

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

VELCADE 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 1 mg bortezomib (som manitolboronsyreester).

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektionsvæske, opløsning.

Hvid til offwhite kage eller pulver.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

VELCADE som monoterapi eller i kombination med pegyleret liposomal doxorubicin eller dexamethason er indiceret til behandling af voksne patienter med progressiv myelomatose, som tidligere har fået mindst én behandling, og som allerede har gennemgået eller er uegnede til hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

VELCADE kombineret med melphalan og prednison er indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, som er uegnede til højdosis kemoterapi med hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

VELCADE kombineret med dexamethason eller med dexamethason og thalidomid er indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, som er egnede til højdosis kemoterapi med hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

VELCADE kombineret med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison er indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet mantle-celle-lymfom, som ikke er egnede til hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

### **4.2 Dosering og administration**

Behandlingen med VELCADE skal initieres under tilsyn af en læge med erfaring inden for behandling af cancerpatienter. VELCADE kan dog også administreres af sundhedspersonale, der har erfaring med anvendelse af kemoterapeutika. VELCADE skal rekonstitueres af sundhedspersonale (se pkt. 6.6).

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

##### *Monoterapi*

VELCADE 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres via intravenøs injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 21-dages behandlingscyklus. Denne 3-ugers periode kaldes en behandlingscyklus. Det anbefales, at patienterne får to cyklusser med VELCADE efter bekræftelse af komplet respons. Det anbefales

ligeledes, at responderende patienter, som ikke opnår fuldstændig remission, gennemgår i alt 8 behandlingscykluser med VELCADE. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser VELCADE.

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

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

#### *Neuropatiske smerter og/eller perifer neuropati*

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

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

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

\* Baseret på dosisændringer i fase II- og III-studier vedrørende myelomatose og erfaring efter markedsføring. Graden bestemt i henhold til det amerikanske National Cancer Institute's *Common Toxicity Criteria* (CTCAE) version 4.0.

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

\*\*\* *Personlig ADL*: Dækker badning, på- og afklædning, spisning, toiletbesøg, indtagelse af medicin og oppegående.

#### *Kombinationsbehandling med pegyleret liposomal doxorubicin*

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

Pegyleret liposomal doxorubicin administreres i en dosis på 30 mg/m<sup>2</sup> på dag 4 af VELCADE-behandlingscyklussen som en 1-times intravenøs infusion, der administreres efter VELCADE-injektionen.

Der kan gives op til 8 cykluser af denne kombinationsbehandling, så længe patienterne ikke progredierer og tolererer behandlingen. Patienter, der opnår et komplet respons, kan fortsætte behandlingen i mindst 2 cykluser efter første tegn på komplet respons, selv om dette kræver behandling i flere end 8 cykluser. Patienter, hvis paraproteinniveau fortsat falder efter 8 cykluser, kan også fortsætte, så længe de tolererer behandlingen og fortsat opnår respons.

Se det relevante produktresumé for yderligere oplysninger om pegyleret liposomal doxorubicin.

#### *Kombination med dexamethason*

VELCADE 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres via intravenøs injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i

en 21-dages behandlingscyklus. Denne 3-ugers periode kaldes en behandlingscyklus. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser VELCADE.

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

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

Se det relevante produktresumé for yderligere oplysninger om dexamethason.

#### *Dosisjustering af kombinationsbehandling for patienter med progressiv myelomatose*

Dosisjustering af VELCADE ved kombinationsbehandling skal følge retningslinjerne, der er beskrevet under monoterapi ovenfor.

#### Dosering til patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, som ikke er egnede til hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

##### *Kombinationsbehandling med melphalan og prednison*

VELCADE 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning indgives som intravenøs injektion kombineret med oral melphalan og oral prednison som vist i tabel 2. En periode på 6 uger anses for en behandlingscyklus. I cyklus 1-4 indgives VELCADE to gange om ugen på dag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 og 32. I cyklus 5-9 indgives VELCADE en gang om ugen på dag 1, 8, 22 og 29.

Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser VELCADE.

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

Der gives ni behandlingscyklusser med denne kombinationsbehandling.

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

VELCADE to gange om ugen (cyklus 1-4)												
Uge	1				2		3	4		5		6
Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	da	--	--	dag	dag	dag	pause	da	dag	dag	dag	pause
	g 1			4	8	11		g	25	29	32	
								22				
M (9 mg/m <sup>2</sup> )	da	da	da	dag	--	--	pause	--	--	--	--	pause
P (60 mg/m <sup>2</sup> )	g 1	g 2	g 3	4								

  

VELCADE en gang om ugen (cyklus 5-9)									
Uge	1				2	3	4	5	6
Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	da	--	--	--	dag 8	pause	dag 22	dag 29	pause
	g 1								
M (9 mg/m <sup>2</sup> )	da	da	da	dag	--	pause	--	--	pause
P (60 mg/m <sup>2</sup> )	g 1	g 2	g 3	4					

Vc = VELCADE; M = melphalan, P = prednison

#### *Dosisjusteringer i behandlingsforløbet og ved genoptagelse af kombinationsbehandling med melphalan og prednison*

Før påbegyndelse af en ny behandlingscyklus:

- Trombocytaltal skal være  $\geq 70 \times 10^9/l$ , og absolut neutrofilital skal være  $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Ikke-hæmatologiske, toksiske hændelser skal være vurderet til grad 1 eller *baseline*

Tabel 3: *Dosisjusteringer under efterfølgende cyklusser med VELCADE i kombination med melphalan og prednison*

Toksicitet	Dosisjustering eller udsættelse
<i>Hæmatologisk toksicitet i løbet af en cyklus:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hvis der observeres langvarig grad 4 neutropeni eller trombocytopeni, eller trombocytopeni med blødning i den foregående cyklus</li> </ul>	Overvej reduktion af melphalan dosis med 25 % i den næste cyklus.

<ul style="list-style-type: none"> <li>Hvis trombocytallet er <math>\leq 30 \times 10^9/l</math> eller ANC-værdien <math>\leq 0,75 \times 10^9/l</math> på en VELCADE-dosisdag (bortset fra dag 1)</li> </ul>	VELCADE-behandling skal tilbageholdes
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hvis flere VELCADE-doser i en cyklus tilbageholdes (<math>\geq 3</math> doser under indgift to gange om ugen eller <math>\geq 2</math> doser under indgift en gang om ugen)</li> </ul>	VELCADE-dosis skal reduceres med 1 dosisniveau (fra $1,3 \text{ mg/m}^2$ til $1 \text{ mg/m}^2$ eller fra $1 \text{ mg/m}^2$ til $0,7 \text{ mg/m}^2$ )
Ikke-hæmatologiske, toksiske hændelser af grad $\geq 3$	VELCADE-behandlingen skal indstilles, indtil symptomerne på toksiciteten er vurderet til grad 1 eller <i>baseline</i> . VELCADE kan så genoptages med et reduceret dosisniveau (fra $1,3 \text{ mg/m}^2$ til $1 \text{ mg/m}^2$ eller fra $1 \text{ mg/m}^2$ til $0,7 \text{ mg/m}^2$ ). I tilfælde af VELCADE-relateret neuropatisk smerte og/eller perifer neuropati indstilles og/eller modificeres VELCADE-behandlingen som beskrevet i tabel 1.

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

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

*Kombinationsbehandling med dexamethason*

VELCADE 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres som intravenøs injektion i den anbefalede dosis på  $1,3 \text{ mg/m}^2$  legemsoverflade to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 21-dages behandlingscyklus. Denne 3-ugers periode kaldes en behandlingscyklus. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser VELCADE.

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

Der administreres fire behandlingscykluser af denne kombinationsbehandling.

*Kombinationsbehandling med dexamethason og thalidomid*

VELCADE 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres som intravenøs injektion i den anbefalede dosis på  $1,3 \text{ mg/m}^2$  legemsoverflade to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 28-dages behandlingscyklus. Denne 4-ugers periode kaldes en behandlingscyklus. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser VELCADE.

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

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

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

Tabel 4: Dosering for VELCADE-kombinationsbehandling til patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, som er egnede til hæmatopoietisk stamcelletransplantation

Vc+ Dx	Cyklus 1-4				
	Uge	1	2	3	
	Vc ( $1,3 \text{ mg/m}^2$ )	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Pause	
Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-		
Vc+Dx+T	Cyklus 1				
	Uge	1	2	3	4
	Vc ( $1,3 \text{ mg/m}^2$ )	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Pause	Pause
	T 50 mg	Dagligt	Dagligt	-	-
	T $100 \text{ mg}^a$	-	-	Dagligt	Dagligt
	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	-
	Cyklus 2-4 <sup>b</sup>				
	Vc ( $1,3 \text{ mg/m}^2$ )	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Pause	Pause
T $200 \text{ mg}^a$	Dagligt	Dagligt	Dagligt	Dagligt	

	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	-
--	----------	----------------	------------------	---	---

Vc = VELCADE; Dx = dexamethason; T = thalidomid

<sup>a</sup> Thalidomid-dosis øges kun til 100 mg fra uge 3 i cyklus 1, hvis 50 mg tåles, og til 200 mg fra og med cyklus 2, hvis 100 mg tåles.

<sup>b</sup> Op til 6 cyklusser kan gives til patienter, der får i det mindste partielt respons efter 4 cyklusser

#### *Dosisjustering til transplantationsegne patienter*

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

Når VELCADE gives i kombination med andre kemoterapeutika, skal passende dosisreduktion af disse præparater overvejes i tilfælde af toksicitet, se anbefalingerne i de respektive produktresuméer.

#### Dosering til patienter med tidligere ubehandlet mantle-celle-lymfom (MCL)

*Kombinationsbehandling med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (VcR-CAP)*

VELCADE 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres via intravenøs injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11, efterfulgt af en 10-dages hvileperiode dag 12-21. Denne 3-ugers periode kaldes en behandlingscyklus. Seks VELCADE-cyklusser anbefales, men patienter med et respons, som først dokumenteres ved cyklus 6, kan gives yderligere to VELCADE-cyklusser. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser VELCADE.

Følgende lægemidler administreres som intravenøse infusioner på dag 1 i hver 3-ugers behandlingscyklus med VELCADE: rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamid 750 mg/m<sup>2</sup> og doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>.

Prednison administreres oralt 100 mg/m<sup>2</sup> på dag 1, 2, 3, 4 og 5 i hver VELCADE-behandlingscyklus.

#### *Dosisjustering under behandlingen af patienter med tidligere ubehandlet mantle-celle-lymfom*

Før påbegyndelse af en ny behandlingscyklus:

- Trombocytaltal skal være  $\geq 100 \times 10^9$  celler/l og absolut neutrofilantal (ANC) skal være  $\geq 1,5 \times 10^9$  celler/l
- Trombocytaltal skal være  $\geq 75 \times 10^9$  celler/l hos patienter med infiltreret knoglemarv eller sekvestration af milten.
- Hæmoglobin  $\geq 8$  g/dl (4,96 mmol/l)
- Ikke-hæmatologisk toksicitet skal være bedret til grad 1 eller *baseline*-niveau.

VELCADE-behandling skal indstilles ved forekomst af  $\geq$  grad 3 VELCADE-relateret ikke-hæmatologisk toksicitet (undtagen neuropati) eller  $\geq$  grad 3 hæmatologisk toksicitet (se også pkt. 4.4). Se Tabel 5 nedenfor vedrørende dosisjusteringer.

Granulocyt-kolonistimulerende faktorer kan administreres ved hæmatologisk toksicitet i henhold til lokal standardpraksis. Profylaktisk brug af granulocyt-kolonistimulerende faktorer skal overvejes i tilfælde af gentagne udsættelser af cyklusadministration. Trombocyttransfusion til behandling af trombocytopeni skal overvejes, når det er klinisk relevant.

Tabel 5: Dosisjusteringer under behandlingen af patienter med tidligere ubehandlet mantle-celle-lymfom

Toksicitet	Dosisjustering eller udsættelse
<i>Hæmatologisk toksicitet</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq</math> Grad 3 neutropeni med feber, grad 4 neutropeni, som varer mere end 7 dage, trombocytal <math>&lt; 10 \times 10^9</math> celler/l</li> </ul>	<p>VELCADE-behandling skal indstilles i op til 2 uger, indtil patienten har <math>ANC \geq 0,75 \times 10^9</math> celler/l og trombocytal <math>\geq 25 \times 10^9</math> celler/l.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hvis toksiciteten ikke forsvinder efter, at VELCADE har været indstillet som defineret ovenfor, skal VELCADE seponeres.</li> <li>• Hvis toksiciteten forsvinder, dvs. patienten har <math>ANC \geq 0,75 \times 10^9</math> celler/l og trombocytal <math>\geq 25 \times 10^9</math> celler/l, kan VELCADE-behandlingen genoptages ved en dosis, som er reduceret med ét dosisniveau (fra <math>1,3 \text{ mg/m}^2</math> til <math>1 \text{ mg/m}^2</math> eller fra <math>1 \text{ mg/m}^2</math> til <math>0,7 \text{ mg/m}^2</math>).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hvis trombocytallet er <math>&lt; 25 \times 10^9</math> celler/l eller ANC er <math>&lt; 0,75 \times 10^9</math> celler/l på en dag med VELCADE-dosering (undtagen dag 1 i hver cyklus)</li> </ul>	Indstil VELCADE-behandlingen
<i>Grad <math>\geq 3</math> ikke-hæmatologisk toksicitet, som anses for relateret til VELCADE</i>	VELCADE-behandlingen skal indstilles, indtil symptomerne på toksicitet er bedret til grad 2 eller bedre. Derefter kan VELCADE-behandlingen genoptages ved en dosis, som er reduceret med ét dosisniveau (fra $1,3 \text{ mg/m}^2$ til $1 \text{ mg/m}^2$ eller fra $1 \text{ mg/m}^2$ til $0,7 \text{ mg/m}^2$ ). I tilfælde af VELCADE-relateret neuropatisk smerte og/eller perifer neuropati indstilles og/eller modificeres VELCADE-behandlingen som beskrevet i tabel 1.

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

### Særlige populationer

#### *Ældre patienter*

Der er ikke data, der tyder på, at dosisjustering er nødvendig hos patienter med myelomatose eller mantle-celle-lymfom, der er ældre end 65 år.

Der foreligger ingen studier af anvendelse af VELCADE til ældre patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, som er egnede til højdosis kemoterapi med hæmatopoietisk stamcelletransplantation. Derfor kan der ikke gives nogen dosis anbefalinger til denne population.

I et studie med patienter med tidligere ubehandlet mantle-celle-lymfom var henholdsvis 42,9 % og 10,4 % af de patienter, der fik VELCADE, i alderen 65-74 år og  $\geq 75$  år. Patienter  $\geq 75$  år tolererede begge regimer dårligere, både VcR-CAP og R-CHOP (se pkt. 4.8).

#### *Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion; patienterne skal behandles med den anbefalede dosis. Patienter med moderat eller alvorligt nedsat leverfunktion skal starte med en reduceret dosis af VELCADE på  $0,7 \text{ mg/m}^2$  pr. injektion i den første behandlingscyklus; efterfølgende dosisøgning til  $1,0 \text{ mg/m}^2$  eller yderligere dosisreduktion til  $0,5 \text{ mg/m}^2$  kan overvejes, afhængigt af patientens tolerabilitet (se Tabel 6 samt pkt. 4.4 og 5.2).

Tabel 6: Anbefalet justering af initialdosis for VELCADE hos patienter med nedsat leverfunktion

Grad af leverfunktions-nedsættelse*	Bilirubin	ASAT	Justering af initialdosis
Let nedsættelse	≤ 1,0 x ULN	> ULN	Ingen
	> 1,0-1,5 x ULN	Alle	Ingen
Moderat nedsættelse	> 1,5-3 x ULN	Alle	Reducer VELCADE til 0,7 mg/m <sup>2</sup> i første behandlingscyklus. Overvej dosisøgning til 1,0 mg/m <sup>2</sup> eller yderligere dosisreduktion til 0,5 mg/m <sup>2</sup> i de efterfølgende cyklusser afhængigt af patientens tolerabilitet.
Svær nedsættelse	> 3 x ULN	Alle	

Forkortelser: ASAT = aspartat-aminotransferase, ULN = øvre grænse for normalområdet.

\* Baseret på klassifikation til inddeling af nedsat leverfunktion (let, moderat, svær) udarbejdet af en arbejdsgruppe vedrørende organdysfunktion under NCI.

#### Nedsat nyrefunktion

Bortezomibs farmakokinetik påvirkes ikke hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [CrCl] > 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Dosisjustering er derfor ikke nødvendig hos disse patienter. Det er uvist, om bortezomibs farmakokinetik bliver påvirket hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCl < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), som ikke er i dialyse. Da dialyse kan reducere koncentrationen af bortezomib, bør VELCADE gives efter dialyse (se pkt. 5.2).

#### Pædiatrisk population

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

#### Administration

VELCADE 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning er kun tilgængelig til intravenøs administration.

VELCADE 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning er tilgængelig til intravenøs eller subkutan administration.

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

#### Intravenøs injektion

VELCADE 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, er kun beregnet til intravenøs injektion. Den rekonstituerede opløsning indgives som en intravenøs bolusinjektion af 3-5 sekunders varighed gennem et perifert eller centralt intravenøst kateter efterfulgt af skylning med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser VELCADE.

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

### 4.3 Kontraindikationer

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

Akut diffus infiltrativ lunge- og perikardiesygdom.

Når VELCADE gives i kombination med andre lægemidler, bør produktresuméerne for disse lægemidler kontrolleres for yderligere kontraindikationer.

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Når VELCADE gives i kombination med andre lægemidler, bør produktresuméerne for disse lægemidler kontrolleres før initiering af behandling med VELCADE. Ved anvendelse af thalidomid skal man være særligt opmærksom på behovet for graviditetsprøver og prævention (se pkt. 4.6).

##### Intratekal administration

Der er forekommet fatale tilfælde af utilsigtet intratekal administration af VELCADE. VELCADE 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, er kun beregnet til intravenøs anvendelse, mens VELCADE 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, er til intravenøs eller subkutan anvendelse. VELCADE må ikke administreres intratekalt.

##### Gastrointestinal toksicitet

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

##### Hæmatologisk toksicitet

Behandlingen med VELCADE forbindes meget ofte med hæmatologisk toksicitet (trombocytopeni, neutropeni og anæmi). I studier med patienter med recidiverende myelomatose, som blev behandlet med VELCADE, og med patienter med tidligere ubehandlet MCL, som blev behandlet med VELCADE i kombination med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (VcR-CAP), var en af de hyppigste hæmatologiske bivirkninger forbigående trombocytopeni. Trombocytallet var lavest på dag 11 i hver cyklus af VELCADE-behandlingen og var typisk vendt tilbage til *baseline*-niveau ved den næste cyklus. Der var ingen tegn på kumulativ trombocytopeni. Nadir for det gennemsnitlige trombocytaltal var ca. 40 % af værdien ved *baseline* i myelomatose-studierne med monoterapi og 50 % i MCL-studiet. Hos patienter med fremskreden myelom var sværhedsgraden af trombocytopeni relateret til trombocytallet før behandlingen: for trombocytaltal ved *baseline*  $< 75 \times 10^9/l$  havde 90 % af 21 patienter et tal på  $\leq 25 \times 10^9/l$  under studiet, herunder 14 %  $< 10 \times 10^9/l$ . I modsætning hertil havde kun 14 % af 309 patienter med et trombocytaltal ved *baseline* på  $> 75 \times 10^9/l$  et tal på  $\leq 25 \times 10^9/l$  under studiet.

Hos patienter med MCL (studie LYM-3002) var der en højere forekomst (56,7 % *versus* 5,8 %) af grad  $\geq 3$  trombocytopeni i VELCADE-armen (VcR-CAP) sammenlignet med non-VELCADE-armen (rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison [R-CHOP]). De to behandlingsgrupper var sammenlignelige, hvad angår den samlede forekomst af alle grader af blødningshændelser (6,3 % i VcR-CAP-gruppen og 5,0 % i R-CHOP-gruppen) såvel som blødningshændelser af grad 3 og højere (VcR-CAP: 4 patienter [1,7 %]; R-CHOP: 3 patienter [1,2 %]). I VcR-CAP-gruppen fik 22,5 % af patienterne trombocyttransfusioner sammenlignet med 2,9 % af patienterne i R-CHOP-gruppen.

Gastrointestinal og intracerebral blødning er blevet rapporteret i forbindelse med VELCADE-behandling. Trombocytallet skal derfor monitoreres før hver VELCADE-dosis. Behandlingen med VELCADE skal indstilles, når trombocytallet er  $< 25 \times 10^9/l$  eller, ved kombinationsbehandling med melphalan og prednison, når trombocytallet er  $\leq 30 \times 10^9/l$  (se pkt. 4.2). De mulige fordele ved behandlingen skal nøje afvejes i forhold til risikoen, især ved moderat til svær trombocytopeni og risikofaktorer for blødning.

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

Hos patienter med MCL blev der observeret forbigående neutropeni, som var reversibel mellem cyklusser og uden evidens for kumulativ neutropeni. Neutrofilantal var lavest på dag 11 i hver cyklus af VELCADE-behandlingen og var typisk vendt tilbage til *baseline*-niveau ved næste cyklus. I studie LYM-3002 fik 78 % af patienterne i VcR-CAP-armen og 61 % af patienterne i R-CHOP-armen support med kolonistimulerende faktor. Eftersom patienter med neutropeni har en øget risiko for



infektioner, skal de monitoreres for tegn og symptomer på infektion og omgående behandles. Granulocyt-kolonistimulerende faktorer kan administreres ved hæmatologisk toksicitet i henhold til lokal standardpraksis. Profylaktisk brug af granulocyt-kolonistimulerende faktorer skal overvejes i tilfælde af gentagne udsættelser af cyklusadministration (se pkt. 4.2).

#### Herpes zoster-virusreakivering

Antiviral profylakse anbefales hos patienter, der bliver behandlet med VELCADE. I fase III-studiet med hidtil ubehandlede myelomatosepatienter var den samlede forekomst af herpes zoster-reakivering større hos patienter behandlet med VELCADE+melphalan+prednison sammenlignet med melphalan+prednison (14 % *versus* 4 %).

