normal oddsratio for stratifiserte tabeller; p-verdier i henhold til Cochran Mantel-Haenszels test.

b Viser til responsrate etter andre transplantasjon hos pasienter som gjennomgikk sin andre transplantasjon (42/240 [18 %] i BDx-gruppen og 52/242 [21 %] i VDDx-gruppen).

Merk: En OR > 1 indikerer en fordel for induksjonbehandling som inneholder bortezomib.

I MMY-3010-studien ble induksjonsbehandling med bortezomib kombinert med thalidomid og deksametason [BTDx, n = 130] sammenlignet med thalidomid-deksametason [TDx, n = 127]. Pasienter i BTDx-gruppen mottok seks 4-ukers sykluser som hver bestod av bortezomib (1,3 mg/m^2 administrert to ganger i uken på dagene 1, 4, 8 og 11, etterfulgt av en 17-dagers hvileperiode fra dag 12 til dag 28), deksametason (40 mg administrert oralt på dag 1 til 4 og dag 8 til 11), og thalidomid (administrert oralt med 50 mg daglig på dag 1-14, økt til 100 mg på dag 15-28 og deretter til 200 mg daglig).

Én enkelt autolog stamcelletransplantasjon ble mottatt av henholdsvis 105 (81 %) pasienter og 78 (61 %) pasienter i BTDx- og TDx-gruppene. Pasientdemografi og baseline sykdomskjennetegn var de samme i begge behandlingsgruppene. Pasientene i henholdsvis BTDx- og TDx-gruppene hadde en median alder på 57 vs. 56 år, 99 % vs. 98 % pasienter var hvite, og 58 % vs. 54 % var menn. I BTDx-gruppen ble 12 % av pasientene cytogenetisk klassifisert som høyrisiko vs. 16 % av pasientene i TDx-gruppen. Median behandlingsvarighet var 24,0 uker og median antall mottatte behandlingssykluser var 6,0, og likt i behandlingsgruppene.

De primære effektendepunktene for studien var responsrater for post-induksjon og post-transplantasjon (CR+nCR). En statistisk signifikant forskjell i CR+nCR ble observert i favør av gruppen med bortezomib kombinert med deksametason og thalidomid. Sekundære effektendepunkter inkluderte progresjonsfri overlevelse og OS. De viktigste effektresultatene er presentert i tabell 13.

Tabell 13: Effektresultater fra MMY-3010-studien

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

KI = konfidensintervall; CR = komplett respons; nCR = nesten komplett respons; ITT = intent to treat; RR = responsrate;
B = Bortezomib; BTDx = bortezomib, thalidomid, deksametason; TDx = thalidomid, deksametason; PR = partiell respons, OR = odds ratio;
* Primært endepunkt
a OR for responsrater basert på Mantel-Haenszels estimat av normal oddsratio for stratifiserte tabeller; p-verdier i henhold til Cochran Mantel-Haenszels test.
Merk: En OR > 1 indikerer en fordel for induksjonbehandling som inneholder bortezomib.

Klinisk effekt hos pasienter med tilbakefall eller behandlingsrefraktær multippelt myelom

Sikkerhet og effekt for den anbefalte doseringen av bortezomib (injisert intravenøst), 1,3 mg/m^2, ble vurdert i to studier: En randomisert, komparativ (vs. deksametason [Dex]) fase III-studie (APEX) inkluderte 669 pasienter som tidligere hadde mottatt 1-3 behandlingsregimer og som hadde tilbakefall eller behandlingsrefraktært multippelt myelom, og en fase II-studie med en arm inkluderte 202 pasienter som hadde mottatt minst to tidligere behandlingsregimer og som hadde tilbakefall og behandlingsrefraktært multippelt myelom med sykdomsprogresjon ved siste behandling.

I fase III-studien førte behandling med bortezomib til signifikant lengre TTP, en signifikant forlenget overlevelse og signifikant høyere responsrate sammenlignet med behandling med deksametason (se tabell 14) hos alle pasienter, så vel som hos pasienter som hadde mottatt ett tidligere behandlingsregime. Som følge av en planlagt interimsanalyse ble deksametason -armen i studien avsluttet etter anbefaling fra datamonitoreringskomiteen, og alle pasientene som var randomisert til deksametason ble så tilbudt bortezomib, uavhengig av sykdomsstatus. På grunn av denne tidlige crossover ble median varighet for oppfølging av pasientoverlevelse 8,3 måneder. Både hos pasienter som var refraktære mot sitt siste behandlingsregime og hos de som ikke var refraktære, var OS signifikant lengre og responsraten signifikant bedre for de i bortezomib-armen.

245 (37 %) av de 669 pasientene i studien var 65 år eller eldre. Responsparametre, så vel som TTP, forble signifikant bedre i bortezomib-armen uavhengig av alder. Uavhengig av β_2-mikroglobulinnivåer ved igangsetting av behandling, ble alle effektparametre (TTP og OS så vel som responsrate) signifikant forbedret i bortezomib-armen.

Hos den behandlingsrefraktære populasjonen i fase II-studien, ble respons bestemt av en uavhengig evalueringsgruppe (IRC), og responskriteriene var de samme som definert av "The European Bone Marrow Transplant Group". Median overlevelse av alle pasientene som inngikk i forsøket var 17 måneder (fra < 1 til 36+ måneder). Denne overlevelsen var lengre enn de 6-9 månedene som rådgivende kliniske utprøvere forventet for en sammenlignbar pasientgruppe. Multivariansanalyser viste at responsraten var uavhengig av myelomtype, prestasjonstilstand, delesjoner på kromosom 13 eller tidligere behandlingsregimer. Pasienter som hadde fått 2 til 3 tidligere terapiregimer hadde en responsrate på 32 % (10/32), og pasienter som hadde fått mer enn 7 tidligere terapiregimer hadde en responsrate på 31 % (21/67).

Tabell 14: Sammendrag av sykdomsutfall fra fase III- (APEX) og fase II-studier

	Fase III		**Fase III**		**Fase III**		**Fase II**
	Alle pasienter		**1 tidligere behandlingsregime**		**> 1 tidligere behandlingsregime**		**≥ 2 tidligere regimer**
Tidsrelaterte hendelser	**B n = 333[a]**	**Dex n = 336[a]**	**B n = 132[a]**	**Dex n = 119[a]**	**B n = 200[a]**	**Dex n = 217[a]**	**B n = 202[a]**
TTP, dager [95 % KI]	189[b] [148, 211]	106[b] [86, 128]	212[d] [188, 267]	169[d] [105, 191]	148[b] [129, 192]	87[b] [84, 107]	210 [154, 281]
1 års overlevelse, % [95 % KI]	80[d] [74, 85]	66[d] [59, 72]	89[d] [82, 95]	72[d] [62, 83]	73 [64, 82]	62 [53, 71]	60
Beste respons (%)	**B n = 315[c]**	**Dex n = 312[c]**	**B n = 128**	**Dex n = 110**	**B n = 187**	**Dex n = 202**	**B n = 193**
CR	20 (6)[b]	2 (< 1)[b]	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13)[b]	5 (2)[b]	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38)[b]	56 (18)[b]	57 (45)[d]	29 (26)[d]	64 (34)[b]	27 (13)[b]	(27)**
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Median varighet Dager (måneder)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Tid til respons CR+PR (dager)	43	43	44	46	41	27	38*

[a] Intent to Treat (ITT)-populasjon
[b] p-verdi fra den stratifiserte log-rank-testen; analyse på behandlingsregimenivå ekskluderer stratifisering for terapeutisk historie; p < 0,0001
[c] Responspopulasjonen inkluderer pasienter som hadde målbar sykdom ved baseline og som mottok minst 1 dose studielegemiddel.
[d] p-verdi fra Cochran-Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test justert for stratifiseringsfaktorer; analyse på behandlingsregimenivå ekskluderer stratifisering for terapeutisk historie.
[*] CR+PR+MR **CR = CR, (IF-); nCR = CR (IF+)
NA = ikke relevant, NE = ikke estimert
TTP = Tid til progresjon
KI = konfidensintervall
B = bortezomib; Dex = deksametason
CR = komplett respons; nCR = nesten komplett respons
PR = partiell respons, MR = minimal respons

I fase II-studien, fikk pasienter som ikke hadde optimal effekt av bortezomib alene mulighet til å få høydose deksametason sammen med bortezomib. Protokollen åpnet for at pasienter som hadde hatt en lavere respons enn optimalt på bortezomib, kunne få deksametason i tillegg. Totalt fikk 74 evaluerbare pasienter deksametason i kombinasjon med bortezomib. 18 % oppnådde eller hadde en bedre respons [MR (11 %) eller PR (7 %)] ved slik kombinasjonsbehandling.

Klinisk effekt ved subkutan administrasjon av bortezomib hos pasienter med tilbakefall/refraktært multippelt myelom

En åpen, randomisert, fase III likeverdighetsstudie sammenlignet effekt og sikkerhet av subkutan administrasjon av bortezomib med intravenøs administrasjon. Denne studien inkluderte 222 pasienter med tilbakefall/refraktært multippelt myelom, som ble randomisert i forholdet 2:1 til å få 1,3 mg/m^2 bortezomib subkutant eller intravenøst i 8 sykluser. Pasienter som ikke fikk optimal respons (mindre enn komplett respons [CR]) på behandling med bortezomib alene etter 4 sykluser, kunne få deksametason 20 mg daglig på dagen for, og etter bortezomib-administrasjon. Pasienter med baseline

grad ≥ 2 perifer nevropati eller platetall < 50 000/µl ble ekskludert. Totalt 218 pasienter var evaluerbare for respons.

Denne studien oppfylte det primære målet om likeverdig responsgrad (CR+PR) etter 4 sykluser med bortezomib monoterapi ved både subkutan og intravenøs administrasjon, 42 % i begge grupper. I tillegg viste sekundære responsrelaterte og tid til hendelse-relaterte effektendepunkter konsistente resultater for subkutan og intravenøs administrasjon (tabell 15).

