

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för
vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Bortezomib Reddy 3,5 mg pulver till injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

Efter rekonstituering innehåller 1 ml intravenös injektionsvätska 1 mg bortezomib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.
Vitt till gulvitt pulver.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

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

Monoterapi

Bortezomib Reddy ges via intravenös eller subkutan injektion med en rekommenderad dos av $1,3 \text{ mg/m}^2$ kroppsytta två gånger i veckan under två veckor på dag 1, 4, 8 och 11 i en 21-dagars behandlingscykel. Denna treveckorsperiod betraktas som en behandlingscykel. Det rekommenderas att patienter får 2 behandlingscykler av bortezomib efter det att ett fullständigt svar bekräftats. Det rekommenderas också att patienter som svarar men inte uppnår fullständig remission erhåller totalt 8 behandlingscykler av bortezomib. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib.

Dosjusteringar under pågående behandling och återinsättande av behandling vid monoterapi

Behandling med bortezomib måste avbrytas om det uppstår en icke-hematologisk toxicitet av grad 3 eller en hematologisk toxicitet av grad 4, med undantag för neuropati såsom diskuteras nedan (se även avsnitt 4.4). När symtomen på toxicitet har försvunnit kan behandling med bortezomib åter sättas in med en dos som reducerats med 25 % ($1,3 \text{ mg/m}^2$ minskat till $1,0 \text{ mg/m}^2$; $1,0 \text{ mg/m}^2$ minskat till $0,7 \text{ mg/m}^2$). Om toxiciteten inte försvinner eller om den återkommer vid den lägsta dosen måste man överväga att avbryta behandlingen med bortezomib om inte nytta med behandlingen klart överväger riskerna.

Neuropatisk smärta och/eller perifer neuropati

Patienter som drabbas av neuropatisk smärta och/eller perifer neuropati i samband med behandling med bortezomib bör behandlas på det sätt som anges i Tabell 1 nedan (se avsnitt 4.4).

Patienter som före behandlingen lidit av allvarlig neuropati kan behandlas med V bortezomib endast efter noggrant övervägande av risk/nytta.

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

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

*Baserat på dosförändringar i fas II- och fas III-studierna på multipelt myelom och erfarenheter efter marknadsintroduktion.

Gradering baserad på NCI "Common Toxicity Criteria", CTCAE v 4.0.

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

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

Kombinationsbehandling med pegylerat liposomalt doxorubicin

Bortezomib Reddy administreras som intravenös eller subkutan injektion med en rekommenderad dos av $1,3 \text{ mg/m}^2$ kroppsyta två gånger i veckan under två veckor på dag 1, 4, 8 och 11 i en 21-dagars behandlingscykel. Denna treveckorsperiod betraktas som en behandlingscykel. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib. Pegylerat liposomalt doxorubicin administreras med 30 mg/m^2 på dag 4 i behandlingscykeln med bortezomib som en intravenös infusion under 1 timme administrerad efter injektionen med bortezomib. Upp till 8 cykler av denna kombinationsbehandling kan administreras så länge patienten inte har försämrats och tolererar behandling. Patienter som har uppnått full respons kan fortsätta behandlingen i minst 2 cykler efter de första tecknen på fullständig respons, även om det innebär behandling i mer än 8 cykler. Patienter vars paraproteinnivåer fortsätter att sjunka efter 8 cykler kan också fortsätta så länge som de tolererar behandlingen och de fortsätter att svara.

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

Kombination med dexametason

Bortezomib Reddy administreras som intravenös eller subkutan injektion med en rekommenderad dos av 1,3 mg/m² kroppsyta två gånger i veckan under två veckor på dag 1, 4, 8 och 11 i en 21-dagars behandlingscykel. Denna treveckorsperiod betraktas som en behandlingscykel. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib. Dexametason administreras oralt med 20 mg på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 och 12 i behandlingscykeln med bortezomib.

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

För ytterligare information om dexametason, se motsvarande produktresumé.

Dosjusteringar vid kombinationsbehandling för patienter med progressivt multipelt myelom

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

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

Kombinationsterapi med melfalan och prednison.

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

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

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

| Två gånger per vecka bortezomib (Cykel 1-4) | | | | | | | | | | | | |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| Vec ka | 1 | | | | 2 | | 3 | 4 | | 5 | | 6 |
| Bz (1,3 mg/ m ²) | Dag 1 | -- | -- | Dag 4 | Dag 8 | Dag 11 | viloperiod | Dag 22 | Dag 25 | Dag 29 | Dag 32 | viloperiod |
| M (9 mg/ m ²) | Dag 1 | Dag 2 | Dag 3 | Dag 4 | -- | -- | viloperiod | -- | -- | -- | -- | viloperiod |
| P (60 mg/ m ²) | | | | | | | | | | | | |
| En gång per vecka bortezomib (Cykel 5-9) | | | | | | | | | | | | |
| Vec ka | 1 | | | | 2 | | 3 | 4 | | 5 | | 6 |
| Bz | Dag 1 | -- | -- | -- | Dag 8 | viloperiod | | Dag 22 | | Dag 29 | | viloperiod |

| | | | | | | | | | |
|---|----------|----------|----------|----------|----|-----------------|----|----|-------------------------|
| (1,3 mg/ m ²) | | | | | | | | | |
| M (9 mg/ m ²) P (60 mg/ m ²) | Dag 1 | Dag 2 | Dag 3 | Dag 4 | -- | vilo- period | -- | -- | vilo - peri od |

Bz = bortezomib; M = melfalan, P = prednison

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

Innan påbörjan av ny terapicykel:

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

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

| Toxicitet | Dosförändring eller -fördröjning |
|---|--|
| <i>Hematologisk toxicitet under en cykel:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Om förlängd grad 4 neutropeni eller trombocytopeni, eller | Överväg minskning av melfalandos med 25 % i nästa cykel. |

| | |
|--|---|
| <p>trombocytopeni med blödning observerats i föregående cykel</p> | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Om trombocytantal $\leq 30 \times 10^9$ /l eller ANC $\leq 0,75 \times 10^9$/l på en bortezomib- doseringsdag (annan dag än dag 1) | <p>Bortezomib-terapi ska inte ges</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Om flera bortezomib-doserin- gar i en cykel inte ges (≥ 3 d oseringar under administreri- ng två gånger per vecka eller ≥ 2 doseringar under administrering en gång per vecka) | <p>Bortezomib-dos ska reduceras 1 doseringsnivå (från $1,3 \text{ mg/m}^2$ till 1 mg/m^2, eller från 1 mg/m^2 ti ll $0,7 \text{ mg/m}^2$)</p> |
| <p><i>Grad ≥ 3 icke-hematologiska toxiciteter</i></p> | <p>Bortezomib-terapi ska inte ges förrän symtom av toxicitet har bestämts till grad 1 eller baseline . Då, kan bortezomib återinföras med en reducerad doseringsnivå (från $1,3 \text{ mg/m}^2$ till 1 mg/m^2, eller från 1 mg/m^2 till $0,7 \text{ mg/m}^2$) . För bortezomib-relaterad neuro patisk smärta och/eller perifer ne</p> |

| | |
|--|--|
| | uropati, gör uppehåll i och/eller modifiera bortezomib enligt översikt i Tabell 1. |
|--|--|

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

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

Kombinationsterapi med dexametason

Bortezomib Reddy administreras som intravenös eller subkutan injektion med rekommenderad dos på 1,3 mg/m² kroppsytta två gånger i veckan under två veckor på dag 1, 4, 8 och 11 i en 21-dagars behandlingscykel. Denna treveckorsperiod betraktas som en behandlingscykel. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib.

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

Fyra behandlingscykler med denna kombinationsbehandling administreras.

Kombinationsterapi med dexametason och talidomid

Bortezomib Reddy administreras som intravenös eller subkutan injektion med rekommenderad dos på 1,3 mg/m² kroppsytta två gånger i veckan under två veckor på dag 1, 4, 8 och 11 i en 28-dagars behandlingscykel. Denna fyraveckorsperiod betraktas som en behandlingscykel. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib.

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

Talidomid ges oralt 50 mg dagligen på dag 1-14, och om detta tolereras ökas dosen därefter till 100 mg på dag 15-28 och kan därefter ökas ytterligare till 200 mg dagligen från cykel 2 (se tabell 4).

Fyra behandlingscykler av denna kombinationsbehandling administreras. Det rekommenderas att patienter med åtminstone partiell respons får ytterligare 2 behandlingscykler.

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

| Bz+ Dx | Cykel 1 till 4 | | | | | |
|-----------------------------------|---|----------------|------------------|------------|---------|--|
| | Vecka | 1 | 2 | 3 | | |
| | Bz (1,3 mg/m ²) Dx 40 mg | Dag 1, 4 | Dag 8, 11 | Viloperiod | | |
| | | Dag 1, 2, 3, 4 | Dag 8, 9, 10, 11 | - | | |
| Bz+Dx +T | Cykel 1 | | | | | |
| | Vecka | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| | Bz (1,3 mg/m ²) | Dag 1, 4 | Dag 8, 11 | Viloperiod | | |
| | T 50 mg | Dagligen | | Daglige | - | |
| | T 100 mg ^a | - | | Dagligen | Daglige | |
| Dx 40 mg | Dag 1, 2, 3, 4 | | Dag 8, 9, 10, 11 | - | | |
| Cykel 2 till 4^b | | | | | | |

| | | | | |
|-----------------------------|----------------|------------------|------------|------------|
| Bz (1,3 mg/m ²) | Dag 1, 4 | Dag 8, 11 | Viloperiod | Viloperiod |
| T 200 mg ^a | Dagligen | Dagligen | Dagligen | Dagligen |
| Dx 40 mg | Dag 1, 2, 3, 4 | Dag 8, 9, 10, 11 | - | - |

Bz = bortezomib; Dx = dexametason; T = talidomid

^a. Talidomiddosen ökas till 100 mg från vecka 3 av cykel 1 endast om 50 mg tolereras och till 200 mg från cykel 2 och framåt om 100 mg tolereras.

