

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bortezomib EG 2,5 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 1,4 ml oplossing voor injectie die 3,5 mg bortezomib (als mannitolboronaatester) bevat.

Elke injectieflacon bevat 2,8 ml oplossing voor injectie die 7 mg bortezomib (als mannitolboronaatester) bevat.

Voor subcutane injectie is geen verdunning nodig.

1 ml oplossing voor subcutane injectie bevat 2,5 mg bortezomib.

Voor intraveneuze injectie is verdunning nodig.

Na oplossing bevat 1 ml oplossing voor intraveneuze injectie 1 mg bortezomib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere en kleurloze tot lichtgele oplossing met een pH-waarde van 4,0 – 6,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bortezomib EG als monotherapie of in combinatie met gepegyleerd liposomaal doxorubicine of dexamethason is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met progressief multipel myeloom, die minstens 1 eerdere behandeling hebben gehad en die reeds een hematopoëtische stamceltransplantatie ondergaan hebben of die hiervoor niet in aanmerking komen.

Bortezomib EG in combinatie met melfalan en prednison is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met niet eerder behandeld multipel myeloom, die niet in aanmerking komen voor een hooggedoseerde chemotherapie met een hematopoëtische stamceltransplantatie.

Bortezomib EG in combinatie met dexamethason, of met dexamethason en thalidomide, is geïndiceerd voor de inductiebehandeling van volwassen patiënten met niet eerder behandeld multipel myeloom, die in aanmerking komen voor een hooggedoseerde chemotherapie met een hematopoëtische stamceltransplantatie.

Bortezomib EG in combinatie met rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine en prednison is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met niet eerder behandeld mantelcellymfoom die niet in aanmerking komen voor een hematopoëtische stamceltransplantatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Bortezomib EG moet worden geïnitieerd onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van kankerpatiënten; Bortezomib EG mag echter worden toegediend door een

beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaring heeft met het gebruik van chemotherapeutica. Bortezomib EG dient te worden bereid door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg (zie rubriek 6.6).

Dosering bij behandeling van progressief multipel myeloom (patiënten die minstens één eerdere behandeling hebben gehad)

Monotherapie

Bortezomib EG 2,5 mg/ml oplossing voor injectie wordt toegediend via subcutane en, na verdunning, ook via intraveneuze injectie in de aanbevolen dosering van 1,3 mg/m² lichaamsoppervlakte, tweemaal per week gedurende twee weken op dagen 1, 4, 8 en 11 in een behandelcyclus van 21 dagen. Deze periode van 3 weken wordt beschouwd als een behandelcyclus. Aanbevolen wordt patiënten te behandelen met 2 bortezomib-cycli na bevestiging van een complete respons. Ook wordt aanbevolen responderende patiënten die geen complete remissie bereiken, in totaal met 8 bortezomib-cycli te behandelen. Tussen opeenvolgende doses bortezomib moet minstens 72 uur zitten.

Dosisaanpassingen tijdens behandeling en hernieuwde start van de behandeling bij monotherapie

De bortezomibbehandeling moet onderbroken worden als niet-hematologische graad-3-toxiciteit of hematologische graad-4-toxiciteit optreedt, met uitzondering van neuropathie, zoals hieronder wordt toegelicht (zie ook rubriek 4.4). Eens de symptomen van de toxiciteit verdwenen zijn, mag de behandeling met bortezomib terug opgestart worden aan een 25% lagere dosis (1,3 mg/m² verlaagd tot 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² verlaagd tot 0,7 mg/m²). Als de toxiciteit niet verdwenen is of bij de laagste dosis terugkeert, moet worden overwogen met bortezomib te stoppen, tenzij het voordeel van de behandeling duidelijk opweegt tegen het risico.

Neuropathische pijn en/of perifere neuropathie

Patiënten die bortezomibgerelateerde neuropathische pijn en/of perifere neuropathie hebben, moeten worden behandeld zoals aangegeven in tabel 1 (zie rubriek 4.4). Patiënten met reeds bestaande, ernstige neuropathie mogen alleen met bortezomib worden behandeld na zorgvuldige afweging van de risico's en de voordelen.

Tabel 1: Aanbevolen aanpassingen van de dosering voor bortezomibgerelateerde neuropathie*

Ernst van de neuropathie	Aanpassing van de dosering
Graad 1 (asymptomatisch; uitval van diepepeesreflexen of paresthesie) zonder pijn of functieverlies	Geen
Graad 1 met pijn of graad 2 (matige symptomen, die instrumentele activiteiten van het dagelijkse leven (ADL) beperken**)	Verlaag bortezomib tot 1,0 mg/m ² of Verander het behandelingschema van bortezomib tot 1,3 mg/m ² eenmaal per week
Graad 2 met pijn of graad 3 (ernstige symptomen die de zelfverzorgende ADL beperken***)	Onderbreek de bortezomibbehandeling tot de symptomen van toxiciteit zijn verdwenen. Wanneer de toxiciteit is verdwenen, de bortezomibbehandeling opnieuw opstarten en de dosis verlagen tot 0,7 mg/m ² eenmaal per week.
Graad 4 (levensbedreigende gevolgen; dringend interventie aangewezen) en/of ernstige autonome neuropathie	Stoppen met bortezomib

* Op basis van aanpassingen van de dosering tijdens Fase II- en III-studies betreffende multipel myeloom en postmarketingervaring.