Tabell 15: Sammendrag av effektanalyser som sammenligner subkutan og intravenøs administrasjon av bortezomib

	Bortezomib intravenøst	**Bortezomib subkutant**
Responsevaluerbar populasjon	**n = 73**	**n = 145**
Responsrate etter 4 sykluser n (%)		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-verdi[a]	0,00201	
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Responsrate etter 8 sykluser n (%)		
ORR (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
p-verdi[a]	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Intent to Treat (ITT)-populasjon[b]	**n = 74**	**n = 148**
TTP, måneder	9,4	10,4
(95 % KI)	(7,6, 10,6)	(8,5, 11,7)
Hazard ratio (95 % KI)[c]	0,839 (0,564, 1,249)	
p-verdi[d]	0,38657	
Progresjonsfri overlevelse, måneder	8,0	10,2
(95 % KI)	(6,7, 9,8)	(8,1, 10,8)
Hazard ratio (95 % KI)[c]	0,824 (0,574, 1,183)	
p-verdi[d]	0,295	
1-årig total overlevelse (%)[e]	76,7	72,6
(95 % KI)	(64,1, 85,4)	(63,1, 80,0)

[a] p-verdi for likeverdighetshypotesen at subkutan-gruppen får minst 60 % av responsraten i intravenøs gruppen.
[b] 222 pasienter ble inkludert i studien, 221 pasienter ble behandlet med bortezomib
[c] Hazard ratio-estimat er basert på en Cox-modell justert for stratifiseringsfaktorer: ISS-stadium og antall tidligere førstelinjebehandlinger.
[d] Log rang-test justert for stratifiseringsfaktorer: ISS-stadium og antall tidligere førstelinjebehandlinger.
[e] Median oppfølgingstid er 11,8 måneder

Bortezomib kombinasjonsbehandling med pegylert liposomalt doksorubicin (DOXIL-MMY-3001-studien)

En randomisert, parallellgruppe, åpen, multisenter, fase III-studie ble utført med 646 pasienter for sammenligning av sikkerhet og effekt av bortezomib pluss pegylert liposomalt doksorubicin og bortezomib gitt som monoterapi hos pasienter med multippelt myelom som hadde fått minst 1 tidligere behandling, og som ikke opplevde progresjon mens de fikk antrasyklinbasert behandling. Primært effektendepunkt var TTP, mens sekundære effektendepunkter var OS og ORR (CR+PR), basert på EBMT-kriteriene (the European Group for Blood and Marrow Transplantation).
En protokolldefinert interimanalyse (basert på 249 TTP-hendelser) utløste tidlig studieavbrudd av effekthensyn. Denne interimanalysen viste en TTP-risikoreduksjon på 45 % (95 % KI; 29-57 %, p < 0,0001) for pasienter behandlet med kombinasjonsbehandling av bortezomib og pegylert liposomalt doksorubicin. Median TTP var 6,5 måneder for pasienter som fikk bortezomib som monoterapi sammenlignet med 9,3 måneder for pasienter som fikk kombinasjonsbehandling med bortezomib pluss

pegylert liposomalt doksorubicin. Disse resultatene utgjorde, selv om de ikke var endelige, den protokolldefinerte endelige analysen.

Endelig analyse av totaloverlevelse (OS) gjennomført etter en median oppfølging på 8,6 år viste ingen signifikant forskjell i OS mellom de to behandlingsgruppene. Median OS var 30,8 måneder (95 % konfidensintervall: 25,2-36,5 måneder) for pasienter som fikk bortezomib som monoterapi og 33,0 måneder (95 % konfidensintervall: 28,9-37,1 måneder) for pasienter som fikk kombinasjonsbehandling med bortezomib pluss pegylert liposomalt doksorubicin.

Bortezomib kombinasjonsbehandling med deksametason

I fravær av en direkte sammenligning mellom bortezomib og bortezomib i kombinasjon med deksametason hos pasienter med progressivt multippelt myelom, ble det gjennomført en statistisk paret analyse for å sammenligne resultater fra den ikke-randomiserte armen med bortezomib i kombinasjon med deksametason (åpen fase II-studie MMY-2045), med resultater fra armer med bortezomib som monoterapi i forskjellige randomiserte fase III-studier (M34101-039 [APEX] og DOXIL MMY-3001) ved samme indikasjon.
Paret analyse er en statistisk metode hvor pasienter i behandlingsgruppen (f.eks. bortezomib i kombinasjon med deksametason) og pasienter i sammenligningsgruppen (f.eks. bortezomib) gjøres sammenlignbare med hensyn til konfunderende faktorer ved å pare forsøkspersoner individuelt. Dette begrenser effekten av observerte konfunderende faktorer når behandlingseffekten anslås ved hjelp av ikke-randomiserte data.
Antall pasientpar som ble identifisert var 127. Analysen viste bedret ORR (CR+PR) (oddsratio 3,769; 95 % KI 2,045-6,947, p < 0,001), PFS (hazard ratio 0,511; 95 % KI 0,309-0,845, p = 0,008), TTP (hazard ratio 0,385; 95 % KI 0,212-0,698, p = 0,001) for bortezomib i kombinasjon med deksametason i forhold til bortezomib som monoterapi.

Begrenset informasjon om gjentagende behandling med bortezomib ved residiverende multippelt myelom er tilgjengelig.
Fase II-studien MMY-2036 (RETRIEVE), en åpen studie med én behandlingsgruppe, ble gjennomført for å vurdere effekt og sikkerhet av gjentagende behandling med bortezomib. Etthundreogtretti pasienter (≥ 18 år) med multippelt myelom som tidligere hadde hatt minst partiell respons på et regime som inneholdt bortezomib, fikk gjentatt behandling ved progresjon. Minst 6 måneder etter forrige behandling ble bortezomib startet i siste tolererte dose på 1,3 mg/m^2 (n = 93) eller ≤ 1,0 mg/m^2 (n = 37) gitt på dagene 1, 4, 8 og 11 hver 3. uke i maksimalt 8 sykluser, enten alene eller i kombinasjon med deksametason i samsvar med standardbehandling. Deksametason ble administrert i kombinasjon med bortezomib hos 83 pasienter i syklus 1, og ytterligere 11 pasienter fikk deksametason i løpet av behandlingssyklusene med bortezomib.

Det primære endepunktet var beste bekreftede respons på gjentagende behandling vurdert ved EBMT-kriteriene. Totalt beste responsrate (CR+PR) på gjentagende behandling hos 130 pasienter var 38,5 % (95 % KI: 30,1, 47,4).

Klinisk effekt ved tidligere ubehandlet mantelcellelymfom (MCL)

Studie LYM-3002 var en randomisert, åpen fase III-studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av kombinasjonen med bortezomib, rituksimab, cyklofosfamid, doksorubicin og prednison (BR-CAP, n = 243) mot rituksimab, cyklofosfamid, doksorubicin, vinkristin og prednison (R-CHOP, n = 244) hos voksne pasienter med tidligere ubehandlet MCL (stadium II, III eller IV). Pasienter i behandlingsarmen BR-CAP fikk bortezomib (1,3 mg/m^2 på dag 1, 4, 8, 11, hvileperiode dag 12-21), rituksimab 375 mg/m^2 intravenøst på dag 1, cyklofosfamid 750 mg/m^2 intravenøst på dag 1, doksorubicin 50 mg/m^2 intravenøst på dag 1 og prednison 100 mg/m^2 oralt på dag 1 til dag 5 av 21 dagers behandlingssyklus med bortezomib. Hos pasienter hvor respons først ble dokumentert i syklus 6, ble det gitt ytterligere to behandlingssykluser.

Primært effektendepunkt var progresjonsfri overlevelse basert på vurdering foretatt av IRC. Sekundære endepunkter omfattet TTP, tid til neste antilymfombehandling (TNT), varighet av

behandlingsfritt intervall (TFI), total responsrate (ORR) og komplett responsrate (CR/CRu), OS og responsvarighet.

Demografiske og sykdomsrelaterte baselinekarakteristika var generelt godt balansert mellom de to behandlingsarmene: median pasientalder var 66 år, 74 % var menn, 66 % kaukasiere og 32 % asiater, 69 % av pasientene hadde et positivt benmargsaspirat og/eller en positiv benmargsbiopsi for MCL, 54 % av pasientene hadde en internasjonal prognostisk indeks (IPI)-skår ≥ 3 og 76 % hadde sykdom i stadium IV. Behandlingsvarighet (median = 17 uker) og varighet av oppfølging (median = 40 måneder) var sammenlignbare i de to behandlingsarmene. Pasientene i de to behandlingsarmene fikk en median på 6 sykluser, og 14 % av forsøkspersonene i BR-CAP-gruppen og 17 % av pasientene i R-CHOP-gruppen fikk ytterligere 2 sykluser. De fleste pasientene i begge grupper fullførte behandlingen, 80 % i BR-CAP-gruppen og 82 % i R-CHOP-gruppen. Effektresultatene er presentert i tabell 16:

Tabell 16: Effektresultater fra LYM-3002-studien

Effektendepunkt	**BR-CAP**	**R-CHOP**	
n: ITT-pasienter	243	244	
Progresjonsfri overlevelse (IRC)[a]			
Hendelser n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	HR[b] (95 % KI) = 0,63 (0,50; 0,79) p-verdi[d] < 0,001
Median[c] (95 % KI) (måneder)	24,7 (19,8, 31,8)	14,4 (12, 16,9)	
Responsrate			
n: pasienter med evaluerbar respons	229	228	
Total komplett respons (CR+CRu)[f] n (%)	122 (53,3 %)	95 (41,7 %)	OR[e] (95 % KI) = 1,688 (1,148; 2,481) p-verdi[g]=0,007
Total respons (CR+CRu+PR)[h] n(%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	OR[e] (95 % KI) = 1,428 (0,749; 2,722) p-verdi[g]=0,275