^b. Upp till 6 cykler kan ges till patienter som uppnår åtminstone partiell respons efter 4 cykler

Dosjustering för patienter lämpliga för transplantation

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

Dosering för patienter med tidigare obehandlat mantelcellslymfom (MCL)

Kombinationsbehandling med rituximab, cyklofosamid, doxorubicin och prednison (BzR-CAP)

Bortezomib Reddy ges via intravenös eller subkutan injektion med en rekommenderad dos av 1,3 mg/m² kroppsytta två gånger i veckan under två veckor på dag 1, 4, 8 och 11 följt av en viloperid

på 10 dagar under dag 12-21. Denna 3-veckorsperiod betraktas som en behandlingscykel. Sex behandlingscykler med bortezomib rekommenderas, men till patienter för vilka ett svar dokumenteras först under cykel 6 kan ytterligare två behandlingscykler ges. Det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser av bortezomib.

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

Dosjusteringar under behandling för patienter med tidigare obehandlat mantelcellslymfom

Innan en ny behandlingscykel påbörjas:

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

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

Granulocytkolonistimulerande faktorer kan administreras för hematologisk toxicitet enligt lokal standardiserad praxis.

Profylaktisk användning av granulocytkolonistimulerande faktorer bör övervägas i händelse av upprepade fördröjningar av cykeladministrering. Trombocyttransfusion för behandling av trombocytopeni bör övervägas när det är kliniskt lämpligt.

Tabell 5: Dosjustering under behandling för patienter med tidigare obehandlat mantellcellslymfom

| Toxicitet | Förändring eller fördröjning av dosen |
|---|--|
| <i>Hematologisk toxicitet</i> | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Neutropeni av \geq grad 3 med feber, neutropeni grad 4 som varar mer än 7 dagar, trombocytantal $< 10 \times 10^9/l$ | <p>Uppehåll i behandlingen med bortezomib bör göras i upp till 2 veckor tills patienten har ANC $\geq 0,75 \times 10^9/l$ och trombocytantal $\geq 25 \times 10^9/l$.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Om toxiciteten, efter behandlingsuppehåll med bortezomib, inte klingar av enligt definition ovan, ska bortezomib sättas ut. • Om toxiciteten klingar av, dvs. patienten har ANC $\geq 0,75 \times 10^9/l$ och trombocytantal $\geq 25 \times 10^9/l$, kan bortezomib sättas in igen med en dos reducerad med en dosnivå |

| Toxicitet | Förändring eller fördröjning av dosen |
|---|--|
| | (från 1,3 mg/m ² till 1 mg/m ² eller från 1mg/m ² till 0,7 mg/m ²). |
| <ul style="list-style-type: none"> • Vid trombocytantal < 25 x 10⁹/l eller ANC < 0,75 x 10⁹/l på en doseringsdag med bortezomib (annan dag än dag 1 i varje cykel) | Uppehåll i behandlingen med bortezomib bör göras. |
| <i>Icke-hematologiska toxiciteter grad ≥ 3 som anses ha samband med bortezomib</i> | Uppehåll i behandlingen med bortezomib bör göras tills dess att symtomen på toxicitet har avklingat till grad 2 eller bättre. Därefter kan bortezomib sättas in igen med en dos reducerad med en dosnivå (från 1,3 mg/m ² till 1 mg/m ² , eller från 1 mg/m ² till 0,7 mg/m ²). Vid bortezomib-relaterad neuropatisk smärta och/eller perifer neutropati, gör uppehåll i och/eller modifiera behandlingen med bortezomib enligt i tabell 1. |

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

Speciella populationer

Äldre

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

Det finns inga studier på användningen av bortezomib till äldre personer med tidigare obehandlat multipelt myelom vilka är lämpliga för högdos kemoterapi med hematopoetisk stamcellstransplantation. Därför kan inga dosrekommendationer ges för denna population.

I en studie med patienter med tidigare obehandlat mantelcellslymfom var 42,9 % och 10,4 % av patienterna som exponerades för bortezomib i åldern 65-74 år respektive ≥ 75 år. Hos patienter ≥ 75 år tolererades både behandlingen med BzR-CAP och R-CHOP mindre väl (se avsnitt 4.8).

Nedsatt leverfunktion

Patienter med lätt nedsatt leverfunktion behöver ingen dosjustering och ska behandlas med den rekommenderade dosen. Patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion ska påbörja bortezomib -behandling med en reducerad dos på $0,7 \text{ mg/m}^2$ per injektion under första behandlingscykeln och sedan kan en

efterföljande doshöjning till 1,0 mg/m² eller ytterligare dosreducering till 0,5 mg/m² övervägas beroende på patientens tolererbarhet (se Tabell 6 och avsnitt 4.4. och 5.2).

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

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

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

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

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för bortezomib påverkas inte hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CrCl] > 20 ml/min/1,73 m²), därav behövs inga dosjusteringar för dessa patienter. Det är inte känt om farmakokinetiken för bortezomib påverkas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion som inte genomgår dialys (CrCl < 20 ml/min/1,73 m²). Eftersom dialys kan minska koncentrationerna av bortezomib ska bortezomib administreras efter dialysproceduren (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

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

Administreringssätt

Bortezomib Reddy finns tillgängligt för intravenös eller subkutan administrering.

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

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

Intravenös injektion

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

Subkutan injektion

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

Om lokala reaktioner vid injektionsstället uppkommer efter subkutan injektion med bortezomib, rekommenderas att antingen administrera en mindre koncentrerad bortezomib-lösning (Bortezomib Reddy 3,5 mg som ska rekonstitueras till 1 mg/ml i stället för 2,5 mg/ml) subkutan eller byta till intravenös administrering.

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Intratekal administrering

Det har förekommit dödsfall vid oavsiktlig intratekal administrering av bortezomib. Bortezomib 1 mg pulver till injektionsvätska, lösning är endast avsett för intravenös användning, medan Bortezomib Reddy är avsett för intravenös eller subkutan användning. Bortezomib ska inte administreras intratekalt.

Gastrointestinal toxicitet

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

Hematologisk toxicitet

Behandling med bortezomib är mycket ofta förknippad med hematologisk toxicitet (trombocytopeni, neutropeni och anemi). I studier på patienter med recidiverande multipelt myelom behandlade med bortezomib och patienter med tidigare obehandlat MCL behandlade med bortezomib i kombination med rituximab, cyklofosamid, doxorubicin och prednison (BzR-CAP), var en av de vanligaste hematologiska toxiciteterna övergående trombocytopeni. Trombocyttallet var lägst dag 11 i varje behandlingscykel med bortezomib och hade vanligtvis återgått till

baseline vid nästa cykel. Inget tydde på någon kumulativ trombocytopeni. Det genomsnittliga minimivärdet för trombocyttallet var ungefär 40% av ursprungsvärdet i monoterapistudierna med multipelt myelom och 50% i MCL-studien. Hos patienter med långt framskridet myelom var trombocytopenins svårighetsgrad relaterad till trombocyttallet före behandlingen. För initialt trombocyttal $< 75 \times 10^9/l$ hade 90 % av 21 patienter ett trombocyttal $\leq 25 \times 10^9/l$ under studien, inklusive 14 % $< 10 \times 10^9/l$. Å andra sidan, hos patienter med initialt trombocyttal $> 75 \times 10^9/l$ hade endast 14 % av 309 patienter ett tal $\leq 25 \times 10^9/l$ under studien.

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

Gastrointestinal och intracerebral blödning har rapporterats i samband med behandling med bortezomib. Trombocyttallet bör därför kontrolleras före varje dos av bortezomib. Behandlingen med bortezomib bör avbrytas när trombocyttallet är $< 25 \times 10^9/l$ eller vid kombination med melfalan och prednison, när trombocyttallet är $\leq 30 \times 10^9/l$ (se avsnitt 4.2). Den förväntade behandlingsfördelen

bör noga vägas mot riskerna, särskilt hos patienter med måttlig till allvarlig trombocytopeni och riskfaktorer för blödning.

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

Hos patienter med MCL observerades övergående neutropeni som var reversibel mellan cyklerna, utan tecken på kumulativ neutropeni. Neutrofiler var lägst dag 11 i varje behandlingscykel med bortezomib och hade vanligtvis återgått till baseline vid nästa cykel. I studie LYM-3002 gavs kolonistimulerande faktorer till 78 % av patienterna i BzR-CAP-gruppen och 61% av patienterna i R-CHOP-gruppen.

Eftersom patienter med neutropeni löper ökad risk för infektioner bör de övervakas för tecken och symtom på infektion och behandlas omedelbart.

Granulocytkolonistimulerande faktorer kan administreras för hematologisk toxicitet enligt lokal standardiserad praxis. Profylaktisk användning av granulocytkolonistimulerande faktorer bör övervägas i händelse av upprepade fördröjningar av cykeladministrering (se avsnitt 4.2).