Hos patienter med MCL (studie LYM-3002) var forekomsten af herpes zoster-infektion 6,7 % i VcR-CAP-armen og 1,2 % i R-CHOP-armen (se pkt. 4.8).

#### Hepatitis B-virus (HBV)-reakivering og -infektion

Når rituximab anvendes i kombination med VELCADE, skal patienter, som har risiko for infektion med HBV, altid screenes for HBV, inden behandlingen startes. Bærere af hepatitis B og patienter med en anamnese med hepatitis B skal nøje monitoreres for kliniske og laboratoriemæssige tegn på aktiv HBV-infektion under og efter rituximab-kombinationsbehandling med VELCADE. Antiviral profylakse skal overvejes. Der findes yderligere oplysninger i produktresuméet for rituximab.

#### Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Der er hos patienter behandlet med VELCADE rapporteret meget sjældne tilfælde af John Cunningham-virus (JC-virus), der førte til PML og død. Årsagssammenhængen er ukendt. De patienter, hvor PML blev diagnosticeret, havde tidligere fået eller fik samtidig immunsuppressiv behandling. De fleste tilfælde af PML blev diagnosticeret inden for 12 måneder efter første dosis VELCADE. Patienterne bør kontrolleres regelmæssigt for nye eller tiltagende neurologiske symptomer eller tegn, der kunne tyde på PML, som led i differentialdiagnosticeringen af lidelser i centralnervesystemet. Hvis der er mistanke om PML, skal patienterne henvises til en læge med specialviden om PML, og der bør indledes passende diagnostiske undersøgelser for PML. Hvis PML diagnosticeres, skal VELCADE seponeres.

#### Perifer neuropati

Behandling med VELCADE er meget ofte forbundet med perifer neuropati, som er overvejende sensorisk. Der er imidlertid også rapporteret alvorlige tilfælde af motorisk neuropati med eller uden sensorisk perifer neuropati. Forekomsten af perifer neuropati øges tidligt i behandlingen og når et højdepunkt i cyklus 5.

Det anbefales, at patienter monitoreres omhyggeligt for symptomer på neuropati, f.eks. brændende fornemmelse, hyperæstesi, hypæstesi, paræstesi, ubehag, neuropatiske smerter eller svækkelse.

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

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

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

#### Krampeanfald

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

### Hypotension

Behandlingen med VELCADE forbindes almindeligvis med ortostatisk/postural hypotension. De fleste bivirkninger er milde til moderate og ses i hele behandlingsperioden. Patienter, der udviklede ortostatisk hypotension ved VELCADE (som intravenøs injektion) viste ikke tegn på ortostatisk hypotension før behandlingen med VELCADE. De fleste patienter havde brug for behandling mod ortostatisk hypotension. En lille gruppe patienter med ortostatisk hypotension oplevede synkopale hændelser. Ortostatisk/postural hypotension var ikke akut relateret til bolusinjektion af VELCADE. Mekanismerne ved denne hændelse er ukendt, selvom en komponent kan skyldes autonom neuropati. Autonom neuropati kan relateres til bortezomib, eller bortezomib kan forværre en tilgrundliggende tilstand som f.eks. diabetisk eller amyloid neuropati. Der skal udvises forsigtighed, ved behandling af patienter med tidligere synkope, der får lægemidler som er kendt for at være forbundet med hypotension, eller patienter som er dehydreret pga. tilbagevendende diarré eller opkastning. Håndtering af ortostatisk/postural hypotension kan omfatte justeringer af antihypertensiva, rehydrering eller indgift af mineralokortikosteroider og/eller sympatomimetika. Patienterne skal instrueres i at søge læge, hvis de oplever symptomer som svimmelhed, uklarhed eller besvimelse.

### Posterioirt reversibelt encefalopatisk syndrom (PRES)

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

### Hjertesvigt

Der er rapporteret akut udvikling eller forværring af kongestiv hjerteinsufficiens og/eller ny forekomst af nedsat ejektionsfraktion fra venstre ventrikel ved behandling med bortezomib. Væskeretention kan være en forudgående faktor for tegn og symptomer på hjerteinsufficiens. Patienter med risiko for eller med eksisterende hjertesygdom skal monitoreres nøje.

### Elektrokardiogram undersøgelser

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

### Lungefunktionsforstyrrelser

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

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

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

### Nedsat nyrefunktion

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

### Nedsat leverfunktion

Bortezomib metaboliseres af leverenzymet. Eksponeringen for bortezomib øges hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion. Disse patienter skal behandles med reducerede doser af VELCADE og overvåges nøje for bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Leverreaktioner

Der er rapporteret sjældne tilfælde af leversvigt hos patienter, der får VELCADE og andre lægemidler samtidig og med alvorlige tilgrundliggende helbredsproblemer. Andre rapporter om leverreaktioner omfatter øget leverenzymtal, hyperbilirubinæmi og hepatitis. Sådanne ændringer kan være reversible ved seponering af bortezomib (se pkt. 4.8).

### Tumorlysesyndrom

Da bortezomib er et cytotoxisk stof, som hurtigt kan dræbe maligne plasmaceller og MCL-celler, kan der opstå komplikationer i form af tumorlysesyndrom. Patienter med risiko for tumorlysesyndrom er dem, der allerede har en høj tumorbyrde forud for behandlingen. Sådanne patienter skal monitoreres omhyggeligt, og de nødvendige forholdsregler skal tages.

### Samtidig behandling med andre lægemidler

Patienterne skal monitoreres omhyggeligt, når der gives bortezomib sammen med kraftige CYP3A4-hæmmere. Der skal udvises forsigtighed, når bortezomib kombineres med CYP3A4- eller CYP2C19-substrater (se pkt. 4.5).

Normal leverfunktion skal bekræftes, og der skal udvises forsigtighed ved patienter, der behandles med orale hypoglykæmika (se pkt. 4.5).

### Mulige immunkompleksmedierede reaktioner

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

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

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

Et lægemiddelinteraktionsstudie til vurdering af effekten af ketoconazol, en kraftig CYP3A4-hæmmer, på bortezomibs farmakokinetik (som intravenøs injektion) viste en gennemsnitlig stigning i bortezomibs AUC på 35 % (CI<sub>90%</sub> (1,032 til 1,772)) baseret på data fra 12 patienter. Patienterne skal derfor monitoreres omhyggeligt, når der gives bortezomib sammen med kraftige CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol, ritonavir).

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

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Kontraception til mænd og kvinder

På grund af bortezomibs genotoksiske potentiale (se pkt. 5.3) skal kvinder i den fertile alder anvende sikker kontraception og undgå at blive gravide, mens de er i behandling med VELCADE og i 8 måneder efter endt behandling. Mandlige patienter skal anvende sikker kontraception og rådes til ikke at gøre en kvinde gravid, mens de er i behandling med VELCADE og i 5 måneder efter endt behandling (se pkt. 5.3).

##### Graviditet

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

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

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

##### Amning

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

##### Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier med VELCADE (se pkt. 5.3). På grund af bortezomibs genotoksiske potentiale (se pkt. 5.3) bør mandlige patienter søge rådgivning om sæddeponering, og kvinder i den fertile alder bør søge rådgivning om kryopræserving af oocytter, før behandlingen påbegyndes.

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

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

## 4.8 Bivirkninger

### Oversigt over bivirkningsprofilen

Alvorlige "ikke almindelige" bivirkninger, der er indberettet under behandling med VELCADE, omfatter hjerteinsufficiens, tumorlysesyndrom, pulmonal hypertension, posterioert reversibelt encefalopatisyndrom samt akutte, diffuse, infiltrative lungesygdomme. Endvidere er autonom neuropati indberettet i sjældne tilfælde. De almindeligste bivirkninger, der er indberettet under behandling med VELCADE, er kvalme, diarré, obstipation, opkastning, træthed, pyreksi, trombocytopeni, anæmi, neutropeni, perifer neuropati (inklusive sensorisk neuropati), hovedpine, paræstesier, nedsat appetit, dyspnø, udslæt, herpes zoster og myalgi.

### Oversigt over bivirkningerne i tabelform

#### *Myelomatose*

Bivirkningerne i tabel 7 ansås af investigatorerne for mindst at have en mulig eller sandsynlig årsagsmæssig sammenhæng med VELCADE. Disse bivirkninger er baseret på et integreret datasæt med 5.476 patienter, hvoraf 3.996 patienter blev behandlet med VELCADE ved 1,3 mg/m<sup>2</sup> og er medtaget i tabel 7.

Samlet blev VELCADE givet til 3.974 patienter til behandling af myelomatose.

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

Den omfatter også bivirkninger fremkommet efter markedsføring, som ikke er set i kliniske studier.

Tabel 7: *Bivirkninger hos patienter med myelomatose behandlet med VELCADE i kliniske studier samt alle bivirkninger efter markedsføring, uanset indikation<sup>#</sup>*

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Herpes zoster (inkl. dissemineret & oftalmisk), pneumoni*, herpes simplex*, svampeinfektion*
	Ikke almindelig	Infektion*, bakterieinfektion*, virusinfektioner*, sepsis (inkl. septisk shock)*, bronkopneumoni, herpes virusinfektion*, herpetisk meningoencefalitis <sup>#</sup> , bakteriæmi (inkl. stafylokok), hordeolum, influenza, cellulitis, udstyrsrelateret infektion, hudinfektion*, øreinfektion*, stafylokokinfektion, tandinfektion*
	Sjælden	Meningitis (inkl. bakteriel), Epstein-Barr-virusinfektion, herpes genitalis, tonsillitis, mastoiditis, postviralt træthedssyndrom
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Sjælden	Malign tumor, leukaemia plasmacytica, nyrecellekarcinom, masse (benign cyste), mycosis fungoides, godartet tumor*
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Trombocytopeni*, neutropeni*, anæmi*
	Almindelig	Leukopeni*, lymfopeni*
	Ikke almindelig	Pancytopeni*, febril neutropeni, koagulopati*, leukocytose*, lymfadenopati, hæmolytisk anæmi <sup>#</sup>
	Sjælden	Dissemineret intravaskulær koagulation, trombocytose*, hyperviskositetssyndrom, uspecificeret påvirkning af trombocytfunktionen, trombotisk mikroangiopati (herunder trombocytopenisk purpura) <sup>#</sup> , uspecificeret blodsygdom, hæmorigisk diatese, lymfocytinfiltration,
Immunsystemet	Ikke almindelig	Angioødem <sup>#</sup> , overfølsomhed*
	Sjælden	Anafylaktisk shock, amyloidose, immunkompleks-medieret (type III) overfølsomhedsreaktion

Det endokrine system	Ikke almindelig	Cushings syndrom*, hypertyroidisme*, uhensigtsmæssig produktion af antidiuretikahormon
	Sjælden	Hypothyroidisme
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit
	Almindelig	Dehydrering, hypokaliæmi*, hyponatriæmi*, unormal blodglucose*, hypokalciæmi*, enzymforstyrrelser*
	Ikke almindelig	Tumorlysesyndrom, manglende trivsel*, hypomagnesiæmi*, hypofosfatæmi*, hyperkaliæmi*, hyperkalciæmi*, hypernatriæmi*, unormal urinsyre*, diabetes mellitus*, væskeretention
	Sjælden	Hypermagnesiæmi*, acidose, forstyrrelser i elektrolytbalancen*, væskeophobning, hypokloræmi*, hypovolæmi, hyperkloræmi*, hyperfosfatæmi*, stofskiftesygdom, B-vitaminmangel, B12-vitaminmangel, arthritis urica, øget appetit, alkoholintolerans
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Påvirket sindstilstand og stemningssving*, angsttilstande*, søvnforstyrrelser*
	Ikke almindelig	Sindslidelser*, hallucinationer*, psykose*, konfusion*, rastløshed
	Sjælden	Selvordstanker*, tilpasningsforstyrrelser, delirium, nedsat libido
Nervesystemet	Meget almindelig	Neuropati*, perifer sensorisk neuropati, dysæstesi*, neuralgi*
	Almindelig	Motorisk neuropati*, bevidsthedstab (inkl. synkope), svimmelhed*, dysgeusi*, letargi, hovedpine*
	Ikke almindelig	Tremor, perifer sensomotorisk neuropati, dyskinesi*, forstyrrelser i cerebellar koordination og balanceforstyrrelser*, hukommelsestab (ekskl. demens)*, encefalopati*, posteriort reversibelt encefalopatisk syndrom#, neurotoksicitet, epileptiske anfald*, postherpetisk neuralgi, taleforstyrrelser*, restless legs-syndrom, migræne, skiatika, opmærksomhedsforstyrrelser, abnorme reflekser*, parosmi
	Sjælden	Hjerneblødning*, intrakraniel blødning (inkl. subaraknoidal-blødning)*, hjerneødem, transitorisk cerebral iskæmi (TCI), koma, forstyrrelser i det autonome nervesystem, autonom neuropati, kranial parese*, paralyse*, parese*, præsynkope, hjernestammesyndrom, cerebrovaskulær sygdom, nerverodsskade, psykomotorisk hyperaktivitet, kompression af rygmarven, uspecificeret kognitiv forstyrrelse, motorisk dysfunktion, uspecificeret sygdom i nervesystemet, radikulitis, savlen, hypotoni, Guillain-Barrés syndrom#, demyeliniserende polyneuropati#
Øjne	Almindelig	Hævede øjne*, synsforstyrrelser*, konjunktivitis*
	Ikke almindelig	Øjenblødning*, øjenlågsmeningitis*, chalazion#, blefaritis#, øjeninflammation*, diplopi, øjentørhed*, øjenirritation*, øjensmerter, øget tåreflåd, øjenflåd
	Sjælden	Læsion i cornea*, eksofalmi, retinitis, skotom, uspecificeret øjensygdom (inkl. øjenlåg), erhvervet dacryoadenitis, fotofobi, fotopsi, optisk neuropati#, forskellige grader af synsnedsættelse (inkl. blindhed)*
Øre og labyrint	Almindelig	Vertigo*
	Ikke almindelig	Dysakuse (inkl. tinnitus)*, nedsat hørelse (inkl. døvhed), ubehag i øret*
	Sjælden	Blødning i øret, vestibulær neuronitis, uspecificeret øresygdom

Hjerte	Ikke almindelig	Hjertetamponade <sup>#</sup> , hjerte-respirationsstop*, hjerteflimren (inkl. atrieflimren), hjertesvigt (inkl. venstre og højre ventrikel)*, arythmi*, takykardi*, palpitationer, angina pectoris, perikarditis (inkl. perikardie-effusion)*, kardiomyopati*, ventrikeldysfunktion*, bradykardi
	Sjælden	Atrieflagren, myokardieinfarkt*, atrioventrikulært blok*, kardiovaskulær sygdom (inkl. kardiogent shock), torsades de pointes, ustabil angina, hjerteklapsygdomme*, koronarinsufficiens, sinusarrest
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypotension*, ortostatisk hypotension, hypertension*
	Ikke almindelig	Cerebrovaskulært attack <sup>#</sup> , dyb venøs trombose*, blødning*, tromboflebitis (inkl. superficiel), kredsløbskollaps (inkl. hypovolæmisk shock), flebitis, flushing*, hæmatom (inkl. perirenalt)*, perifere kredsløbsforstyrrelser*, vaskulitis, hyperæmi (inkl. okulær)*
	Sjælden	Perifer emboli, lymfødem, bleghed, erytromelalgi, vasodilatation, misfarvning af vener, veneinsufficiens
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø*, epistaxis, øvre/nedre luftvejsinfektion*, hoste*
	Ikke almindelig	Lungeemboli, pleural effusion, lungeødem (inkl. akut), pulmonal alveolær hæmoragi <sup>#</sup> , bronkospasme, KOL*, hypoksæmi*, luftvejskongestion*, hypoksi, pleuritis*, hikke, rinoré, dysfoni, hvæsende vejrtrækning
	Sjælden	Respirationssvigt, akut respiratory distress syndrome, apnø, pneumothorax, atelektase, pulmonal hypertension, hæmoptysis, hyperventilation, ortopnø, pneumonitis, respiratorisk baseosis, takypnø, lungefibrose, bronkiesygdom*, hypokapni*, interstitiel lungesygdom, lungeinfiltration, sammensnøring af halsen, tør i halsen, øget sekret i de øvre luftveje, halsirritation, øvre luftvej-hoste-syndrom
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme og opkastning*, diarré*, obstipation
	Almindelig	Gastrointestinal blødning (inkl. fra slimhinde)*, dyspepsi, stomatitis*, abdominal distension, orofaryngeale smerter*, abdominalsmerter (inkl. smerter i mave-tarm-kanalen og milten)*, mundsygdom*, flatulens
	Ikke almindelig	Pankreatitis (inkl. kronisk*), hæmatemese, hævede læber*, mave-tarm-obstruktion (inkl. tyndtarmsobstruktion, ileus)*, abdominalt ubehag, mundsår*, enteritis*, gastritis*, gingival blødning, gastroøsofageal reflukssygdom*, colitis (inkl. Clostridium difficile)*, iskæmisk kolitis <sup>#</sup> , gastrointestinal inflammation*, dysfagi, colon irritabile, uspecificeret sygdom i mave-tarm-kanalen, belagt tunge, forstyrrelser af mave-tarm-kanalens funktion*, sygdom i spytkirtlerne*
	Sjælden	Akut pankreatitis, peritonitis*, tungeødem*, ascites, øsofagitis, læbebetændelse, fækal inkontinens, analsfinkteratoni, fækalom*, gastrointestinal ulcus og perforation*, gingival hypertrofi, megacolon, rektalt udflåd, blisterdannelse i hals og svælg*, læbesmerter, parodontitis, analfissur, forandringer i peristaltikken, proktalgi, anormal fæces
Lever og galdeveje	Almindelig	Abnorme leverenzzymer*
	Ikke almindelig	Hepatotoksicitet (inkl. leversygdom), hepatitis*, kolestase
	Sjælden	Leversvigt, hepatomegali, Budd-Chiaris syndrom, cytomegalovirus-hepatitis, leverblødning, kolelithiasis

Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt*, kløe*, erytem, tør hud
	Ikke almindelig	Erythema multiforme, urticaria, akut febril neutrofil dermatose, toksisk huderuption, toksisk epidermal nekrolyse#, Stevens-Johnsons syndrom#, dermatitis*, hårsygdom*, petekkier, ekkymose, hudlæsion, purpura, udfyldning i huden*, psoriasis, hyperhidrose, nattesved, decubitus#, akne*, blister*, fejlpigmentering*
	Sjælden	Hudreaktion, Jessners benigne lymfocyt-infiltration, palmoplantar erythrodysestesi (hånd-fod-syndrom), subkutan blødning, livedo reticularis, fortykkelse af huden, papler, lysfølsomhedsreaktion, seboré, koldsved, uspecificeret hudsygdom, erytrose, hudsår, neglesygdom
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskuloskeletale smerter*
	Almindelig	Muskelspasmer*, ekstremitetssmerter, muskelsvaghed
	Ikke almindelig	Muskeltrækninger, hævede led, arthritis*, stive led, myopati*, fornemmelse af tyngde
	Sjælden	Rabdomyolyse, kæbeledssyndrom, fistel, ledeffusion, kæbesmerter, knoglesygdom, infektioner og inflammationer i knogler, led og bindevæv*, synovialcyste
Nyrer og urinveje	Almindelig	Nedsat nyrefunktion*
	Ikke almindelig	Akut nyresvigt, kronisk nyresvigt*, urinvejsinfektion*, urinvejs symptomer*, hæmaturi*, urinretention, miktionsforstyrrelser*, proteinuri, azotæmi, oliguri*, pollakisuri
	Sjælden	Blæreirritation
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Vaginalblødning, genitale smerter*, erektil dysfunktion
	Sjælden	Testikelsygdom*, prostatitis, sygdom i mammae hos kvinder, epididymal ømhed, epididymitis, bækkesmerter, sår dannelse på vulva
Medfødte, familiære og genetiske sygdomme	Sjælden	Aplasi, misdannelse i mave-tarm-kanalen, iktyose
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Pyreksi*, træthed, asteni
	Almindelig	Ødem (inkl. perifert), kuldegysninger, smerter*, utilpashed*
	Ikke almindelig	Almen fysisk helbredsforringelse*, ansigtsødem*, reaktion på injektionsstedet*, slimhindegener*, smerter i brystet, gangforstyrrelser, kuldefornemmelse, ekstravasation*, kateterrelaterede komplikationer*, forandringer i væskebehov*, trykken for brystet, fornemmelse af ændret legemstemperatur*, smerter på injektionsstedet*,
	Sjælden	Død (inkl. pludselig død), multiorgansvigt, blødning fra injektionsstedet*, hernie (inkl. hiatus)*, nedsat sårheling*, inflammation, flebitis på injektionsstedet*, ømhed, ulcus, irritabilitet, ikke-kardielle bryst smerter, smerter på kateterstedet, fornemmelse af fremmedlegeme
Undersøgelser	Almindelig	Vægtfald
	Ikke almindelig	Hyperbilirubinæmi*, abnorme proteinanalyser*, vægtstigning, abnorm blodprøve*, forhøjet C-reaktivt protein
	Sjælden	Abnorme blodgasser*, elektrokardiografiske abnormaliteter (inkl. QT-forlængelse)*, abnorm INR (international normalised ratio)*, nedsat gastrisk pH, øget trombocyt aggregation, forhøjet troponin I, identifikation og serologisk test af virus*, abnorm urinprøve*



Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Ikke almindelig	Fald, kontusion
	Sjælden	Transfusionsreaktion, frakturer*, rigor*, ansigtsskader, ledskader*, brandsår, laceration, behandlingsrelaterede smerter, stråleskader*
Kirurgiske og medicinske procedurer	Sjælden	Aktivering af makrofager

\* Indikerer termer, der omfatter mere end én MedDRA "foretrukken term"

# Indberetninger efter markedsføring, uanset indikation

### Mantle-celle-lymfom (MCL)

VELCADEs sikkerhedsprofil vurderet hos 240 MCL-patienter behandlet med VELCADE i en dosis på 1,3 mg/m<sup>2</sup> i kombination med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (VcR-CAP) kontra 242 patienter behandlet med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison [R-CHOP] var relativt overensstemmende med den, som blev observeret hos patienter med myelomatose, med de væsentligste forskelle beskrevet nedenfor. Yderligere bivirkninger, som blev identificeret i forbindelse med brug af kombinationsbehandling (VcR-CAP), var hepatitis B-infektion (< 1 %) og myokardie-iskæmi (1,3 %). Forekomsten af disse hændelser var sammenlignelig i de to behandlingsarme, hvilket tyder på, at disse bivirkninger ikke udelukkende kan tilskrives VELCADE. Bemærkelsesværdige forskelle i MCL-patientpopulationen sammenlignet med patienter i myelomatose-studierne var en  $\geq 5\%$  højere forekomst af hæmatologiske bivirkninger (neutropeni, trombocytopeni, leukopeni, anæmi, lymfopeni), perifer sensorisk neuropati, hypertension, pyreksi, pneumoni, stomatitis og hårsygdomme.