[a] Basert på vurdering foretatt av uavhengig komité (IRC) (kun radiologiske data).
[b] Hazard ratio-estimat er basert på en Cox-modell stratifisert etter IPI-risiko og sykdomsstadium. En hazard ratio < 1 indikerer en fordel for BR-CAP.
[c] Basert på Kaplan-Meier-produkt grenseestimater.
[d] Basert på log-rank-test stratifisert etter IPI-risiko og sykdomsstadium.
[e] Mantel-Haenszels estimat av normal oddsratio for stratifiserte tabeller brukes, med IPI-risiko og sykdomsstadium som stratifiseringsfaktorer. En oddsratio (OR) > 1 indikerer en fordel for BR-CAP.
[f] Inkluderer alle CR+CRu ihht. IRC, benmarg og LDH.
[g] p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test, med IPI og sykdomsstadium som stratifiseringsfaktorer.
[h] Inkluderer alle radiologiske CR+CRu+PR ihht. IRC uavhengig av verifisering av benmarg og LDH.
CR = komplett respons; CRu = komplett respons ubekreftet; PR = partiell respons; KI = konfidensintervall, HR = hazard ratio; OR = odds ratio; ITT = intent to treat

Median PFS var etter utprøvers vurdering 30,7 måneder i BR-CAP-gruppen og 16,1 måneder i R-CHOP-gruppen (Hazard Ratio [HR] = 0,51, p < 0,001). En statistisk signifikant fordel (p < 0,001) i favør av behandlingsgruppen BR-CAP i forhold til R-CHOP-gruppen ble observert for TTP (median 30,5 mot 16,1 måneder), TNT (median 44,5 mot 24,8 måneder) og TFI (median 40,6 mot 20,5 måneder). Median varighet av komplett respons var 42,1 måneder i BR-CAP-gruppen sammenlignet med 18 måneder i R-CHOP-gruppen. Varighet av totalrespons var 21,4 måneder lenger i BR-CAP-gruppen (median 36,5 måneder mot 15,1 måneder i R-CHOP-gruppen). Den endelige OS-analysen ble gjennomført etter en median oppfølgingstid på 82 måneder. Median OS var 90,7 måneder i VcR-CAP-gruppen sammenlignet med 55,7 måneder i R-CHOP-gruppen (HR = 0,66, p = 0,001). Observert endelig median forskjell i OS mellom de to behandlingsgruppene var 35 måneder.

Pasienter med tidligere behandlet lettkjede (AL)-amyloidose

En åpen, ikke-randomisert fase I/II-studie ble utført for å vurdere sikkerhet og effekt av bortezomib hos pasienter med tidligere behandlet lettkjede (AL)-amyloidose. Det ble ikke observert nye sikkerhetsaspekter i løpet av studien, og bortezomib forverret ikke målorganskade (hjerte, nyre og lever). I en eksplorativ effektanalyse ble det rapportert 67,3 % respons (inkludert 28,6 % CR-andel) målt ved hematologisk respons (M-protein) hos 49 evaluerbare pasienter behandlet med maksimal tillatt dose på 1,6 mg/m^2 ukentlig og 1,3 mg/m^2 to ganger ukentlig. I disse dosegruppene var kombinert 1-årsoverlevelse 88,1 %.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med bortezomib i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved multippelt myelom og ved mantelcellelymfom (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

En fase II-studie av effekt, sikkerhet og farmakokinetikk med én behandlingsgruppe gjennomført av "The Children's Oncology Group", evaluerte effekten av tillegg av bortezomib til reinduksjonskjemoterapi med flere legemidler hos pediatriske og unge voksne pasienter med lymfekreft (pre-B-celle akutt lymfoblastisk leukemi [ALL], T-celle ALL og T-celle lymfoblastisk lymfom [LL]). Et effektivt regime av reinduksjonskjemoterapi med flere legemidler ble administrert i 3 blokker. Bortezomib ble kun administrert i blokk 1 og 2 for å unngå mulig overlappende toksisitet med samtidig administrerte legemidler i blokk 3.

Komplett respons (CR) ble evaluert på slutten av blokk 1. Hos B-ALL-pasienter med tilbakefall innen 18 måneder etter diagnostisering (n = 27) var CR-raten 67 % (95 % KI: 46, 84), og 4-måneders hendelsesfri overlevelsesrate var 44 % (95 % KI: 26, 62). Hos B-ALL-pasienter med tilbakefall 18–36 måneder etter diagnostisering (n = 33) var CR-raten 79 % (95 % KI: 61, 91), og 4-måneders hendelsesfri overlevelsesrate var 73 % (95 % KI: 54, 85). CR-raten hos T-celle ALL-pasienter med første tilbakefall (n = 22) var 68 % (95 % KI: 45, 86), og 4-måneders hendelsesfri overlevelsesrate var 67 % (95 % KI: 42, 83). Rapporterte effektdata er ikke konkluderbare (se pkt. 4.2).

Det var 140 pasienter med ALL eller LL som ble inkludert og evaluert for sikkerhet, median alder var 10 år (fra 1 til 26). Ingen nye sikkerhetsproblemer ble observert når bortezomib ble gitt i tillegg til standard bakgrunnsregime av pediatrisk pre-B-celle ALL kjemoterapi. Følgende bivirkninger (grad ≥ 3) ble observert med en høyere forekomst med behandlingsregimet som inneholdt bortezomib, sammenlignet med en historisk kontrollstudie hvor bakgrunnsregime ble gitt alene: i blokk 1 perifer sensorisk nevropati (3 % mot 0 %), ileus (2,1 % mot 0 %) og hypoksi (8 % mot 2 %). Ingen informasjon om mulig sekvele eller frekvens av opphør av perifer nevropati var tilgjengelig i denne studien. Det ble også registrert høyere forekomst av infeksjoner med grad ≥ 3 nøytropeni (24 % mot 19 % i blokk 1, og 22 % mot 11 % i blokk 2), økt ALAT (17 % mot 8 % i blokk 2), hypokalemi (18 % mot 6 % i blokk 1, og 21 % mot 12 % i blokk 2) og hyponatremi (12 % mot 5 % i blokk 1, og 4 % mot 0 % i blokk 2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter intravenøs bolusadministrering av en dose på 1,0 mg/m^2 og 1,3 mg/m^2 til 11 pasienter med multippelt myelom og kreatininclearanceverdier større enn 50 ml/min, var gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av første dose bortezomib på henholdsvis 57 og 112 ng/ml. Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon observert i påfølgende doser var i området 67 til 106 ng/ml for dosen på 1,0 mg/m^2 og i området 89 til 120 ng/ml for dosen på 1,3 mg/m^2.

Etter en intravenøs bolus eller subkutan injeksjon av 1,3 mg/m^2 dose til pasienter med multippelt myelom (n = 14 i den intravenøse gruppen, n = 17 i den subkutane gruppen), var total systemisk

eksponering etter gjentatt dosering (AUC_{last}) ekvivalent ved subkutan og intravenøs administrasjon. C_{max} etter subkutan administrasjon (20,4 ng/ml) var lavere enn etter intravenøs administrasjon (223 ng/ml). AUC_{last} geometrisk gjennomsnittratio var 0,99, og 90 % konfidensintervall var 80,18 % - 122,80 %.

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum (V_d) for bortezomib var i området fra 1659 l til 3294 l etter administrering av enkle eller gjentatte intravenøse doser på 1,0 mg/m^2 eller 1,3 mg/m^2 til pasienter med multippelt myelom. Dette tyder på at bortezomib i stor grad distribueres til perifere vev. Over et konsentrasjonsområde fra 0,01 til 1,0 mikrog/ml av bortezomib, er *in vitro*-proteinbindingen av bortezomib i humant plasma i gjennomsnitt 82,9 %. Andel bortezomib bundet til plasmaproteiner var ikke konsentrasjonsavhengig.

Biotransformasjon

In vitro-studier med humane levermikrosomer og humant cDNA-uttrykte cytokrom P450-isoenzymer indikerer at bortezomib primært metaboliseres oksidativt via cytokrom P450-enzymene 3A4, 2C19 og 1A2. Hovedmetabolismeveien er deboronering til to deboronerte metabolitter som videre blir hydroksylert til flere metabolitter. Deboronerte bortezomibmetabolitter er inaktive som 26S-proteasomhemmere.

Eliminasjon

Etter multiple doser var gjennomsnittlig halveringstid ($t_{1/2}$) av bortezomib i eliminasjonsfasen i området 40-193 timer. Bortezomib elimineres hurtigere etter første dose sammenlignet med de påfølgende dosene. Gjennomsnittlig total kroppsclearance var 102 og 112 l/time etter den første dosen av henholdsvis 1,0 mg/m^2 og 1,3 mg/m^2, og i området fra 15 til 32 l/time og 18 til 32 l/time etter påfølgende doser for doser på henholdsvis 1,0 mg/m^2 og 1,3 mg/m^2.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til bortezomib ble undersøkt i en fase I-studie i første behandlingssyklus, hos 61 pasienter hovedsakelig med faste svulster og varierende grad av nedsatt leverfunksjon, med bortezomibdoser fra 0,5 til 1,3 mg/m^2.

Sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon påvirket ikke lett nedsatt leverfunksjon dosenormalisert AUC for bortezomib. Dosenormaliserte gjennomsnittlige AUC-verdier økte imidlertid med ca. 60 % hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. En lavere startdose anbefales hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, og disse pasientene bør overvåkes nøye (se pkt. 4.2, tabell 6).

Nedsatt nyrefunksjon

En studie på farmakokinetikk ble utført på pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon, der pasientene ble klassifisert etter sin kreatininclearance (Cl_{kr})-verdi i følgende grupper: normal ($Cl_{kr} \geq 60$ ml/min/1,73 m^2, n = 12), lett (Cl_{kr} = 40-59 ml/min/1,73 m^2, n = 10), moderat (Cl_{kr} = 20-39 ml/min/1,73 m^2, n = 9) og alvorlig ($Cl_{kr} < 20$ ml/min/1,73 m^2, n = 3). En gruppe dialysepasienter som fikk doseringen etter dialyse var også inkludert i studien (n = (8). Pasientene ble gitt intravenøse doser av bortezomib på 0,7 til 1,3 mg/m^2 to ganger per uke. Eksponering for bortezomib (dosenormalisert AUC og C_{max}) var sammenlignbar i alle gruppene (se pkt. 4.2).