Herpes zoster virusreakivering

Antiviral profylax rekommenderas hos patienter som behandlas med bortezomib. I fas III-studien på patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom, var den totala incidensen av herpes

zoster reaktivering vanligare hos patienter som behandlats med bortezomib + melfalan + prednison jämfört med melfalan + prednison (14 % jämfört med 4 %).

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

Hepatit B-virus (HBV) - reaktivering och infektion

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

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

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

Perifer neuropati

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

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

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

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

Tidig och regelbunden övervakning av symtom på behandlingsrelaterad neuropati med neurologisk utvärdering skall övervägas hos patienter som får bortezomib i kombination med

läkemedel som är kända för att vara associerade med neuropati (t ex talidomid) och lämplig dosreduktion eller avbruten behandling bör övervägas.

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

Krampanfall

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

Hypotension

Behandling med bortezomib är ofta förknippad med ortostatisk/postural hypotension. Flertalet biverkningar är milda eller måttligt svåra till sin natur och observeras under hela behandlingsförloppet. De patienter som utvecklade ortostatisk hypotension under behandlingen med bortezomib (intravenös injektion) uppvisade inga tecken på ortostatisk hypotension före behandlingen med bortezomib. Flertalet patienter behövde behandlas för sin ortostatiska hypotension. Ett fåtal patienter med ortostatisk hypotension drabbades av episoder av synkope. Ortostatisk/postural hypotension var inte akut relaterad till bolusinfusion av bortezomib. Verkningsmekanismen hos denna biverkan är inte känd även om en komponent kan bero på autonom neuropati. Autonom neuropati kan vara relaterad till bortezomib, eller kan bortezomib förvärra ett bakomliggande tillstånd såsom

diabetesneuropati eller amyloidotisk neuropati. Försiktighet tillråds vid behandling av patienter med synkope i sjukdomshistorien som behandlas med läkemedel med hypotension som känd biverkan, eller som är dehydrerade på grund av upprepade diarréer eller upprepade kräkningar. Behandling av ortostatisk/postural hypotension kan innefatta inställning av blodtrycksläkemedel, rehydrering eller administrering av mineralkortikosteroider och/eller sympatomimetika. Patienterna bör instrueras att söka läkare om de får symtom såsom yrsel eller svimningsanfall.

Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

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

Hjärtsvikt

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

Elektrokardiografi

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

Lungpåverkan

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

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

I en klinisk prövning tillfördes cytarabin i högdos (2 g/m² per dag) genom kontinuerlig infusion under 24 timmar med daunorubicin och bortezomib som behandling för recidiverande akut myeloisk leukemi. Två patienter (av två) avled av ARDS tidigt under behandlingsprogrammet och studien avbröts. Därför rekommenderas inte denna särskilda regim med samtidig administrering av cytarabin i högdos (2 g/m² per dag) genom kontinuerlig infusion under 24 timmar.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Bortezomid metaboliseras av leverenzymerna. Exponeringen av bortezomib är ökad hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt

leverfunktion. Dessa patienter ska behandlas med bortezomib i reducerade doser och ska övervakas noggrant med avseende på toxicitet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Leverpåverkan

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

Tumörcellsnekros med lytiskt syndrom

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

Samtidigt givna läkemedel

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

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

Reaktioner som kan vara immunkomplex-medierade

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

I en interaktionsstudie mellan läkemedel studerades effekten av ketokonazol, en potent CYP3A4- hämmare, på farmakokinetiken för bortezomib (intravenös injektion). Baserat på data från 12 patienter sågs en ökning av AUC för bortezomib med i genomsnitt 35 % (CI90% [1,032 till 1,772]). Därför ska patienter följas noggrant då de ges bortezomib i kombination med potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol, ritonavir).

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

I en interaktionsstudie mellan läkemedel studerades effekten av rifampicin, en potent CYP3A4- inducerare, på farmakokinetiken för bortezomib (intravenös injektion). Baserat på data från 6 patienter sågs en minskning av AUC för bortezomib med i genomsnitt 45 %.

Samtidig användning av bortezomib och starka CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital och johannesört) rekommenderas därför inte eftersom effekten kan försämrats.

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Födelsekontroll hos män och kvinnor

Fertila män och kvinnor måste använda effektiva preventivmetoder under behandling och i tre månader efter behandling.

Graviditet

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Biverkningstabell

Multipelt myelom

Biverkningarna i tabell 7 ansågs av prövarna ha åtminstone ett möjligt eller troligt orsakssamband med bortezomib. Dessa biverkningar baseras på en integrerad dataserie med 5 476 patienter varav 3 996 behandlades med bortezomib 1,3 mg/m² och är inkluderade i tabell 7.

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

Biverkningarna presenteras nedan, uppdelat på klass av organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Tabell 7 har skapats genom att använda version 14.1 av MedDRA. Biverkningar som observerats efter marknadsintroduktion, men inte i kliniska prövningar, ingår också.

Tabell 7: Biverkningar hos patienter med multipelt myelom behandlade med bortezomib i kliniska prövningar och alla biverkningar efter marknadsintroduktion oavsett indikation[#]

| Klass av organsystem | Frekvens | Biverkningar |
|-------------------------------|-----------------|---|
| Infektioner och infestationer | Vanliga | Herpes zoster (inklusive disseminerad och oftalmisk), Lunginflammation*, Herpes simplex*, Svampinfektion* |
| | Mindre vanliga | Infektion*, Bakteriella infektioner*, Virala infektioner*, Sepsis (inkl. septisk chock)*, |

| Klass av organsystem | Frekvens | Biverkningar |
|--|----------------|--|
| | | Bronkopneumoni, Herpesvirusinfektion*, Herpesviral meningoencefalit [#] , B akteriemi (inklusive st afylokocker), Hordeol um, Influenta, Cellulit , Lokal infektion vid in travenös infart, Hudinfektion*, Öroninfektion*, Stafylokockinfektion, Tandinfektion* |
| | Sällsynta | Meningit (inklusive bakteriell), Epstein-Ba rr-virusinfektion, Genital herpes, Tonsill it, Mastoidit, Postviralt trötthetssyndrom |
| Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper) | Sällsynta | Maligna neoplasmer, Plasmacytisk leukemi, Njurcellskarcinom, Knölar, Mycosis fungoides, Benigna neoplasmer* |
| Blodet och lymfsyste met | Mycket vanliga | Trombocytopeni*, Neutropeni*, Anemi* |
| | Vanliga | |

| Klass av organsystem | Frekvens | Biverkningar |
|----------------------|----------------|--|
| | | Leukopeni*, Lymfopeni* |
| | Mindre vanliga | Pancytopeni*, Febril n eutropeni, Koagulopati*, Leukocytos*, Lymfade nopati*, Hemolytisk anemi [#] |
| | Sällsynta | Disseminerad intrava sal koagulation, Trombocytos*, Hyperviskositetssyndr om, Trombocyt sjukdom UNS, Trombotisk mikroangiopati (inkl. trombocytopen purpura) [#] , Blodsjukdom UNS, Blödningsbenägenhet , Lymfocyt infiltration |
| Immunsystemet | Mindre vanliga | Angioödem [#] , Överkänslighet* |
| | Sällsynta | Anafylaktisk chock, Amyloidos, Typ III immunkomplexmedie rad reaktion |
| Endokrina systemet | Mindre vanliga | Cushings syndrom*, Hypertyreoidism*, |

| Klass av organsystem | Frekvens | Biverkningar |
|--------------------------|----------------|---|
| | | Inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon |
| | Sällsynta | Hypotyreoidism |
| Metabolism och nutrition | Mycket vanliga | Nedsatt aptit |
| | Vanliga | Dehydrering, |
| | | Hypokalemi*, Hyponatremi*, Onormalt blodglukos* Hypokalcemi*, Enzymabnormalitet* |
| | Mindre vanliga | Tumörlyssyndrom, Failure to thrive*, Hypomagnesemi*, Hypofosfatemi*, Hyperkalemi*, Hyperkalcemi, Hypernatremi*, Onormalt urinsyra*, Diabetes mellitus*, Vätskeretention |
| | Sällsynta | Hypermagnesemi*, Acidos, Elektrolytobalans*, Övervätskning, Hypokloremi*, Hyperkloremi*, Hypovolemi, Hyperfosfatemi*, Metabola störningar, |

| Klass av organsystem | Frekvens | Biverkningar |
|------------------------------------|----------------|--|
| | | B-vitaminkomplexbrist, B12-vitaminbrist, Gikt, Ökad aptit, Alkoholintolerans |
| Psykiska störningar | Vanliga | Humörpåverkan och störningar*, Oro*, Sömnpåverkan och störningar* |
| | Mindre vanliga | Psykisk störning*, Hallucinationer*, Psykotisk störning*, Förvirring*, Rastlöshet |
| | Sällsynta | Själv mordstankar*, Anpassningsstörning, Delirium, Minskad libido |
| Centrala och perifera nervsystemet | Mycket vanliga | Neuropatier*, Perifer sensorisk neuropati, Dysestesi*, Neuralgi |
| | Vanliga | Motorisk neuropati*, Medvetslöshet (inkl. synkope), Yrsel*, Dysgeusi*, Letargi, Huvudvärk* |
| | Mindre vanliga | Tremor, Perifer sensorisk neuropati, Dyskinesi*, Cerebellära |