Gradering gebaseerd op de NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0

** *Instrumentele ADL*: betreft bereiden van maaltijden, naar de winkel gaan voor levensmiddelen of kleding, telefoon gebruiken, geldzaken beheren, enz.;

*** *Zelfverzorgende ADL*: betreft zich wassen, aan- en uitkleden, zelf eten, naar het toilet gaan, geneesmiddelen innemen en niet bedlegerig zijn.

Combinatietherapie met gepegyleerd liposomaal doxorubicine

Bortezomib EG 2,5 mg/ml oplossing voor injectie wordt toegediend via subcutane en, na verdunning, ook via intraveneuze injectie in de aanbevolen dosering van 1,3 mg/m² lichaamsoppervlakte, tweemaal per week gedurende twee weken op dagen 1, 4, 8 en 11 in een behandelcyclus van 21 dagen. Deze periode van 3 weken wordt beschouwd als een behandelcyclus. Tussen opeenvolgende doses bortezomib moet minstens 72 uur zitten.

Gepegyleerd liposomaal doxorubicine wordt op dag 4 van de bortezomibbehandelcyclus in een dosis van 30 mg/m² na de bortezomibinjectie toegediend als een 1 uur durend intraveneus infuus.

Van deze combinatietherapie kunnen maximum 8 cycli worden toegediend, zolang de patiënt geen progressie vertoont en de behandeling verdraagt. Patiënten die een complete respons bereiken, kunnen de behandeling gedurende minstens 2 cycli na de eerste tekenen van complete respons voortzetten, zelfs als dit een behandeling van meer dan 8 cycli vereist. Patiënten bij wie de paraproteïnespiegels na 8 cycli blijven dalen kunnen de behandeling ook voortzetten, zolang deze wordt verdragen en zij respons blijven vertonen.

Voor bijkomende informatie met betrekking tot gepegyleerd liposomaal doxorubicine, zie de betreffende Samenvatting van de Productkenmerken.

Combinatie met dexamethason

Bortezomib EG 2,5 mg/ml oplossing voor injectie wordt toegediend via subcutane en, na verdunning, ook via intraveneuze injectie in de aanbevolen dosering van 1,3 mg/m² lichaamsoppervlakte, tweemaal per week gedurende twee weken op dagen 1, 4, 8 en 11 in een behandelcyclus van 21 dagen. Deze periode van 3 weken wordt beschouwd als een behandelcyclus. Tussen opeenvolgende doses bortezomib moet minstens 72 uur zitten.

Dexamethason wordt oraal toegediend in een dosis van 20 mg op dagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 en 12 van de bortezomibbehandelcyclus.

Patiënten die na 4 cycli van deze combinatietherapie een respons of stabiliteit bereiken, kunnen dezelfde combinatie blijven ontvangen gedurende maximaal 4 extra cycli.

Voor bijkomende informatie met betrekking tot dexamethason, zie de betreffende Samenvatting van de Productkenmerken.

Dosisaanpassingen voor combinatietherapie voor patiënten met progressief multipel myeloom

Volg voor doseringsaanpassingen van bortezomib voor combinatietherapie de richtlijnen voor dosisaanpassing beschreven onder monotherapie hierboven.

Dosering voor patiënten met niet eerder behandeld multipel myeloom, die niet in aanmerking komen voor een hematopoëtische stamceltransplantatie

Combinatietherapie met melfalan en prednison

Bortezomib EG 2,5 mg/ml oplossing voor injectie wordt toegediend via subcutane en, na verdunning, ook intraveneuze injectie in combinatie met oraal melfalan en oraal prednison, zoals getoond in tabel 2. Een periode van 6 weken wordt beschouwd als een behandelcyclus. In cycli 1-4 wordt bortezomib tweemaal per week toegediend op dagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 en 32. In cycli 5-9 wordt bortezomib eenmaal per week toegediend op dagen 1, 8, 22 en 29. Tussen opeenvolgende doses bortezomib moet minstens 72 uur zitten.

Melfalan en prednison dienen beide oraal te worden gegeven op dagen 1, 2, 3 en 4 van de eerste week van elke bortezomibbehandelcyclus.

Er worden negen cycli van deze combinatiebehandeling toegediend.

Tabel 2: Aanbevolen dosering voor bortezomib in combinatie met melfalan en prednison

Bortezomib tweemaal per week (cycli 1-4)

Week	1			2			3	4		5		6
Bo (1,3 mg/m ²)	Dag 1	-	-	Dag 4	Dag 8	Dag 11	rust- periode	Dag 22	Dag 25	Dag 29	Dag 32	rust- periode
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	-	-	rust- periode	-	-	-	-	rust- periode

Bortezomib eenmaal per week (cycli 5-9)

Week	1				2	3	4	5	6
Bo (1,3 mg/m ²)	Dag 1	-	-	-	Dag 8	rust- periode	Dag 22	Dag 29	rust- periode
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	-	rust- periode	-	-	rust- periode

Bo=Bortezomib; M=melfalan; P=prednison

Dosisaanpassingen tijdens behandeling en opnieuw starten van de behandeling voor combinatietherapie met melfalan en prednison

Vóór het begin van een nieuwe behandelcyclus:

- Het aantal bloedplaatjes moet $\geq 70 \times 10^9/l$ en het absolute aantal neutrofielen moet $\geq 1,0 \times 10^9/l$ zijn.
- De niet-hematologische toxiciteit moet verminderd zijn tot graad 1 of baseline