Lægemiddelbivirkninger, identificeret med en forekomst på  $\geq 1\%$ , tilsvarende eller højere forekomst i VcR-CAP-armen og med mindst en mulig eller sandsynlig årsagssammenhæng med komponenterne i VcR-CAP-armen, er anført i tabel 8 nedenfor. Den inkluderer desuden bivirkninger, som blev identificeret i VcR-CAP-armen, og som af investigatorene blev anset for at have mindst en mulig eller sandsynlig årsagssammenhæng med VELCADE, baseret på historiske data i myelomatose-studierne.

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

Tabel 8: Bivirkninger hos patienter med mantle-celle-lymfom, som blev behandlet med VcR-CAP i et klinisk studie

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Pneumoni*
	Almindelig	Sepsis (inkl. septisk shock)*, herpes zoster (inkl. dissemineret og oftalmisk), herpes-virusinfektion*, bakterieinfektion*, øvre/nedre luftvejsinfektion*, svampeinfektion*, herpes simplex*
	Ikke almindelig	Hepatitis B-infektion*, bronkopneumoni
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Trombocytopeni*, febril neutropeni, neutropeni*, leukopeni*, anæmi*, lymfopeni*
	Ikke almindelig	Pancytopeni*
Immunsystemet	Almindelig	Overfølsomhed*
	Ikke almindelig	Anafylaktisk reaktion

Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit
	Almindelig	Hypokaliæmi*, unormal blodglucose*, hyponatriæmi*, diabetes mellitus*, væskeretention
	Ikke almindelig	Tumorlysesyndrom
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Søvnforstyrrelser*
Nervesystemet	Meget almindelig	Perifer sensorisk neuropati, dysæstesi*, neuralgi*
	Almindelig	Neuropatier*, motorisk neuropati*, bevidsthedstab (inkl. synkope), encefalopati*, perifer sensomotorisk neuropati, svimmelhed*, dysgeusi*, autonom neuropati
	Ikke almindelig	Forstyrrelser i det autonome nervesystem
Øjne	Almindelig	Synsforstyrrelser*
Øre og labyrint	Almindelig	Dysakuse (inkl. tinnitus)*
	Ikke almindelig	Vertigo*, nedsat hørelse (inkl. døvhed)
Hjerte	Almindelig	Hjerteflimren (inkl. atrieflimren), arytmier*, hjertesvigt (inkl. venstre og højre ventrikel)*, myokardie-iskæmi, ventrikeldysfunktion*
	Ikke almindelig	Kardiovaskulær sygdom (inkl. kardiogent shock)
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension*, hypotension*, ortostatisk hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø*, hoste*, hikke
	Ikke almindelig	Akut <i>respiratory distress syndrome</i> , lungeemboli, pneumonitis, pulmonal hypertension, lungeødem (inkl. akut)
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme og opkastning*, diarré*, stomatitis*, obstipation
	Almindelig	Gastrointestinal blødning (inkl. fra slimhinde)*, abdominal distension, dyspepsi, orofaryngeale smerter*, gastritis*, mundsår*, abdominalt ubehag, dysfagi, gastrointestinal inflammation*, abdominalsmerter (inkl. smerter i mave-tarm-kanalen og milten)*, mundsygdom*
	Ikke almindelig	Colitis (inkl. <i>clostridium difficile</i> )*
Lever og galdeveje	Almindelig	Hepatotoksicitet (inkl. leversygdom)
	Ikke almindelig	Leversvigt
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Hårsygdom*
	Almindelig	Kløe*, dermatitis*, udslæt*
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Muskelspasmer*, muskuloskeletale smerter*, ekstremitetssmerter
Nyrer og urinveje	Almindelig	Urinvejsinfektion*
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Pyreksi*, træthed, asteni
	Almindelig	Ødem (inkl. perifert), kuldegysninger, reaktion på injektionsstedet*, utilpashed*
Undersøgelser	Almindelig	Hyperbilirubinæmi*, abnorme proteinanalyser*, vægttab, vægtstigning

\* Indikerer termer, der omfatter mere end én MedDRA "foretrukken term"

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### *Herpes zoster virusreakivering*

#### Myelomatose

Antiviral profylakse blev administreret til 26 % af patienterne i Vc+M+P-gruppen. Forekomsten af herpes zoster blandt patienter i Vc+M+P-behandlingsgruppen var 17 % hos patienter, der ikke havde fået antiviral profylakse, sammenlignet med 3 % hos patienter, der havde fået antiviral profylakse.

#### Mantle-celle-lymfom

Antiviral profylakse blev administreret til 137 af 240 patienter (57 %) i VcR-CAP-armen. Forekomsten af herpes zoster blandt patienter i VcR-CAP-armen var 10,7 % hos patienter, der ikke havde fået antiviral profylakse, sammenlignet med 3,6 % hos patienter, der havde fået antiviral profylakse (se pkt. 4.4).

### *Hepatitis B-virus (HBV)-reakivering og -infektion*

#### Mantle-celle-lymfom

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

### *Perifer neuropati ved kombinationsbehandlinger*

#### Myelomatose

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

*Tabel 9: Forekomst af perifer neuropati under induktionsbehandling efter toksicitet og behandlingsseponering på grund af perifer neuropati*

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

VDDx = vincristin, doxorubicin, dexamethason; VcDx = VELCADE, dexamethason; TDx = thalidomid, dexamethason; VcTDx = VELCADE, thalidomid, dexamethason; PN = perifer neuropati

Bemærk: Perifer neuropati inkluderede de foretrukne termer: perifer neuropati, perifer motorisk neuropati, perifer sensorisk neuropati og polyneuropati.

#### Mantle-celle-lymfom

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

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

	VcR-CAP (N = 240)	R-CHOP (N = 242)
Forekomst af PN (%)		
PN i alle grader	30	29
≥ Grad 2 PN	18	9
≥ Grad 3 PN	8	4
Seponering på grund af PN (%)	2	< 1

---

VcR-CAP = VELCADE, rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison; R-CHOP = rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison; PN = perifer neuropati  
Perifer neuropati inkluderede de foretrukne termer: perifer sensorisk neuropati, perifer neuropati, perifer motorisk neuropati og perifer sensomotorisk neuropati

#### *Ældre patienter med MCL*

Henholdsvis 42,9 % og 10,4 % af patienterne i VcR-CAP-armen var i alderen 65-74 år og  $\geq 75$  år. Både VcR-CAP og R-CHOP var mindre veltolereret hos patienter  $\geq 75$  år, og hyppigheden af alvorlige bivirkninger var i VcR-CAP-gruppen 68 % sammenlignet med 42 % i R-CHOP-gruppen.

#### *Genbehandling af patienter med recidiverende myelomatose*

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

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

## **4.9 Overdosering**

Hos patienter er overdosering med mere end det dobbelte af den anbefalede dosis blevet forbundet med akut symptomatisk hypotension og trombocytopeni med dødelig udgang. For prækliniske farmakologiske kardiovaskulære sikkerhedsstudier, se pkt. 5.3.

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

#### Virkningsmekanisme

Bortezomib er en proteasom-hæmmer. Den er specifikt designet til at hæmme chymotrypsinlignende aktivitet ved 26S-proteasom i pattedyrceller. 26S-proteasom er et stort proteinkompleks, som nedbryder ubiquitinerede proteiner. Ubiquitin-proteasom-pathway'en spiller en vigtig rolle i reguleringen af omsætningen af specifikke proteiner, som derved opretholder homeostasen i cellerne. Hæmning af 26S-proteasom forhindrer denne målrettede proteolyse og påvirker multiple signalleringskaskader i cellen, hvilket til sidst resulterer i cancer-celle-død.

Bortezomib er meget selektivt for proteasom. I koncentrationer på 10  $\mu$ M hæmmer bortezomib ikke nogen af en lang række screenede receptorer og proteaser og er mere end 1.500 gange så selektivt for proteasom end for det næste foretrukne enzym. Kinetikken ved proteasomhæmning blev vurderet *in*

*in vitro*, og det blev påvist, at bortezomib adskiller sig fra proteasom med et  $t_{1/2}$  på 20 minutter, hvilket påviser, at proteasomhæmning ved hjælp af bortezomib er reversibel.

Bortezomib-medieret proteasomhæmning påvirker cancerceller på flere måder, inklusive – men ikke begrænset til – ændring af regulatorproteiner, som styrer celleyklusprogression og aktiveringen af nuklear faktor kappa B (NF- $\kappa$ B). Hæmning af proteasom resulterer i celleyklusstop og apoptose. NF- $\kappa$ B er en transkriptionsfaktor, hvis aktivering kræves til mange aspekter af tumorgenese, inklusive cellevækst og –overlevelse, angiogenese, celle-celle-interaktioner og metastase. I myelomer påvirker bortezomib myelomcellernes evne til at interagere med knoglemarvens mikromiljø.

Studier har påvist, at bortezomib er cytotoxisk over for en række cancercelletyper, og at cancerceller er mere følsomme over for pro-apoptotiske virkninger af proteasom-hæmning end normale celler. Bortezomib forårsager reduktion af tumurvækst *in vivo* i mange prækliniske tumormodeller, inklusive i myelomatose.

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

#### Klinisk virkning hos tidligere ubehandlede myelomatosepatienter

Et prospektivt, internationalt, randomiseret (1:1), åbent klinisk fase III-studie (MMY-3002 VISTA) med 682 patienter blev gennemført for at bestemme, om VELCADE (1,3 mg/m<sup>2</sup> som intravenøs injektion) i kombination med melphalan (9 mg/m<sup>2</sup>) og prednison (60 mg/m<sup>2</sup>) medførte en forbedring i tid til progression (TTP) ved sammenligning med melphalan (9 mg/m<sup>2</sup>) og prednison (60 mg/m<sup>2</sup>) til patienter med tidligere ubehandlet myelomatose. Behandlingen blev givet i højst 9 cyklusser (ca. 54 uger) og blev seponeret før tid ved sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Den mediane alder hos patienterne i studiet var 71 år, 50 % var mænd, 88 % var kaukasere og medianen for Karnofsky performance status var en score på 80. Patienterne havde IgG/IgA/lette kæder af myelomer i henholdsvis 63 %/25 %/8 % tilfælde, mediant hæmoglobin på 105 g/l og mediant trombocytaltal på  $221,5 \times 10^9/l$ . Tilsvarende andele af patienterne havde kreatininclearance  $\leq 30$  ml/min (3 % i hver gruppe).

På tidspunktet for en forudspecificeret interimanalyse var det primære endepunkt, tid til progression, opnået, og patienterne i M+P-gruppen blev tilbudt Vc+M+P-behandling. Median opfølgning var 16,3 måneder. Den endelige opdatering af overlevelsesdata fandt sted med en median opfølgning på 60,1 måneder. Der blev observeret en statistisk signifikant forbedring af overlevelsen i Vc+M+P-behandlingsgruppen (HR = 0,695; p = 0,00043) til trods for efterfølgende behandlinger, inklusive regimer baseret på VELCADE. Den mediane overlevelse i Vc+M+P-behandlingsgruppen var 56,4 måneder sammenlignet med 43,1 i M+P-behandlingsgruppen. Effekresultaterne fremgår af tabel 11:

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

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

p-værdi <sup>c</sup>	0,00001	
<b>Samlet overlevelse*</b>		
Hændelser (dødsfald) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Median <sup>a</sup> (95 % CI)	56,4 mdr. (52,8-60,9)	43,1 mdr. (35,3-48,3)
<i>Hazard ratio</i> <sup>b</sup> (95 % CI)	0,695 (0,567-0,852)	
p-værdi <sup>c</sup>	0,00043	
<b>Responstrate</b> population <sup>e</sup> n = 668	n = 337	n = 331
CR <sup>f</sup> n (%)	102 (30)	12 (4)
PR <sup>f</sup> n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR <sup>f</sup> n (%)	238 (71)	115 (35)
p-værdi <sup>d</sup>	< 10 <sup>-10</sup>	
<b>Reduktion i serum M-protein</b> population <sup>g</sup> n = 667	n = 336	n = 331
≥ 90 % n (%)	151 (45)	34 (10)
<b>Tid til første respons i CR + PR</b>		
Median	1,4 mdr.	4,2 mdr.
<b>Median<sup>a</sup> responsvarighed</b>		
CR <sup>f</sup>	24,0 mdr.	12,8 mdr.
CR+PR <sup>f</sup>	19,9 mdr.	13,1 mdr.
<b>Tid til næste behandling</b>		
Hændelser n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Median <sup>a</sup> (95 % CI)	27,0 mdr. (24,7-31,1)	19,2 mdr. (17,0-21,0)
<i>Hazard ratio</i> <sup>b</sup> (95 % CI)	0,557 (0,462-0,671)	
p-værdi <sup>c</sup>	< 0,000001	

<sup>a</sup> Kaplan-Meier-estimat

<sup>b</sup> Estimatet af *Hazard ratio* er baseret på Cox' proportionelle risikomodell justeret for stratifikationsfaktorer: β<sub>2</sub>-mikroglobulin, albumin og region. Et risikoforhold på mindre end 1 indikerer en fordel for VMP

<sup>c</sup> Nominel p-værdi baseret på den stratificerede log-rank-test justeret for stratifikationsfaktorer: β<sub>2</sub>-mikroglobulin, albumin og region

<sup>d</sup> p-værdi for responstrate (CR+PR) fra Cochran-Mantel-Haenszel chi-square-test justeret for stratifikationsfaktorer

<sup>e</sup> Responspopulation omfatter patienter, som havde målbar sygdom ved *baseline*

<sup>f</sup> CR = fuldstændigt respons; PR = partielt respons. EBMT-kriterier

<sup>g</sup> Alle randomiserede patienter med sekretorisk sygdom

\* Opdatering af overlevelsesdata baseret på en median opfølgning på 60,1 måneder

mdr. = måneder

CI = konfidensinterval

### Patienter, som er egnede til stamcelletransplantation

Der blev gennemført to randomiserede open-label, multicenter fase III-studier (IFM-2005-01, MMY-3010) til påvisning af VELCADEs sikkerhed og effekt i dobbel- og tripel-kombination med andre kemoterapeutika som induktionsterapi forud for stamcelletransplantation ved tidligere ubehandlet myelomatose.

I studiet IFM-2005-01 blev VELCADE i kombination med dexamethason [VcDx, n = 240] sammenlignet med vincristin-doxorubicin-dexamethason [VDDx, n = 242]. Patienter i VcDx-gruppen fik fire 21-dages cyklusser, hver bestående af VELCADE (1,3 mg/m<sup>2</sup> administreret intravenøst to gange om ugen dag 1, 4, 8 og 11) og oralt dexamethason (40 mg/dag, dag 1 til 4 og dag 9 til 12 i cyklus 1 og 2 og dag 1 til 4 i cyklus 3 og 4).

198 (82 %) og 208 (87 %) patienter i henholdsvis VDDx og VcDx-gruppen fik autolog stamcelletransplantation. De fleste patienter gennemgik kun en enkelt transplantation.

Patientdemografiske og *baseline*-sygdomsegenskaber var sammenlignelige behandlingsgrupperne

imellem. Patienternes gennemsnitsalder i studiet var 57 år, 55 % var mænd, og 48 % af patienterne blev cytogenetisk klassificeret som højrisiko. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 13 uger for VDDx-gruppen og 11 uger for VcDx-gruppen. Begge grupper fik i gennemsnit 4 cyklusser. Studiets primære effektendepunkt var post-induktions-responsrate (CR+nCR). En statistisk signifikant forskel i CR+nCR blev observeret til fordel for gruppen med VELCADE i kombination med dexamethason. Sekundære effektendepunkter omfattede post-transplantations-responsrater (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse. De væsentligste effektresultater er vist i Tabel 12.

Tabel 12: Effektresultater fra studiet IFM-2005-01

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

CI = konfidensinterval; CR = komplet respons; nCR = næsten komplet respons; ITT = *intent to treat*; RR = responsrate; Vc = VELCADE; VcDx = VELCADE, dexamethason; VDDx = vincristin, doxorubicin, dexamethason; VGPR = virkeligt godt partielt respons; PR = partielt respons, OR = *odds ratio*;

\* Primært endepunkt

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

<sup>b</sup> Henviser til responsrate efter den anden transplantation hos forsøgspersoner, der blev transplanteret 2 gange (42/240 [18 %] i VcDx-gruppen og 52/242 [21 %] i VDDx-gruppen).

Bemærk: OR > 1 tyder på en fordel for Vc-indeholdende induktionsterapi.

I studie MMY-3010 blev induktionsbehandling med VELCADE i kombination med thalidomid og dexamethason [VcTDx, n = 130] sammenlignet med thalidomid-dexamethason [TDx, n = 127]. Patienter i VcTDx-gruppen fik seks 4-ugers cyklusser hver med VELCADE (1,3 mg/m<sup>2</sup> administreret to gange om ugen dag 1, 4, 8 og 11 efterfulgt af en 17-dages pause fra dag 12 til dag 28), dexamethason (40 mg administreret oralt dag 1 til 4 og dag 8 til 11) og thalidomid (50 mg dagligt administreret oralt dag 1-14, forhøjet til 100 mg dag 15-28 og derefter til 200 mg dagligt). 105 (81 %) og 78 (61 %) patienter i henholdsvis VcTDx- og TDx-gruppen fik en enkelt autolog stamcelletransplantation. Patientdemografi og sygdomsegenskaber ved *baseline* var sammenlignelige mellem behandlingsgrupperne. Patienter i henholdsvis VcTDx- og TDx-gruppen havde en gennemsnitsalder på 57 *versus* 56 år, 99 % *versus* 98 % af patienterne var kaukasere, og 58 % *versus* 54 % var mænd. I VcTDx-gruppen var 12 % af patienterne cytogenetisk klassificeret som højrisiko *versus* 16 % af patienterne i TDx-gruppen. Den mediane behandlingsvarighed var 24,0 uger, og det mediane antal behandlingscyklusser var 6,0, hvilket var konsistent for alle behandlingsgrupper. Det primære effektendepunkt for studiet var post-induktions- og post-transplantations-responsrater (CR+nCR). En statistisk signifikant forskel i CR+nCR blev observeret til fordel for gruppen, der fik VELCADE i kombination med dexamethason og thalidomid. Sekundære effektendepunkter omfattede progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse. De væsentligste effektresultater er præsenteret i Tabel 13.

Tabel 13: Effektresultater fra studie MMY-3010

Endepunkter	VcTDx	TDx	OR; 95 % CI; P værdi <sup>a</sup>
<b>MMY-3010</b>	N = 130 (ITT-population)	N = 127 (ITT-population)	
*RR (Post-induktion) CR+nCR CR+nCR+PR % (95 % CI)	49,2 (40,4-58,1) 84,6 (77,2-90,3)	17,3 (11,2-25,0) 61,4 (52,4-69,9)	4,63 (2,61-8,22); < 0,001 <sup>a</sup> 3,46 (1,90-6,27); < 0,001 <sup>a</sup>

*RR (Post-transplantation)			
CR+nCR	55,4 (46,4-64,1)	34,6 (26,4 -43,6)	2,34 (1,42-3,87); 0,001 <sup>a</sup>
CR+nCR+PR % (95 % CI)	77,7 (69,6-84,5)	56,7 (47,6-65,5)	2,66 (1,55-4,57); < 0,001 <sup>a</sup>

CI = konfidensinterval; CR = komplet respons; nCR = næsten komplet respons; ITT = intent to treat; RR = responsrate; Vc = VELCADE; VcTDx = VELCADE, thalidomid, dexamethason; TDx = thalidomid, dexamethason; PR = partielt respons; OR = odds-ratio;

\* Primært endepunkt

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

Bemærk: OR > 1 tyder på en fordel for Vc-indeholdende induktionsterapi

### Klinisk virkning ved recidiverende eller refraktær myelomatose

Sikkerheden og effekten ved VELCADE (som intravenøs injektion) blev vurderet i to studier med den anbefalede dosis på 1,3 mg/m<sup>2</sup>: et randomiseret, komparativt fase III-studie (APEX) *versus* dexamethason (Dex) med 669 patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose, som havde fået 1-3 tidligere behandlinger, og et fase II-studie med en enkelt gruppe med 202 patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose, som havde fået mindst 2 tidligere behandlinger, og som i deres seneste behandlingsregime havde oplevet progression.

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

Ud af de 669 inkluderede patienter var 245 (37 %) 65 år eller ældre. Responsparametre samt TTP forblev signifikant bedre for VELCADE uafhængig af alder. Uanset  $\beta_2$ -mikroglobulintal ved *baseline* var alle effektparametre (tiden indtil progression og samlet overlevelse samt responsrate) signifikant forbedrede i VELCADE-gruppen.