| Klass av organsystem | Frekvens | Biverkningar |
|----------------------|-----------|--|
| | | koordinations- och balansstörningar*, Minnesförlust (exkl. demens)*, Encefalopati*, Posterior reversibelt encefalopatisyndrom #, Neurotoxicitet, Krampsjukdomar*, Postherpetisk neuralgi, Talstörning*, Rastlösa ben-syndrom, Migrän, Ischias, Störd uppmärksamhet, Onormala reflexer*, Parosmi |
| | Sällsynta | Cerebral blödning*, Intrakraniell blödning (inkl. subaraknoidal)*, Hjärnödem, Transitorisk ischemisk attack, Koma, Obalans i autonoma nervsystemet, Autonom neuropati, Kramper, Kraniell pares*, Paralys*, Pares*, Presynkope, Hjärnstamssyndrom, Cerebrovaskulära |

| Klass av organsystem | Frekvens | Biverkningar |
|----------------------|----------------|--|
| | | <p>störningar, Nervrotskada, Psyko motorisk hyperaktivit et, Ryggmärgskompressio n, Kognitiv störning UNS, Motorisk dysfun ktion, Sjukdom i nervsystemet UNS, Radikulit, Dregling, H ypotoni, Guillain-Barr és syndrom[#], Demyeliniserande pol yneuropati[#]</p> |
| Ögon | Vanliga | Ögonsvullnad*, Onormal syn*, Konjunktivit* |
| | Mindre vanliga | Ögonblödning*, Ögonlocksinfektion*, Chalazion [#] , Blefarit [#] , Ögoninflammation*, Diplopi, Torra ögon*, Ögonirritation*, Ögonsmärta, Ökad tårsekretion, Flytningar från ögat |
| | Sällsynta | Hornhinneskada*, Exo ftalmus, Retinit, Skoto m, Ögonsjukdom |

| Klass av organsystem | Frekvens | Biverkningar |
|----------------------|----------------|---|
| | | (inkl. ögonlock) UNS, Förvärvad dakryoadenit, Fotofobi, Fotopsi, Optisk neuropati [#] , Olika grader av synförsämring (upp till blindhet)* |
| Öron och balansorgan | Vanliga | Vertigo* |
| | Mindre vanliga | Dysakusi (inkl. tinnitus)*, Nedsatt hörsel (upp till och inkl. dövhet), Öronobehag* |
| | Sällsynta | Öronblödning, Vestibulär neuronit, Öronsjukdom UNS |
| Hjärtat | Mindre vanliga | Hjärttamponad [#] , Hjärt-lungstillestånd*, Hjärtflimmer (inkl. förmak), Hjärtsvikt (inkl. vänster och höger kammare)*, Arytmi*, Takykardi*, Palpitationer, Angina pectoris, Perikardit (inkl. perikardiell effusion)*, Kardiomyopati*, Ventrikulär dysfunktion*, Bradykardi |

| Klass av organsystem | Frekvens | Biverkningar |
|----------------------|----------------|--|
| | Sällsynta | Förmaksfladder, Hjärtinfarkt*, AV-block*, Kardiovaskulär sjukdom (inkl. kardiogen chock), Torsade de pointes, Instabil angina, Hjärtklaffssjukdom*, Kranskärllssjukdom, Sinusarrest |
| Blodkärl | Vanliga | Hypotoni*, Ortostatisk hypotoni, Hypertoni* |
| | Mindre vanliga | Cerebrovaskulär händelse [#] , Djup ventrombos*, Blödning*, Tromboflebit (inkl. ytlig), Cirkulatorisk kollaps (inkl. hypovolemisk chock), Flebit, Rodnad*, Hematom (inkl. perirenalt)*, Dålig perifer cirkulation*, Vasculit, Hyperemi (inkl. okulär)* |
| | Sällsynta | Perifer emboli, Lymfödem, Blekhet, Erytromelalgi, Vasodilatation, Missfärgning |

| Klass av organsystem | Frekvens | Biverkningar |
|---|----------------|---|
| | | av vener, Venös insufficiens |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Vanliga | Dyspné*, Epistaxis, Övre/nedre luftvägsinfektion*, Hosta* |
| | Mindre vanliga | Lungemboli, Pleurautgjutning, Lungödem (inkl. akut), Lungalveolblödning#, Bronkospasm, KOL*, Hypoxemi*, Trånghets känsla i luftvägarna*, Hypoxi, Pleurit*, Hicka, Rinorré, Dysfoni, Väsande andning |
| | Sällsynta | Andningssvikt, Akut andnödssyndrom, Apné, Pneumotorax, Atelektas, Pulmonell hypertoni, Hemoptys, Hyperventilering, Ortopné, Pneumonit, Respiratorisk alkalos, Takypné, Lungfibros, Bronkialsjukdom*, Hypokapni*, Interstitiell lungsjukdom, |

| Klass av organsystem | Frekvens | Biverkningar |
|----------------------|----------------|---|
| | | Lunginfiltration, Trånghets känsla i halsen, Torr hals, Ökad övre luftvägssekretion, Halsirritation, Baksnuva |
| Magtarmkanalen | Mycket vanliga | Illamående och kräkning*, Diarré*, Förstoppning |
| | Vanliga | Gastrointestinal blödning (inkl. mukosal)*, Dyspepsi, Stomatit*, Utspänd buk, Smärta i mun och svalg*, Buksmärta (inkl. gastrointestinal smärta och smärta i mjälten)*, Munstörningar*, Flatulens |
| | Mindre vanliga | Pankreatit (inkl. kronisk)*, Hematemes, Läppsvullnad*, Gastrointestinal obstruktion (inkl. tunntarmsobstruktion, ileus)*, Munsår*, Obehagskänsla i buken*, Enterit*, Gastrit*, Blödning i |

| Klass av organsystem | Frekvens | Biverkningar |
|----------------------|-----------|--|
| | | <p>tandköttet, Gastroesophageal refluxsjukdom* , Kolit (inkl. Clostridium difficile)*, Ischemisk kolit[#] , Gastrointestinal inflammation*, Dysfagi, Colon irritabile, Gastrointestinal sjukdom UNS, Beläggningar på tungan, Gastrointestinal motilitetsstörning* , Spottkörtelsjukdom*</p> |
| | Sällsynta | <p>Akut pankreatit, Peritonit*, Tungödem*, Ascites, Esofagit, Keilit, Fekal inkontinens, Analfinkterförslappning, Fekalom, Gastrointestinal sårbildning och perforering*, Tandköttshypertrofi, Megakolon, Rektalt utflöde, Orofaryngeal blåsbildning*, Läppsmärta, Parodontit, Analfissur, Ändrade</p> |

| Klass av organsystem | Frekvens | Biverkningar |
|-----------------------------|----------------|--|
| | | avföringsvanor, Prokt algi, Onormal avföring |
| Lever och gallvägar | Vanliga | Abnormala leverenzzymer* |
| | Mindre vanliga | Hepatotoxicitet (inkl. leversjukdom), Hepatit*, Kolestas |
| | Sällsynta | Leversvikt, Hepatome gali, Budd-Chiaris syndrom, Cytomegalovirushepa tit, Hepatisk blödning, Kolelitis |
| Hud och subkutan vä vnad | Vanliga | Utslag*, Pruritus*, Ery tem, Torr hud |
| | Mindre vanliga | Erythema multiforme, Urtikaria, Akut febril n eutrofil dermatos, Toxiskt hudutslag, To xisk epidermal nekrolys [#] , Stevens- Johnson-syndrom [#] , Dermatit*, Hårsjukdom*, Petekie r, Ekkymos, Hudskada, Purpura, Hudknölar*, Psoriasis, Hyperhidros, Nattsvettningar, |

| Klass av organsystem | Frekvens | Biverkningar |
|---------------------------------------|----------------|--|
| | | Trycksår [#] , Akne*, Blåsor*, Missfärgning av huden* |
| | Sällsynta | Hudreaktion, Jessners lymphocytära infiltrat, Palmoplantart erytrodysestesisyndrom, Subkutana blödningar, Livedo reticularis, Hudinduration, Papula, Ljuskänslighetsreaktion, Seborré, Kallsvette, Hudsjukdomar UNS, Erytros, Hudsår, Nagelproblem |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Mycket vanliga | Muskuloskeletal smärta* |
| | Vanliga | Muskelspasmer*, Värk i extremiteter, Muskelsvaghet |
| | Mindre vanliga | Muskelryckningar, Ledsvullnad, Artrit*, Stelhet i leder, Myopati*, Tyngdkänsla |
| | Sällsynta | |

| Klass av organsystem | Frekvens | Biverkningar |
|------------------------------------|----------------|--|
| | | Rabdomyolys, Käkledssyndrom, Fistel, Ledutgjutning, Käksmärta, Bensjukdom, Muskuloskeletala- och bindvävsinfektioner och inflammationer*, Synovialcysta |
| Njurar och urinvägar | Vanliga | Njurfunktionsnedsättning* |
| | Mindre vanliga | Akut njursvikt, Kronisk njursvikt*, Urinvägsinfektion*, Urinvägsbevärsymtom*, Hematuri*, Urinretention, Miktionsstörningar*, Proteinuri, Azotemi, Oliguri*, Pollakisuri |
| | Sällsynta | Irritation i urinblåsan |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | Mindre vanliga | Vaginal blödning, Genital smärta*, Erektildysfunktion, |
| | Sällsynta | Testikelsjukdomar*, Prostatit, Bröstsjukdomar hos kvinnor, Epididymal |