Tabel 3: *Aanpassingen van de dosering tijdens opeenvolgende cycli van bortezomibtherapie in combinatie met melfalan en prednison*

Toxiciteit	Aanpassing van de dosering of uitstel
<i>Hematologische toxiciteit tijdens een cyclus</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Indien langdurige neutropenie of trombocytopenie van graad 4 of trombocytopenie met bloeding is waargenomen in de vorige cyclus 	Overweeg vermindering van de dosis melfalan met 25% in de volgende cyclus.
<ul style="list-style-type: none"> • Indien aantal bloedplaatjes $\leq 30 \times 10^9/l$ of ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ op een dag waarop bortezomib wordt toegediend (behalve dag 1) 	De bortezomibtherapie moet onderbroken worden.
<ul style="list-style-type: none"> • Indien verschillende doses bortezomib in een cyclus achterwege blijven (≥ 3 doses bij toediening tweemaal per week of ≥ 2 doses bij toediening eenmaal per week) 	De dosis bortezomib moet verminderd worden met 1 dosisniveau (van 1,3 mg/m ² tot 1 mg/m ² , of van 1 mg/m ² tot 0,7 mg/m ²)
<i>Niet-hematologische toxiciteit van graad ≥ 3</i>	De behandeling met bortezomib moet onderbroken worden tot de symptomen van de toxiciteit verminderd zijn tot graad 1 of baseline. Vervolgens mag bortezomib opnieuw opgestart worden met één dosisniveauvermindering (van 1,3 mg/m ² tot 1 mg/m ² of van 1 mg/m ² tot 0,7 mg/m ²). Voor bortezomibgerelateerde neuropathische pijn en/of perifere neuropathie, moet de dosis bortezomib onderbroken en/of gewijzigd worden zoals aangegeven in tabel 1.

Voor bijkomende informatie met betrekking tot melfalan en prednison, zie de betreffende Samenvatting van de Productkenmerken.

Dosering voor patiënten met niet eerder behandeld multipel myeloom, die in aanmerking komen voor een hematopoëtische stamceltransplantatie (inductietherapie)

Combinatietherapie met dexamethason

Bortezomib EG 2,5 mg/ml oplossing voor injectie wordt toegediend via subcutane en, na verdunning, ook via intraveneuze injectie in de aanbevolen dosering van 1,3 mg/m² lichaamsoppervlakte, tweemaal per week gedurende twee weken op dagen 1, 4, 8 en 11 in een behandelcyclus van 21 dagen. Deze periode van 3 weken wordt beschouwd als een behandelcyclus.

Tussen opeenvolgende doses bortezomib moet minstens 72 uur zitten.

Dexamethason wordt oraal toegediend in een dosis van 40 mg op dagen 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 en 11 van de bortezomibbehandelcyclus.

Er worden vier behandelcycli van deze combinatiebehandeling toegediend.

Combinatietherapie met dexamethason en thalidomide

Bortezomib EG 2,5 mg/ml oplossing voor injectie wordt toegediend via subcutane en, na verdunning, ook via intraveneuze injectie in de aanbevolen dosering van 1,3 mg/m² lichaamsoppervlakte, tweemaal per week gedurende twee weken op dagen 1, 4, 8 en 11 in een behandelcyclus van 28 dagen. Deze periode van 4 weken wordt beschouwd als een behandelcyclus. Tussen opeenvolgende doses bortezomib moet minstens 72 uur zitten.

Dexamethason wordt oraal toegediend in een dosis van 40 mg op dagen 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 en 11 van de bortezomibbehandelcyclus.

Thalidomide wordt oraal toegediend in een dosering van 50 mg per dag op dagen 1-14 en als het wordt verdragen, wordt de dosis verhoogd tot 100 mg op dagen 15-28, en vervolgens mag het verder worden verhoogd tot 200 mg per dag van cyclus 2 (zie tabel 4).

Er worden vier behandelcycli van deze combinatie toegediend. Aanbevolen wordt dat patiënten met ten minste een partiële respons 2 extra cycli ontvangen.

Tabel 4: Dosering voor combinatietherapie met bortezomib voor patiënten met een niet eerder behandeld multipel myeloom die in aanmerking komen voor een hematopoëtische stamceltransplantatie

Bo + Dx	Cycli 1 tot en met 4				
	Week	1	2	3	
	Bo (1,3 mg/m ²)	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Rustperiode	
	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	
Bo + Dx + T	Cyclus 1				
	Week	1	2	3	4
	Bo (1,3 mg/m ²)	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Rustperiode	Rustperiode
	T 50 mg	Dagelijks	Dagelijks	-	-
	T 100 mg ^a	-	-	Dagelijks	Dagelijks
	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	-
	Cycli 2 tot 4^b				
	Bo (1,3 mg/m ²)	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Rustperiode	Rustperiode
	T 200 mg ^a	Dagelijks	Dagelijks	Dagelijks	Dagelijks
	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	-

Bo = bortezomib; Dx = dexamethason; T = thalidomide

^a De dosis thalidomide wordt alleen verhoogd tot 100 mg vanaf week 3 van cyclus 1 indien 50 mg wordt verdragen en tot 200 mg vanaf cyclus 2 indien 100 mg wordt verdragen.

^b Tot 6 cycli kunnen worden gegeven aan patiënten die ten minste een partiële respons bereiken na 4 cycli.