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

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

	Fase III		Fase III		Fase III		Fase II
	Alle patienter		1 tidligere behandling		> 1 tidligere behandling		≥ 2 tidligere behandlinger
Tidsrelaterede hændelser	Vc n = 333 <sup>a</sup>	Dex n = 336 <sup>a</sup>	Vc n = 132 <sup>a</sup>	Dex n = 119 <sup>a</sup>	Vc n = 200 <sup>a</sup>	Dex n = 217 <sup>a</sup>	Vc n = 202 <sup>a</sup>
TTP, dage [95 % CI]	189 <sup>b</sup> [148-211]	106 <sup>b</sup> [86-128]	212 <sup>d</sup> [188-267]	169 <sup>d</sup> [105-191]	148 <sup>b</sup> [129-192]	87 <sup>b</sup> [84-107]	210 [154-281]
1 års overlevelse, % [95 % CI]	80 <sup>d</sup> [74-85]	66 <sup>d</sup> [59-72]	89 <sup>d</sup> [82-95]	72 <sup>d</sup> [62-83]	73 [64-82]	62 [53-71]	60



Bedste respons (%)	Vc n = 315 <sup>c</sup>	Dex n = 312 <sup>c</sup>	Vc n = 128	Dex n = 110	Vc n = 187	Dex n = 202	Vc n = 193
CR	20 (6) <sup>b</sup>	2 (< 1) <sup>b</sup>	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) <sup>b</sup>	5 (2) <sup>b</sup>	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR+ nCR + PR	121 (38) <sup>b</sup>	56 (18) <sup>b</sup>	57 (45) <sup>d</sup>	29 (26) <sup>d</sup>	64 (34) <sup>b</sup>	27 (13) <sup>b</sup>	(27)**
CR + nCR+ PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
<b>Median varighed dage (måned)</b>	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
<b>Tiden indtil respons CR + PR (dage)</b>	43	43	44	46	41	27	38*

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

<sup>b</sup> p-værdi fra den stratificerede log-rank test; analyse ud fra behandling udelukker opdeling på tidligere behandling; p < 0,0001

<sup>c</sup> Responspopulation omfatter patienter, som havde målbar sygdom ved *baseline* og fik mindst 1 dosis studiemedicin.

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

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

TTP = Tid til progression

CI = konfidensinterval

Vc = VELCADE; Dex = dexamethason

CR = fuldstændigt respons; nCR = næsten fuldstændigt respons

PR = partielt respons; MR = minimalt respons

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

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

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

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

#### *VELCADE-kombinationsbehandling med dexamethason*

Der blev på grund af mangel på en direkte sammenligning af VELCADE og VELCADE i kombination med dexamethason hos patienter med progressiv myelomatose, gennemført en statistisk "matchet par"-analyse for at sammenligne resultaterne fra den ikke-randomiserede arm med VELCADE i kombination med dexamethason (åbent fase II-studie MMY-2045) med resultaterne fra VELCADE-monoterapiarmene fra forskellige randomiserede fase III-studier (M34101-039 [APEX] og DOXIL MMY-3001) med samme indikation.

"Matchet par"-analysen er en statistisk metode i hvilken patienter i behandlingsgruppen (f.eks. VELCADE i kombination med dexamethason) og patienter i sammenligningsgruppen (f.eks. VELCADE) gøres sammenlignelige med hensyn til confounding faktorer ved individuelt at sammensætte forsøgspersonerne i par. Dette minimerer effekten af observerede confounders ved estimering af behandlingseffekten ved brug af ikke-randomiserede data.

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

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

Fase II-studiet MMY-2036 (RETRIEVE), et åbent studie med en enkelt arm, blev udført for at bestemme virkning og sikkerhed af genbehandling med VELCADE. 130 patienter ( $\geq 18$  år) med myelomatose, som tidligere havde haft mindst partielt respons på et VELCADE-holdigt regime, fik ny behandling ved progression. Mindst 6 måneder efter den tidligere behandling initieredes VELCADE med den senest tålte dosis på 1,3 mg/m<sup>2</sup> (n = 93) eller  $\leq 1,0$  mg/m<sup>2</sup> (n = 37); VELCADE blev administreret på dag 1, 4, 8 og 11 hver 3. uge i maksimalt 8 cyklusser enten som monoterapi eller i kombination med dexamethason i henhold til gældende standardbehandling. Dexamethason blev administreret i kombination med VELCADE til 83 patienter i cyklus 1, mens yderligere 11 patienter fik dexamethason i løbet af efterfølgende VELCADE-behandlingscyklusser.

Det primære endepunkt var bedste bekræftede respons på genbehandling vurderet ud fra EBMT-kriterierne. Den samlede bedste responsrate (CR + PR) ved genbehandling af 130 patienter var 38,5 % (95 % CI: 30,1-47,4).

#### Klinisk virkning ved tidligere ubehandlet mantle-celle-lymfom (MCL)

Studie LYM-3002 var et åbent, randomiseret fase III-studie, som sammenlignede effekt og sikkerhed af kombinationen af VELCADE, rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (VcR-CAP; n = 243) i forhold til rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison (R-CHOP; n = 244) hos voksne patienter med tidligere ubehandlet MCL (stadie II, III eller IV). Patienterne i VcR-CAP-armen fik VELCADE (1,3 mg/m<sup>2</sup> på dag 1, 4, 8, 11, hvileperiode dag 12-21), rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. på dag 1, cyclophosphamid 750 mg/m<sup>2</sup> i.v. på dag 1, doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. på dag 1 og prednison 100 mg/m<sup>2</sup> oralt på dag 1 til og med dag 5 af VELCADE-behandlingscyklussens 21 dage. For patienter med et respons, som først blev dokumenteret ved cyklus 6, blev der givet to supplerende behandlingscyklusser.

Det primære effektendepunkt var progressionsfri overlevelse baseret på en bedømmelse fra en uafhængig review-komité (IRC). Sekundære effektendepunkter inkluderede tid til progression (TTP), tid til næste anti-lymfombehandling (TNT), varighed af behandlingsfrit interval (TFI), samlet responsrate (ORR) og komplet respons (CR/CRu)-rate, samlet overlevelse (OS) og responsvarighed.

Demografiske og *baseline*-sygdomskaraktistika var generelt afbalanceret mellem de to behandlingsarme: Den mediane patientalder var 66 år, 74 % var mænd, 66 % var kaukasere og 32 % asiater, 69 % af patienterne havde et positivt knoglemarvsaspirat og/eller en positiv knoglemarvsbiopsi for MCL, 54 % af patienterne havde en IPI-score (*International Prognostic Index*) på  $\geq 3$ , og 76 % var i sygdomsstadie IV. Behandlingens varighed (median = 17 uger) og varigheden af opfølgningen (median = 40 måneder) var sammenlignelige i de to behandlingsarme. Patienterne i begge behandlingsarme fik i gennemsnit 6 cyklusser, hvor 14 % af patienterne i VcR-CAP-armen og 17 % af patienterne i R-CHOP-armen fik 2 supplerende cyklusser. Størstedelen af patienterne i begge grupper fuldførte behandlingen, 80 % i VcR-CAP-gruppen og 82 % i R-CHOP-gruppen.

Effektresultaterne fremgår af tabel 15:

Tabel 15: Effektresultater fra studie LYM-3002

Effektendepunkt	VcR-CAP	R-CHOP	
n: ITT-patienter	243	244	
<b>Progressionsfri overlevelse (IRC)<sup>a</sup></b>			
Hændelser n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	HR <sup>b</sup> (95 % CI) = 0,63 (0,50; 0,79)

Median <sup>c</sup> (95 % CI) (måneder)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	p-værdi <sup>d</sup> < 0,001
<b>Responsrate</b>			
n: respons-evaluerbare patienter	229	228	
Samlet komplet respons (CR+CRu) <sup>f</sup> n(%)	122 (53,3 %)	95 (41,7 %)	OR <sup>e</sup> (95 % CI) = 1,688 (1,148; 2,481) p-værdi <sup>g</sup> = 0,007
Samlet respons (CR+CRu+PR) <sup>h</sup> n(%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	OR <sup>e</sup> (95 % CI) = 1,428 (0,749; 2,722) p-værdi <sup>g</sup> = 0,275

<sup>a</sup> Baseret på bedømmelse fra en uafhængig review-komité (IRC) (kun radiologiske data).

<sup>b</sup> Hazard ratio-estimat er baseret på en Cox-model stratificeret efter IPI-risiko og sygdomsstadie. En hazard ratio < 1 angiver en fordel for VcR-CAP.

<sup>c</sup> Baseret på Kaplan-Meier-estimer for produktgrænser.

<sup>d</sup> Baseret på log-rank-test stratificeret efter IPI-risiko og sygdomsstadie.

<sup>e</sup> Mantel-Haenszel-estimat af den fælles oddsratio for stratificerede tabeller er benyttet, med IPI-risiko og sygdomsstadie som stratifikationsfaktorer. En oddsratio (OR) > 1 angiver en fordel for VcR-CAP.

<sup>f</sup> Inkluderer alle CR + CRu, efter IRC, knoglemarv og LDH.

<sup>g</sup> P-værdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi<sup>2</sup>-test, med IPI og sygdomsstadie som stratifikationsfaktorer.

<sup>h</sup> Inkluderer alle radiologiske CR+CRu+PR efter IRC uanset verificering ved knoglemarv og LDH.

CR = komplet respons; CRu = komplet respons ubekræftet; PR = partielt respons; CI = konfidensinterval, HR = hazard ratio;

OR = oddsratio; ITT = *Intent to Treat*

Median for investigatorbedømt PFS var 30,7 måneder i VcR-CAP-gruppen og 16,1 måneder i R-CHOP-gruppen (Hazard ratio [HR] = 0,51; p < 0,001). Der blev observeret en statistisk signifikant fordel (p < 0,001) for VcR-CAP-gruppen i forhold til R-CHOP-gruppen for TTP (median 30,5 kontra 16,1 måneder), TNT (median 44,5 kontra 24,8 måneder) og TFI (median 40,6 kontra 20,5 måneder). Den mediane varighed af komplet respons var 42,1 måneder i VcR-CAP-gruppen sammenlignet med 18 måneder i R-CHOP-gruppen. Varigheden af det samlede respons var 21,4 måneder længere i VcR-CAP-gruppen (median 36,5 måneder kontra 15,1 måneder i R-CHOP-gruppen). Den endelige analyse af OS blev udført efter en median opfølgning på 82 måneder. Den mediane OS var 90,7 måneder for VcR-CAP-gruppen sammenlignet med 55,7 måneder for R-CHOP-gruppen (HR = 0,66; p = 0,001). Den observerede endelige mediane forskel i OS mellem de to behandlingsgrupper var 35 måneder.

#### Patienter tidligere behandlet for AL-amyloidose

Der blev udført et åbent, ikke-randomiseret fase I/II-studie for at bestemme VELCADES sikkerhed og virkning hos patienter, der tidligere var blevet behandlet for AL-amyloidose. Der blev ikke observeret nye sikkerhedsproblemer i løbet af studiet, og navnlig medførte VELCADE ikke forværring af skader på målorganer (hjerte, nyrer og lever). Fra en uddybende effektanalyse rapporteredes en responsrate på 67,3 % (inklusive en CR-rate på 28,6 %) bestemt ud fra hæmatologisk respons (M-protein) hos 49 evaluerbare patienter, der fik de maksimale tilladte doser på 1,6 mg/m<sup>2</sup> en gang ugentligt og 1,3 mg/m<sup>2</sup> to gange ugentligt. For disse dosiskohorter var den kombinerede overlevelse efter 1 år 88,1 %.

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med VELCADE i alle undergrupper af den pædiatriske population ved myelomatose og ved mantle-celle-lymfom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Et fase II-forsøg med en enkelt arm vedrørende aktivitet, sikkerhed og farmakokinetik udført af *Children's Oncology Group* vurderede virkningen af at tilføje bortezomib til reinduktionskemoterapi med flere stoffer hos pædiatriske og unge voksne patienter med lymfoid malignitet (akut præ-B-celle lymfoblastær leukæmi [ALL], T-celle ALL og T-celle lymfoblastært lymfom [LL]). Der blev administreret et effektivt reinduktionskemoterapiregime med flere stoffer i 3 blokke. VELCADE blev kun administreret i blok 1 og 2 for at undgå potentiel overlappende toksicitet med co-administrerede lægemidler i blok 3.

Komplet respons (CR) blev evalueret i slutningen af blok 1. Hos B-ALL-patienter med recidiv inden for 18 måneder efter diagnosticering (n = 27) var CR-raten 67 % (95 % CI: 46-84), og den hændelsesfri overlevelsesrate efter 4 måneder var 44 % (95 % CI: 26-62). Hos B-ALL-patienter med recidiv inden for 18-36 måneder efter diagnosticering (n = 33) var CR-raten 79 % (95 % CI: 61-91), og den hændelsesfri overlevelsesrate efter 4 måneder var 73 % (95 % CI: 54, 85). CR-raten hos patienter med første recidiv af T-celle ALL (n = 22) var 68 % (95 % CI: 45-86), og den hændelsesfri overlevelsesrate efter 4 måneder var 67 % (95 % CI: 42-83). De indberettede virkningsdata betragtes som inkonklusive (se pkt. 4.2).

140 patienter med ALL eller LL blev rekrutteret og evalueret for sikkerhed. Gennemsnitsalderen var 10 år (interval 1 til 26). Der observeredes ikke nogen nye sikkerhedsproblemer, når VELCADE blev føjet til standard-kemoterapiregimet for pædiatrisk præ-B-celle ALL. Følgende bivirkninger (grad  $\geq 3$ ) blev observeret med en hyppigere forekomst i behandlingsregimet med VELCADE sammenlignet med et historisk kontrolstudie, i hvilket baggrundsregimet blev givet alene: I blok 1 perifer sensorisk neuropati (3 % kontra 0 %), ileus (2,1 % kontra 0 %), hypoksi (8 % kontra 2 %). Der var ingen tilgængelige oplysninger om mulige sequelae eller hyppighed for resolution af perifer neuropati i dette studie. Der sås også hyppigere forekomst af infektioner med grad  $\geq 3$  neutropeni (24 % kontra 19 % i blok 1 og 22 % kontra 11 % i blok 2), forhøjet ALAT (17 % kontra 8 % i blok 2), hypokaliæmi (18 % kontra 6 % i blok 1 og 21 % kontra 12 % i blok 2) samt hyponatriæmi (12 % kontra 5 % i blok 1 og 4 % kontra 0 % i blok 2).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

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

### Fordeling

Den gennemsnitlige distributionsvolumen (V<sub>d</sub>) for bortezomib var 1.659-3.294 l efter indgift af enkelt-doser eller gentagne intravenøse doser på 1,0 mg/m<sup>2</sup> eller 1,3 mg/m<sup>2</sup> til patienter med myelomatose. Dette tyder på, at bortezomib i stor udstrækning distribueres til perifert væv. I bortezomibs koncentrationsinterval på 0,01-1,0 µg/ml var *in vitro* proteinbindingen gennemsnitligt 82,9 % i humant plasma. Fraktionen af bortezomib bundet til plasmaproteiner var ikke koncentrationsafhængig.

### Biotransformation

*In vitro*-studier med humane levermikrosomer og cDNA-udtrykte cytokrom P450-isozymer indikerer, at bortezomib hovedsageligt metaboliseres ved oxidering via cytokrom P450-enzymet, 3A4, 2C19 og 1A2. Den primære metabolisme er deborering, hvorved der dannes to deborerede metabolitter, som efterfølgende undergår hydroxylering til flere metabolitter. Deborerede bortezomibmetabolitter er inaktive som 26S-proteasomhæmmere.

### Elimination

Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid (t<sub>1/2</sub>) for bortezomib efter gentagne doser var mellem 40-193 timer. Bortezomib elimineres hurtigere efter første dosis end efter de efterfølgende doser. Den gennemsnitlige totale clearance var 102 og 112 l/t. efter første dosis på henholdsvis 1,0 mg/m<sup>2</sup> og 1,3 mg/m<sup>2</sup>. For efterfølgende doser lå den gennemsnitlige totale clearance på 15-32 l/t. og 18-32 l/t. for doser på henholdsvis 1,0 mg/m<sup>2</sup> og 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

### Særlige populationer

#### *Nedsat leverfunktion*

Effekten af nedsat leverfunktion på bortezomibs farmakokinetik i doseringsintervallet 0,5-1,3 mg/m<sup>2</sup> blev vurderet i et fase I-studie i den første behandlingscyklus hos 61 patienter med primært solide tumorer og nedsat leverfunktion i varierende grad.

Ved sammenligning med patienter med normal leverfunktion ændrede en let nedsættelse af leverfunktionen ikke bortezomibs AUC justeret i forhold til standarddosis. De gennemsnitlige AUC-værdier justeret i forhold til standarddosis øgedes dog med ca. 60 % hos patienter med moderat eller alvorligt nedsat leverfunktion. Det anbefales at give en lavere startdosis til patienter med moderat eller alvorligt nedsat leverfunktion, og disse patienter bør monitoreres nøje (se tabel 6, pkt. 4.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Et farmakokinetisk studie er foretaget hos patienter med varierende grad af nedsat nyrefunktion, som blev klassificeret i følgende grupper i henhold til deres kreatininclearance (CrCl): Normal (CrCl  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 12), Mild (CrCl = 40-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 10), Moderat (CrCl = 20-39 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 9) og Alvorlig (CrCl < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 3). En gruppe dialysepatienter, som fik VELCADE efter dialyse, blev også inkluderet i studiet (n = 8). Patienterne fik administreret intravenøse doser VELCADE på 0,7 til 1,3 mg/m<sup>2</sup> to gange ugentlig. Eksponering for VELCADE (dosis-normaliseret AUC og C<sub>max</sub>) var sammenlignelig for alle grupper (se pkt. 4.2).

#### *Alder*

Bortezomibs farmakokinetik blev karakteriseret efter intravenøs bolus-administration af 1,3 mg/m<sup>2</sup> to gange om ugen hos 104 pædiatriske patienter (2-16 år) med akut lymfoblastær leukæmi (ALL) eller akut myeloid leukæmi (AML). Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse øgedes bortezomib-clearance ved stigende BSA (legemsoverfladeareal). Geometrisk middel (%CV) for clearance var 7,79 (25 %) l/t/m<sup>2</sup>, fordelingsvolumen ved *steady state* var 834 (39 %) l/m<sup>2</sup> og eliminationshalveringstiden var 100 (44 %) timer. Efter korrektion for BSA-virkning havde andre demografiske data som f.eks. alder, legemsvægt og køn ikke klinisk signifikant indvirkning på bortezomib-clearance. BSA-normaliseret bortezomib-clearance hos pædiatriske patienter var den samme som den, der observeres hos voksne.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

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

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

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

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

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

Mannitol (E421)  
Nitrogen

### 6.2 Uforlideligheder

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

### 6.3 Opbevaringstid

#### Hætteglas inden anbrud

3 år

#### Rekonstitueret opløsning

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

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

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

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

5 ml hætteglas i type 1 glas med en grå bromobutyl-prop og en aluminiumsforsøgling med grønt låg, der indeholder 1 mg bortezomib.

Hætteglasset ligger i en transparent blisterpakning bestående af en bakke med et låg. Hver pakning indeholder 1 engangshætteglas.

### 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

#### Generelle forholdsregler

Bortezomib er et cytotoxisk middel. Der skal derfor udvises forsigtighed ved håndtering og anvendelse af VELCADE. Det anbefales at bruge handsker og anden beskyttende påklædning for at undgå hudkontakt.

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

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

### Instruktioner for rekonstitution

VELCADE skal rekonstitueres af sundhedspersonale.

Hvert 5 ml hætteglas med VELCADE rekonstitueres forsigtigt med 1 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning ved hjælp af en 1 ml sprøjte og uden at fjerne proppen fra hætteglasset. Opløsning af det frysetørrede pulver sker på under 2 minutter.

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

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

### Bortskaffelse

VELCADE er kun til engangsbrug.

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgien

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

EU/1/04/274/002

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. april 2008

Dato for seneste fornyelse: 10. januar 2014

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

05/2024

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

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

VELCADE 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

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

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektionsvæske, opløsning.

Hvid til offwhite kage eller pulver.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

VELCADE som monoterapi eller i kombination med pegyleret liposomal doxorubicin eller dexamethason er indiceret til behandling af voksne patienter med progressiv myelomatose, som tidligere har fået mindst én behandling, og som allerede har gennemgået eller er uegnede til hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

VELCADE kombineret med melphalan og prednison er indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, som er uegnede til højdosis kemoterapi med hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

VELCADE kombineret med dexamethason eller med dexamethason og thalidomid er indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, som er egnede til højdosis kemoterapi med hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

VELCADE kombineret med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison er indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet mantle-celle-lymfom, som ikke er egnede til hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

### 4.2 Dosering og administration

Behandlingen med VELCADE skal initieres under tilsyn af en læge med erfaring inden for behandling af cancerpatienter. VELCADE kan dog også administreres af sundhedspersonale, der har erfaring med anvendelse af kemoterapeutika. VELCADE skal rekonstitueres af sundhedspersonale (se pkt. 6.6).

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

##### *Monoterapi*

VELCADE 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres via intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal to gange om ugen i to uger på dag



1, 4, 8 og 11 i en 21-dages behandlingscyklus. Denne 3-ugers periode kaldes en behandlingscyklus. Det anbefales, at patienterne får to cyklusser med VELCADE efter bekræftelse af et komplet respons. Det anbefales ligeledes, at responderende patienter, som ikke opnår fuldstændig remission, gennemgår i alt 8 behandlingscyklusser med VELCADE. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser VELCADE.

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

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

#### *Neuropatiske smerter og/eller perifer neuropati*

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

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

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

\* Baseret på dosisændringer i fase II- og III-studier vedrørende myelomatose og erfaring efter markedsføring. Graden bestemt i henhold til det amerikanske National Cancer Institute's *Common Toxicity Criteria* (CTCAE) version 4.0.

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

\*\*\* *Personlig ADL*: Dækker badning, på- og afklædning, spisning, toiletbesøg, indtagelse af medicin og oppegående.

#### *Kombinationsbehandling med pegyleret liposomal doxorubicin*

VELCADE 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres via intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 21-dages behandlingscyklus. Denne 3-ugers periode kaldes en behandlingscyklus. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser VELCADE. Pegyleret liposomal doxorubicin administreres i en dosis på 30 mg/m<sup>2</sup> på dag 4 af VELCADE-behandlingscyklussen som en 1-times intravenøs infusion, der administreres efter VELCADE-injektionen.

Der kan gives op til 8 cyklusser af denne kombinationsbehandling, så længe patienterne ikke progredierer og tolererer behandlingen. Patienter, der opnår et komplet respons, kan fortsætte behandlingen i mindst 2 cyklusser efter første tegn på komplet respons, selv om dette kræver behandling i flere end 8 cyklusser. Patienter, hvis paraproteinniveau fortsat falder efter 8 cyklusser, kan også fortsætte, så længe de tolererer behandlingen og fortsat opnår respons.