| Klass av organsystem | Frekvens | Biverkningar |
|---|----------------|---|
| | | ömhet, Epididymit, Bäckensmärta, Sår i vulva |
| Medfödda och/eller genetiska störningar | Sällsynta | Aplasi, Gastrointestinala missbildningar, Iktyos |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Mycket vanliga | Pyrexia*, Trötthet, Asteni |
| | Vanliga | Ödem (inkl. perifert), |
| | | Frossbrytningar, Smärta*, Sjukdomskänsla* |
| | Mindre vanliga | Nedsatt allmäntillstånd*, Ansiktsödem*, Reaktion vid injektionsstället*, Slemhinnesjukdom*, Bröstsmärta, Gånggrubbing, Köldkänsla, Extravasering*, Kateterrelaterad komplikation*, Törst, Obehagskänsla i bröstet, Känsla av kroppstemperaturförändring*, Smärta vid injektionsstället* |
| | Sällsynta | |

| Klass av organsystem | Frekvens | Biverkningar |
|----------------------|----------------|--|
| | | Dödsfall (inkl. plötsligt), Multiorgansvikt, Blödning vid injektionsstället*, Hernia (inkl. hiatus)*, Försämrad läkning*, I nflammation, Flebit vid injektionsstället*, Ömhet, Sår, Irritabilitet, Icke-kardiell bröstsmärta, Smärta vid kateter, Känsla av främmande kropp |
| Undersökningar | Vanliga | Viktminskning |
| | Mindre vanliga | Hyperbilirubinemi*, Proteinanalys onormalt*, Viktökning, Blodprov onormalt*, Ökat C-reaktivt protein |
| | Sällsynta | Onormala blodgaser*, Onormalt elektrokardiogram (inkl. QT-förlängning)*, Onormal internationell normaliserad kvot (INR)*, Minskat pH i |

| Klass av organsystem | Frekvens | Biverkningar |
|--|----------------|---|
| | | magsäcken, Ökad aggregering av blodplättar, Ökat troponin I, Virusidentifiering och serologi*, Urinanalys onormalt* |
| Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer | Mindre vanliga | Fall, Blåmärke |
| | Sällsynta | Transfusionsreaktion, Frakturer*, Frossa*, Ansiktsskada, Ledskada*, Brännskador, Sårskada, Procedurmässiga smärtor, Strålningsskador* |
| Kirurgiska och medicinska åtgärder | Sällsynta | Makrofagaktivering |

UNS = utan närmare specifikation

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

#Biverkning efter marknadsintroduktion oavsett indikation

Mantelcellslymfom (MCL)

Säkerhetsprofilen hos bortezomib hos 240 patienter med MCL behandlade med bortezomib i dosen 1,3 mg/m² i kombination med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison (Bz R-CAP) och den hos 242 patienter behandlade med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin och prednison [R-CHOP] var relativt likvärdig med den som observerats hos patienter med multipelt myelom

med undantag för de huvudsakliga skillnader som beskrivs nedan. Ytterligare biverkningar som förknippades med kombinationsbehandling (BzR-CAP) var hepatit B-infektion (< 1%) och myokardischemi (1,3%). De jämförbara incidenserna av dessa händelser i båda behandlingsgruppera tyder på att dessa biverkningar inte beror på bortezomib ensamt. Anmärkningsvärda skillnader i populationen med MCL jämfört med patienter i studierna av multipelt myelom var $\geq 5\%$ högre incidens av hematologiska biverkningar (neutropeni, trombocytopeni, leukopeni, anemi, lymfopeni), perifer sensorisk neuropati, hypertoni, pyrexia, pneumoni, stomatit och hårsjukdom.

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

Biverkningarna presenteras nedan, uppdelat på klass av organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, < $1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, < $1/100$); sällsynta ($\geq 1/10000$, < $1/1000$); mycket sällsynta (< $1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Tabell 8 har skapats genom att använda MedDRA version 16.

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

| Klass av organsystem | Frekvens | Biverkning |
|-------------------------------|----------------|---|
| Infektioner och infestationer | Mycket vanliga | Lunginflammation* |
| | Vanliga | Sepsis (inkl. septisk chock)*, Herpes zoster (inkl. disseminerad och oftalmisk), Herpesvirusinfektion*, Bakteriella infektioner*, Övre/nedre luftvägsinfektion*, Svampinfektion*, Herpes simplex* |
| | Mindre vanliga | Hepatit B, Infektion*, Bronkopneumoni |
| Blodet och lymfsystemet | Mycket vanliga | Trombocytopeni*, Febril neutropeni, Neutropeni*, Leukopeni*, Anaemi*, Lymfopeni* |
| | Mindre vanliga | Pancytopeni* |
| Immunsystemet | Vanliga | Överkänslighet* |
| | Mindre vanliga | Anafylaktisk reaktion |
| Metabolism och nutrition | Mycket vanliga | Nedsatt aptit |
| | Vanliga | Hypokalemi*, |
| | | Onormalt blodglukos*, Hyponatremi*, Diabet |

| Klass av organsystem | Frekvens | Biverkning |
|------------------------------------|----------------|--|
| | | es mellitus*, Vätskeregulation |
| | Mindre vanliga | Tumörlyssyndrom |
| Psykiska störningar | Vanliga | Sömnpåverkan och störningar* |
| Centrala och perifera nervsystemet | Mycket vanliga | Perifer sensorisk neuropati, Dysestesi*, Neuralgi* |
| | Vanliga | Neuropatier*, Motorisk neuropati*, Medvetslöshet (inkl. synkope), Encefalopati*, Perifer sensorimotorisk neuropati, Yrsel*, Dysgeusi*, Autonom neuropati |
| | Mindre vanliga | Obalans i autonoma nervsystemet |
| Ögon | Vanliga | Onormal syn* |
| Öron och balansorgan | Vanliga | Dysakusi (inkl. tinnitus)* |
| | Mindre vanliga | Vertigo*, Nedsatt hörsel (upp till och inkl. dövhet) |
| Hjärtat | Vanliga | Hjärtflimmer (inkl. atriellt), Arytmi*, Hjärtsvikt (inkl. Vänster och höger) |

| Klass av organsystem | Frekvens | Biverkning |
|--|----------------|--|
| | | kammare)*, Myokardischemi, Ventrikulär dysfunktion* |
| | Mindre vanliga | Kardiovaskulär sjukdo m (inkl. kardiogen ch ock) |
| Blodkärl | Vanliga | Hypertoni*, Hypotoni*, Ortostatisk hypotoni |
| Andningsvägar, bröstorg och medias tinum | Vanliga | Dyspné*, Hosta*, Hicka |
| | Mindre vanliga | Akut andnödssyndro m, Lungemboli, Pneu monit, Pulmonell hyp ertoni, Lungödem (ink l. akut) |
| Magtarmkanalen | Mycket vanliga | Illamående och kräkningssymtom*, Diarré*, Stomatit*, Förstoppning |
| | Vanliga | Gastrointestinal blödn ing (inkl. mukosal)*, Utspänd buk, Dyspep si, Orofaryngeal smär ta*, Gastrit*, Munsår*, Obehagskänsla i buken, Dysfagi, Gastr ointestinal inflammati |

| Klass av organsystem | Frekvens | Biverkning |
|---|----------------|--|
| | | on*, Buksmärta (inkl. gastrointestinal smärta och smärta i mjälten)*, Munbesvär* |
| | Mindre vanliga | Kolit (inkl. Clostridium difficile)* |
| Lever och gallvägar | Vanliga | Hepatotoxicitet (inkl. leversjukdom) |
| | Mindre vanliga | Leversvikt |
| Hud och subkutan vävnad | Mycket vanliga | Hårsjukdom* |
| | Vanliga | Pruritus*, Dermatit*, Utslag* |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Vanliga | Muskelspasmer*, Muskuloskeletal smärta*, Värk i extremiteter |
| Njurar och urinvägar | Vanliga | Urinvägsinfektion* |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Mycket vanliga | Pyrexia*, Trötthet, Asteni |
| | Vanliga | Ödem (inkl. perifert), Frossa, Reaktion vid injektionsstället*, Sjukdomskänsla* |
| Undersökningar | Vanliga | Hyperbilirubinemi*, Onormala proteinanalyser*, Viktminskning, Viktökning |

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Reaktivering av Herpes Zoster-virus

Multipelt myelom

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

Mantelcellslymfom

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

Hepatit B (HBV) -virusreaktivering och -infektion

Mantelcellslymfom

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

Perifer neuropati vid kombinationsbehandling

Multipelt myelom

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

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

| | <u>IFM-2005-01</u> | | <u>MMY-3010</u> | |
|---|--------------------|-----------|-----------------|-----------|
| | VDDx | BzDx | TDx | BzTDx |
| | (N = 239) | (N = 239) | (N = 126) | (N = 130) |
| Incidens av PN (%) | | | | |
| PN alla grader | 3 | 15 | 12 | 45 |
| PN ≥ grad 2 | 1 | 10 | 2 | 31 |
| PN ≥ grad 3 | < 1 | 5 | 0 | 5 |
| Avbruten behandling som följd av PN (%) | < 1 | 2 | 1 | 5 |

VDDx = vinkristin, doxorubicin, dexametason; BzDx = bortezomib, dexametason; TDx = talidomid, dexametason; BzTDx = bortezomib, talidomid, dexametason, PN = perifer neuropati
Observera: Perifer neuropati inkluderade följande *preferred terms*: perifer neuropati, perifer motorisk neuropati, perifer sensorisk neuropati, och polyneuropati.