Aanpassingen van de dosering bij patiënten die in aanmerking komen voor een transplantatie

Voor aanpassingen van de dosering van bortezomib dienen de richtlijnen voor dosisaanpassing te worden gevolgd die zijn beschreven voor monotherapie. Wanneer bortezomib in combinatie met andere chemotherapeutica wordt gegeven, dienen bovendien aangewezen dosisverlagingen voor deze middelen overwogen te worden in het geval van toxiciteit, overeenkomstig de aanbevelingen in de Samenvatting van de Productkenmerken.

Dosering voor patiënten met niet eerder behandeld mantelcellymfoom (MCL)

Combinatietherapie met rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine en prednison (BoR-CAP)

Bortezomib EG 2,5 mg/ml oplossing voor injectie wordt toegediend via subcutane en, na verdunning, ook via intraveneuze injectie in de aanbevolen dosering van 1,3 mg/m² lichaamsoppervlakte, tweemaal per week gedurende twee weken op dagen 1, 4, 8 en 11 gevolgd door een rustperiode van 10 dagen op dagen 12-21. Deze periode van 3 weken wordt beschouwd als een behandelcyclus. Zes cycli met bortezomib worden aanbevolen, hoewel voor patiënten met een respons die voor het eerst in cyclus 6 wordt vastgesteld, twee bijkomende cycli met bortezomib kunnen worden gegeven. Tussen opeenvolgende doses bortezomib moet minstens 72 uur zitten.

De volgende geneesmiddelen worden toegediend op dag 1 van elke behandelcyclus van 3 weken met bortezomib in de vorm van intraveneuze infusen: rituximab in een dosis van 375 mg/m²,

cyclofosfamide in een dosis van 750 mg/m² en doxorubicine in een dosis van 50 mg/m².

Prednison wordt oraal toegediend in een dosis van 100 mg/m² op dagen 1, 2, 3, 4 en 5 van elke behandelcyclus met bortezomib.

Dosisaanpassingen tijdens behandeling voor patiënten met niet eerder behandeld mantelcellymfoom

Vóór het begin van een nieuwe behandelcyclus:

- Het aantal bloedplaatjes moet ≥ 100.000 cellen/ μ l en het absolute aantal neutrofielen (ANC) moet ≥ 1.500 cellen/ μ l zijn.
- Het aantal bloedplaatjes moet ≥ 75.000 cellen/ μ l zijn bij patiënten met beenmerginfiltratie of miltsekwestratie.
- Hemoglobine ≥ 8 g/dl
- De niet-hematologische toxiciteit moet verminderd zijn tot graad 1 of baseline.

De bortezomibbehandeling moet onderbroken worden bij het optreden van niet-hematologische \geq graad-3-toxiciteiten die gerelateerd zijn aan bortezomib (met uitzondering van neuropathie) of hematologische \geq graad-3-toxiciteiten (zie ook rubriek 4.4). Voor dosisaanpassingen, zie tabel 5 hieronder.

Granulocyten-koloniestimulerende factoren kunnen worden toegediend voor een hematologische toxiciteit in overeenstemming met de lokale standaardpraktijk. Profylactisch gebruik van granulocyten-koloniestimulerende factoren dient te worden overwogen in geval van herhaald uitstel van cyclische toediening. Een transfusie met bloedplaatjes voor de behandeling van trombocytopenie dient te worden overwogen wanneer die klinisch aangewezen is.

Tabel 5: *Dosisaanpassingen tijdens behandeling voor patiënten met niet eerder behandeld mantelcellymfoom*

Toxiciteit	Aanpassing van de dosering of uitstel
<i>Hematologische toxiciteit</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenie van \geq graad 3 met koorts, neutropenie van graad 4 die langer dan 7 dagen duurt, aantal bloedplaatjes < 10.000 cellen/μl 	<p>De bortezomibbehandeling moet gedurende maximum 2 weken onderbroken worden tot de patiënt een ANC heeft van ≥ 750 cellen/μl en een aantal bloedplaatjes van ≥ 25.000 cellen/μl.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Als de toxiciteit niet verdwijnt nadat bortezomib werd onderbroken, zoals hierboven gedefinieerd, moet met bortezomib worden gestopt. • Als de toxiciteit verdwijnt, d.w.z. de patiënt heeft een ANC van ≥ 750 cellen/μl en een aantal bloedplaatjes van ≥ 25.000 cellen/μl, kan bortezomib opnieuw worden opgestart in een dosis die verminderd is met één dosisniveau (van 1,3 mg/m² tot 1 mg/m², of van 1 mg/m² tot 0,7 mg/m²).
<ul style="list-style-type: none"> • Indien aantal bloedplaatjes < 25.000 cellen/μl of ANC < 750 cellen/μl op een dag waarop bortezomib wordt toegediend (behalve dag 1 van elke cyclus) 	De bortezomibtherapie moet onderbroken worden.
<i>Niet-hematologische toxiciteiten van graad ≥ 3 waarvan geacht wordt dat ze verband houden met bortezomib</i>	De behandeling met bortezomib moet onderbroken worden tot de symptomen van de toxiciteit verminderd zijn tot graad 2 of lager. Vervolgens mag bortezomib opnieuw opgestart worden aan een dosis verminderd met één dosisniveau (van 1,3 mg/m ² tot 1 mg/m ² of van 1 mg/ml ² tot 0,7 mg/m ²). Voor bortezomibgerelateerde neuropathische pijn en/of perifere neuropathie, moet de dosis bortezomib onderbroken en/of gewijzigd worden zoals aangegeven in tabel 1.