Alder

Farmakokinetikken til bortezomib ble undersøkt etter intravenøs administrering av bolusdoser på 1,3 mg/m^2 to ganger i uken til 104 pediatriske pasienter (2-16 år) med akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) eller akutt myeloid leukemi (AML). Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse økte clearance av bortezomib med økende kroppsoverflate (BSA). Geometrisk gjennomsnitt (% CV) av clearance var 7,79 (25 %) l/time/m^2, distribusjonsvolum ved steady-state var 834 (39 %) l/m^2 og eliminasjonshalveringstiden var 100 (44 %) timer. Etter korrigering for BSA-effekt hadde andre demografiske parametre som alder, kroppsvekt og kjønn ingen klinisk signifikante effekter på clearance av bortezomib. BSA-normalisert clearance av bortezomib hos pediatriske pasienter var tilsvarende som hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I en *in vitro*-test på kromosomavvik i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-celler) viste bortezomib positiv klastogen aktivitet (strukturelle kromosombrudd) i konsentrasjoner ned til 3,125 mikrog/ml, som var den laveste konsentrasjonen som ble studert. Bortezomib var ikke gentoksisk i en *in vitro*-analyse av mutagenisitet (Ames assay) og *in vivo*-mikronukleustest hos mus.

Studier på utviklingstoksisitet hos rotter og kaniner har vist embryo-føtal letalitet ved maternelt toksiske doser, men ingen direkte embryo-føtal toksisitet ved doser lavere enn maternelt toksiske doser. Fertilitetsstudier er ikke utført, men evaluering av reproduktivt vev er utført i de generelle toksisitetstestene. Det ble funnet degenerative effekter i både testis og ovarier i en 6-måneders studie utført på rotter. Det er derfor sannsynlig at bortezomib kan ha en potensiell effekt på enten mannlig eller kvinnelig fertilitet. Peri- og postnatale utviklingsstudier er ikke utført.

Multi-syklus generelle toksisitetsstudier er gjort på rotter og aper. De viktigste organene med funn/symptomer var: gastrointestinaltrakt, som resulterte i brekninger og/eller diaré; hematopoietisk og lymfatisk vev, som viste perifere blodcytopenier, lymfevevatrofi og hematopoietisk hypocellularitet i benmarg; perifer nevropati (observert hos aper, mus og hunder) som involverer sensoriske nerveaksoner, samt små endringer i nyrer. Alle de nevnte organer viste delvis eller full restitusjon etter avsluttet behandling.

I dyrestudier er transporten av bortezomib over blod-/hjernebarrieren svært begrenset. Relevansen av dette for mennesker er ukjent.

Kardiovaskulære sikkerhetsfarmakologiske studier hos aper og hunder viser at intravenøse doser på omtrent to til tre ganger den anbefalte kliniske dosen basert på mg/m^2 er assosiert med økninger i hjerterytme, reduksjoner i kontraksjonsevnen, hypotensjon og død. Hos hunder responderte den nedsatte hjertekontraksjonen og hypotensjonen på akutt intervensjon med inotropiske eller volumekspanderende midler. Hos hunder var det dessuten sett en liten økning i det korrigerte QT-intervallet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol (E421)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

<u>Uåpnet hetteglass</u>
3 år.

Rekonstituert oppløsning
Den rekonstituerte oppløsningen skal brukes umiddelbart etter tilberedning. Hvis oppløsningen ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstidene ved bruk og oppbevaringsbetingelsene før bruk brukerens ansvar. Kjemisk og fysisk stabilitet for den rekonstituerte oppløsningen er imidlertid dokumentert i 8 timer ved 5 °C og 25 °C ved oppbevaring i originalt hetteglass og/eller i sprøyten. Total oppbevaringstid for rekonstituert legemiddel bør ikke overskride 8 timer før administrering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml silikonisert hetteglass av type I-glass med gummipropp og aluminiumsforsegling som inneholder 1 mg bortezomib.

10 ml hetteglass av type I-glass med gummipropp og aluminiumsforsegling som inneholder 2,5 mg, 3 mg eller 3,5 mg bortezomib.

Hver pakning inneholder 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Generelle forholdsregler

Bortezomib et cytotoksisk stoff. Det bør derfor utvises varsomhet under håndtering og tillaging av Bortezomib Hospira. Bruk av hansker og annet verneutstyr anbefales for å unngå hudkontakt.

Aseptisk teknikk må benyttes under all håndtering av Bortezomib Hospira, da det ikke inneholder konserveringsmiddel.

Det har vært fatale tilfeller av utilsiktet intratekal administrasjon av Bortezomib Hospira. Bortezomib Hospira er kun til intravenøs eller subkutan bruk. Bortezomib Hospira skal ikke administreres intratekalt.

Instruksjoner for rekonstituering

Bortezomib Hospira skal rekonstitueres av helsepersonell.

Intravenøs injeksjon

Bortezomib Hospira 1 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

Hvert 5 ml hetteglass med Bortezomib Hospira 1 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning, skal rekonstitueres forsiktig med 1 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, ved bruk av en sprøyte av egnet størrelse, uten at hetteglassets propp fjernes. Oppløsning av frysetørket pulver er fullstendig etter mindre enn 2 minutter.

Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 1 mg bortezomib. Den rekonstituerte oppløsningen er klar og fargeløs, med pH fra 4 til 7. Den rekonstituerte oppløsningen må inspiseres visuelt for misfarging eller partikler før administrering. Hvis misfarging eller partikler blir observert, skal den rekonstituerte oppløsningen destrueres.

Bortezomib Hospira 2,5 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert 10 ml hetteglass med Bortezomib Hospira 2,5 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning, skal rekonstitueres forsiktig med 2,5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, ved bruk av en sprøyte av egnet størrelse, uten at hetteglassets propp fjernes. Oppløsning av frysetørket pulver er fullstendig etter mindre enn 2 minutter.

Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 1 mg bortezomib. Den rekonstituerte oppløsningen er klar og fargeløs, med pH fra 4 til 7. Den rekonstituerte oppløsningen må inspiseres visuelt for misfarging eller partikler før administrering. Hvis misfarging eller partikler blir observert, skal den rekonstituerte oppløsningen destrueres.

Bortezomib Hospira 3 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert 10 ml hetteglass med Bortezomib Hospira 3 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning, skal rekonstitueres forsiktig med 3 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, ved bruk av en sprøyte av egnet størrelse, uten at hetteglassets propp fjernes. Oppløsning av frysetørket pulver er fullstendig etter mindre enn 2 minutter.

Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 1 mg bortezomib. Den rekonstituerte oppløsningen er klar og fargeløs, med pH fra 4 til 7. Den rekonstituerte oppløsningen må inspiseres visuelt for misfarging eller partikler før administrering. Hvis misfarging eller partikler blir observert, skal den rekonstituerte oppløsningen destrueres.

Bortezomib Hospira 3,5 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert 10 ml hetteglass med Bortezomib Hospira 3,5 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning, skal rekonstitueres forsiktig med 3,5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, ved bruk av en sprøyte av egnet størrelse, uten at hetteglassets propp fjernes. Oppløsning av frysetørket pulver er fullstendig etter mindre enn 2 minutter.

Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 1 mg bortezomib. Den rekonstituerte oppløsningen er klar og fargeløs, med pH fra 4 til 7. Den rekonstituerte oppløsningen må inspiseres visuelt for misfarging eller partikler før administrering. Hvis misfarging eller partikler blir observert, skal den rekonstituerte oppløsningen destrueres.

Subkutan injeksjon

Bortezomib Hospira 1 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert 5 ml hetteglass med Bortezomib Hospira 1 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning, skal rekonstitueres forsiktig med 0,4 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, ved bruk av en sprøyte av egnet størrelse, uten at hetteglassets propp fjernes. Oppløsning av frysetørket pulver er fullstendig etter mindre enn 2 minutter.

Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 2,5 mg bortezomib. Den rekonstituerte oppløsningen er klar og fargeløs, med pH fra 4 til 7. Den rekonstituerte oppløsningen må inspiseres visuelt for misfarging eller partikler før administrering. Hvis misfarging eller partikler blir observert, skal den rekonstituerte oppløsningen destrueres.

Bortezomib Hospira 2,5 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert 10 ml hetteglass med Bortezomib Hospira 2,5 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning, skal rekonstitueres forsiktig med 1 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, ved bruk av en sprøyte av egnet størrelse, uten at hetteglassets propp fjernes. Oppløsning av frysetørket pulver er fullstendig etter mindre enn 2 minutter.

Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 2,5 mg bortezomib. Den rekonstituerte oppløsningen er klar og fargeløs, med pH fra 4 til 7. Den rekonstituerte oppløsningen må inspiseres visuelt for misfarging eller partikler før administrering. Hvis misfarging eller partikler blir observert, skal den rekonstituerte oppløsningen destrueres.

Bortezomib Hospira 3 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert 10 ml hetteglass med Bortezomib Hospira 3 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning, skal rekonstitueres forsiktig med 1,2 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, ved bruk av en sprøyte av egnet størrelse, uten at hetteglassets propp fjernes. Oppløsning av frysetørket pulver er fullstendig etter mindre enn 2 minutter.

Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 2,5 mg bortezomib. Den rekonstituerte oppløsningen er klar og fargeløs, med pH fra 4 til 7. Den rekonstituerte oppløsningen må inspiseres visuelt for misfarging eller partikler før administrering. Hvis misfarging eller partikler blir observert, skal den rekonstituerte oppløsningen destrueres.

Bortezomib Hospira 3,5 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert 10 ml hetteglass med Bortezomib Hospira 3,5 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning, skal rekonstitueres forsiktig med 1,4 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, ved bruk av en sprøyte av egnet størrelse, uten at hetteglassets propp fjernes. Oppløsning av frysetørket pulver er fullstendig etter mindre enn 2 minutter.