Mantelcellslymfom

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

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

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

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

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

Äldre patienter med MCL

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

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

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

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

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

Upprepad behandling hos patienter med recidiverande multipelt myelom

I en studie där bortezomib gavs som upprepade behandlingskur hos 130 patienter med recidiverande multipelt myelom, vilka tidigare

hade minst ett partiellt svar på en bortezomib-innehållande regim, var de vanligaste biverkningarna av alla grader som inträffade hos minst 25 % av patienterna: trombocytopeni (55 %), neuropati (40 %), anemi (37 %), diarré (35 %) och förstoppning (28 %). Alla grader av perifer neuropati och perifer neuropati grad ≥ 3 observerades hos 40 % respektive 8,5 % av patienterna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

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

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

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

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

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

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

Klinisk effekt för tidigare obehandlat multipelt myelom

En prospektiv fas III, internationell, randomiserad (1:1), öppen klinisk prövning (MMY-3002 VISTA) med 682 patienter genomfördes för att fastställa huruvida bortezomib (1,3 mg/m² intravenös injektion) i kombination med melfalan (9 mg/m²) and prednison (60 mg/m²) resulterade i förbättring av tid till progression (TTP) jämfört med melfalan (9 mg/m²) och prednison (60 mg/m²) till patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom. Behandlingen administrerades i maximalt 9 cykler (cirka 54 veckor) och avbröts tidigt vid sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Medianåldern för patienterna i studien var 71 år, 50 % var män,

88 % var kaukasier och medianen för Karnofsky performance status score var 80. Patienterna hade IgG /IgA /light chain myelom i 63 %/ 25%/ 8% av fallen, hemoglobin på en median av 105 g/l och ett mediantrombocytantal på $221,5 \times 10^9/l$. Liknande andelar av patienterna hade kreatininclearance på ≤ 30 ml/min (3 % i varje arm).

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

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

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

| Effekt endpoint | Bz+M+P n = 344 | M+P n = 338 |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Tid till progression Händelser n (%) | 101 (29) | 152 (45) |
| Median ^a (95 % CI) | 20,7 mån (17,6; 24,7) | 15,0 mån (14,1; 17,9) |
| Hazard ratio ^b (95 % CI) | 0,54 (0,42; 0,70) | |
| p-värde ^c | 0,000002 | |
| | 135 (39) | 190 (56) |

| Effekt endpoint | Bz+M+P n = 344 | M+P n = 338 |
|---|--------------------------|--------------------------|
| Progressionsfri överlevnad Händelser (%) | | |
| Median ^a (95 % CI) | 18,3 mån (16,6; 21,7) | 14,0 mån (11,1; 15,0) |
| Hazard ratio ^b (95 % CI) | 0,61 (0,49; 0,76) | |
| p-värde ^c | 0,00001 | |
| Total överlevnad* Händelser (dödsfall) n (%) | 176 (51,2) | 211 (62,4) |
| Median ^a (95 % CI) | 56,4 mån (52,8; 60,9) | 43,1 mån (35,3; 48,3) |
| Hazard ratio ^b (95 % CI) | 0,695 (0,567; 0,852) | |
| p-värde ^c | 0,00043 | |
| Svarsfrekvens population ^e n = 668 | n = 337 | n = 331 |
| CR ^f n (%) | 102 (30) | 12 (4) |
| PR ^f n (%) | 136 (40) | 103 (31) |
| nCR n (%) | 5 (1) | 0 |
| CR+PR ^f n (%) | 238 (71) | 115 (35) |
| p-värde ^d | < 10 ⁻¹⁰ | |
| Reduktion i serum M-protein population ^g n = 667 | n = 336 | n = 331 |
| ≥ 90 % n (%) | 151 (45) | 34 (10) |

| Effekt endpoint | Bz+M+P n = 344 | M+P n = 338 |
|---|--------------------------|--------------------------|
| Tid till första svar CR + PR | | |
| Median | 1,4 mån | 4,2 mån |
| Median^a svarsduration | | |
| CR ^f | 24,0 mån | 12,8 mån |
| CR+PR ^f | 19,9 mån | 13,1 mån |
| Tid till nästa terapi | | |
| Händelser n (%) | 224 (65,1) | 260 (76,9) |
| Median ^a (95 % CI) | 27,0 mån (24,7; 31,1) | 19,2 mån (17,0; 21,0) |
| Hazard ratio ^b (95 % CI) | 0,557 (0,462; 0,671) | |
| p-värde ^c | < 0,000001 | |

- a. Kaplan-Meier-skattning.
- b. Hazard ratio skattning baseras på en Cox proportional-hazard modell justerad för stratifieringsfaktorer: β 2- mikroglobulin, albumin, och region. En hazard ratio mindre än 1 indikerar en fördel för Bz +M+P
- c. Nominellt p-värde baserat på stratifierat log-rank test justerat för stratifieringsfaktorer: β 2-mikroglobulin, albumin, och region
- d. p-värde för svarsfrekvens (CR+PR) från Cochran-Mantel-Haenszel chi-2-test justerat för stratifieringsfaktorer
- e. Svarspopulation inkluderar patienter som hade mätbar sjukdom vid baseline
- f. CR (Complete Response) = fullständigt svar, PR (Partial Response) = partiellt svar. EBMT kriteria

g. Alla randomiserade patienter med sekretorisk sjukdom

* Överlevnadsuppdateringen är baserad på en genomsnittlig (median) durationsuppföljning på 60,1 månader mån: månader
CI (Confidence Interval) = konfidensintervall

Patienter lämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation

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

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

Autologa stamcellstransplantationer utfördes hos 198 (82 %) och 208 (87 %) av patienterna i de respektive VDDx- och Bz Dx-grupperna; majoriteten av patienterna genomgick ett enda transplantationsingrepp. Patienternas demografi- och baseline-profiler var jämförbara mellan behandlingsgrupperna.

Medianåldern för patienterna i studien var 57 år, 55 % var män och 48 % av patienterna hade högriskscytogenetik. Medianen på

behandlingstiden var 13 veckor för VDDx gruppen och 11 veckor för Bz Dx-gruppen. Medianen på antalet behandlingscykler för båda grupperna var 4 cykler.

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

Tabell 12: Effektresultat från studie IFM-2005-01

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

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

* Primär endpoint

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

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

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

I studie MMY-3010 jämfördes induktionsbehandling med bortezomib i kombination med talidomid och dexametason [BzTDx, n = 130] mot talidomid-dexametason [TDx, n = 127]. Patienter i BzTDx-gruppen fick sex 4-veckors cykler, var och en bestående av bortezomib (1,3 mg/m² givet två gånger per vecka dag 1, 4, 8, och 11, följt av en 17-dagars viloperiod från dag 12 till dag 28), dexametason (40 mg oralt på dag 1 till 4 och dag 8 till 11) och talidomid (administreras oralt 50 mg dagligen dag 1-14, ökas till 100 mg under dag 15-28 och därefter till 200 mg dagligen). En enda autolog stamcellstransplantation erhöles hos 105 (81 %) av patienterna och 78 (61 %) av patienterna i de respektive BzTDx- och TDx-grupperna. Patienternas demografi- och baseline-profiler var jämförbara mellan behandlingsgrupperna. Patienter i BzTDx- och TDx-grupperna hade en medianålder på 57 respektive 56 år,

99 % respektive 98 % av patienterna var kaukasier och 58 % respektive 54 % var män. I BzTDx-gruppen hade 12 % av patienterna högriskscytogenetik jämfört med 16 % i TDx-gruppen. Behandlingstiden var i medeltal 24,0 veckor och de erhållna behandlingscyklerna var i medeltal 6,0 och var konsekventa mellan behandlingsgrupperna.

Primära effektbaserade endpoints i studien var behandlingssvarsfrekvenser efter induktionsbehandling och efter transplantation (CR+nCR). En statistiskt signifikant skillnad i CR+nCR observerades till förmån för gruppen som fick bortezomib i kombination med dexametason och talidomid. Sekundära effektbaserade endpoints inkluderade progressionsfri överlevnad och generell överlevnad.

Huvudsakliga effektresultat presenteras i Tabell 13.

Tabell 13: Effektresultat från studie MMY-3010

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

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

* Primär endpoint

^a OR för behandlingssvarsfrekvenser baserad på

Mantel-Haenszel-skattning av oddskvot för stratifierade tabeller; p-värden genom Cochran-Mantel-Haenszel-test.

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

Klinisk effekt för recidiverande eller refraktärt multipelt myelom

Effekten och säkerheten hos bortezomib (intravenös injektion)

studerades vid den rekommenderade dosen 1,3 mg/m² i 2 studier: en randomiserad, jämförande fas III-studie (APEX) mot dexametason (Dex), med 669 patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom, vilka hade erhållit 1-3 tidigare behandlingar, och en enarmad fas II-studie med 202 patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom, vilka hade erhållit minst 2 tidigare behandlingar och som progredierade på sin senaste behandling.