Wanneer bortezomib in combinatie met andere chemotherapeutica wordt gegeven, dienen bovendien aangewezen dosisverlagingen voor deze middelen overwogen te worden in het geval van toxiciteit, overeenkomstig de aanbevelingen in de respectieve Samenvatting van de Productkenmerken.

Speciale populaties

Bejaarden

Er zijn geen gegevens die erop wijzen dat bij patiënten ouder dan 65 jaar met multipel myeloom of met mantelcellymfoom dosisaanpassingen nodig zijn.

Er zijn geen studies naar het gebruik van bortezomib bij bejaarde patiënten met niet eerder behandeld multipel myeloom, die in aanmerking komen voor hooggedoseerde chemotherapie met een hematopoëtische stamceltransplantatie.

Daarom kunnen voor deze populatie geen doseringsaanbevelingen worden gedaan.

In een studie bij niet eerder behandelde patiënten met mantelcellymfoom vielen 42,9% en 10,4% van de patiënten die aan bortezomib werden blootgesteld in het bereik van respectievelijk 65-74 jaar en ≥ 75 jaar. Bij patiënten in de leeftijd van ≥ 75 jaar werden beide regimes, zowel BoR-CAP als R-CHOP, minder goed verdragen (zie rubriek 4.8).

Leverinsufficiëntie

Patiënten met lichte leverinsufficiëntie hebben geen dosisaanpassing nodig en dienen met de aanbevolen dosering te worden behandeld. Patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie dienen met bortezomib te starten in een verlaagde dosis van 0,7 mg/m² per injectie tijdens de eerste behandelcyclus, en een daaropvolgende dosisverhoging tot 1,0 mg/m² of een verdere dosisverlaging tot 0,5 mg/m² kan worden overwogen afhankelijk van de tolerantie bij de patiënt (zie tabel 6 en rubrieken 4.4 en 5.2).

Tabel 6: Aanbevolen aanpassing van de startdosis voor bortezomib bij patiënten met leverinsufficiëntie

Graad van leverinsufficiëntie*	Bilirubineconcentratie	SGOT (ASAT)-waarde	Aanpassing van de startdosis
Licht	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	Geen
	$> 1,0 \times - 1,5 \times \text{ULN}$	Elke	Geen
Matig	$> 1,5 \times - 3 \times \text{ULN}$	Elke	Verlaag bortezomib tot 0,7 mg/m ² in de eerste behandelcyclus. Overweeg een dosisverhoging tot 1,0 mg/m ² of een verdere dosisverlaging tot 0,5 mg/m ² in de volgende cycli, afhankelijk van de tolerantie bij de patiënt.
Ernstig	$> 3 \times \text{ULN}$	Elke	

Afkortingen:

SGOT = Serum-glutamaat-oxaalacetaat-transaminase; ASAT = aspartaataminotransferase; ULN (upper limit of the normal range) = bovengrens van de normaalwaarde .

* Gebaseerd op de NCI Organ Dysfunction Working Group classificatie voor het categoriseren van leverinsufficiëntie (licht, matig, ernstig).

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van bortezomib wordt niet beïnvloed bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring [CrCL] > 20 ml/min/1,73 m²); daarom zijn dosisaanpassingen niet nodig voor deze patiënten. Het is niet bekend of de farmacokinetiek van bortezomib wordt beïnvloed bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie die geen dialyse ondergaan (CrCL < 20 ml/min/1,73 m²). Aangezien dialyse de concentraties van bortezomib kan verlagen, dient bortezomib na de dialyse te worden toegediend (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van bortezomib bij kinderen jonger dan 18 jaar werden niet vastgesteld (zie rubrieken 5.1 en 5.2). De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in

rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Wijze van toediening

Bortezomib EG 2,5 mg/ml oplossing voor injectie is beschikbaar voor subcutane en, na verdunning, ook intraveneuze toediening.

Bortezomib mag niet via andere wegen worden toegediend. Intrathecale toediening heeft geleid tot overlijden.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel.

Voor instructies over bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Intraveneuze injectie

Bortezomib EG 2,5 mg/ml oplossing voor injectie wordt eerst verdund tot 1 mg/ml (zie rubriek 6.6) en na verdunning toegediend als een intraveneuze bolusinjectie (3-5 seconden) via een perifere of centrale intraveneuze katheter, gevolgd door een spoeling met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie. Tussen opeenvolgende doses bortezomib moet minstens 72 uur zitten.

Subcutane injectie

Bortezomib EG 2,5 mg/ml oplossing voor injectie wordt subcutaan toegediend in de dij (rechts of links) of de buik (rechts of links). De oplossing moet subcutaan worden geïnjecteerd, onder een hoek van 45-90°. De injectieplaatsen moeten worden afgewisseld voor achtereenvolgende injecties.

Als er lokale reacties op de injectieplaats optreden na een subcutane injectie met bortezomib, kan ofwel een minder geconcentreerde bortezomiboplossing subcutaan worden toegediend (1 mg/ml in plaats van 2,5 mg/ml) of wordt aanbevolen over te schakelen op intraveneuze injectie.

Wanneer bortezomib wordt gegeven in combinatie met andere geneesmiddelen, raadpleeg dan de Samenvatting van de Productkenmerken van deze producten voor instructies over toediening.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor borium of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Acute diffuse infiltratieve pulmonale en pericardiale aandoening.