Etter rekonstitueringen inneholder hver ml oppløsning 2,5 mg bortezomib. Den rekonstituerte oppløsningen er klar og fargeløs, med pH fra 4 til 7. Den rekonstituerte oppløsningen må inspiseres visuelt for misfarging eller partikler før administrering. Hvis misfarging eller partikler blir observert, skal den rekonstituerte oppløsningen destrueres.

Destruksjon
Bortezomib Hospira er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1114/001
EU/1/16/1114/002
EU/1/16/1114/003
EU/1/16/1114/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. juli 2016
Dato for siste fornyelse: 28. april 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

VEDLEGG II

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Pfizer Service Company BV,
Hoge Wei 10,
1930 Zaventem,
Belgia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG BORTEZOMIB HOSPIRA 1 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bortezomib Hospira 1 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
bortezomib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass med pulver inneholder 1 mg bortezomib (som mannitolboronat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol (E421)

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun subkutan eller intravenøs bruk.
Kun til engangsbruk.
Kan være dødelig hvis det gis via andre administrasjonsveier.

Subkutan bruk: Tilsett 0,4 ml natriumklorid 0,9 % for å få en konsentrasjon på 2,5 mg/ml.
Intravenøs bruk: Tilsett 1 ml natriumklorid 0,9 % for å få en konsentrasjon på 1 mg/ml.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

CYTOSTATIKUM. Spesielle forhåndsregler.

8. UTLØPSDATO

EXP
Den rekonstituerte oppløsningen skal brukes umiddelbart etter tilberedning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1114/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG BORTEZOMIB HOSPIRA 2,5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bortezomib Hospira 2,5 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
bortezomib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass med pulver inneholder 2,5 mg bortezomib (som mannitolboronat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol (E421)

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun subkutan eller intravenøs bruk.
Kun til engangsbruk.
Kan være dødelig hvis det gis via andre administrasjonsveier.

Subkutan bruk: Tilsett 1 ml natriumklorid 0,9 % for å få en konsentrasjon på 2,5 mg/ml.
Intravenøs bruk: Tilsett 2,5 ml natriumklorid 0,9 % for å få en konsentrasjon på 1 mg/ml.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

CYTOSTATIKUM. Spesielle forholdsregler.

8. UTLØPSDATO

EXP
Den rekonstituerte oppløsningen skal brukes umiddelbart etter tilberedning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1114/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG BORTEZOMIB HOSPIRA 3 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bortezomib Hospira 3 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
bortezomib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass med pulver inneholder 3 mg bortezomib (som mannitolboronat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol (E421)

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun subkutan eller intravenøs bruk.
Kun til engangsbruk.
Kan være dødelig hvis det gis via andre administrasjonsveier.

Subkutan bruk: Tilsett 1,2 ml natriumklorid 0,9 % for å få en konsentrasjon på 2,5 mg/ml.
Intravenøs bruk: Tilsett 3 ml natriumklorid 0,9 % for å få en konsentrasjon på 1 mg/ml.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

CYTOSTATIKUM. Spesielle forholdsregler.

8. UTLØPSDATO

EXP
Den rekonstituerte oppløsningen skal brukes umiddelbart etter tilberedning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1114/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG BORTEZOMIB HOSPIRA 3,5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bortezomib Hospira 3,5 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
bortezomib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass med pulver inneholder 3,5 mg bortezomib (som mannitolboronat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol (E421)

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun subkutan eller intravenøs bruk.
Kun til engangsbruk.
Kan være dødelig hvis det gis via andre administrasjonsveier.

Subkutan bruk: Tilsett 1,4 ml natriumklorid 0,9 % for å få en konsentrasjon på 2,5 mg/ml.
Intravenøs bruk: Tilsett 3,5 ml natriumklorid 0,9 % for å få en konsentrasjon på 1 mg/ml.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

CYTOSTATIKUM. Spesielle forholdsregler.

8. UTLØPSDATO

EXP
Den rekonstituerte oppløsningen skal brukes umiddelbart etter tilberedning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1114/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS BORTEZOMIB HOSPIRA 1 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Bortezomib Hospira 1 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
bortezomib
Kun s.c. eller i.v. bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 mg

6. ANNET

Kun til engangsbruk.

Kan være dødelig hvis det gis via andre administrasjonsveier.

Subkutan bruk: Tilsett 0,4 ml natriumklorid 0,9 % for å få en konsentrasjon på 2,5 mg/ml.
Intravenøs bruk: Tilsett 1 ml natriumklorid 0,9 % for å få en konsentrasjon på 1 mg/ml.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Riv her

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS BORTEZOMIB HOSPIRA 2,5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Bortezomib Hospira 2,5 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
bortezomib
Kun s.c. eller i.v. bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2,5 mg

6. ANNET

Kun til engangsbruk.

Kan være dødelig hvis det gis via andre administrasjonsveier.

Subkutan bruk: Tilsett 1 ml natriumklorid 0,9 % for å få en konsentrasjon på 2,5 mg/ml.
Intravenøs bruk: Tilsett 2,5 ml natriumklorid 0,9 % for å få en konsentrasjon på 1 mg/ml.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Riv her

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS BORTEZOMIB HOSPIRA 3 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Bortezomib Hospira 3 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
bortezomib
Kun s.c. eller i.v. bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

3 mg

6. ANNET

Kun til engangsbruk.

Kan være dødelig hvis det gis via andre administrasjonsveier.

Subkutan bruk: Tilsett 1,2 ml natriumklorid 0,9 % for å få en konsentrasjon på 2,5 mg/ml.
Intravenøs bruk: Tilsett 3 ml natriumklorid 0,9 % for å få en konsentrasjon på 1 mg/ml.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Riv her

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS BORTEZOMIB HOSPIRA 3,5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Bortezomib Hospira 3,5 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
bortezomib
Kun s.c. eller i.v. bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

3,5 mg

6. ANNET

Kun til engangsbruk.

Kan være dødelig hvis det gis via andre administrasjonsveier.

Subkutan bruk: Tilsett 1,4 ml natriumklorid 0,9 % for å få en konsentrasjon på 2,5 mg/ml.
Intravenøs bruk: Tilsett 3,5 ml natriumklorid 0,9 % for å få en konsentrasjon på 1 mg/ml.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Riv her

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Bortezomib Hospira 1 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Bortezomib Hospira 2,5 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Bortezomib Hospira 3 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Bortezomib Hospira 3,5 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
bortezomib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Bortezomib Hospira er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Bortezomib Hospira
3. Hvordan du bruker Bortezomib Hospira
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Bortezomib Hospira
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Bortezomib Hospira er og hva det brukes mot

Bortezomib Hospira inneholder virkestoffet bortezomib, en såkalt proteasomhemmer. Proteasomer spiller en viktig rolle i kontrollen av cellenes funksjon og vekst. Ved å forstyrre proteasomenes funksjon kan bortezomid drepe kreftceller.

Bortezomib brukes til behandling av multippelt myelom (benmargskreft) hos pasienter over 18 år:
- alene, eller sammen med legemidlene pegylert liposomalt doksorubicin eller deksametason, til pasienter hvor sykdommen har forverret seg etter å ha fått minst én tidligere behandling, og hvor blodstamcelletransplantasjon ikke var vellykket eller ikke kan gjennomføres.
- sammen med legemidlene melfalan og prednison til pasienter som tidligere ikke har blitt behandlet for denne sykdommen, og som ikke kan få høydose kjemoterapi med blodstamcelletransplantasjon.
- i kombinasjon med legemidlene deksametason eller deksametason sammen med thalidomid til pasienter med sykdom som ikke er behandlet tidligere, og før de får høydose kjemoterapi med blodstamcelletransplantasjon (igangsettende behandling).

Bortezomib brukes til behandling av mantelcellelymfom (en type kreft som rammer lymfeknutene) sammen med legemidlene rituksimab, cyklofosfamid, doksorubicin og prednison hos pasienter som er 18 år eller eldre, som tidligere ikke har blitt behandlet for denne sykdommen og som ikke kan få blodstamcelletransplantasjon.

2. Hva du må vite før du bruker Bortezomib Hospira

Bruk ikke Bortezomib Hospira
- dersom du er allergisk overfor bortezomib, bor eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du har visse alvorlige lunge- eller hjerteproblemer.

Advarsler og forsiktighetsregler
Informer legen din dersom du har noe av følgende:
- lavt antall av røde eller hvite blodlegemer
- problemer med blødninger og/eller et lavt antall blodplater i blodet ditt
- diaré, forstoppelse, kvalme eller oppkast
- besvimt, vært svimmel eller vært ør i hodet tidligere
- nyreproblemer
- moderate til alvorlige leverproblemer
- tidligere følelsesløshet, stikninger, eller smerter i hender eller føtter (nevropati)
- hjerte- eller blodtrykksproblemer
- kortpustethet eller hoste
- kramper
- elveblest (rundt øynene eller andre steder på kroppen)
- symptomer på tumorlysesyndrom, som muskelkramper, muskelsvakhet, forvirring, synstap eller synsforstyrrelser og kortpustethet
- hukommelsestap, tankeforstyrrelser, vansker med å gå eller synstap. Dette kan være tegn på en alvorlig infeksjon i hjernen, og legen din kan foreslå flere undersøkelser og oppfølging.

Du må regelmessig ta blodprøver før og under behandlingen med Bortezomib Hospira for å sjekke antall blodlegemer.

Dersom du har mantelcellelymfom og får legemidlet rituksimab sammen med bortezomib, skal du informere legen din:
- dersom du tror at du har hepatittinfeksjon nå eller har hatt det tidligere. I noen få tilfeller kan pasienter som har hatt hepatitt B få et nytt hepatittanfall, som kan være dødelig. Dersom du har hatt hepatitt B-infeksjon, vil du bli grundig sjekket av legen din for tegn på aktiv hepatitt B.