I fas III-studien ledde behandling med bortezomib till en signifikant längre tid till progress, en signifikant förlängd överlevnad och signifikant högre svarsgrad, jämfört med behandling med dexametason (se Tabell 14), hos samtliga patienter liksom hos patienter som erhållit 1 tidigare behandling. Som resultat av en förplanerad interimanalys avbröts dexametasonarmen på rekommendation från prövningens styrkommitté och alla patienter

som randomiserats till dexametason blev erbjudna bortezomib, oavsett sjukdomsstatus. På grund av denna tidiga crossover är medianvärdet för uppföljningstiden för överlevande patienter 8,3 månader. Såväl hos patienter som var refraktära till sin senaste föregående behandling som hos patienter som inte var refraktära var den totala överlevnaden och svarsgraden signifikant högre i behandlingsarmen med bortezomib.

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

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

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

| | Fas III | | Fas III | | Fas III | | Fas II |
|------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------------------------|
| | Alla patienter | | 1 tidigare behandling | | > 1 tidigare behandling | | ≥ 2 tidigare behandlingar |
| Tidsrelaterade händelser | Bz n = 333 a | Dex n = 336 a | Bz n = 132 a | Dex n = 119 a | Bz n = 200 a | Dex n = 217 a | Bz n = 202 a |
| Tid till progress, dagar [95 % CI] | 189 ^b [148, 211] | 106 ^b [86, 128] | 212 ^d [188, 267] | 169 ^d [105, 191] | 148 ^b [129, 192] | 87 ^b [84, 107] | 210 [154, 281] |
| Ettårsöverlevnad, % [95 % CI] | 80 ^d [74, 85] | 66 ^d [59, 72] | 89 ^d [82, 95] | 72 ^d [62, 83] | 73 [64, 82] | 62 [53, 71] | 60 |
| Bästa svar (%) | Bz n = 315 c | Dex n = 312 c | Bz n = 128 | Dex n = 110 | Bz n = 187 | Dex n = 202 | Bz 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)** |
| | | | | | | | (27)** |

| | | | | | | | |
|---|--------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------|
| CR+nC R+PR | 121 (38) ^b | 56 (18) b | 57 (45) d | 29 (26) d | 64 (34) b | 27 (13) b | |
| CR+nC R+PR+ MR | 146 (46) | 108 (35) | 66 (52) | 45 (41) | 80 (43) | 63 (31) | (35)** |
| Median duratio n Dagar (månad er) | 242 (8,0) | 169 (5,6) | 246 (8,1) | 189 (6,2) | 238 (7,8) | 126 (4,1) | 385* |
| Tid till svar CR+PR (dagar) | 43 | 43 | 44 | 46 | 41 | 27 | 38* |

a. Intent to Treat (ITT) population

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

c. Populationen av responders innefattar patienter med mätbar sjukdom initialt och som erhöll minst en dos av studieläkemedlet

d. p-värde från Cochran-Mantel-Haenszel chi-kvadrattest anpassat för stratifieringsfaktorerna; analys per terapilinje utesluter stratifiering för terapihistoria

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

NA = ej applicerbart, NE = går ej att uppskatta, TTP = tid till progression

CI (Confidence Interval) = konfidensintervall, Bz = bortezomib, Dex = dexametason

CR (Complete Response) = fullständigt svar; nCR (near Complete Response) = nära fullständigt svar PR (Partial Response) = partiellt svar, MR (Minimal Response) = minimalt svar

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

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

I en öppen, randomiserad, fas III non-inferiority studie jämfördes effekt och säkerhet av subkutan administrering av bortezomib jämfört med intravenös administrering. Denna studie inkluderade 222 patienter med recidiverande/ refraktärt multipelt myelom, som randomiserades i förhållandet 2:1 för att få 1,3 mg/m² av bortezomib antingen subkutant eller intravenöst under 8 cykler. Patienter som inte uppnådde ett optimalt svar (mindre än Complete Response [CR]) med behandling med enbart bortezomib efter 4 cykler kunde få dexametason 20 mg dagligen på samma dag och dagen efter bortezomib administration. Patienter med en baslinje på grad ≥ 2 perifer neuropati eller trombocyter $< 50 \times 10^9$ /l exkluderades. Totalt utvärderades 218 patienter.

Denna studie uppnådde sitt primära mål om non-inferiority med avseende på svarsfrekvens (CR + PR) efter 4 cykler med bortezomib som monoterapi för både subkutan och intravenös

administrering, 42 % i båda grupperna. Dessutom visade sekundära svars-relaterade och tid till händelse relaterade effektmått konsekventa resultat för subkutan och intravenös administrering (Tabell 15).

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

| | Bortezomib intravenös arm | | Bortezomib subkutan arm |
|---|----------------------------------|---------|--------------------------------|
| Svar i evaluerbar population | n = 73 | | n = 145 |
| Svarsfrekvens vid cykel 4 n (%) | | | |
| ORR (CR+PR) | 31 (42) | | 61 (42) |
| p-värde ^a | | 0,00201 | |
| CR n (%) | 6(8) | | 9(6) |
| PR n (%) | 25(34) | | 52(36) |
| nCR n (%) | 4(5) | | 9(6) |
| Svarsfrekvens vid cykel 8 n (%) | | | |
| ORR (CR+PR) | 38(52) | | 76(52) |
| p-värde ^a | | 0,0001 | |
| CR n (%) | 9 (12) | | 15 (10) |
| PR n (%) | 29(40) | | 61(42) |
| nCR n (%) | 7(10) | | 14(10) |
| Intent to Treat Population^b | n = 74 | | n = 148 |
| TTP, månader | 9,4 | | 10,4 |
| (95 % CI) | (7,6; 10,6) | | (8,5; 11,7) |

| | Bortezomib intravenös arm | | Bortezomib subkutan arm |
|--|----------------------------------|----------------------|--------------------------------|
| Hazard ratio (95 % CI) ^c | | 0,839 (0,564; 1,249) | |
| p-värde ^d | | 0,38657 | |
| Progressionsfri överlevnad, månader | 8,0 | | 10,2 |
| (95 % CI) | (6,7; 9,8) | | (8,1; 10,8) |
| Hazard ratio (95 % CI) ^c | | 0,824 (0,574; 1,183) | |
| p-värde ^d | | 0,295 | |
| 1 års total överlevnad^e | 76,7 | | 72,6 |
| (95 % CI) | (64,1; 85,4) | | (63,1; 80,0) |

- a. p-värde är för non-inferiority hypotesen är att SC-armen behåller minst 60 % av svarsfrekvensen i IV-armen.
- b. 222 patienter inkluderades i studien; 221 patienter behandlades med bortezomib
- c. Hazards ratio skattning baseras på en Cox-modell justerad för stratifieringsfaktorerna: ISS staging och antal tidigare behandlingar
- d. Log-ranktest justerat för stratifieringsfaktorer: ISS staging och antal av tidigare terapier
- e. Medianduration av uppföljning är 11,8 månader

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

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

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

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

Kombinationsbehandling med bortezomib och dexametason

I avsaknad av någon direkt jämförelse mellan bortezomib och bortezomib i kombination med dexametason till patienter med progressivt multipelt myelom utfördes en statistisk analys med

matchade par för att jämföra resultaten från den icke randomiserade armen med bortezomib i kombination med dexametason (den öppna fas II-studien MMY-2045) och resultat erhållna i monoterapiarmarna för bortezomib från olika randomiserade fas III-studier (M34101-039 [APEX] och DOXIL MMY-3001) för samma indikation.

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

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

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

Den enarmade, öppna, fas II-studien MMY-2036 (RETRIEVE), utfördes för att bestämma effekt och säkerhet vid upprepad behandling med bortezomib hos 130 patienter (≥ 18 år) med multipelt myelom. Patienter (≥ 18 år) som tidigare hade haft minst partiell respons på bortezomib-innehållande regim behandlades på nytt vid progression. Vid minst 6 månader efter tidigare terapi startades bortezomib vid den sist tolererade dosen med $1,3 \text{ mg/m}^2$ ($n = 93$) eller $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$ ($n = 37$) och gavs på dag 1,4,8 och 11 var 3:e vecka i maximalt 8 cykler antingen ensamt eller i

kombination med dexametason enligt gällande vårdpraxis. Dexametason gavs i kombination med bortezomib till 83 patienter i cykel 1 och ytterligare 11 patienter fick dexametason under den upprepande behandlingscykeln med bortezomib. Den primära effekt-endpointen var det bäst konfirmerade svaret på upprepad behandling enligt bedömning med EBMT-kriterier. Den totalt sett bästa svarsfrekvensen (CR+PR) vid upprepad behandling hos 130 patienter var 38,5 % (95 % CI: 30,1, 47,4).

Klinisk effekt vid tidigare obehandlat mantelcellslymfom (MCL)

Studie LYM-3002 var en randomised, öppen fas III-studie som jämförde effekt och säkerhet av kombinationen bortezomib, rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison (Bz R-CAP; n = 243) med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin och prednison (R-CHOP; n = 244) på vuxna patienter med tidigare obehandlat MCL (stadium II, III eller IV). Patienter i Bz R-CAP-gruppen fick bortezomib (1,3 mg/m²; dag 1, 4, 8, 11, viloperiod dag 12-21), rituximab 375 mg/m² intravenöst dag 1; cyklofosfamid 750 mg/m² intravenöst dag 1; doxorubicin 50 mg/m² intravenöst dag 1 och prednison 100 mg/m² oralt dag 1 till dag 5 i den 21 dagar långa behandlingscykeln med bortezomib. Patienter med ett svar som dokumenterades först i cykel 6 fick två ytterligare behandlingscykler.