Se det relevante produktresumé for yderligere oplysninger om pegyleret liposomal doxorubicin.

### *Kombination med dexamethason*

VELCADE 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres via intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 21-dages behandlingscyklus. Denne 3-ugers periode kaldes en behandlingscyklus. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser VELCADE.

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

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

Se det relevante produktresumé for yderligere oplysninger om dexamethason.

### *Dosisjustering af kombinationsbehandling for patienter med progressiv myelomatose*

Dosisjustering af VELCADE ved kombinationsbehandling skal følge retningslinjerne, der er beskrevet under monoterapi ovenfor.

### Dosering til patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, som ikke er egnede til hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

#### *Kombinationsbehandling med melphalan og prednison*

VELCADE 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning indgives som intravenøs eller subkutan injektion kombineret med oral melphalan og oral prednison som vist i tabel 2. En periode på 6 uger anses for en behandlingscyklus. I cyklus 1-4 indgives VELCADE to gange om ugen på dag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 og 32. I cyklus 5-9 indgives VELCADE en gang om ugen på dag 1, 8, 22 og 29.

Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser VELCADE.

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

Der gives ni behandlingscyklusser med denne kombinationsbehandling.

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

VELCADE to gange om ugen (cyklus 1-4)												
Uge	1				2		3	4		5		6
Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	da	--	--	dag	dag	dag	paus	dag	dag	dag	dag	pause
	g 1			4	8	11	e	22	25	29	32	
M (9 mg/m <sup>2</sup> )	da	da	da	dag	--	--	paus	--	--	--	--	pause
P (60 mg/m <sup>2</sup> )	g 1	g 2	g 3	4			e					
VELCADE en gang om ugen (cyklus 5-9)												
Uge	1				2	3	4		5		6	
Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	da	--	--	--	dag 8	paus	dag 22		dag 29		pause	
	g 1					e						
M (9 mg/m <sup>2</sup> )	da	da	da	dag	--	paus	--		--		pause	
P (60 mg/m <sup>2</sup> )	g 1	g 2	g 3	4		e						

Vc = VELCADE; M = melphalan, P = prednison

### *Dosisjusteringer i behandlingsforløbet og ved genoptagelse af kombinationsbehandling med melphalan og prednison*

Før påbegyndelse af en ny behandlingscyklus:

- Trombocytaltal skal være  $\geq 70 \times 10^9/l$ , og absolut neutrofilantal skal være  $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Ikke-hæmatologiske, toksiske hændelser skal være vurderet til grad 1 eller *baseline*

Tabel 3: Dosisjusteringer under efterfølgende cyklusser med VELCADE i kombination med melphalan og prednison

Toksicitet	Dosisjustering eller udsættelse
<p><i>Hæmatologisk toksicitet i løbet af en cyklus:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hvis der observeres langvarig grad 4 neutropeni eller trombocytopeni, eller trombocytopeni med blødning i den foregående cyklus</li> </ul>	Overvej reduktion af melphalan dosis med 25 % i den næste cyklus.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hvis trombocytaltallet er <math>\leq 30 \times 10^9/l</math> eller ANC-værdien <math>\leq 0,75 \times 10^9/l</math> på en VELCADE-dosisdag (bortset fra dag 1)</li> </ul>	VELCADE-behandling skal tilbageholdes
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hvis flere VELCADE-doser i en cyklus tilbageholdes (<math>\geq 3</math> doser under indgift to gange om ugen eller <math>\geq 2</math> doser under indgift en gang om ugen)</li> </ul>	VELCADE-dosis skal reduceres med 1 dosisniveau (fra $1,3 \text{ mg/m}^2$ til $1 \text{ mg/m}^2$ eller fra $1 \text{ mg/m}^2$ til $0,7 \text{ mg/m}^2$ )
<p><i>Ikke-hæmatologiske, toksiske hændelser af grad <math>\geq 3</math></i></p>	VELCADE-behandlingen skal indstilles, indtil symptomerne på toksiciteten er vurderet til grad 1 eller <i>baseline</i> . VELCADE kan så genoptages med et reduceret dosisniveau (fra $1,3 \text{ mg/m}^2$ til $1 \text{ mg/m}^2$ eller fra $1 \text{ mg/m}^2$ til $0,7 \text{ mg/m}^2$ ). I tilfælde af VELCADE-relateret neuropatisk smerte og/eller perifer neuropati indstilles og/eller modificeres VELCADE-behandlingen som beskrevet i tabel 1.

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

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

*Kombinationsbehandling med dexamethason*

VELCADE 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres som intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på  $1,3 \text{ mg/m}^2$  legemsoverflade to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 21-dages behandlingscyklus. Denne 3-ugers periode kaldes en behandlingscyklus. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser VELCADE.

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

Der administreres fire behandlingscyklusser af denne kombinationsbehandling.

*Kombinationsbehandling med dexamethason og thalidomid*

VELCADE 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres som intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på  $1,3 \text{ mg/m}^2$  legemsoverflade to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11 i en 28-dages behandlingscyklus. Denne 4-ugers periode kaldes en behandlingscyklus. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser VELCADE.

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

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

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

Tabel 4: Dosering for VELCADE-kombinationsbehandling til patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, som er egnede til hæmatopoietisk stamcelletransplantation

Vc+ Dx	Cyklus 1-4				
	Uge	1	2	3	
	Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Pause	
	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	
Vc+Dx+T	Cyklus 1				
	Uge	1	2	3	4
	Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Pause	Pause
	T 50 mg	Dagligt	Dagligt	-	-
	T 100 mg <sup>a</sup>	-	-	Dagligt	Dagligt
	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	-
	Cyklus 2 - 4 <sup>b</sup>				
	Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Pause	Pause
	T 200 mg <sup>a</sup>	Dagligt	Dagligt	Dagligt	Dagligt
	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	-

Vc = VELCADE; Dx = dexamethason; T = thalidomid

<sup>a</sup> Thalidomid-dosis øges kun til 100 mg fra uge 3 i cyklus 1, hvis 50 mg tåles, og til 200 mg fra og med cyklus 2, hvis 100 mg tåles.

<sup>b</sup> Op til 6 cyklusser kan gives til patienter, der får i det mindste partielt respons efter 4 cyklusser

#### Dosisjustering til transplantationsegnede patienter

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

Når VELCADE gives i kombination med andre kemoterapeutika, skal passende dosisreduktion af disse præparater overvejes i tilfælde af toksicitet, se anbefalingerne i de respektive produktresuméer.

#### Dosering til patienter med tidligere ubehandlet mantle-celle-lymfom (MCL)

##### Kombinationsbehandling med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (VcR-CAP)

VELCADE 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning administreres via intravenøs eller subkutan injektion i den anbefalede dosis på 1,3 mg/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal to gange om ugen i to uger på dag 1, 4, 8 og 11, efterfulgt af en 10-dages hvileperiode dag 12-21. Denne 3-ugers periode kaldes en behandlingscyklus. Seks VELCADE-cyklusser anbefales, men patienter med et respons, som først dokumenteres ved cyklus 6, kan gives yderligere to VELCADE-cyklusser. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser VELCADE.

Følgende lægemidler administreres som intravenøse infusioner på dag 1 i hver 3-ugers behandlingscyklus med VELCADE: rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamid 750 mg/m<sup>2</sup> og doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>.

Prednison administreres oralt 100 mg/m<sup>2</sup> på dag 1, 2, 3, 4 og 5 i hver VELCADE-behandlingscyklus.

#### Dosisjustering under behandlingen af patienter med tidligere ubehandlet mantle-celle-lymfom

Før påbegyndelse af en ny behandlingscyklus:

- Trombocytaltal skal være  $\geq 100 \times 10^9$  celler/l og absolut neutrofilantal (ANC) skal være  $\geq 1,5 \times 10^9$  celler/l
- Trombocytaltal skal være  $\geq 75 \times 10^9$  celler/l hos patienter med infiltreret knoglemarv eller sekvestration af milten.
- Hæmoglobin  $\geq 8$  g/dl (4,96 mmol/l)
- Ikke-hæmatologisk toksicitet skal være bedret til grad 1 eller *baseline*-niveau.

VELCADE-behandling skal indstilles ved forekomst af  $\geq$  grad 3 VELCADE-relateret ikke-hæmatologisk toksicitet (undtagen neuropati) eller  $\geq$  grad 3 hæmatologisk toksicitet (se også pkt. 4.4). Se Tabel 5 nedenfor vedrørende dosisjusteringer.

Granulocyt-kolonistimulerende faktorer kan administreres ved hæmatologisk toksicitet i henhold til lokal standardpraksis. Profylaktisk brug af granulocyt-kolonistimulerende faktorer skal overvejes i tilfælde af gentagne udsættelser af cyklusadministration. Trombocyttransfusion til behandling af trombocytopeni skal overvejes, når det er klinisk relevant.

Tabel 5: Dosisjusteringer under behandlingen af patienter med tidligere ubehandlet mantle-celle-lymfom

Toksicitet	Dosisjustering eller udsættelse
<i>Hæmatologisk toksicitet</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq</math> Grad 3 neutropeni med feber, grad 4 neutropeni, som varer mere end 7 dage, trombocytaltal <math>&lt; 10 \times 10^9</math> celler/l</li> </ul>	VELCADE-behandling skal indstilles i op til 2 uger, indtil patienten har $ANC \geq 0,75 \times 10^9$ celler/l og trombocytaltal $\geq 25 \times 10^9$ celler/l. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hvis toksiciteten ikke forsvinder efter, at VELCADE har været indstillet som defineret ovenfor, skal VELCADE seponeres.</li> <li>• Hvis toksiciteten forsvinder, dvs. patienten har <math>ANC \geq 0,75 \times 10^9</math> celler/l og trombocytaltal <math>\geq 25 \times 10^9</math> celler/l, kan VELCADE-behandlingen genoptages ved en dosis, som er reduceret med ét dosisniveau (fra <math>1,3 \text{ mg/m}^2</math> til <math>1 \text{ mg/m}^2</math> eller fra <math>1 \text{ mg/m}^2</math> til <math>0,7 \text{ mg/m}^2</math>).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hvis trombocytaltallet er <math>&lt; 25 \times 10^9</math> celler/l eller ANC er <math>&lt; 0,75 \times 10^9</math> celler/l på en dag med VELCADE-dosering (undtagen dag 1 i hver cyklus)</li> </ul>	Indstil VELCADE-behandlingen
<i>Grad <math>\geq 3</math> ikke- hæmatologisk toksicitet, som anses for relateret til VELCADE</i>	VELCADE-behandlingen skal indstilles, indtil symptomerne på toksicitet er bedret til grad 2 eller bedre. Derefter kan VELCADE-behandlingen genoptages ved en dosis, som er reduceret med ét dosisniveau (fra $1,3 \text{ mg/m}^2$ til $1 \text{ mg/m}^2$ eller fra $1 \text{ mg/m}^2$ til $0,7 \text{ mg/m}^2$ ). I tilfælde af VELCADE-relateret neuropatisk smerte og/eller perifer neuropati indstilles og/eller modificeres VELCADE-behandlingen som beskrevet i tabel 1.

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

### Særlige populationer

#### *Ældre patienter*

Der er ikke data, der tyder på, at dosisjustering er nødvendig hos patienter med myelomatose eller mantle-celle-lymfom, der er ældre end 65 år.

Der foreligger ingen studier af anvendelsen af VELCADE til ældre patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, som er egnede til højdosis kemoterapi med hæmatopoietisk stamcelletransplantation. Derfor kan der ikke gives nogen dosis anbefalinger til denne population.

I et studie med patienter med tidligere ubehandlet mantle-celle-lymfom var henholdsvis 42,9 % og 10,4 % af de patienter, der fik VELCADE, i alderen 65-74 år og  $\geq 75$  år. Patienter  $\geq 75$  år tolererede begge regimer dårligere, både VcR-CAP og R-CHOP (se pkt. 4.8).

#### *Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion; patienterne skal behandles med den anbefalede dosis. Patienter med moderat eller alvorligt nedsat leverfunktion skal starte med en reduceret dosis af VELCADE på  $0,7 \text{ mg/m}^2$  pr. injektion i den første behandlingscyklus; efterfølgende dosisøgning til  $1,0 \text{ mg/m}^2$  eller yderligere dosisreduktion til  $0,5 \text{ mg/m}^2$  kan overvejes, afhængigt af patientens tolerabilitet (se Tabel 6 samt pkt. 4.4 og 5.2).

Tabel 6: Anbefalet justering af initialdosis for VELCADE hos patienter med nedsat leverfunktion

Grad af leverfunktions-nedsættelse*	Bilirubin	ASAT	Justering af initialdosis
Let nedsættelse	≤ 1,0 x ULN	> ULN	Ingen
	> 1,0-1,5 x ULN	Alle	Ingen
Moderat nedsættelse	> 1,5-3 x ULN	Alle	Reducer VELCADE til 0,7 mg/m <sup>2</sup> i første behandlingscyklus. Overvej dosisøgning til 1,0 mg/m <sup>2</sup> eller yderligere dosisreduktion til 0,5 mg/m <sup>2</sup> i de efterfølgende cyklusser afhængigt af patientens tolerabilitet.
Svær nedsættelse	> 3 x ULN	Alle	

Forkortelser: ASAT = aspartat-aminotransferase, ULN = øvre grænse for normalområdet.

\* Baseret på klassifikation til inddeling af nedsat leverfunktion (let, moderat, svær) udarbejdet af en arbejdsgruppe vedrørende organfyktionsfunktion under NCI.

### Nedsat nyrefunktion

Bortezomibs farmakokinetik påvirkes ikke hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [CrCl] > 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Dosisjustering er derfor ikke nødvendig hos disse patienter. Det er uvist, om bortezomibs farmakokinetik bliver påvirket hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCl < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), som ikke er i dialyse. Da dialyse kan reducere koncentrationen af bortezomib, bør VELCADE gives efter dialyse (se pkt. 5.2).

### Pædiatrisk population

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

### Administration

VELCADE 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning er tilgængelig til intravenøs eller subkutan administration.

VELCADE 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning er kun tilgængelig til intravenøs administration.

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

### Intravenøs injektion

VELCADE 3,5 mg rekonstitueret opløsning indgives som en intravenøs bolusinjektion af 3-5 sekunders varighed gennem et perifert eller centralt intravenøst kateter efterfulgt af skylning med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske. Der skal gå mindst 72 timer mellem 2 doser VELCADE.

### Subkutan injektion

VELCADE 3,5 mg rekonstitueret opløsning indgives subkutan i låret (højre eller venstre) eller abdomen (højre eller venstre side). Opløsningen skal indgives subkutan i en vinkel på 45-90°. Der skal vælges et nyt injektionssted hver gang.

Hvis der opstår lokale reaktioner på injektionsstedet efter en subkutan injektion af VELCADE, bør VELCADE enten gives subkutan i en lavere koncentration (VELCADE 3,5 mg rekonstitueres til 1 mg/ml i stedet for 2,5 mg/ml), eller der bør skiftes til intravenøs injektion.

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

### 4.3 Kontraindikationer

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

Akut diffus infiltrativ lunge- og perikardiesygdom.

Når VELCADE gives i kombination med andre lægemidler, bør produktresuméerne for disse lægemidler kontrolleres for yderligere kontraindikationer.

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Når VELCADE gives i kombination med andre lægemidler, bør produktresuméerne for disse lægemidler kontrolleres før initiering af behandling med VELCADE. Ved anvendelse af thalidomid skal man være særligt opmærksom på behovet for graviditetsprøver og prævention (se pkt. 4.6).

#### Intratekal administration

Der er forekommet fatale tilfælde af utilsigtet intratekal administration af VELCADE. VELCADE 1 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, er kun beregnet til intravenøs anvendelse, mens VELCADE 3,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, er til intravenøs eller subkutan anvendelse. VELCADE må ikke administreres intratekalt.

#### Gastrointestinal toksicitet

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

#### Hæmatologisk toksicitet

Behandlingen med VELCADE forbindes meget ofte med hæmatologisk toksicitet (trombocytopeni, neutropeni og anæmi). I studier med patienter med recidiverende myelomatose, som blev behandlet med VELCADE, og med patienter med tidligere ubehandlet MCL, som blev behandlet med VELCADE i kombination med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (VcR-CAP), var en af de hyppigste hæmatologiske bivirkninger forbigående trombocytopeni. Trombocytallet var lavest på dag 11 i hver cyklus af VELCADE-behandlingen og var typisk vendt tilbage til *baseline*-niveau ved den næste cyklus. Der var ingen tegn på kumulativ trombocytopeni. Nadir for det gennemsnitlige trombocytaltal var ca. 40 % af værdien ved *baseline* i myelomatose-studier med monoterapi og 50 % i MCL-studiet. Hos patienter med fremskreden myelom var sværhedsgraden af trombocytopeni relateret til trombocytallet før behandlingen: for trombocytaltal ved *baseline*  $< 75 \times 10^9/l$  havde 90 % af 21 patienter et tal på  $\leq 25 \times 10^9/l$  under studiet, herunder 14 %  $< 10 \times 10^9/l$ . I modsætning hertil havde kun 14 % af 309 patienter med et trombocytaltal ved *baseline* på  $> 75 \times 10^9/l$  et tal på  $\leq 25 \times 10^9/l$  under studiet.

Hos patienter med MCL (studie LYM-3002) var der en højere forekomst (56,7 % *versus* 5,8 %) af grad  $\geq 3$  trombocytopeni i VELCADE-armen (VcR-CAP) sammenlignet med non-VELCADE-armen (rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison [R-CHOP]). De to behandlingsgrupper var sammenlignelige, hvad angår den samlede forekomst af alle grader af blødningshændelser (6,3 % i VcR-CAP-gruppen og 5,0 % i R-CHOP-gruppen) såvel som blødningshændelser af grad 3 og højere (VcR-CAP: 4 patienter [1,7 %]; R-CHOP: 3 patienter [1,2 %]). I VcR-CAP-gruppen fik 22,5 % af patienterne trombocyttransfusioner sammenlignet med 2,9 % af patienterne i R-CHOP-gruppen.

Gastrointestinal og intracerebral blødning er blevet rapporteret i forbindelse med VELCADE-behandling. Trombocytallet skal derfor monitoreres før hver VELCADE-dosis. Behandlingen med VELCADE skal indstilles, når trombocytallet er  $< 25 \times 10^9/l$  eller, ved kombinationsbehandling med melphalan og prednison, når trombocytallet er  $\leq 30 \times 10^9/l$  (se pkt. 4.2). De mulige fordele ved behandlingen skal nøje afvejes i forhold til risikoen, især ved moderat til svær trombocytopeni og risikofaktorer for blødning.

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

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

#### Herpes zoster-virusreakivering

Antiviral profylakse anbefales hos patienter, der bliver behandlet med VELCADE. I fase III-studiet med hidtil ubehandlede myelomatosepatienter var den samlede forekomst af herpes zoster-reakivering større hos patienter behandlet med VELCADE+melfalan+prednison sammenlignet med melfalan+prednison (14 % *versus* 4 %).

Hos patienter med MCL (studie LYM-3002) var forekomsten af herpes zoster-infektion 6,7 % i VcR-CAP-armen og 1,2 % i R-CHOP-armen (se pkt. 4.8).

#### Hepatitis B-virus (HBV)-reakivering og -infektion

Når rituximab anvendes i kombination med VELCADE, skal patienter, som har risiko for infektion med HBV, altid screenes for HBV, inden behandlingen startes. Bærere af hepatitis B og patienter med en anamnese med hepatitis B skal nøje monitoreres for kliniske og laboratoriemæssige tegn på aktiv HBV-infektion under og efter rituximab-kombinationsbehandling med VELCADE. Antiviral profylakse skal overvejes. Der findes yderligere oplysninger i produktresuméet for rituximab.

#### Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Der er hos patienter behandlet med VELCADE rapporteret meget sjældne tilfælde af John Cunningham-virus (JC-virus), der førte til PML og død. Årsagssammenhængen er ukendt. De patienter, hvor PML blev diagnosticeret, havde tidligere fået eller fik samtidig immunsuppressiv behandling. De fleste tilfælde af PML blev diagnosticeret inden for 12 måneder efter første dosis VELCADE. Patienterne bør kontrolleres regelmæssigt for nye eller tiltagende neurologiske symptomer eller tegn, der kunne tyde på PML, som led i differentialdiagnosticeringen af lidelser i centralnervesystemet. Hvis der er mistanke om PML, skal patienterne henvises til en læge med specialviden om PML, og der bør indledes passende diagnostiske undersøgelser for PML. Hvis PML diagnosticeres, skal VELCADE seponeres.

#### Perifer neuropati

Behandling med VELCADE er meget ofte forbundet med perifer neuropati, som er overvejende sensorisk. Der er imidlertid også rapporteret alvorlige tilfælde af motorisk neuropati med eller uden sensorisk perifer neuropati. Forekomsten af perifer neuropati øges tidligt i behandlingen og når et højdepunkt i cyklus 5.

Det anbefales, at patienter monitoreres omhyggeligt for symptomer på neuropati, f.eks. brændende fornemmelse, hyperæstesi, hypæstesi, paræstesi, ubehag, neuropatiske smerter eller svækkelse.

I fase III-studiet til sammenligning af VELCADE administreret intravenøst *versus* subkutant var forekomsten af hændelser med  $\geq$  grad 2 perifer neuropati 24 % i gruppen, der fik subkutane injektioner, og 41 % i gruppen, der fik intravenøse injektioner ( $p = 0,0124$ ). Perifer neuropati  $\geq$  grad 3 forekom hos 6 % af patienterne i den subkutane behandlingsgruppe sammenlignet med 16 % i den intravenøse behandlingsgruppe ( $p = 0,0264$ ). Forekomsten af alle grader af perifer neuropati efter intravenøs administration af VELCADE var lavere i de ældre studier med VELCADE administreret intravenøst end i studie MMY-3021.