Du må lese pakningsvedleggene til alle legemidlene som skal tas sammen med Bortezomib Hospira, for informasjon relatert til disse legemidlene før du starter behandling med Bortezomib Hospira.
Ved bruk av thalidomid er det nødvendig med spesiell oppmerksomhet på graviditetstesting og krav til prevensjon (se Graviditet og amming).

Barn og ungdom
Bortezomib skal ikke brukes til barn og ungdom, fordi det er ukjent hvordan legemidlet vil påvirke dem.

Andre legemidler og Bortezomib Hospira
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
Si spesielt ifra til legen din hvis du bruker legemidler som inneholder virkestoffene:
- ketokonazol, brukes til å behandle soppinfeksjoner
- ritonavir, brukes til behandling av HIV-infeksjoner
- rifampicin, et antibiotikum som brukes til behandling av bakterieinfeksjoner
- karbamazepin, fenytoin eller fenobarbital, som brukes til behandling av epilepsi
- johannesurt (*Hypericum perforatum*), som brukes mot depresjon eller andre tilstander
- diabetesmidler som tas via munnen.

Graviditet og amming
Bortezomib skal ikke brukes hvis du er gravid, med mindre det er strengt nødvendig.

Både menn og kvinner som får bortezomib skal bruke sikker prevensjon under og i ytterligere 3 måneder etter behandling. Snakk med legen din umiddelbart, hvis graviditet oppstår til tross for disse forholdsreglene.

Du skal ikke amme under behandling med bortezomib. Snakk med legen om når det er trygt å amme igjen etter at du har avsluttet behandlingen.

Thalidomid forårsaker fødselsskader og fosterdød. Når bortezomib gis sammen med thalidomid må du følge det graviditetsforebyggende programmet for thalidomid (se pakningsvedlegget til thalidomid).

Kjøring og bruk av maskiner
Bortezomib kan forårsake tretthet, svimmelhet, besvimelse og tåkesyn. Hvis du merker noen av disse bivirkningene, må du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner. Selv om du ikke merker noe, skal du likevel være forsiktig.

3. Hvordan du bruker Bortezomib Hospira

Legen din vil beregne din bortezomib-dose utifra din høyde og vekt (kroppsoverflate). Den vanlige startdosen av bortezomib er 1,3 mg/m^2 kroppsoverflate to ganger i uken.
Legen din kan endre dosen og antall behandlingssykluser avhengig av responsen din på behandlingen, forekomsten av enkelte bivirkninger og dine underliggende tilstander (f.eks. leverproblemer).

Progressiv multippelt myelom
Når bortezomib gis alene, vil du få 4 doser med bortezomib intravenøst eller subkutant på dag 1, 4, 8 og 11, etterfulgt av 10-dagers hvileperiode uten behandling. Denne 21-dagers perioden (3 uker) tilsvarer én behandlingssyklus. Du kan få opptil 8 sykluser (24 uker).

Du kan også få bortezomib sammen med legemidlene pegylert liposomalt doksorubicin eller deksametason.

Når bortezomib gis sammen med pegylert liposomalt doksorubicin, vil du få bortezomib intravenøst eller subkutant som en 21-dagers behandlingssyklus, og pegylert liposomalt doksorubicin 30 mg/m^2 gis på dag 4 av 21-dagers behandlingssyklusen med bortezomib, som en intravenøs infusjon etter injeksjon av bortezomib.
Du kan få opptil 8 sykluser (24 uker).

Når bortezomib gis sammen med deksametason, vil du få bortezomib intravenøst eller subkutant som en 21-dagers behandlingssyklus, og deksametason 20 mg gis via munnen dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 av 21-dagers behandlingssyklusen med bortezomib.
Du kan få opptil 8 sykluser (24 uker).

Tidligere ubehandlet multippelt myelom
Hvis du tidligere ikke er behandlet for multippelt myelom, og **du ikke er** egnet for blodstamcelletransplantasjon vil du få bortezomib intravenøst eller subkutant sammen med to andre medisiner, melfalan og prednison.
I dette tilfellet er varigheten av en behandlingssyklus 42 dager (6 uker). Du vil få 9 sykluser (54 uker).

- I syklus 1 til4 administreres bortezomib to ganger i uken på dagene 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 og 32.
- I syklus 5 til9 administreres bortezomib én gang i uken på dagene 1, 8, 22 og 29.

Både melfalan (9 mg/m^2) og prednison (60 mg/m^2) gis via munnen på dag 1, 2, 3 og 4 den første uka i hver behandlingssyklus.

Hvis du ikke tidligere er behandlet for multippelt myelom, og **du er** egnet for blodstamcelletransplantasjon, vil du motta bortezomib intravenøst eller subkutant sammen med legemidlene deksametason, eller deksametason og thalidomid, som igangsettende behandling.

Når bortezomib gis sammen med deksametason, vil du få bortezomib intravenøst eller subkutant som en 21-dagers behandlingssyklus, og deksametason 40 mg gis via munnen dag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 og 11 av 21-dagers behandlingssyklusen med bortezomib.
Du vil få 4 sykluser (12 uker).

Når bortezomib gis sammen med thalidomid og deksametason er varigheten av en behandlingssyklus 28 dager (4 uker).
Deksametason 40 mg gis via munnen på dagene 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 og 11 i 28-dagers behandlingssyklusen med bortezomib, og thalidomid gis via munnen daglig med 50 mg opptil dag 14 i den første syklusen, og hvis dette tolereres økes thalidomiddosen til 100 mg på dag 15-28 og kan deretter økes til 200 mg daglig fra andre syklus.
Du kan få opptil 6 sykluser (24 uker).

Tidligere ubehandlet mantelcellelymfom
Hvis du tidligere ikke er behandlet for mantelcellelymfom, vil du få bortezomib intravenøst eller subkutant sammen med legemidlene rituksimab, cyklofosfamid, doksorubicin og prednison.
Bortezomib gis intravenøst eller subkutant på dagene 1, 4, 8 og 11, etterfulgt av en hvileperiode uten behandling. Varigheten av en behandlingssyklus er 21 dager (3 uker). Du kan få opptil 8 sykluser (24 uker).
Følgende legemidler gis som intravenøse infusjoner på dag 1 av hver 21-dagers behandlingssyklus med bortezomib:
Rituksimab med 375 mg/m^2, cyklofosfamid med 750 mg/m^2 og doksorubicin med 50 mg/m^2.
Prednison gis via munnen med 100 mg/m^2 på dagene 1, 2, 3, 4 og 5 i behandlingssyklusen med bortezomib.

Hvordan Bortezomib Hospira gis
Dette legemidlet er kun til intravenøs eller subkutan bruk. Bortezomib vil bli gitt av helsepersonell som har erfaring i bruk av cytostatika (cellegift).
Bortezomib er et pulver som må løses opp før administrering. Dette utføres av helsepersonell. Oppløsningen vil bli injisert i en vene eller under huden. Injeksjon i en vene går raskt og tar 3 til 5 sekunder. Injeksjon under huden gis i låret eller på magen.

Dersom du får for mye av Bortezomib Hospira
Ettersom dette legemidlet blir gitt av en lege eller en sykepleier, er det ikke sannsynlig at du vil få for mye. Dersom en overdosering likevel skulle finne sted, vil legen overvåke deg for bivirkninger.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Noen av bivirkningene er alvorlige.

Hvis du får bortezomib mot multippelt myelom eller mantelcellelymfom, skal du informere legen din omgående dersom du merker noen av følgende symptomer:
- muskelkramper, muskelsvakhet
- forvirring, synstap eller synsforstyrrelser, blindhet, kramper, hodepine
- kortpustethet, hevelser i føttene eller endringer i hjerteslag, høyt blodtrykk, tretthet, besvimelse
- hoste og pustevansker eller tetthet i brystet.

Behandling med bortezomib kan svært ofte føre til redusert antall røde og hvite blodlegemer og et lavt antall blodplater. Derfor må du regelmessige ta blodprøver før og under behandlingen med bortezomib for å sjekke antall blodlegemer. Du kan oppleve en reduksjon i antall:
- blodplater som kan gjøre det lettere å få blåmerker eller blødning uten kjent skade (for eksempel blødning fra tarmene, magen, munnen og tannkjøttet ditt, blødning i hjernen eller blødning fra leveren)
- røde blodlegemer som kan føre til anemi (lav blodprosent) med symptomer som trøtthet og blekhet
- hvite blodlegemer som kan gjøre deg mer mottakelig for infeksjoner eller influensalignende symptomer.