Wanneer bortezomib in combinatie met andere geneesmiddelen wordt gegeven, raadpleeg dan de Samenvatting van de Productkenmerken van deze producten voor additionele contra-indicaties.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Wanneer Bortezomib EG in combinatie met andere geneesmiddelen wordt gegeven, dient de Samenvatting van de Productkenmerken van die andere geneesmiddelen te worden geraadpleegd voordat een behandeling met bortezomib wordt gestart. Wanneer thalidomide wordt gebruikt, zijn speciale aandacht voor testen op zwangerschap en preventiemaatregelen vereist (zie rubriek 4.6).

Intrathecale toediening

Fatale gevallen van onopzettelijke intrathecale toediening van bortezomib hebben plaatsgevonden. Bortezomib EG 2,5 mg/ml oplossing voor injectie is voor intraveneus of subcutaan gebruik. Bortezomib EG mag niet intrathecaal toegediend worden.

Gastro-intestinale toxiciteit

Gastro-intestinale toxiciteit, met misselijkheid, diarree, braken en constipatie komt zeer vaak voor tijdens een behandeling met bortezomib. Gevallen van ileus werden soms gemeld (zie rubriek 4.8). Daarom dienen patiënten die last hebben van constipatie nauwgezet gecontroleerd te worden.

Hematologische toxiciteit

De bortezomibbehandeling gaat zeer vaak gepaard met hematologische toxiciteit (trombocytopenie, neutropenie en anemie). In studies bij patiënten met recidiverend multipel myeloom die met bortezomib werden behandeld en bij patiënten met niet eerder behandeld MCL die met bortezomib werden behandeld in combinatie met rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine en prednison (BoR-CAP) was voorbijgaande trombocytopenie een van de vaakst optredende hematologische toxiciteiten. Het aantal bloedplaatjes was het laagst op dag 11 van elke cyclus van de bortezomibbehandeling en herstelde doorgaans tot baseline tegen de volgende cyclus. Er waren geen aanwijzingen voor cumulatieve trombocytopenie. De laagst gemeten waarde voor het aantal bloedplaatjes was gemiddeld ongeveer 40% van baseline in de studies met monotherapie bij multipel myeloom en 50% in de MCL studie. Bij patiënten met gevorderd myeloom was de ernst van de trombocytopenie gerelateerd aan het aantal bloedplaatjes vóór de behandeling: bij een baseline aantal bloedplaatjes van < 75.000/ μ l had 90% van de 21 patiënten een telling van \leq 25.000/ μ l tijdens de studie, inclusief 14% < 10.000/ μ l; in tegenstelling daarmee had slechts 14% van de 309 patiënten tijdens de studie een telling van \leq 25.000/ μ l, bij een baseline aantal bloedplaatjes van > 75.000/ μ l.

Bij patiënten met MCL (studie LYM-3002) was er een hogere incidentie (56,7% versus 5,8%) van trombocytopenie van graad \geq 3 in de bortezomibbehandelgroep (BoR-CAP) in vergelijking met de niet-bortezomibbehandelgroep (rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine, and prednison [R-CHOP]). De twee behandelgroepen waren vergelijkbaar met betrekking tot de totale incidentie van bloedingsovervallen van alle graden (6,3% in de BoR-CAP-groep en 5,0% in de R-CHOP-groep) alsook bloedingsovervallen van graad 3 en hoger (VcR--CAP: 4 patiënten [1,7%]; R-CHOP: 3 patiënten [1,2%]). In de BoR-CAP-groep kreeg 22,5% van de patiënten een bloedplaatjestransfusie in vergelijking met 2,9% van de patiënten in de R-CHOP group.

In verband met een bortezomibbehandeling werden gastro-intestinale en intracerebrale hemorrhagie gemeld. Daarom moet vóór elke dosis bortezomib het aantal bloedplaatjes worden bepaald. Wanneer het aantal bloedplaatjes lager is dan 25.000/ μ l of, in het geval van een combinatie met melfalan en prednison, als het aantal bloedplaatjes lager of gelijk is aan 30.000/ μ l, moet de behandeling met bortezomib onderbroken worden (zie rubriek 4.2). Het potentiële voordeel van de behandeling moet zorgvuldig worden afgewogen tegen de risico's, in het bijzonder in geval van matige tot ernstige trombocytopenie en risicofactoren voor bloedingen.

Tijdens de behandeling met bortezomib dient regelmatig het volledige bloedbeeld gecontroleerd te worden, met differentiële telling en inclusief bloedplaatjestellingen. Een bloedplaatjestransfusie moet overwogen worden indien klinisch aangewezen (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met MCL werd voorbijgaande neutropenie waargenomen die omkeerbaar was tussen de cycli, zonder aanwijzingen voor cumulatieve neutropenie. Het aantal neutrofielen was het laagst op dag 11 van elke cyclus van de bortezomibbehandeling en herstelde doorgaans tot baseline tegen de volgende cyclus. In studie LYM-3002 werd ondersteuning gegeven met koloniestimulerende factor aan 78% van de patiënten in de BoR-CAP-arm en 61% van de patiënten in de R-CHOP-arm. Aangezien patiënten met neutropenie een verhoogd risico hebben op infecties, moeten ze worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van infectie en onmiddellijk worden behandeld. Granulocyten-koloniestimulerende factoren kunnen worden toegediend voor een hematologische toxiciteit in overeenstemming met de lokale standaardpraktijk. Profylactisch gebruik van granulocyten-koloniestimulerende factoren dient te worden overwogen in geval van herhaald uitstel van cyclische toediening (zie rubriek 4.2).