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

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

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

#### Krampeanfald

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

#### Hypotension

Behandlingen med VELCADE forbindes almindeligvis med ortostatisk/postural hypotension. De fleste bivirkninger er milde til moderate og ses i hele behandlingsperioden. Patienter, der udviklede ortostatisk hypotension ved VELCADE (som intravenøs injektion) viste ikke tegn på ortostatisk hypotension før behandlingen med VELCADE. De fleste patienter havde brug for behandling mod ortostatisk hypotension. En lille gruppe patienter med ortostatisk hypotension oplevede synkopale hændelser. Ortostatisk/postural hypotension var ikke akut relateret til bolusinjektion af VELCADE. Mekanismerne ved denne hændelse er ukendt, selvom en komponent kan skyldes autonom neuropati. Autonom neuropati kan relateres til bortezomib, eller bortezomib kan forværre en tilgrundliggende tilstand som f.eks. diabetisk eller amyloid neuropati. Der skal udvises forsigtighed, ved behandling af patienter med tidligere synkope, der får lægemidler som er kendt for at være forbundet med hypotension, eller patienter som er dehydreret pga. tilbagevendende diaré eller opkastning. Håndtering af ortostatisk/postural hypotension kan omfatte justeringer af antihypertensiva, rehydrering eller indgift af mineralokortikosteroider og/eller sympatomimetika. Patienterne skal instrueres i at søge læge, hvis de oplever symptomer som svimmelhed, uklarhed eller besvimelse.

#### Posteriort reversibelt encefalopatisk syndrom (PRES)

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

#### Hjertesvigt

Der er rapporteret akut udvikling eller forværring af kongestiv hjereteinsufficiens og/eller ny forekomst af nedsat ejektionsfraktion fra venstre ventrikel ved behandling med bortezomib. Væskeretention kan være en forudgående faktor for tegn og symptomer på hjereteinsufficiens. Patienter med risiko for eller med eksisterende hjertesygdom skal monitoreres nøje.

#### Elektrokardiogram undersøgelser

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

#### Lungefunktionsforstyrrelser

Der er rapporteret sjældne tilfælde af akut diffus lungesygdom (infiltration) med ukendt ætiologi, f.eks. pneumonitis, interstitiel pneumoni, lungeinfiltration og ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) hos patienter i VELCADE-behandling (se pkt. 4.8). Nogle af disse tilfælde har været

dødelige. Thoraxrøntgen anbefales før behandling for at tjene som udgangspunkt for potentielle lungeforandringer efter behandling.

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

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

#### Nedsat nyrefunktion

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

#### Nedsat leverfunktion

Bortezomib metaboliseres af leverenzymet. Eksponeringen for bortezomib øges hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion. Disse patienter skal behandles med reducerede doser af VELCADE og overvåges nøje for bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Leverreaktioner

Der er rapporteret sjældne tilfælde af leversvigt hos patienter, der får VELCADE og andre lægemidler samtidig og med alvorlige tilgrundliggende helbredsproblemer. Andre rapporter om leverreaktioner omfatter øget leverenzymtal, hyperbilirubinæmi og hepatitis. Sådanne ændringer kan være reversible ved seponering af bortezomib (se pkt. 4.8).

#### Tumorlysesyndrom

Da bortezomib er et cytotoxisk stof, som hurtigt kan dræbe maligne plasmaceller og MCL-celler, kan der opstå komplikationer i form af tumorlysesyndrom. Patienter med risiko for tumorlysesyndrom er dem, der allerede har en høj tumorbyrde forud for behandlingen. Sådanne patienter skal monitoreres omhyggeligt, og de nødvendige forholdsregler skal tages.

#### Samtidig behandling med andre lægemidler

Patienterne skal monitoreres omhyggeligt, når der gives bortezomib sammen med kraftige CYP3A4-hæmmere. Der skal udvises forsigtighed, når bortezomib kombineres med CYP3A4- eller CYP2C19-substrater (se pkt. 4.5).

Normal leverfunktion skal bekræftes, og der skal udvises forsigtighed ved patienter, der behandles med orale hypoglykæmika (se pkt. 4.5).

#### Mulige immunkompleksmedierede reaktioner

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

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

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

Et lægemiddelinteraktionsstudie til vurdering af effekten af ketoconazol, en kraftig CYP3A4-hæmmer, på bortezomibs farmakokinetik (som intravenøs injektion) viste en gennemsnitlig stigning i bortezomibs AUC på 35 % (CI<sub>90</sub> % (1,032 til 1,772)) baseret på data fra 12 patienter. Patienterne skal

derfor monitoreres omhyggeligt, når der gives bortezomib sammen med kraftige CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol, ritonavir).

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

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Kontraception til mænd og kvinder

På grund af bortezomibs genotoksiske potentiale (se pkt. 5.3) skal kvinder i den fertile alder anvende sikker kontraception og undgå at blive gravide, mens de er i behandling med VELCADE og i 8 måneder efter endt behandling. Mandlige patienter skal anvende sikker kontraception og rådes til ikke at gøre en kvinde gravid, mens de er i behandling med VELCADE og i 5 måneder efter endt behandling (se pkt. 5.3).

##### Graviditet

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

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

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

##### Amning

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

## Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier med VELCADE (se pkt. 5.3). På grund af bortezomibs genotoksiske potentiale (se pkt. 5.3) bør mandlige patienter søge rådgivning om sæddeponering, og kvinder i den fertile alder bør søge rådgivning om kryopræserving af oocytter, før behandlingen påbegyndes.

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

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

## **4.8 Bivirkninger**

### Oversigt over bivirkningsprofilen

Alvorlige "ikke almindelige" bivirkninger, der er indberettet under behandling med VELCADE, omfatter hjerteinsufficiens, tumorlysesyndrom, pulmonal hypertension, posteriovert reversibelt encefalopatisyndrom samt akutte, diffuse, infiltrative lungesygdomme. Endvidere er autonom neuropati indberettet i sjældne tilfælde. De almindeligste bivirkninger, der er indberettet under behandling med VELCADE, er kvalme, diarré, obstipation, opkastning, træthed, pyreksi, trombocytopeni, anæmi, neutropeni, perifer neuropati (inklusive sensorisk neuropati), hovedpine, paræstesier, nedsat appetit, dyspnø, udslæt, herpes zoster og myalgi.

### Oversigt over bivirkningerne i tabelform

#### *Myelomatose*

Bivirkningerne i tabel 7 ansås af investigatorerne for mindst at have en mulig eller sandsynlig årsagsmæssig sammenhæng med VELCADE. Disse bivirkninger er baseret på et integreret datasæt med 5.476 patienter, hvoraf 3.996 patienter blev behandlet med VELCADE ved 1,3 mg/m<sup>2</sup> og er medtaget i tabel 7.

Samlet blev VELCADE givet til 3.974 patienter til behandling af myelomatose.

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

Den omfatter også bivirkninger fremkommet efter markedsføring, som ikke er set i kliniske studier.

*Tabel 7: Bivirkninger hos patienter med myelomatose behandlet med VELCADE i kliniske studier samt alle bivirkninger efter markedsføring, uanset indikation<sup>#</sup>*

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkning</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Herpes zoster (inkl. dissemineret & oftalmisk), pneumoni*, herpes simplex*, svampeinfektion*
	Ikke almindelig	Infektion*, bakterieinfektion*, virusinfektioner*, sepsis (inkl. septisk shock)*, bronkopneumoni, herpes virusinfektion*, herpetisk meningoencefalitis <sup>#</sup> , bakteriami (inkl. stafylokok), hordeolum, influenza, cellulitis, udstyrsrelateret infektion, hudinfektion*, øreinfektion*, stafylokokinfektion, tandinfektion*
	Sjældnen	Meningitis (inkl. bakteriel), Epstein-Barr-virusinfektion, herpes genitalis, tonsillitis, mastoiditis, postviralt træthedssyndrom
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Sjældnen	Malign tumor, leukaemia plasmacytica, nyrecellekarcinom, masse (benign cyste), mycosis fungoides, godartet tumor*

Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Trombocytopeni*, neutropeni*, anæmi*
	Almindelig	Leukopeni*, lymfopeni*
	Ikke almindelig	Pancytopeni*, febril neutropeni, koagulopati*, leukocytose*, lymfadenopati, hæmolytisk anæmi#
	Sjælden	Dissemineret intravaskulær koagulation, trombocytose*, hyperviskositetssyndrom, uspecificeret påvirkning af trombocytfunktionen, trombotisk mikroangiopati (herunder trombocytopenisk purpura)#, uspecificeret blodsygdom, hæmorigisk diatose, lymfocytinfiltration,
Immunsystemet	Ikke almindelig	Angioødem#, overfølsomhed*
	Sjælden	Anafylaktisk shock, amyloidose, immunkompleks-medieret (type III) overfølsomhedsreaktion
Det endokrine system	Ikke almindelig	Cushings syndrom*, hypertyroidisme*, uhensigtsmæssig produktion af antidiuretikahormon
	Sjælden	Hypothyroidisme
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit
	Almindelig	Dehydrering, hypokaliæmi*, hyponatriæmi*, unormal blodglucose*, hypokalciæmi*, enzymforstyrrelser*
	Ikke almindelig	Tumorlysesyndrom, manglende trivsel*, hypomagnesiæmi*, hypofosfatæmi*, hyperkaliæmi*, hyperkalciæmi*, hypernatriæmi*, unormal urinsyre*, diabetes mellitus*, væskeretention
	Sjælden	Hypermagnesiæmi*, acidose, forstyrrelser i elektrolytbalancen*, væskeophobning, hypokloræmi*, hypovolæmi, hyperkloræmi*, hyperfosfatæmi*, stofskiftesygdom, B-vitaminmangel, B12-vitaminmangel, arthritis urica, øget appetit, alkoholintolerans
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Påvirket sindstilstand og stemningssving*, angsttilstande*, søvnforstyrrelser*
	Ikke almindelig	Sindslidelser*, hallucinationer*, psykose*, konfusion*, rastløshed
	Sjælden	Selv mordstanker*, tilpasningsforstyrrelser, delirium, nedsat libido
Nervesystemet	Meget almindelig	Neuropati*, perifer sensorisk neuropati, dysæstesi*, neuralgi*
	Almindelig	Motorisk neuropati*, bevidsthedstab (inkl. synkope), svimmelhed*, dysgeusi*, letargi, hovedpine*
	Ikke almindelig	Tremor, perifer sensomotorisk neuropati, dyskinesi*, forstyrrelser i cerebellar koordination og balanceforstyrrelser*, hukommelsestab (ekskl. demens)*, encefalopati*, posteriort reversibelt encefalopatisk syndrom#, neurotoksicitet, epileptiske anfald*, postherpetisk neuralgi, taleforstyrrelser*, restless legssyndrom, migræne, skiatika, opmærksomhedsforstyrrelser, abnorme reflekser*, parosmi
	Sjælden	Hjerneblødning*, intrakraniell blødning (inkl. subarahnoidal-blødning)*, hjerneødem, transitorisk cerebral iskæmi (TCI), koma, forstyrrelser i det autonome nervesystem, autonom neuropati, kranial parese*, paralyse*, parese*, præsynkope, hjernestammesyndrom, cerebrovaskulær sygdom, nerverodsskade, psykomotorisk hyperaktivitet, kompression af rygmarven, uspecificeret kognitiv forstyrrelse, motorisk dysfunktion, uspecificeret sygdom i nervesystemet, radikulitis, savlen, hypotoni, Guillain-Barrés syndrom#, demyeliniserende polyneuropati#

Øjne	Almindelig	Hævede øjne*, synsforstyrrelser*, konjunktivitis*
	Ikke almindelig	Øjenblødning*, øjenlågsinfektion*, chalazion <sup>#</sup> , blefaritis <sup>#</sup> , øjeninflammation*, diplopi, øjentørhed*, øjenirritation*, øjensmerter, øget tåreflåd, øjenflåd
	Sjælden	Læsion i cornea*, eksoftalmi, retinitis, skotom, uspecificeret øjensygdom (inkl. øjenlåg), erhvervet dacryoadenitis, fotofobi, fotopsi, optisk neuropati <sup>#</sup> , forskellige grader af synsnedsættelse (inkl. blindhed)*
Øre og labyrinth	Almindelig	Vertigo*
	Ikke almindelig	Dysakuse (inkl. tinnitus)*, nedsat hørelse (inkl. døvhed), ubehag i øret*
	Sjælden	Blødning i øret, vestibulær neuronitis, uspecificeret øresygdom
Hjerte	Ikke almindelig	Hjertetamponade <sup>#</sup> , hjerte-respirationsstop*, hjerteflimren (inkl. atrieflimren), hjertesvigt (inkl. venstre og højre ventrikel)*, arytmia*, takykardi*, palpitationer, angina pectoris, perikarditis (inkl. perikardie-effusion)*, kardiomyopati*, ventrikeldysfunktion*, bradykardi
	Sjælden	Atrieflagren, myokardieinfarkt*, atrioventrikulært blok*, kardiovaskulær sygdom (inkl. kardiogent shock), torsades de pointes, ustabil angina, hjerteklapsygdomme*, koronarinsufficiens, sinusarrest
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypotension*, ortostatisk hypotension, hypertension*
	Ikke almindelig	Cerebrovaskulært attack <sup>#</sup> , dyb venøs trombose*, blødning*, tromboflebitis (inkl. superficiel), kredsløbsskollaps (inkl. hypovolæmisk shock), flebitis, flushing*, hæmatom (inkl. perirenal)*, perifere kredsløbsforstyrrelser*, vaskulitis, hyperæmi (inkl. okulær)*
	Sjælden	Perifer emboli, lymfødem, bleghed, erytromelalgi, vasodilatation, misfarvning af vener, veneinsufficiens
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø*, epistaxis, øvre/nedre luftvejsinfektion*, hoste*
	Ikke almindelig	Lungeemboli, pleural effusion, lungeødem (inkl. akut), pulmonal alveolær hæmoragi <sup>#</sup> , bronkospasme, KOL*, hypoksæmi*, luftvejskongestion*, hypoksi, pleuritis*, hikke, rinoré, dysfoni, hvæsende vejrtrækning
	Sjælden	Respirationssvigt, akut respiratory distress syndrome, apnø, pneumothorax, atelektase, pulmonal hypertension, hæmoptysis, hyperventilation, ortopnø, pneumonitis, respiratorisk baseosis, takypnø, lungefibrose, bronkiesygdom*, hypokapni*, interstitiel lungesygdom, lungeinfiltration, sammensnøring af halsen, tør i halsen, øget sekret i de øvre luftveje, halsirritation, øvre luftvej-hoste-syndrom

Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme og opkastning*, diarré*, obstipation
	Almindelig	Gastrointestinal blødning (inkl. fra slimhinde)*, dyspepsi, stomatitis*, abdominal distension, orofaryngeale smerter*, abdominalsmerter (inkl. smerter i mave-tarm-kanalen og milten)*, mundsygdom*, flatulens
	Ikke almindelig	Pankreatitis (inkl. kronisk*), hæmatemese, hævede læber*, mave-tarm-obstruktion (inkl. tyndtarmsobstruktion, ileus)*, abdominalt ubehag, mundsår*, enteritis*, gastritis*, gingival blødning, gastroøsofageal refluxsygdom*, colitis (inkl. Clostridium difficile)*, iskæmisk kolitis#, gastrointestinal inflammation*, dysfagi, colon irritabile, uspecificeret sygdom i mave-tarm-kanalen, belagt tunge, forstyrrelser af mave-tarm-kanalens funktion*, sygdom i spytkirtlerne*
	Sjælden	Akut pankreatitis, peritonitis*, tungeødem*, ascites, øsofagitis, læbebetændelse, fækal inkontinens, analsfinkteratoni, fækalom*, gastrointestinal ulcer og perforation*, gingival hypertrofi, megacolon, rektalt udflåd, blisterdannelse i hals og svælg*, læbesmerter, parodontitis, analfissur, forandringer i peristaltikken, proktalgi, anormal fæces
Lever og galdeveje	Almindelig	Abnorme leverenzzymer*
	Ikke almindelig	Hepatotoksicitet (inkl. leversygdom), hepatitis*, kolestase
	Sjælden	Leversvigt, hepatomegali, Budd-Chiaris syndrom, cytomegalovirus-hepatitis, leverblødning, kolelithiasis
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt*, kløe*, erytem, tør hud
	Ikke almindelig	Erythema multiforme, urticaria, akut febril neutrofil dermatose, toksisk hudruption, toksisk epidermal nekrolyse#, Stevens-Johnsons syndrom#, dermatitis*, hårsygdom*, petekkier, ekkymose, hudlæsion, purpura, udfyldning i huden*, psoriasis, hyperhidrose, nattesved, decubitus#, akne*, blister*, fejlpigmentering*
	Sjælden	Hudreaktion, Jessners benigne lymfocyt-infiltration, palmoplantar erytrodysestesi (hånd-fod-syndrom), subkutan blødning, livedo reticularis, fortykkelse af huden, papler, lysfølsomhedsreaktion, seboré, koldsved, uspecificeret hudsygdom, erytrose, hudsår, neglesygdom
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskuloskeletale smerter*
	Almindelig	Muskelspasmier*, ekstremitetssmerter, muskelsvaghed
	Ikke almindelig	Muskeltrækninger, hævede led, arthritis*, stive led, myopati*, fornemmelse af tyngde
	Sjælden	Rabdomyolyse, kæbeledssyndrom, fistel, ledeffusion, kæbesmerter, knoglesygdom, infektioner og inflammationer i knogler, led og bindevæv*, synovialcyste
Nyrer og urinveje	Almindelig	Nedsat nyrefunktion*
	Ikke almindelig	Akut nyresvigt, kronisk nyresvigt*, urinvejsinfektion*, urinvejssymptomer*, hæmaturi*, urinretention, miktionsforstyrrelser*, proteinuri, azotæmi, oliguri*, pollakisuri
	Sjælden	Blæreirritation
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Vaginalblødning, genitale smerter*, erektil dysfunktion
	Sjælden	Testikelsygdom*, prostatitis, sygdom i mammae hos kvinder, epididymal ømhed, epididymitis, bækkensmerter, sårdannelse på vulva

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

\* Indikerer termer, der omfatter mere end én MedDRA "foretrukken term"

# Indberetninger efter markedsføring, uanset indikation

### Mantle-celle-lymfom (MCL)

VELCADEs sikkerhedsprofil vurderet hos 240 MCL-patienter behandlet med VELCADE i en dosis på 1,3 mg/m<sup>2</sup> i kombination med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (VcR-CAP) kontra 242 patienter behandlet med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison [R-CHOP] var relativt overensstemmende med den, som blev observeret hos patienter med myelomatose, med de væsentligste forskelle beskrevet nedenfor. Yderligere bivirkninger, som blev identificeret i forbindelse med brug af kombinationsbehandling (VcR-CAP), var hepatitis B-infektion (< 1 %) og myokardie-iskæmi (1,3 %). Forekomsten af disse hændelser var sammenlignelig i de to behandlingsarme, hvilket tyder på, at disse bivirkninger ikke udelukkende kan tilskrives VELCADE. Bemærkelsesværdige forskelle i MCL-patientpopulationen sammenlignet med patienter i myelomatose-studierne var en  $\geq 5$  % højere forekomst af hæmatologiske bivirkninger (neutropeni, trombocytopeni, leukopeni, anæmi, lymfopeni), perifer sensorisk neuropati, hypertension, pyreksi, pneumoni, stomatitis og hårsygdomme.

Lægemiddelbivirkninger, identificeret med en forekomst på  $\geq 1$  %, tilsvarende eller højere forekomst i VcR-CAP-armen og med mindst en mulig eller sandsynlig årsagssammenhæng med komponenterne i VcR-CAP-armen, er anført i tabel 8 nedenfor. Den inkluderer desuden bivirkninger, som blev identificeret i VcR-CAP-armen, og som af investigatoren blev anset for at have mindst en mulig eller sandsynlig årsagssammenhæng med VELCADE, baseret på historiske data i myelomatose-studierne.



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

Tabel 8: Bivirkninger hos patienter med mantle-celle-lymfom, som blev behandlet med VcR-CAP i et klinisk studie

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Pneumoni*
	Almindelig	Sepsis (inkl. septisk shock)*, herpes zoster (inkl. dissemineret og oftalmisk), herpes-virusinfektion*, bakterieinfektion*, øvre/nedre luftvejsinfektion*, svampeinfektion*, herpes simplex*
	Ikke almindelig	Hepatitis B-infektion*, bronkopneumoni
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Trombocytopeni*, febril neutropeni, neutropeni*, leukopeni*, anæmi*, lymfopeni*
	Ikke almindelig	Pancytopeni*
Immunsystemet	Almindelig	Overfølsomhed*
	Ikke almindelig	Anafylaktisk reaktion
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit
	Almindelig	Hypokaliæmi*, unormal blodglucose*, hyponatriæmi*, diabetes mellitus*, væskeretention
	Ikke almindelig	Tumorlysesyndrom
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Søvnforstyrrelser*
Nervesystemet	Meget almindelig	Perifer sensorisk neuropati, dysæstesi*, neuralgi*
	Almindelig	Neuropatier*, motorisk neuropati*, bevidsthedstab (inkl. synkope), encefalopati*, perifer sensomotorisk neuropati, svimmelhed*, dysgeusi*, autonom neuropati
	Ikke almindelig	Forstyrrelser i det autonome nervesystem
Øjne	Almindelig	Synsforstyrrelser*
Øre og labyrint	Almindelig	Dysakuse (inkl. tinnitus)*
	Ikke almindelig	Vertigo*, nedsat hørelse (inkl. døvhed)
Hjerte	Almindelig	Hjerteflimren (inkl. atrieflimren), arytmier*, hjertesvigt (inkl. venstre og højre ventrikel)*, myokardie-iskæmi, ventrikeldysfunktion*
	Ikke almindelig	Kardiovaskulær sygdom (inkl. kardiogent shock)
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension*, hypotension*, ortostatisk hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø*, hoste*, hikke
	Ikke almindelig	Akut <i>respiratory distress syndrome</i> , lungeemboli, pneumonitis, pulmonal hypertension, lungeødem (inkl. akut)

Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme og opkastning*, diarré*, stomatitis*, obstipation
	Almindelig	Gastrointestinal blødning (inkl. fra slimhinde)*, abdominal distension, dyspepsi, orofaryngeale smerter*, gastritis*, mundsår*, abdominalt ubehag, dysfagi, gastrointestinal inflammation*, abdominalsmerter (inkl. smerter i mave-tarm-kanalen og milten)*, mundsygdom*
	Ikke almindelig	Colitis (inkl. <i>clostridium difficile</i> )*
Lever og galdeveje	Almindelig	Hepatotoksicitet (inkl. leversygdom)
	Ikke almindelig	Leversvigt
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Hårsygdom*
	Almindelig	Kløe*, dermatitis*, udslæt*
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Muskelspasmer*, muskuloskeletale smerter*, ekstremitetssmerter
Nyrer og urinveje	Almindelig	Urinvejsinfektion*
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Pyreksi*, træthed, asteni
	Almindelig	Ødem (inkl. perifert), kuldegysninger, reaktion på injektionsstedet*, utilpashed*
Undersøgelser	Almindelig	Hyperbilirubinæmi*, abnorme proteinanalyser*, væggtab, vægtstigning

\* Indikerer termer, der omfatter mere end én MedDRA "foretrukken term"

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Herpes zoster virusreakivering*

##### Myelomatose

Antiviral profylakse blev administreret til 26 % af patienterne i Vc+M+P-gruppen. Forekomsten af herpes zoster blandt patienter i Vc+M+P-behandlingsgruppen var 17 % hos patienter, der ikke havde fået antiviral profylakse, sammenlignet med 3 % hos patienter, der havde fået antiviral profylakse.