Hvis du får Bortezomib til behandling av multippelt myelom, kan du få bivirkningene listet opp nedenfor:

Svært vanlige bivirkninger (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer)

- følsom hud, nummenhet, stikninger eller brennende følelse i huden, eller smerter i hender og føtter som følge av nerveødeleggelse
- reduksjon i antall røde blodlegemer og hvite blodlegemer (se over)
- feber
- sykdomsfølelse (kvalme) eller oppkast, redusert appetitt
- forstoppelse med eller uten oppblåsthet (kan være alvorlig)
- diaré: hvis dette skjer er det viktig at du drikker mer vann enn vanlig. Legen din kan gi deg et annet legemiddel for å kontrollere diaréen
- utmattelse (fatigue), svakhet
- muskelsmerter, skjelettsmerter

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- lavt blodtrykk, plutselig fall i blodtrykket når du reiser deg opp, som kan føre til besvimelse
- høyt blodtrykk
- nedsatt nyrefunksjon
- hodepine
- generell sykdomsfølelse, smerter, vertigo, ørhet, svakhetsfølelse eller tap av bevissthet
- skjelvinger
- infeksjoner, inkludert lungebetennelse, luftveisinfeksjoner, bronkitt, soppinfeksjoner, slimhoste influensalignende sykdom
- elveblest (rundt øynene eller andre steder på kroppen)
- brystsmerter, kortpustethet ved fysisk anstrengelse
- varierende typer utslett
- kløe i huden, kuler i huden eller tørr hud
- rødme i ansiktet eller små ødelagte blodkar
- rødhet i huden
- dehydrering
- halsbrann, oppblåsthet, raping, luftplager, magesmerter, blødning fra magen eller tarmene
- leverfunksjonsforandringer
- ømhet i munnen eller leppene, tørr munn, munnsår eller smerter i halsen
- vekttap, tap av smakssans
- muskelkramper, muskelspasmer, muskelsvakhet, smerter i lemmer
- tåkesyn
- infeksjon i øyets ytre lag og på innsiden av øyelokkene (konjunktivitt)
- neseblødning
- søvnproblemer eller -vansker, svette, engstelse, humørsvingninger, nedstemthet, rastløshet eller opphisselse, endret mental tilstand, orienteringsvansker
- hevelser i kroppen, inkludert rundt øynene og andre kroppsdeler

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- hjertesvikt, hjerteinfarkt, brystsmerter, ubehag i brystet, økt eller redusert puls
- nyresvikt
- betennelse i en blodåre, blodpropp i blodårer og lunger
- blodlevringsproblemer
- utilstrekkelig sirkulasjon
- hjerteposebetennelse eller væske rundt hjertet
- infeksjoner, inkludert urinveisinfeksjoner, influensa, herpes virus-infeksjoner, øreinfeksjon og cellulitt
- blodig avføring eller blødning fra slimhinner, som for eksempel i munnen, skjeden

- sykdommer i hjernens blodårer
- lammelse, kramper, fall, bevegelsesforstyrrelser, unormale, endrede eller reduserte sanser (berøring, hørsel, smak, lukt), oppmerksomhetsforstyrrelser, skjelving, rykninger
- leddgikt, inkludert betennelse i leddene i fingre, tær og kjeve
- sykdommer som påvirker lungene og hindrer at kroppen får nok oksygen. Noen av disse omfatter pustevansker, kortpustethet, kortpustethet uten samtidig fysisk anstrengelse, overfladisk eller vanskelig pust eller pustestans, hvesende pust
- hikke, taleforstyrrelser
- økt eller redusert urinproduksjon (på grunn av nyreskade), smerter ved vannlatning eller blod/proteiner i urinen, væskeansamling
- endret bevissthetsnivå, forvirring, svekket eller tapt hukommelse
- overfølsomhet
- hørselstap, døvhet eller øresus, ubehag i ørene
- hormonelle forstyrrelser som kan påvirke absorpsjon av salt og vann
- høy aktivitet i skjoldbruskkjertelen
- manglende evne til å produsere nok insulin eller manglende effekt av normale insulinnivåer
- irriterte eller betente øyne, væskende øyne, øyesmerter, tørre øyne, øyeinfeksjoner, klump i øyelokket (chalazion), røde og hovne øyelokk, væskende øyne, synsforstyrrelser, blødning i øyet
- hovne lymfekjertler
- ledd- eller muskelstivhet, tunghetsfølelse, lyskesmerter
- hårtap og unormal hårstruktur
- allergiske reaksjoner
- hudrødme eller smerter på injeksjonsstedet
- smerter i munnen
- infeksjoner eller betennelse i munnen, munnsår, spiserør, mage og tarmer, av og til forbundet med smerter eller blødninger, dårlige tarmbevegelser (inkludert blokkering), ubehag i buk eller spiserør, svelgevansker, oppkast av blod
- hudinfeksjoner
- bakterie- og virusinfeksjoner
- tanninfeksjoner
- betennelse i bukspyttkjertelen, blokkering av gallegangen
- smerter i kjønnsorganer, vansker med å få ereksjon
- vektøkning
- tørste
- hepatitt
- lidelser på injeksjonsstedet eller knyttet til injeksjonsutstyr
- hudreaksjoner og -sykdommer (som kan være alvorlige og dødelige), hudsår
- blåmerker, fall og skader
- betennelse eller blødninger i blodårene som kan fremstå som små røde eller lilla prikker (vanligvis på bena) og store blåmerkelignende flekker under huden eller vev
- godartede cyster
- en alvorlig reversibel hjernetilstand som innebærer anfall, høyt blodtrykk, hodepine, tretthet, forvirring, blindhet eller andre synsproblemer.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)
- hjerteproblemer, inkludert hjerteinfarkt, angina
- rødming
- misfarging av vener
- betennelse i ryggmargsnerven
- alvorlig nervebetennelse, som kan foråsake lammelse og pustevansker (Guillain Barrés syndrom)
- øreproblemer, blødning fra øret
- lav aktivitet i skjoldbruskkjertelen
- Budd–Chiari syndrom (de kliniske symptomene skyldes blokkering av blodårer i leveren)
- endringer i eller unormal tarmfunksjon

- hjerneblødning
- gulfargede øyne og gul hud (gulsott)
- alvorlig allergisk reaksjon (anafylaktisk sjokk) med tegn som kan omfatte pustevansker, brystsmerter eller tetthet i brystet og/eller følelse av å være svimmel/besvime, kraftig kløe i huden eller kuler i huden, hevelse i ansikt, lepper, tunge og/eller svelg som kan forårsake svelgevansker, kollaps
- brystsykdommer
- vaginalrifter
- hevelser i kjønnsorganer
- manglende evne til å tåle alkoholinntak
- tap av kroppsmasse
- økt appetitt
- fistler
- væskende ledd
- cyster i leddhinner (synovialcyster)
- brudd
- nedbrytning av muskelfibre som medfører andre komplikasjoner
- hevelse i leveren, blødning fra leveren
- nyrekreft
- psoriasis-liknende hudlidelse
- hudkreft
- blek hud
- økt antall blodplater eller plasmaceller (en type hvite celler) i blodet
- blodpropp i små blodårer (trombotisk mikroangiopati)
- unormal reaksjon på blodoverføringer
- delvis eller fullstendig synstap
- redusert sexlyst
- sikling
- utstående øyne
- overfølsomhet for lys
- rask pust
- smerter i endetarmen
- gallestein
- brokk
- skader
- skjøre eller svake negler
- unormale proteinavleiringer i viktige organer
- koma
- tarmsår
- multiorgansvikt
- død

Hvis du får bortezomib sammen med andre legemidler til behandling av mantelcellelymfom, kan du få bivirkningene listet opp nedenfor:

Svært vanlige bivirkninger (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer)
- lungebetennelse
- manglende matlyst
- følsom hud, nummenhet, stikninger eller brennende følelse i huden, eller smerter i hender og føtter som følge av nerveødeleggelse
- kvalme og oppkast
- diaré
- munnsår
- forstoppelse

- muskelsmerter, skjelettsmerter
- hårtap og unormal hårstruktur
- utmattelse (fatigue), svakhet
- feber

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)
- elveblest (inkludert rundt øynene eller andre steder på kroppen)
- herpes virus-infeksjoner
- bakterie- og virusinfeksjoner
- luftveisinfeksjoner, bronkitt, slimhoste, influensaliknende sykdom
- soppinfeksjoner
- overfølsomhet (allergisk reaksjon)
- manglende evne til å produsere nok insulin eller manglende effekt av normale insulinnivåer
- væskeansamling
- søvnproblemer eller -vansker
- tap av bevissthet
- endret bevissthetsnivå, forvirring
- svimmelhet
- økt hjerterytme, høyt blodtrykk, svetting
- synsforstyrrelser, tåkesyn
- hjertesvikt, hjerteinfarkt, brystsmerter, ubehag i brystet, økt eller redusert puls
- høyt eller lavt blodtrykk
- plutselig fall i blodtrykket når du reiser deg opp, som kan føre til besvimelse
- kortpustethet ved fysisk anstrengelse
- hoste
- hikke
- øresus, ubehag i ørene
- blødning fra magen eller tarmene
- halsbrann
- magesmerter, oppblåsthet
- svelgevansker
- infeksjon eller betennelse i mage og tarmer
- magesmerter
- ømhet i munnen eller leppene, smerter i halsen
- leverfunksjonsforandringer
- kløe i huden
- hudrødme
- utslett
- muskelspasmer
- urinveisinfeksjon
- smerter i lemmer
- hevelser i kroppen, inkludert rundt øynene og andre kroppsdeler
- skjelvinger
- hudrødme og smerter på injeksjonsstedet
- generell sykdomsfølelse
- vekttap
- vektøkning

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)
- hepatitt
- alvorlig allergisk reaksjon (anafylaktisk sjokk) med tegn som kan omfatte pustevansker, brystsmerter eller tetthet i brystet og/eller følelse av å være svimmel/besvime, kraftig kløe i huden eller kuler i huden, hevelse i ansikt, lepper, tunge og/eller svelg som kan forårsake svelgevansker, kollaps

- bevegelsesforstyrrelser, lammelse, rykninger
- vertigo
- hørselstap, døvhet
- sykdommer som påvirker lungene og hindrer at kroppen får nok oksygen. Noen av disse omfatter pustevansker, kortpustethet, kortpustethet uten samtidig fysisk anstrengelse, overfladisk eller vanskelig pust eller pustestans, hvesende pust
- blodpropp i lungene
- gulfargede øyne og gul hud (gulsott)
- klump i øyelokket (chalazion), røde og hovne øyelokk

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)
- blodpropp i små blodårer (trombotisk mikroangiopati)
- alvorlig nervebetennelse, som kan foråsake lammelse og pustevansker (Guillain Barrés syndrom)

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.* Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Bortezomib Hospira

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset og ytterkartongen etter EXP.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Den rekonstituerte oppløsningen skal brukes umiddelbart etter tilberedning. Hvis den rekonstituerte oppløsningen ikke brukes umiddelbart, er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser før administreringen. Stabilitet er imidlertid dokumentert i 8 timer ved 5 °C og 25 °C ved oppbevaring i originalt hetteglass og/eller i sprøyten. Total oppbevaringstid for rekonstituert legemiddel bør ikke overskride 8 timer før administrering.

Bortezomib Hospira er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Bortezomib Hospira
Virkestoff er bortezomib.