Reactivatie van het herpes zoster virus

Bij patiënten die worden behandeld met bortezomib wordt antivirale profylaxe aanbevolen. In de Fase III-studie bij patiënten met niet eerder behandeld multipel myeloom was de totale incidentie van herpes zoster-reactivatie groter bij patiënten behandeld met Bortezomib + Melfalan + Prednison dan bij patiënten behandeld met Melfalan + Prednison (respectievelijk 14% versus 4%).

Bij patiënten met MCL (studie LYM-3002) was de incidentie van herpes zoster-infectie 6,7% in de BoR-CAP-groep en 1,2% in de R-CHOP-arm (zie rubriek 4.8).

Reactivatie van en infectie met het hepatitis B-virus (HBV)

Wanneer rituximab wordt gebruikt in combinatie met bortezomib, moet altijd een screening op HBV plaatsvinden bij patiënten die een risico lopen op infectie met HBV voordat een behandeling wordt gestart. Dragere van hepatitis B en patiënten met een voorgeschiedenis van hepatitis B moeten nauwgezet worden gecontroleerd op klinische en laboratoriaanwijzingen van actieve HBV-infectie tijdens en na een combinatietherapie van rituximab met bortezomib. Antivirale profylaxe moet worden overwogen. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van rituximab voor meer informatie.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

Bij patiënten die werden behandeld met bortezomib werden zeer zeldzame gevallen gemeld van een infectie met het John Cunningham (JC) virus, leidend tot PML en overlijden. Het is niet bekend of er een oorzakelijk verband is met de behandeling. Patiënten bij wie PML werd vastgesteld, waren eerder of gelijktijdig behandeld met immunosuppressieve therapie. De meeste gevallen van PML werden vastgesteld binnen 12 maanden na de eerste toediening van bortezomib. Als onderdeel van de differentiaaldiagnose van problemen met het centrale zenuwstelsel dienen patiënten op regelmatige tijdstippen gecontroleerd te worden op nieuwe of verergerende neurologische symptomen of tekenen die kunnen wijzen op PML. Als PML wordt vermoed, dienen patiënten naar een PML-specialist te worden verwezen en moeten de juiste diagnostische maatregelen voor PML worden genomen. Stop met bortezomib wanneer PML wordt gediagnosticeerd.

Perifere neuropathie

De behandeling met bortezomib is zeer vaak geassocieerd met perifere neuropathie, die hoofdzakelijk sensorisch is. Er werden echter gevallen van ernstige motorische neuropathie met of zonder sensorische perifere neuropathie gemeld. De incidentie van perifere neuropathie stijgt in het begin van de behandeling en is het hoogst tijdens cyclus 5.

Aanbevolen wordt patiënten zorgvuldig te controleren op symptomen van neuropathie, zoals een branderig gevoel, hyperesthesie, hypoesthesie, paresthesie, onaangenaam gevoel, neuropathische pijn of zwakte.

In de Fase III-studie waarin intraveneuze toediening van bortezomib werd vergeleken met subcutane toediening, was de incidentie van voorvallen van \geq graad 2 perifere neuropathie 24% in de groep met subcutane injectie en 41% in de groep met intraveneuze injectie ($p = 0,0124$). Perifere neuropathie van \geq graad 3 kwam voor bij 6% van de patiënten in de subcutaan behandelde groep, tegenover 16% in de intraveneus behandelde groep ($p = 0,0264$). De incidentie van alle graden van perifere neuropathie met intraveneus toegediende bortezomib was in de eerdere studies met intraveneus toegediende bortezomib lager dan in studie MMY-3021.

Patiënten met nieuwe of verergerde perifere neuropathie moeten een neurologisch onderzoek ondergaan en kunnen een verandering van de dosis, het toedieningsschema of de toedieningsweg naar subcutaan nodig hebben (zie rubriek 4.2). Neuropathie werd behandeld met ondersteunende zorg en andere therapieën.

Een vroegtijdige en regelmatige controle op symptomen van neuropathie ontstaan tijdens de behandeling aan de hand van een neurologische evaluatie dient te worden overwogen bij patiënten die bortezomib krijgen in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze geassocieerd zijn met neuropathie (bijv. thalidomide) en een aangepaste dosisverlaging of een beëindiging van de behandeling dient te worden overwogen.

Naast perifere neuropathie kan ook autonome neuropathie bijdragen tot sommige bijwerkingen, zoals posturale hypotensie en ernstige constipatie met ileus. De informatie over autonome neuropathie en de bijdrage ervan tot deze bijwerkingen is beperkt.

Epileptische aanvallen

Soms werden epileptische aanvallen gerapporteerd bij patiënten die geen voorgeschiedenis hadden van

deze aanvallen of van epilepsie. Bij de behandeling van patiënten met risicofactoren voor epileptische aanvallen zijn speciale voorzorgen vereist.