##### Mantle-celle-lymfom

Antiviral profylakse blev administreret til 137 af 240 patienter (57 %) i VcR-CAP-armen. Forekomsten af herpes zoster blandt patienter i VcR-CAP-armen var 10,7 % hos patienter, der ikke havde fået antiviral profylakse, sammenlignet med 3,6 % hos patienter, der havde fået antiviral profylakse (se pkt. 4.4).

#### *Hepatitis B-virus (HBV)-reakivering og -infektion*

##### Mantle-celle-lymfom

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

#### *Perifer neuropati ved kombinationsbehandlinger*

##### Myelomatose

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

Tabel 9: Forekomst af perifer neuropati under induktionsbehandling efter toksicitet og behandlingsseponering på grund af perifer neuropati

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

VDDx = vincristin, doxorubicin, dexamethason; VcDx = VELCADE, dexamethason; TDx = thalidomid, dexamethason; VcTDx = VELCADE, thalidomid, dexamethason; PN = perifer neuropati

Bemærk: Perifer neuropati inkluderede de foretrukne termer: perifer neuropati, perifer motorisk neuropati, perifer sensorisk neuropati og polyneuropati.

#### Mantle-celle-lymfom

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

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

	VcR-CAP (N = 240)	R-CHOP (N = 242)
Forekomst af PN (%)		
PN i alle grader	30	29
≥ Grad 2 PN	18	9
≥ Grad 3 PN	8	4
Seponering på grund af PN (%)	2	< 1

VcR-CAP = VELCADE, rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison; R-CHOP = rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison; PN = perifer neuropati

Perifer neuropati inkluderede de foretrukne termer: perifer sensorisk neuropati, perifer neuropati, perifer motorisk neuropati og perifer sensomotorisk neuropati

#### Ældre patienter med MCL

Henholdsvis 42,9 % og 10,4 % af patienterne i VcR-CAP-armen var i alderen 65-74 år og ≥ 75 år. Både VcR-CAP og R-CHOP var mindre veltolereret hos patienter ≥ 75 år, og hyppigheden af alvorlige bivirkninger var i VcR-CAP-gruppen 68 % sammenlignet med 42 % i R-CHOP-gruppen.

#### Bemærkelsesværdige forskelle mellem sikkerhedsprofilen for VELCADE administreret subkutant versus intravenøst som monoterapi

I fase III-studiet havde patienter, der fik VELCADE subkutant sammenlignet med som intravenøs administration, en 13 % lavere samlet forekomst af behandlingsrelaterede bivirkninger i form af toksicitet af grad 3 eller derover, og en 5 % lavere forekomst af seponering af behandling med VELCADE. Den samlede forekomst af diarré, smerter i mave-tarm-kanalen og abdomen, asteniske tilstande, øvre luftvejsinfektioner og perifere neuropatier var 12 % til 15 % lavere i den subkutane gruppe end i den intravenøse gruppe. Desuden var forekomsten af ≥ grad 3 perifere neuropatier 10 % lavere, og seponeringsraten på grund af perifer neuropati var 8 % lavere i den subkutane gruppe i forhold til den intravenøse gruppe.

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

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

### *Genbehandling af patienter med recidiverende myelomatose*

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

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

## **4.9 Overdosering**

Hos patienter er overdosering med mere end det dobbelte af den anbefalede dosis blevet forbundet med akut symptomatisk hypotension og trombocytopeni med dødelig udgang. For prækliniske farmakologiske kardiovaskulære sikkerhedsstudier, se pkt. 5.3.

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

#### Virkningsmekanisme

Bortezomib er en proteasom-hæmmer. Den er specifikt designet til at hæmme chymotrypsinlignende aktivitet ved 26S-proteasom i pattedyrceller. 26S-proteasom er et stort proteinkompleks, som nedbryder ubiquitinerede proteiner. Ubiquitin-proteasom-pathway'en spiller en vigtig rolle i reguleringen af omsætningen af specifikke proteiner, som derved opretholder homeostasen i cellerne. Hæmning af 26S-proteasom forhindrer denne målrettede proteolyse og påvirker multiple signalleringskaskader i cellen, hvilket til sidst resulterer i cancer-celle-død.

Bortezomib er meget selektivt for proteasom. I koncentrationer på 10  $\mu$ M hæmmer bortezomib ikke nogen af en lang række screenede receptorer og proteaser og er mere end 1.500 gange så selektivt for proteasom end for det næste foretrukne enzym. Kinetikken ved proteasomhæmning blev vurderet *in vitro*, og det blev påvist, at bortezomib adskiller sig fra proteasom med et  $t_{1/2}$  på 20 minutter, hvilket påviser, at proteasomhæmning ved hjælp af bortezomib er reversibel.

Bortezomib-medieret proteasomhæmning påvirker cancerceller på flere måder, inklusive – men ikke begrænset til – ændring af regulatorproteiner, som styrer celleyklusprogression og aktiveringen af nuklear faktor kappa B (NF- $\kappa$ B). Hæmning af proteasom resulterer i celleyklusstop og apoptose. NF- $\kappa$ B er en transkriptionsfaktor, hvis aktivering kræves til mange aspekter af tumorgenese, inklusive

cellevækst og –overlevelse, angiogenese, celle-celle-interaktioner og metastase. I myelomer påvirker bortezomib myelomcellernes evne til at interagere med knoglemarvens mikromiljø.

Studier har påvist, at bortezomib er cytotoxisk over for en række cancercelletyper, og at cancerceller er mere følsomme over for pro-apoptotiske virkninger af proteasom-hæmning end normale celler. Bortezomib forårsager reduktion af tumorvækst *in vivo* i mange prækliniske tumormodeller, inklusive i myelomatose.

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

#### Klinisk virkning hos tidligere ubehandlede myelomatosepatienter

Et prospektivt, internationalt, randomiseret (1:1), åbent klinisk fase III-studie (MMY-3002 VISTA) med 682 patienter blev gennemført for at bestemme, om VELCADE (1,3 mg/m<sup>2</sup> som intravenøs injektion) i kombination med melphalan (9 mg/m<sup>2</sup>) og prednison (60 mg/m<sup>2</sup>) medførte en forbedring i tid til progression (TTP) ved sammenligning med melphalan (9 mg/m<sup>2</sup>) og prednison (60 mg/m<sup>2</sup>) til patienter med tidligere ubehandlet myelomatose. Behandlingen blev givet i højst 9 cyklusser (ca. 54 uger) og blev seponeret før tid ved sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Den mediane alder hos patienterne i studiet var 71 år, 50 % var mænd, 88 % var kaukasere og medianen for Karnofsky performance status var en score på 80. Patienterne havde IgG/IgA/lette kæder af myelomer i henholdsvis 63 %/25 %/8 % tilfælde, mediant hæmoglobin på 105 g/l og mediant trombocytaltal på 221,5 x 10<sup>9</sup>/l. Tilsvarende andele af patienterne havde kreatininclearance ≤ 30 ml/min (3 % i hver gruppe).

På tidspunktet for en forudspecificeret interimanalyse var det primære endepunkt, tid til progression, opnået, og patienterne i M+P-gruppen blev tilbudt Vc+M+P-behandling. Median opfølgning var 16,3 måneder. Den endelige opdatering af overlevelsesdata fandt sted med en median opfølgning på 60,1 måneder. Der blev observeret en statistisk signifikant forbedring af overlevelsen i Vc+M+P-behandlingsgruppen (HR = 0,695; p = 0,00043) til trods for efterfølgende behandlinger, inklusive regimer baseret på VELCADE. Den mediane overlevelse i Vc+M+P-behandlingsgruppen var 56,4 måneder sammenlignet med 43,1 i M+P-behandlingsgruppen. Effektræsultaterne fremgår af tabel 11:

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

<b>Endepunkt</b>	<b>Vc+M+P n = 344</b>	<b>M+P n = 338</b>
<b>Tid til progression –</b>		
Hændelser n (%)	101 (29)	152 (45)
Median <sup>a</sup> (95 % CI)	20,7 mdr. (17,6-24,7)	15,0 mdr. (14,1-17,9)
<i>Hazard ratio</i> <sup>b</sup> (95 % CI)	0,54 (0,42-0,70)	
p-værdi <sup>c</sup>	0,000002	
<b>Progressionsfri overlevelse</b>		
Hændelser n (%)	135 (39)	190 (56)
Median <sup>a</sup> (95 % CI)	18,3 mdr. (16,6-21,7)	14,0 mdr. (11,1-15,0)
<i>Hazard ratio</i> <sup>b</sup> (95 % CI)	0,61 (0,49-0,76)	
p-værdi <sup>c</sup>	0,00001	
<b>Samlet overlevelse*</b>		
Hændelser (dødsfald) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Median <sup>a</sup> (95 % CI)	56,4 mdr. (52,8-60,9)	43,1 mdr. (35,3-48,3)

<i>Hazard ratio</i> <sup>b</sup> (95 % CI)	0,695 (0,567-0,852)	
p-værdi <sup>c</sup>	0,00043	
<b>Responstrate</b> population <sup>e</sup> n = 668	n = 337	n = 331
CR <sup>f</sup> n (%)	102 (30)	12 (4)
PR <sup>f</sup> n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR <sup>f</sup> n (%)	238 (71)	115 (35)
p-værdi <sup>d</sup>	< 10 <sup>-10</sup>	
<b>Reduktion i serum M-protein</b> population <sup>g</sup> n = 667	n = 336	n = 331
≥ 90 % n (%)	151 (45)	34 (10)
<b>Tid til første respons i CR + PR</b>		
Median	1,4 mdr.	4,2 mdr.
<b>Median<sup>a</sup> responsvarighed</b>		
CR <sup>f</sup>	24,0 mdr.	12,8 mdr.
CR+PR <sup>f</sup>	19,9 mdr.	13,1 mdr.
<b>Tid til næste behandling</b>		
Hændelser n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Median <sup>a</sup> (95 % CI)	27,0 mdr. (24,7-31,1)	19,2 mdr. (17,0-21,0)
<i>Hazard ratio</i> <sup>b</sup> (95 % CI)	0,557 (0,462-0,671)	
p-værdi <sup>c</sup>	< 0,000001	

<sup>a</sup> Kaplan-Meier-estimat

<sup>b</sup> Estimatet af *Hazard ratio* er baseret på Cox' proportionelle risikomodel justeret for stratifikationsfaktorer: β<sub>2</sub>-mikroglobulin, albumin og region. Et risikoforhold på mindre end 1 indikerer en fordel for VMP

<sup>c</sup> Nominel p-værdi baseret på den stratificerede log-rank-test justeret for stratifikationsfaktorer: β<sub>2</sub>-mikroglobulin, albumin og region

<sup>d</sup> p-værdi for responstrate (CR+PR) fra Cochran-Mantel-Haenszel chi-square-test justeret for stratifikationsfaktorer

<sup>e</sup> Responspopulation omfatter patienter, som havde målbar sygdom ved *baseline*

<sup>f</sup> CR = fuldstændigt respons; PR = partielt respons. EBMT-kriterier

<sup>g</sup> Alle randomiserede patienter med sekretorisk sygdom

\* Opdatering af overlevelsesdata baseret på en median opfølgning på 60,1 måneder

mdr.= måneder

CI = konfidensinterval.

### *Patienter, som er egnede til stamcelletransplantation*

Der blev gennemført to randomiserede open-label, multicenter fase III-studier (IFM-2005-01, MMY-3010) til påvisning af VELCADEs sikkerhed og effekt i dobbel- og tripel-kombination med andre kemoterapeutika som induktionsterapi forud for stamcelletransplantation ved tidligere ubehandlet myelomatose.

I studiet IFM-2005-01 blev VELCADE i kombination med dexamethason [VcDx, n = 240] sammenlignet med vincristin-doxorubicin-dexamethason [VDDx, n = 242]. Patienter i VcDx-gruppen fik fire 21-dages cyklusser, hver bestående af VELCADE (1,3 mg/m<sup>2</sup> administreret intravenøst to gange om ugen dag 1, 4, 8 og 11) og oralt dexamethason (40 mg/dag, dag 1 til 4 og dag 9 til 12 i cyklus 1 og 2 og dag 1 til 4 i cyklus 3 og 4).

198 (82 %) og 208 (87 %) patienter i henholdsvis VDDx og VcDx-gruppen fik autolog stamcelletransplantation. De fleste patienter gennemgik kun en enkelt transplantation.

Patientdemografiske og *baseline*-sygdomsegenskaber var sammenlignelige behandlingsgrupperne imellem. Patienternes gennemsnitsalder i studiet var 57 år, 55 % var mænd, og 48 % af patienterne blev cytogenetisk klassificeret som højrisiko. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 13 uger for VDDx-gruppen og 11 uger for VcDx-gruppen. Begge grupper fik i gennemsnit 4 cyklusser.

Studiets primære effektendepunkt var post-induktions-responstrate (CR+nCR). En statistisk signifikant forskel i CR+nCR blev observeret til fordel for gruppen med VELCADE i kombination med

dexamethason. Sekundære effektendepunkter omfattede post-transplantations-responsrater (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse. De væsentligste effektresultater er vist i Tabel 12.

Tabel 12: Effekresultater fra studiet IFM-2005-01

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

CI = konfidensinterval; CR = komplet respons; nCR = næsten komplet respons; ITT = intent to treat; RR = responsrate; Vc = VELCADE; VcDx = VELCADE, dexamethason; VDDx = vincristin, doxorubicin, dexamethason; VGPR = virkeligt godt partielt respons; PR = partielt respons; OR = odds ratio;

\* Primært endepunkt

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

<sup>b</sup> Henviser til responsrate efter den anden transplantation hos forsøgspersoner, der blev transplanteret 2 gange (42/240 [18 % ] i VcDx-gruppen og 52/242 [21 % ] i VDDx-gruppen).

Bemærk: OR > 1 tyder på en fordel for Vc-indeholdende induktionsterapi.

I studie MMY-3010 blev induktionsbehandling med VELCADE i kombination med thalidomid og dexamethason [VcTDx, n = 130] sammenlignet med thalidomid-dexamethason [TDx, n = 127]. Patienter i VcTDx-gruppen fik seks 4-ugers cyklusser hver med VELCADE (1,3 mg/m<sup>2</sup> administreret to gange om ugen dag 1, 4, 8 og 11 efterfulgt af en 17-dages pause fra dag 12 til dag 28), dexamethason (40 mg administreret oralt dag 1 til 4 og dag 8 til 11) og thalidomid (50 mg dagligt administreret oralt dag 1-14, forhøjet til 100 mg dag 15-28 og derefter til 200 mg dagligt). 105 (81 %) og 78 (61 %) patienter i henholdsvis VcTDx og TDx-gruppen fik en enkelt autolog stamcelletransplantation. Patientdemografi og sygdomsegenskaber ved *baseline* var sammenlignelige mellem behandlingsgrupperne. Patienter i henholdsvis VcTDx- og TDx-gruppen havde en gennemsnitsalder på 57 *versus* 56 år, 99 % *versus* 98 % af patienterne var kaukasere og 58 % *versus* 54 % var mænd. I VcTDx-gruppen var 12 % af patienterne cytogenetisk klassificeret som højrisiko *versus* 16 % af patienterne i TDx-gruppen. Den mediane behandlingsvarighed var 24,0 uger, og det mediane antal behandlingscyklusser var 6,0, hvilket var konsistent for alle behandlingsgrupper. Det primære effektendepunkt for studiet var post-induktions- og post-transplantations-responsrater(CR+nCR). En statistisk signifikant forskel i CR+nCR) blev observeret til fordel for gruppen, der fik VELCADE i kombination med dexamethason og thalidomid. Sekundære effektendepunkter omfattede progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse. De væsentligste effektresultater er præsenteret i Tabel 13.

Tabel 13: Effekresultater fra studie MMY-3010

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

CI = konfidensinterval; CR = komplet respons; nCR = næsten komplet respons; ITT = intent to treat; RR = responsrate; Vc = VELCADE; VcTDx = VELCADE, thalidomid, dexamethason; TDx = thalidomid, dexamethason; PR = partielt respons; OR = odds-ratio;

\* Primært endepunkt

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

Bemærk: OR > 1 tyder på en fordel for Vc-indeholdende induktionsterapi

### Klinisk virkning ved recidiverende eller refraktær myelomatose

Sikkerheden og effekten ved VELCADE (som intravenøs injektion) blev vurderet i to studier med den anbefalede dosis på 1,3 mg/m<sup>2</sup>: et randomiseret, komparativt fase III-studie (APEX) *versus* dexamethason (Dex) med 669 patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose, som havde fået 1-3 tidligere behandlinger, og et fase II-studie med en enkelt gruppe med 202 patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose, som havde fået mindst 2 tidligere behandlinger, og som i deres seneste behandlingsregime havde oplevet progression.

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

Ud af de 669 inkluderede patienter var 245 (37 %) 65 år eller ældre. Responsparametre samt TTP forblev signifikant bedre for VELCADE uafhængig af alder. Uanset  $\beta_2$ -mikroglobulintal ved *baseline* var alle effektparametre (tiden indtil progression og samlet overlevelse samt responsrate) signifikant forbedrede i VELCADE-gruppen.

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

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

	Fase III		Fase III		Fase III		Fase II
	Alle patienter		1 tidligere behandling		> 1 tidligere behandling		≥ 2 tidligere behandlinger
Tidsrelaterede hændelser	Vc n = 333 <sup>a</sup>	Dex n = 336 <sup>a</sup>	Vc n = 132 <sup>a</sup>	Dex n = 119 <sup>a</sup>	Vc n = 200 <sup>a</sup>	Dex n = 217 <sup>a</sup>	Vc n = 202 <sup>a</sup>
TTP, dage [95 % CI]	189 <sup>b</sup> [148-211]	106 <sup>b</sup> [86-128]	212 <sup>d</sup> [188-267]	169 <sup>d</sup> [105-191]	148 <sup>b</sup> [129-192]	87 <sup>b</sup> [84-107]	210 [154-281]
1 års overlevelse, % [95 % CI]	80 <sup>d</sup> [74-85]	66 <sup>d</sup> [59-72]	89 <sup>d</sup> [82-95]	72 <sup>d</sup> [62-83]	73 [64-82]	62 [53-71]	60
Bedste respons (%)	Vc n = 315 <sup>c</sup>	Dex n = 312 <sup>c</sup>	Vc n = 128	Dex n = 110	Vc n = 187	Dex n = 202	Vc n = 193
CR	20 (6) <sup>b</sup>	2 (< 1) <sup>b</sup>	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) <sup>b</sup>	5 (2) <sup>b</sup>	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**



CR+ nCR + PR	121 (38) <sup>b</sup>	56 (18) <sup>b</sup>	57 (45) <sup>d</sup>	29 (26) <sup>d</sup>	64 (34) <sup>b</sup>	27 (13) <sup>b</sup>	(27)**
CR + nCR+ PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
<b>Median varighed</b> dage (måned)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
<b>Tiden indtil respons</b> CR + PR (dage)	43	43	44	46	41	27	38*

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

<sup>b</sup> p-værdi fra den stratificerede log-rank test; analyse ud fra behandling udelukker opdeling på tidligere behandling; p < 0,0001

<sup>c</sup> Responspopulation omfatter patienter, som havde målbar sygdom ved *baseline* og fik mindst 1 dosis studiemedicin.

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

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

TTP = Tid til progression

CI = konfidensinterval

Vc = VELCADE; Dex = dexamethason

CR = fuldstændigt respons; nCR = næsten fuldstændigt respons

PR = partielt respons; MR = minimalt respons

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

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

Der er gennemført et åbent, randomiseret, fase III noninferiority-studie til sammenligning af effekt og sikkerhed af subkutan administration af VELCADE *versus* intravenøs administration. Dette studie omfattede 222 patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose, som blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få 1,3 mg/m<sup>2</sup> VELCADE enten som subkutan eller intravenøs administration i 8 cyklusser. Patienter, der ikke opnåede et optimalt respons (mindre end et komplet respons [CR]) på behandlingen med VELCADE alene efter 4 cyklusser, fik desuden dexamethason 20 mg dagligt dagen før og efter administration af VELCADE. Patienter med  $\geq$  grad 2 perifer neuropati ved baseline eller trombocytantal < 50 x 10<sup>9</sup>/l indgik ikke. 218 patienter i alt kunne evalueres for respons.