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

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

Tabell 16: Effektergebnat från studie LYM-3002

| Effektergebnat | Bz R-CAP | R-CHOP | |
|---|-------------------|-----------------|--|
| n: ITT-patienter | 243 | 244 | |
| Progressionsfri överlevnad (IRC)^a | | | |
| Händelser n (%) | 133 (54,7 %) | 165 (67,6 %) | HR ^b (95 % CI) = |
| Median ^c (95 % CI) (månader) | 24,7 (19,8; 31,8) | 14,4 (12; 16,9) | 0,63 (0,50;0,79) p-värde ^d < 0,001 |
| Svarsfrekvens | | | |
| n: svar utvärderbara patienter | 229 | 228 | |

| | | | |
|---|--------------|--------------|---|
| <i>Totalt komplett svar (CR+CRu)^f n(%)</i> | 122 (53,3 %) | 95(41,7 %) | ORe (95% CI)=1.688 (1,148; 2,481) 2,481) p-värde ^g = 0,007 |
| <i>Totalt svar (CR+CRu+PR)^h n (%)</i> | 211 (92,1 %) | 204 (89,5 %) | ORe (95% CI)=1.428 (0,749; 2,722) p-värde ^g = 0,275 |

- a. Baserad på IRC-bedömning (*Independent Review Committee*) (endast radiologiska data).
- b. Uppskattning av riskkvot baseras på en Cox modell stratifierad med IPI-risk och sjukdomsstadium. Riskkvot < 1 indikerar en fördel för Bz R-CAP.
- c. Baserad på Kaplan-Meier-skattningar.
- d. Baserat på Log rank-test stratifierat med IPI-risk och sjukdomsstadium.
- e. Mantel-Haenszel-skattning av den vanliga oddskvoten för stratifierade tabeller används med IPI-risk och sjukdomsstadium som stratifieringsfaktorer. En oddskvot (OR) > 1 indikerar en fördel för Bz R-CAP.
- f. Inkluderar alla CR + CRu av IRC, benmärg och LDH.
- g. p-värde från Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrattest, med IPI och sjukdomsstadium som stratifieringsfaktorer.
- h. Inkluderar alla radiologiska CR+CRu+PR av IRC oavsett verifiering med benmärg och LDH.

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

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

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

En icke randomiserad öppen fas I/II-studie genomfördes för att undersöka säkerhet och effekt av bortezomib hos patienter med tidigare behandlad AL-Amyloidos. Inga nya säkerhetsproblem observerades under studien, och framför allt förvärrades inte skadan på målorgan (hjärta, njure och lever) av bortezomib. I en explorativ effektanalys rapporterades svarsfrekvensen 67,3 % (inkluderande en CR-frekvens på 28,6 %) mätt som hematologiskt svar (M-protein) hos 49 utvärderbara patienter behandlade med de

maximala tillåtna doserna 1,6 mg/m² per vecka och 1,3 mg/ m² två gånger per vecka. För dessa dosgrupper var den kombinerade 1-årsöverlevnaden 88,1 %.

Pediatrisk population

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

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

Komplett behandlingssvar (CR) utvärderades i slutet av block 1. Hos alla B-ALL patienter med recidiv inom 18 månader efter diagnos (n = 27) var CR-frekvensen 67 % (95 % CI: 46, 84), och frekvensen för 4 månaders händelsefri överlevnad 44 % (95 % CI: 26, 62). Hos B-ALL patienter med recidiv 18-36 månader från diagnos (n = 33) var CR-frekvensen 79 % (95 % CI: 61, 91) och frekvensen för 4 månaders händelsefri överlevnad 73 % (95 % CI: 54, 85). CR-frekvensen för patienter med första recidiv av T-cell

ALL (n = 22) var 68 % (95 % CI: 45, 86) och frekvensen för 4 månaders händelsefri överlevnad 67 % (95 % CI: 42, 83). Rapporterade effektdata anses vara ofullständiga (se avsnitt 4.2).

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intravenös bolusadministrering av en dos på 1,0 mg/m² och 1,3 mg/m² till 11 patienter med multipelt myelom och kreatininclearancevärden över 50 ml/min var medelvärdet av de maximala plasmakoncentrationerna av bortezomib efter första dos en 57 respektive 112 ng/ml. Under senare doser varierade medelvärdet av de maximala observerade plasmakoncentrationerna från 67 till 106 ng/ml för dosen på 1,0 mg/m² och 89 till 120 ng/ml för dosen på 1,3 mg/m².

Efter en intravenös bolusdos eller subkutan injektion av en 1,3 mg/m² dos till patienter med multipelt myelom (n = 14 i den intravenösa gruppen, n = 17 i den subkutana gruppen), var den totala systemiska exponeringen efter upprepad dosering (AUClast) ekvivalent för subkutan och intravenös administrering. C_{max} efter SC administrering (20,4 ng/ml) var lägre än IV (223 ng/ml). AUClast - geometriska medelvärdet var 0,99 och 90 % konfidensintervall var 80,18 %-122,80 %.

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen (V_d) för bortezomib varierade från 1 659 l till 3 294 l efter administrering av singeldoser eller upprepade intravenösa doser på 1,0 mg/m² eller 1,3 mg/m² till patienter med multipelt myelom. Detta tyder på en omfattande distribution av bortezomib till perifera vävnader. Över ett koncentrationsintervall för bortezomib av 0,01-1,0 mikrog/ml var proteinbindningsgraden *in vitro* i genomsnitt 82,9 % i human plasma. Fraktionen bortezomib bundet till plasmaproteiner var inte koncentrationsberoende.

Metabolism

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

Eliminering

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

Speciella populationer

Nedsatt leverfunktion

Påverkan av leverfunktionsnedsättning på bortezomibs farmakokinetik utvärderades i en fas 1-studie, omfattande 61 patienter som huvudsakligen hade solida tumörer och varierande grader av leverfunktionsnedsättning, med bortezomibdoser från $0,5$ till $1,3 \text{ mg/m}^2$ under den första behandlingscykeln. Jämfört med patienter med normal leverfunktion ändrade inte en lätt leverfunktionsnedsättning bortezomibs dosnormaliserade AUC. De genomsnittliga dosnormaliserade AUC-värdena ökades dock med ungefär 60 % hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion. En lägre startdos rekommenderas till patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion och dessa patienter ska observeras noggrant (se avsnitt 4.2, Tabell 6).

Nedsatt njurfunktion

En farmakokinetisk studie utfördes på patienter med nedsatt njurfunktion av varierande grad. Patienterna indelades utifrån sina kreatininclearancevärden (CrCl) i följande grupper: normal njurfunktion ($\text{CrCl} \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n = 12$); lätt nedsatt

njurfunktion ($\text{CrCl} = 40\text{-}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n = 10$); måttligt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} = 20\text{-}39 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n = 9$) samt kraftigt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n = 3$). En grupp dialyspatienter, som medicinerades efter dialys, ingick också i studien ($n = 8$). Patienterna fick bortezomib intravenöst i doser på 0,7 till 1,3 mg/m^2 två gånger i veckan. Exponeringen för bortezomib (dosnormaliserade värden på AUC och C_{max}) var jämförbar i samtliga grupper (se avsnitt 4.2).

Ålder

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Bortezomib var klastogent (strukturella kromosomavvikelser) i *in vitro* kromosomaberrationstest på ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) vid koncentrationer ned till 3,125 mikrog/ml, vilket var den lägsta utvärderade koncentrationen. Bortezomib var inte

gentoxiskt när det testades i *in vitro* mutagentest (Ames test) och *in vivo* mikronukleustest på mus.

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

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

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

Farmakologiska kardiovaskulära säkerhetsstudier på apa och hund visar att intravenösa doser på cirka två till tre gånger den

rekommenderade kliniska dosen, räknat på mg/m^2 , förknippas med ökning av hjärtfrekvensen, minskad kontraktionsförmåga, hypotension och död. Hos hund svarade den minskade kontraktionsförmågan och hypotensionen på akut behandling med medel med positiv inotrop eller blodtryckshöjande effekt. Vidare sågs i hundstudierna en lätt ökning av det korrigerade QT-intervall et.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Oppnad injektionsflaska

3 år

Efter rekonstitution

Kemisk och fysisk stabilitet vid användning har visats i 8 timmar vid 25 °C och i 15 dagar vid 2 °C – 8 °C förvarad i originalflaskan och/eller en polypropenspruta.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart.

Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och skulle normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte

beredning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska, av glas, med en propp och en flip-off försegling, innehållande 3,5 mg bortezomib.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmänna försiktighetsåtgärder

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

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

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

Anvisningar för rekonstituering

Bortezomib Reddy måste beredas av sjukvårdspersonal.

Intravenös injektion

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

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

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

Subkutan injektion

Varje 10 ml injektionsflaska med Bortezomib Reddy måste rekonstitueras försiktigt med 1,4 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion genom att använda en spruta av lämplig storlek utan att ta bort injektionsflaskans propp. Upplösning av det frystorkade pulvret sker fullständigt inom 2 minuter. Efter rekonstituering innehåller varje ml lösning 2,5 mg bortezomib. Den

rekonstituerade lösningen är klar och färglös, med ett slutligt pH av 4 till 7. Den beredda lösningen måste inspekteras visuellt efter partiklar och missfärgning före administrering. Om någon missfärgning eller partiklar observeras ska den rekonstituerade lösningen kasseras.

Destruktion

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

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Reddy Holding GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

61316

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2022-05-05

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-05-05