Bortezomib Hospira 1 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Hvert hetteglass med pulver inneholder 1 mg bortezomib (som mannitolboronat).

Bortezomib Hospira 2,5 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Hvert hetteglass med pulver inneholder 2,5 mg bortezomib (som mannitolboronat).

Bortezomib Hospira 3 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Hvert hetteglass med pulver inneholder 3 mg bortezomib (som mannitolboronat).

Bortezomib Hospira 3,5 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass med pulver inneholder 3,5 mg bortezomib (som mannitolboronat).

Intravenøs tilberedning:
Etter tilberedning inneholder 1 ml av injeksjonsvæsken 1 mg bortezomib.

Subkutan tilberedning:
Etter tilberedning inneholder 1 ml av injeksjonsvæsken 2,5 mg bortezomib.

Andre innholdsstoffer er mannitol (E421).

Hvordan Bortezomib Hospira ser ut og innholdet i pakningen
Bortezomib Hospira pulver til injeksjonsvæske, oppløsning er en hvit til "off-white" masse eller pulver.

Hver eske med 1 mg Bortezomib Hospira inneholder et 5 ml silikonisert hetteglass med gummipropp og aluminiumsforsegling.

Hver eske med 2,5 mg, 3 mg eller 3,5 mg Bortezomib Hospira inneholder et 10 ml hetteglass med gummipropp og aluminiumsforsegling.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Tilvirker

Pfizer Service Company BV,
Hoge Wei 10,
1930 Zaventem,
Belgia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

AT
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

BE
Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

BG
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

CY
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

LV
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

LT
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

LU
Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

HU
Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

CZ
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

DK
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

DE
PFIZER PHARMA GmbH
Tel:+ 49 (0)30 550055-51000

EE
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL
Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

FR
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

MT
Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

NL
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

NO
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

PL
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

RO
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421–2–3355 5500

FI
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

SE
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

UK (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

1. REKONSTITUERING TIL INTRAVENØS INJEKSJON

Merk: Bortezomib Hospira er et cytotoksisk stoff. Det bør derfor utvises varsomhet under håndtering og tillaging. Bruk av hansker og annet verneutstyr anbefales for å unngå hudkontakt.

ASEPTISK TEKNIKK MÅ BENYTTES UNDER ALL HÅNDTERING AV BORTEZOMIB HOSPIRA, DA DET IKKE INNEHOLDER KONSERVERINGSMIDDEL.

1.1 **Tilberedning av hetteglasset på 1 mg: Tilsett forsiktig 1,0 ml** steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til hetteglasset med Bortezomib Hospira-pulver ved bruk av en sprøyte av egnet størrelse, uten at hetteglassets propp fjernes. Oppløsning av frysetørket pulver er fullstendig etter mindre enn 2 minutter.

Tilberedning av hetteglasset på 2,5 mg: Tilsett forsiktig 2,5 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til hetteglasset med Bortezomib Hospira-pulver ved bruk av en sprøyte av egnet størrelse, uten at hetteglassets propp fjernes. Oppløsning av frysetørket pulver er fullstendig etter mindre enn 2 minutter.

Tilberedning av hetteglasset på 3 mg: Tilsett forsiktig 3,0 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til hetteglasset med Bortezomib Hospira-pulver ved bruk av en sprøyte av egnet størrelse, uten at hetteglassets propp fjernes. Oppløsning av frysetørket pulver er fullstendig etter mindre enn 2 minutter.

Tilberedning av hetteglasset på 3,5 mg: Tilsett forsiktig 3,5 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til hetteglasset med Bortezomib Hospira-pulver ved bruk av en sprøyte av egnet størrelse, uten at hetteglassets propp fjernes. Oppløsning av frysetørket pulver er fullstendig etter mindre enn 2 minutter.

Konsentrasjonen av sluttløsning er 1 mg/ml. Oppløsningen skal være klar og fargeløs med en slutt-pH fra 4 til 7. Det er ikke nødvendig å kontrollere oppløsningens pH.

1.2 Inspiser injeksjonsvæsken visuelt for partikler og misfarging før administrasjon. Ved enhver misfarging eller funn av partikler må oppløsningen destrueres. Sjekk konsentrasjonen på hetteglasset for å sørge for at det gis korrekt dose til **intravenøs administrasjon** (1 mg/ml).

1.3 Rekonstituert oppløsning er uten konserveringsmiddel og bør brukes umiddelbart etter tilberedning.
Kjemisk og fysikalsk stabilitet er imidlertid dokumentert i 8 timer ved 25 °C ved oppbevaring i originalt hetteglass og/eller sprøyte. Total oppbevaringstid for rekonstituert legemiddel bør ikke overskride 8 timer før administrering. Hvis den rekonstituerte oppløsningen ikke brukes umiddelbart, er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser før administreringen.

Det er ikke nødvendig å beskytte rekonstituert legemiddel mot lys.

2. ADMINISTRERING

- Etter oppløsning trekkes det opp riktig mengde av rekonstituert oppløsning i samsvar med beregnet dose basert på pasientens kroppsoverflate.
- Sjekk på nytt dosen og konsentrasjonen i sprøyten før bruk (sjekk at sprøyten er merket som intravenøs administrasjon).
- Injiser oppløsningen som en bolusinjeksjon over 3-5 sekunder via et perifert eller sentralt intravenøst venekateter.

- Skyll det perifere eller intravenøse kateteret med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning.

Bortezomib Hospira ER KUN TIL INTRAVENØS ELLER SUBKUTAN BRUK. Bruk ikke andre administrasjonsveier. Intratekal administrasjon har medført dødsfall.

3. KASSERING

Et hetteglass er kun til engangsbruk, og ubrukt oppløsning må destrueres. Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

1 mg, 2,5 mg, 3 mg og 3,5 mg hetteglass kan administreres subkutant, som beskrevet nedenfor.

1. REKONSTITUERING TIL SUBKUTAN INJEKSJON

Merk: Bortezomib Hospira er et cytotoksisk stoff. Det bør derfor utvises varsomhet under håndtering og tillaging. Bruk av hansker og annet verneutstyr anbefales for å unngå hudkontakt.

ASEPTISK TEKNIKK MÅ BENYTTES UNDER ALL HÅNDTERING AV BORTEZOMIB HOSPIRA, DA DET IKKE INNEHOLDER KONSERVERINGSMIDDEL.

1.1 **Tilberedning av hetteglasset på 1 mg: Tilsett forsiktig 0,4 ml** steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til hetteglasset med Bortezomib Hospira-pulver ved bruk av en sprøyte av egnet størrelse, uten at hetteglassets propp fjernes. Oppløsning av frysetørket pulver er fullstendig etter mindre enn 2 minutter.

Tilberedning av hetteglasset på 2,5 mg: Tilsett forsiktig 1,0 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til hetteglasset med Bortezomib Hospira-pulver ved bruk av en sprøyte av egnet størrelse, uten at hetteglassets propp fjernes. Oppløsning av frysetørket pulver er fullstendig etter mindre enn 2 minutter.

Tilberedning av hetteglasset på 3 mg: Tilsett forsiktig 1,2 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til hetteglasset med Bortezomib Hospira-pulver ved bruk av en sprøyte av egnet størrelse, uten at hetteglassets propp fjernes. Oppløsning av frysetørket pulver er fullstendig etter mindre enn 2 minutter.

Tilberedning av hetteglasset på 3,5 mg: Tilsett forsiktig 1,4 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til hetteglasset med Bortezomib Hospira-pulver ved bruk av en sprøyte av egnet størrelse, uten at hetteglassets propp fjernes. Oppløsning av frysetørket pulver er fullstendig etter mindre enn 2 minutter.

Konsentrasjonen av sluttløsning er 2,5 mg/ml. Oppløsningen skal være klar og fargeløs med en slutt-pH fra 4 til 7. Det er ikke nødvendig å kontrollere oppløsningens pH.

1.2 Inspiser injeksjonsvæsken visuelt for partikler og misfarging før administrasjon. Ved enhver misfarging eller funn av partikler må oppløsningen destrueres. Sjekk konsentrasjonen på hetteglasset for å sørge for at det gis korrekt dose til **subkutan** administrasjon (2,5 mg/ml).

1.3 Rekonstituert legemiddel er uten konserveringsmiddel og bør brukes umiddelbart etter tilberedning.
Kjemisk og fysikalsk stabilitet er imidlertid dokumentert i 8 timer ved 25 °C ved oppbevaring i originalt hetteglass og/eller sprøyte. Total oppbevaringstid for rekonstituert legemiddel bør ikke overskride 8 timer før administrering. Hvis den rekonstituerte oppløsningen ikke brukes umiddelbart, er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser før administreringen.

Det er ikke nødvendig å beskytte rekonstituert legemiddel mot lys.

2. ADMINISTRERING

- Etter oppløsning trekkes det opp riktig mengde av rekonstituert oppløsning i samsvar med beregnet dose basert på pasientens kroppsoverflate.

- Sjekk på nytt dosen og konsentrasjonen i sprøyten før bruk. (Kontroller sprøyten er merket som subkutan administrasjon).
- Injiser oppløsningen subkutant, i 45-90° vinkel.
- Den rekonstituerte oppløsningen administreres subkutant i lår (høyre eller venstre) eller buk (høyre eller venstre).
- Injeksjonsstedet bør varieres ved påfølgende injeksjoner.
- Hvis det inntreffer en lokal reaksjon på injeksjonsstedet etter subkutan Bortezomib Hospira-injeksjon, anbefales det at man enten administrerer en mindre konsentrert Bortezomib Hospira-oppløsning (1 mg/ml i stedet for 2,5 mg/ml) subkutant eller bytter til en intravenøs injeksjon.

Bortezomib Hospira ER KUN TIL INTRAVENØS ELLER SUBKUTAN BRUK. Bruk ikke andre administrasjonsveier. Intratekal administrasjon har medført dødsfall.

3. KASSERING

Et hetteglass er kun til engangsbruk, og ubrukt oppløsning må destrueres.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.