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

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

	<b>VELCADE intravenøs gruppe</b>	<b>VELCADE subkutan gruppe</b>
<b>Population evaluerbar for respons</b>	<b>n = 73</b>	<b>n = 145</b>
<b>Responsrate efter 4 cyklusser n (%)</b>		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-værdi <sup>a</sup>	0,00201	
CR n (%)	6(8)	9(6)
PR n (%)	25(34)	52(36)
nCR n (%)	4(5)	9(6)
<b>Responsrate efter 8 cyklusser n (%)</b>		
ORR (CR+PR)	38(52)	76(52)
p-værdi <sup>a</sup>	0,0001	

CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29(40)	61(42)
nCR n (%)	7(10)	14(10)
<b>Intention to treat-population<sup>b</sup></b>	<b>n = 74</b>	<b>n = 148</b>
<b>TTP, måneder</b>	9,4	10,4
(95 % CI)	(7,6-10,6)	(8,5-11,7)
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI) <sup>c</sup>	0,839 (0,564-1,249)	
p-værdi <sup>d</sup>	0,38657	
<b>Progressionsfri overlevelse, måneder</b>	8,0	10,2
(95 % CI)	(6,7-9,8)	(8,1-10,8)
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI) <sup>c</sup>	0,824 (0,574-1,183)	
p-værdi <sup>d</sup>	0,295	
<b>Samlet overlevelse efter 1 år (%)<sup>e</sup></b>	76,7	72,6
(95 % CI)	(64,1-85,4)	(63,1-80,0)

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

<sup>b</sup> Der indgik 222 forsøgspersoner i studiet, og 221 af disse blev behandlet med VELCADE

<sup>c</sup> Estimatet af *hazards ratio* er baseret på en Cox-model justeret for stratifikationsfaktorer: ISS-score og antal tidligere linjer.

<sup>d</sup> Logrank-test justeret for stratifikationsfaktorer: ISS-score og antal tidligere linjer.

<sup>e</sup> Median varighed af opfølgning er 11,8 måneder

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

Der blev udført et randomiseret, parallelgruppe, åbent, fase III-multicenterstudie med 646 patienter for at sammenligne sikkerheden og effekten af VELCADE plus pegyleret liposomal doxorubicin *versus* VELCADE som monoterapi hos patienter med myelomatose, som tidligere har fået mindst 1 behandling, og som ikke progredierede under antracyclin-baseret behandling. Det primære effektendepunkt var TTP, og det sekundære effektendepunkt var OS og ORR (CR+PR), og kriterierne fra The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) blev brugt.

En protokoldefineret interimanalyse (baseret på 249 TTP-hændelser) triggede afslutning af studiet grundet effekt. Denne interimanalyse viste en TTP-risikoreduktion på 45 % (95 % CI, 29-57 %,  $p < 0,0001$ ) for patienter behandlet med kombinationsbehandlingen VELCADE og pegyleret liposomal doxorubicin. Den gennemsnitlige TTP var 6,5 måned for patienter i monoterapi med VELCADE sammenlignet med 9,3 måneder for patienter i kombinationsbehandling med VELCADE plus pegyleret liposomal doxorubicin. Disse resultater udgjorde, trods det at de ikke var endelige, den protokoldefinerede endelige analyse.

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

#### *VELCADE-kombinationsbehandling med dexamethason*

Der blev på grund af mangel på en direkte sammenligning af VELCADE og VELCADE i kombination med dexamethason hos patienter med progressiv myelomatose, gennemført en statistisk "matchet par"-analyse for at sammenligne resultaterne fra den ikke-randomiserede arm med VELCADE i kombination med dexamethason (åbent fase II-studie MMY-2045) med resultaterne fra VELCADE-monoterapiarmene fra forskellige randomiserede fase III-studier (M34101-039 [APEX] og DOXIL MMY-3001) med samme indikation.

"Matchet par"-analysen er en statistisk metode i hvilken patienter i behandlingsgruppen (f.eks. VELCADE i kombination med dexamethason) og patienter i sammenligningsgruppen (f.eks. VELCADE) gøres sammenlignelige med hensyn til confounding faktorer ved individuelt at sammensætte forsøgspersonerne i par. Dette minimerer effekten af observerede confounders ved estimering af behandlingseffekten ved brug af ikke-randomiserede data.

Der blev identificeret ethundredeogsyvogtyve matchede par patienter. Analysen påviste forbedret ORR (CR+PR) (odds-ratio 3,769; 95 % CI 2,045-6,947;  $p < 0,001$ ), PFS (*hazard ratio* 0,511; 95 % CI

0,309--0,845;  $p = 0,008$ ), TTP (*hazard* ratio 0,385; 95 % CI 0,212--0,698;  $p = 0,001$ ) for VELCADE sammen med dexamethason over VELCADE som monoterapi.

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

Fase II-studiet MMY-2036 (RETRIEVE), et åbent studie med en enkelt arm, blev udført for at bestemme virkning og sikkerhed af genbehandling med VELCADE. 130 patienter ( $\geq 18$  år) med myelomatose, som tidligere havde haft mindst partielt respons på et VELCADE holdigt regime, fik ny behandling ved progression. Mindst 6 måneder efter den tidligere behandling initieredes VELCADE med den senest tålte dosis på  $1,3 \text{ mg/m}^2$  ( $n = 93$ ) eller  $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$  ( $n = 37$ ); VELCADE blev administreret på dag 1, 4, 8 og 11 hver 3. uge i maksimalt 8 cyklusser enten som monoterapi eller i kombination med dexamethason i henhold til gældende standardbehandling. Dexamethason blev administreret i kombination med VELCADE til 83 patienter i cyklus 1, mens yderligere 11 patienter fik dexamethason i løbet af efterfølgende VELCADE behandlingscyklusser.

Det primære endepunkt var bedste bekræftede respons på genbehandling vurderet ud fra EBMT-kriterierne. Den samlede bedste responsrate (CR + PR) ved genbehandling af 130 patienter var 38,5 % (95 % CI: 30,1-47,4).

#### Klinisk virkning ved tidligere ubehandlet mantle-celle-lymfom (MCL)

Studie LYM-3002 var et åbent, randomiseret fase III-studie, som sammenlignede effekt og sikkerhed af kombinationen af VELCADE, rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (VcR-CAP;  $n = 243$ ) i forhold til rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison (R-CHOP;  $n = 244$ ) hos voksne patienter med tidligere ubehandlet MCL (stadie II, III eller IV). Patienterne i VcR-CAP-armen fik VELCADE ( $1,3 \text{ mg/m}^2$  på dag 1, 4, 8, 11, hvileperiode dag 12-21), rituximab  $375 \text{ mg/m}^2$  i.v. på dag 1, cyclophosphamid  $750 \text{ mg/m}^2$  i.v. på dag 1, doxorubicin  $50 \text{ mg/m}^2$  i.v. på dag 1 og prednison  $100 \text{ mg/m}^2$  oralt på dag 1 til og med dag 5 af VELCADE-behandlingscyklussens 21 dage. For patienter med et respons, som først blev dokumenteret ved cyklus 6, blev der givet to supplerende behandlingscyklusser.

Det primære effektendepunkt var progressionsfri overlevelse baseret på en bedømmelse fra en uafhængig review-komité (IRC). Sekundære effektendepunkter inkluderede tid til progression (TTP), tid til næste anti-lymfombehandling (TNT), varighed af behandlingsfrit interval (TFI), samlet responsrate (ORR) og komplet respons (CR/CRu)-rate, samlet overlevelse (OS) og responsvarighed.

Demografiske og *baseline*-sygdomskaraktistika var generelt afbalanceret mellem de to behandlingsarme: Den mediane patientalder var 66 år, 74 % var mænd, 66 % var kaukasere og 32 % asiater, 69 % af patienterne havde et positivt knoglemarvsaspirat og/eller en positiv knoglemarvsbiopsi for MCL, 54 % af patienterne havde en IPI-score (*International Prognostic Index*) på  $\geq 3$ , og 76 % var i sygdomsstadie IV. Behandlingens varighed (median = 17 uger) og varigheden af opfølgningen (median = 40 måneder) var sammenlignelige i de to behandlingsarme. Patienterne i begge behandlingsarme fik i gennemsnit 6 cyklusser, hvor 14 % af patienterne i VcR-CAP-armen og 17 % af patienterne i R-CHOP-armen fik 2 supplerende cyklusser. Størstedelen af patienterne i begge grupper fuldførte behandlingen, 80 % i VcR-CAP-gruppen og 82 % i R-CHOP-gruppen. Effektrésultatene fremgår af tabel 16:

Tabel 16: Effektrésultater fra studie LYM-3002

Effektendepunkt	VcR-CAP	R-CHOP	
n:ITT-patienter	243	244	
<b>Progressionsfri overlevelse (IRC)<sup>a</sup></b>			
Hændelser n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	HR <sup>b</sup> (95 % CI) = 0,63 (0,50; 0,79)
Median <sup>c</sup> (95 % CI) (måneder)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	p-værdi <sup>d</sup> < 0,001
<b>Response</b>			
n:respons-evaluerbare patienter	229	228	

<i>Samlet komplet respons (CR+CRu)<sup>f</sup> n(%)</i>	122 (53,3 %)	95 (41,7 %)	OR <sup>e</sup> (95 % CI) = 1,688 (1,148; 2,481) p-værdi <sup>g</sup> = 0,007
<i>Samlet respons (CR+CRu+PR)<sup>h</sup> n(%)</i>	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	OR <sup>e</sup> (95 % CI) = 1,428 (0,749; 2,722) p-værdi <sup>g</sup> = 0,275

<sup>a</sup> Baseret på bedømmelse fra en uafhængig review-komité (IRC) (kun radiologiske data).

<sup>b</sup> *Hazard* ratio-estimat er baseret på en Cox-model stratificeret efter IPI-risiko og sygdomsstadie. En *hazard* ratio < 1 angiver en fordel for VcR-CAP.

<sup>c</sup> Baseret på Kaplan-Meier-estimer for produktgrænser.

<sup>d</sup> Baseret på log-rank-test stratificeret efter IPI-risiko og sygdomsstadie.

<sup>e</sup> Mantel-Haenszel-estimat af den fælles oddsratio for stratificerede tabeller er benyttet, med IPI-risiko og sygdomsstadie som stratifikationsfaktorer. En oddsratio (OR) > 1 angiver en fordel for VcR-CAP.

<sup>f</sup> Inkluderer alle CR + CRu, efter IRC, knoglemarv og LDH.

<sup>g</sup> P-værdi fra Cochran Mantel-Haenszel  $\chi^2$ -test, med IPI og sygdomsstadie som stratifikationsfaktorer.

<sup>h</sup> Inkluderer alle radiologiske CR+CRu+PR efter IRC uanset verificering ved knoglemarv og LDH.

CR = komplet respons; CRu = komplet respons ubekræftet; PR = partielt respons; CI = konfidensinterval, HR = *hazard*-ratio; OR = oddsratio; ITT = *Intent to Treat*

Median for investigatorbedømt PFS var 30,7 måneder i VcR-CAP-gruppen og 16,1 måneder i R-CHOP-gruppen (*Hazard* ratio [HR] = 0,51;  $p < 0,001$ ). Der blev observeret en statistisk signifikant fordel ( $p < 0,001$ ) for VcR-CAP-gruppen i forhold til R-CHOP-gruppen for TTP (median 30,5 kontra 16,1 måneder), TNT (median 44,5 kontra 24,8 måneder) og TFI (median 40,6 kontra 20,5 måneder). Den mediane varighed af komplet respons var 42,1 måneder i VcR-CAP-gruppen sammenlignet med 18 måneder i R-CHOP-gruppen. Varigheden af det samlede respons var 21,4 måneder længere i VcR-CAP-gruppen (median 36,5 måneder kontra 15,1 måneder i R-CHOP-gruppen). Den endelige analyse af OS blev udført efter en median opfølgning på 82 måneder. Den mediane OS var 90,7 måneder for VcR-CAP-gruppen sammenlignet med 55,7 måneder for R-CHOP-gruppen (HR = 0,66;  $p = 0,001$ ). Den observerede endelige mediane forskel i OS mellem de to behandlingsgrupper var 35 måneder.

#### Patienter tidligere behandlet for AL-amyloidose

Der blev udført et åbent, ikke-randomiseret fase I/II-studie for at bestemme VELCADES sikkerhed og virkning hos patienter, der tidligere var blevet behandlet for AL-amyloidose. Der blev ikke observeret nye sikkerhedssproblemer i løbet af studiet, og navnlig medførte VELCADE ikke forværring af skader på målorganer (hjerte, nyrer og lever). Fra en uddybende effektanalyse rapporteredes en responsrate på 67,3 % (inklusive en CR-rate på 28,6 %) bestemt ud fra hæmatologisk respons (M-protein) hos 49 evaluerbare patienter, der fik de maksimale tilladte doser på 1,6 mg/m<sup>2</sup> en gang ugentligt og 1,3 mg/m<sup>2</sup> to gange ugentligt. For disse dosiskohorter var den kombinerede overlevelse efter 1 år 88,1 %.

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med VELCADE i alle undergrupper af den pædiatriske population ved myelomatose og ved mantle-celle-lymfom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Et fase II-forsøg med en enkelt arm vedrørende aktivitet, sikkerhed og farmakokinetik udført af *Children's Oncology Group* vurderede virkningen af at tilføje bortezomib til reinduktionskemoterapi med flere stoffer hos pædiatriske og unge voksne patienter med lymfoid malignitet (akut præ-B-celle lymfoblastær leukæmi [ALL], T-celle ALL og T-celle lymfoblastært lymfom [LL]). Der blev administreret et effektivt reinduktionskemoterapiregime med flere stoffer i 3 blokke. VELCADE blev kun administreret i blok 1 og 2 for at undgå potentiel overlappende toksicitet med co-administrerede lægemidler i blok 3.

Komplet respons (CR) blev evalueret i slutningen af blok 1. Hos B-ALL-patienter med recidiv inden for 18 måneder efter diagnosticering ( $n = 27$ ) var CR-raten 67 % (95 % CI: 46-84), og den hændelsesfri overlevelsesrate efter 4 måneder var 44 % (95 % CI: 26-62). Hos B-ALL-patienter med recidiv inden for 18-36 måneder efter diagnosticering ( $n = 33$ ) var CR-raten 79 % (95 % CI: 61-91),

og den hændelsesfri overlevelsesrate efter 4 måneder var 73 % (95 % CI: 54, 85). CR-raten hos patienter med første recidiv af T-celle ALL (n = 22) var 68 % (95 % CI: 45-86), og den hændelsesfri overlevelsesrate efter 4 måneder var 67 % (95 % CI: 42-83). De indberettede virkningsdata betragtes som inkonklusive (se pkt. 4.2).

140 patienter med ALL eller LL blev rekrutteret og evalueret for sikkerhed. Gennemsnitsalderen var 10 år (interval 1 til 26). Der observeredes ikke nogen nye sikkerhedsproblemer, når VELCADE blev føjet til standard-kemoterapiregimet for pædiatrisk præ-B-celle ALL. Følgende bivirkninger (grad  $\geq 3$ ) blev observeret med en hyppigere forekomst i behandlingsregimet med VELCADE sammenlignet med et historisk kontrolstudie, i hvilket baggrundsregimet blev givet alene: I blok 1 perifer sensorisk neuropati (3 % kontra 0 %), ileus (2,1 % kontra 0 %), hypoksi (8 % kontra 2 %). Der var ingen tilgængelige oplysninger om mulige sequelae eller hyppighed for resolution af perifer neuropati i dette studie. Der sås også hyppigere forekomst af infektioner med grad  $\geq 3$  neutropeni (24 % kontra 19 % i blok 1 og 22 % kontra 11 % i blok 2), forhøjet ALAT (17 % kontra 8 % i blok 2), hypokaliæmi (18 % kontra 6 % i blok 1 og 21 % kontra 12 % i blok 2) samt hyponatriæmi (12 % kontra 5 % i blok 1 og 4 % kontra 0 % i blok 2).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

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

Efter en intravenøs bolus- eller subkutan injektion af en dosis på 1,3 mg/m<sup>2</sup> hos patienter med myelomatose (n = 14 i den intravenøse gruppe, n = 17 i den subkutane gruppe) sås samme totale systemiske eksponering efter gentagne doser (AUC<sub>last</sub>) for subkutan og intravenøs administration. C<sub>max</sub> var lavere efter subkutan administration (20,4 ng/ml) end efter intravenøs administration (223 ng/ml). Den geometriske gennemsnitsratio AUC<sub>last</sub> var 0,99, og 90 % konfidensintervaller var 80,18 % - 122,80 %.

### Fordeling

Den gennemsnitlige distributionsvolumen (V<sub>d</sub>) for bortezomib var 1.659-3.294 l efter indgift af enkelt-doser eller gentagne intravenøse doser på 1,0 mg/m<sup>2</sup> eller 1,3 mg/m<sup>2</sup> til patienter med myelomatose. Dette tyder på, at bortezomib i stor udstrækning distribueres til perifert væv. I bortezomibs koncentrationsinterval på 0,01-1,0 µg/ml var *in vitro* proteinbindingen gennemsnitligt 82,9 % i humant plasma. Fraktionen af bortezomib bundet til plasmaproteiner var ikke koncentrationsafhængig.

### Biotransformation

*In vitro*-studier med humane levermikrosomer og cDNA-udtrykte cytokrom P450-isozymer indikerer, at bortezomib hovedsageligt metaboliseres ved oxidering via cytokrom P450-enzymet, 3A4, 2C19 og 1A2. Den primære metabolisme er deborering, hvorved der dannes to deborerede metabolitter, som efterfølgende undergår hydroxylering til flere metabolitter. Deborerede bortezomibmetabolitter er inaktive som 26S-proteasomhæmmere.

### Elimination

Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid (t<sub>1/2</sub>) for bortezomib efter gentagne doser var mellem 40-193 timer. Bortezomib elimineres hurtigere efter første dosis end efter de efterfølgende doser. Den gennemsnitlige totale clearance var 102 og 112 l/t. efter første dosis på henholdsvis 1,0 mg/m<sup>2</sup> og 1,3 mg/m<sup>2</sup>. For efterfølgende doser lå den gennemsnitlige totale clearance på 15-32 l/t. og 18-32 l/t. for doser på henholdsvis 1,0 mg/m<sup>2</sup> og 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

## Særlige populationer

### Nedsat leverfunktion

Effekten af nedsat leverfunktion på bortezomibs farmakokinetik i doseringsintervallet 0,5-1,3 mg/m<sup>2</sup> blev vurderet i et fase I-studie i den første behandlingscyklus hos 61 patienter med primært solide tumorer og nedsat leverfunktion i varierende grad.

Ved sammenligning med patienter med normal leverfunktion ændrede en let nedsættelse af leverfunktionen ikke bortezomibs AUC justeret i forhold til standarddosis. De gennemsnitlige AUC-værdier justeret i forhold til standarddosis øgedes dog med ca. 60 % hos patienter med moderat eller alvorligt nedsat leverfunktion. Det anbefales at give en lavere startdosis til patienter med moderat eller alvorligt nedsat leverfunktion, og disse patienter bør monitoreres nøje (se tabel 6, pkt. 4.2).

### Nedsat nyrefunktion

Et farmakokinetisk studie er foretaget hos patienter med varierende grad af nedsat nyrefunktion, som blev klassificeret i følgende grupper i henhold til deres kreatininclearance (CrCl): Normal (CrCl ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 12), Mild (CrCl = 40-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 10), Moderat (CrCl = 20-39 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 9) og Alvorlig (CrCl < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 3). En gruppe dialysepatienter, som fik VELCADE efter dialyse, blev også inkluderet i studiet (n = 8). Patienterne fik administreret intravenøse doser VELCADE på 0,7 til 1,3 mg/m<sup>2</sup> to gange ugentlig. Eksponering for VELCADE (dosis-normaliseret AUC og C<sub>max</sub>) var sammenlignelig for alle grupper (se pkt. 4.2).

### Alder

Bortezomibs farmakokinetik blev karakteriseret efter intravenøs bolus-administration af 1,3 mg/m<sup>2</sup> to gange om ugen hos 104 pædiatriske patienter (2-16 år) med akut lymfoblastær leukæmi (ALL) eller akut myeloid leukæmi (AML). Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse øgedes bortezomib-clearance ved stigende BSA (legemsoverfladeareal). Geometrisk middel (%CV) for clearance var 7,79 (25 %) l/t/m<sup>2</sup>, fordelingsvolumen ved *steady state* var 834 (39 %) l/m<sup>2</sup> og eliminationshalveringstiden var 100 (44 %) timer. Efter korrektion for BSA-virkning havde andre demografiske data som f.eks. alder, legemsvægt og køn ikke klinisk signifikant indvirkning på bortezomib-clearance. BSA-normaliseret bortezomib-clearance hos pædiatriske patienter var den samme som den, der observeres hos voksne.

## 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

Mannitol (E421)  
Nitrogen

### **6.2 Uforligeligheder**

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

### **6.3 Opbevaringstid**

Hætteglas inden anbrud  
3 år

#### Rekonstitueret opløsning

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

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

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

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

10 ml hætteglas i type 1 glas med en grå bromobutyl-prop og en aluminiumsforsøgling med kongeblåt låg, der indeholder 3,5 mg bortezomib.

Hætteglasset ligger i en transparent blisterpakning bestående af en bakke med et låg. Hver pakning indeholder 1 engangshætteglas.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

#### Generelle forholdsregler

Bortezomib er et cytotoxisk middel. Der skal derfor udvises forsigtighed ved håndtering og anvendelse af VELCADE. Det anbefales at bruge handsker og anden beskyttende påklædning for at undgå hudkontakt.

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

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

#### Instruktioner for rekonstitution

VELCADE skal rekonstitueres af sundhedspersonale.

#### *Intravenøs injektion*

Hvert 10 ml hætteglas med VELCADE rekonstitueres forsigtigt med 3,5 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning ved hjælp af en sprøjte af passende størrelse og uden at fjerne proppen fra hætteglasset. Opløsning af det frysetørrede pulver sker på under 2 minutter. Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 1 mg bortezomib. Den rekonstituerede opløsning er klar og farveløs med en pH-værdi på 4-7. Den rekonstituerede opløsning skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før anvendelse. Hvis der ses misfarvning eller partikler, skal den rekonstituerede opløsning bortskaffes.

#### *Subkutan injektion*

Hvert 10 ml hætteglas med VELCADE rekonstitueres forsigtigt med 1,4 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske ved hjælp af en sprøjte af passende størrelse og uden at fjerne proppen fra hætteglasset. Opløsning af det frysetørrede pulver sker på under 2 minutter. Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 2,5 mg bortezomib. Den rekonstituerede opløsning er klar og farveløs med en pH-værdi på 4-7. Den rekonstituerede opløsning skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før anvendelse. Hvis der ses misfarvning eller partikler, skal den rekonstituerede opløsning bortskaffes.

#### Bortskaffelse

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

EU/1/04/274/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. april 2004  
Dato for seneste fornyelse: 10. januar 2014

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

05/2024



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