Hypotensie

Een bortezombibehandeling wordt vaak in verband gebracht met orthostatische/posturale hypotensie. De meeste bijwerkingen zijn licht tot matig ernstig van aard en worden tijdens de hele behandeling waargenomen. Patiënten die met bortezomib (intraveneus geïnjecteerd) orthostatische hypotensie ontwikkelden, hadden vóór de behandeling met bortezomib geen tekenen van orthostatische hypotensie. De meeste patiënten hadden een behandeling nodig voor hun orthostatische hypotensie. Bij een minderheid van de patiënten met orthostatische hypotensie kwamen syncopeachtige voorvallen voor. Orthostatische/posturale hypotensie was niet acuut gerelateerd aan de bolusinfusie van bortezomib. Het mechanisme van dit voorval is niet bekend, hoewel een van de componenten te wijten kan zijn aan autonome neuropathie. Autonome neuropathie kan samenhangen met bortezomib of bortezomib kan een onderliggende aandoening verergeren, zoals diabetische neuropathie of amyloïdneuropathie. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met syncope in de voorgeschiedenis en die geneesmiddelen toegediend krijgen waarvan bekend is dat ze geassocieerd worden met hypotensie, of van patiënten die gedehydrateerd zijn door recidiverende diarree of braken. De behandeling van orthostatische/posturale hypotensie kan bestaan uit de aanpassing van antihypertensieve medicatie, rehydratie of toediening van mineraalcorticosteroiden en/of sympathicomimetica. De patiënten dienen geïnformeerd te worden dat zij medisch advies moeten inwinnen als ze symptomen ontwikkelen van duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd of syncope.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)

Er zijn meldingen geweest van *PRES* bij patiënten die bortezomib toegediend kregen. *PRES* is een zeldzame, vaak reversibele, zich snel ontwikkelende neurologische aandoening, die zich kan uiten door een epileptische aanval, hypertensie, hoofdpijn, lethargie, verwardheid, blindheid en andere visuele en neurologische stoornissen. Er wordt beeldvormend onderzoek van de hersenen, bij voorkeur Magnetic Resonance Imaging (MRI), gebruikt om de diagnose te bevestigen. Bij patiënten die *PRES*, ontwikkelen, dient de behandeling met bortezomib te worden gestopt.

Hartfalen

Tijdens de behandeling met bortezomib werd acute ontwikkeling of verergering van congestief hartfalen, en/of het optreden van een verminderde linkerventrikel ejectionfracatie gemeld. Vochtretentie kan een predisponerende factor zijn voor tekenen en symptomen van hartfalen. Patiënten met een bestaande hartaandoening of die hiervoor risicofactoren hebben, moeten nauwgezet opgevolgd worden.

Elektrocardiografische onderzoeken

In klinische studies waren geïsoleerde gevallen van QT-intervalverlenging. Hierbij werd geen oorzakelijk verband aangetoond.

Longaandoeningen

Zelden werd acute, diffuse longziekte met infiltraten van onbekende etiologie zoals pneumonitis, interstitiële pneumonie, longinfiltratie en acuut ademnoodsyndroom (ARDS: acute respiratory distress syndrome) gemeld bij patiënten die bortezomib toegediend kregen (zie rubriek 4.8). Sommige van deze gevallen waren fataal. Een radiografie van de thorax vóór de behandeling wordt aanbevolen om te dienen als vergelijkingsbasis (baseline) voor potentiële pulmonale veranderingen na de behandeling. In het geval van nieuwe of verergerde symptomen van longaandoeningen (bijv. hoesten, dyspneu) dient direct een diagnostische evaluatie plaats te vinden en dienen de patiënten op een aangepaste wijze behandeld te worden. De risico-/batenverhouding moet worden afgewogen vooraleer de behandeling met bortezomib voort te zetten.

In een klinische studie stierven twee patiënten (van de 2) die gedurende 24 uur een hoge dosis cytarabine (2 g/m² per dag) kregen via een continu infuus met daunorubicine en bortezomib voor recidiverende acute myeloïde leukemie, aan ARDS in het begin van de behandeling, en de studie werd gestopt. Daarom wordt dit specifieke behandelingsschema met gelijktijdige toediening van een hoge dosis cytarabine (2 g/m² per dag) via een continu infuus gedurende 24 uur niet aanbevolen.

Nierinsufficiëntie

Renale complicaties komen vaak voor bij patiënten met multipel myeloom. Patiënten met nierinsufficiëntie moeten nauwgezet worden gevolgd (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Bortezomib wordt gemetaboliseerd door leverenzymen. Bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie is de blootstelling aan bortezomib verhoogd. Deze patiënten dienen met bortezomib te worden behandeld in verlaagde doses en nauwgezet te worden gecontroleerd op toxiciteit (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Leverreacties

Zeldzame gevallen van leverfalen werden gerapporteerd bij patiënten die gelijktijdig bortezomib en andere geneesmiddelen kregen en die ernstige onderliggende medische aandoeningen hadden. Andere gemelde leverreacties zijn verhogingen van de leverenzymen, hyperbilirubinemie en hepatitis. Deze wijzigingen kunnen reversibel zijn na het stoppen van de behandeling met bortezomib (zie rubriek 4.8).

Tumorlyssyndroom

Aangezien bortezomib een cytotoxisch middel is en snel maligne plasmacellen en MCL-cellen kan doden, kunnen complicaties door het tumorlyssyndroom optreden. De patiënten die een risico hebben op het tumorlyssyndroom zijn zij die vóór de behandeling een hoge tumorlast hebben. Deze patiënten dienen nauwgezet te worden gevolgd en gepaste voorzorgsmaatregelen dienen te worden genomen.

Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

Patiënten die bortezomib toegediend krijgen in combinatie met krachtige CYP3A4-remmers moeten nauwgezet worden gevolgd. Voorzichtigheid is geboden wanneer bortezomib wordt gecombineerd met CYP3A4- of CYP2C19-substraten (zie rubriek 4.5).

Een normale leverfunctie moet worden bevestigd en voorzichtigheid is geboden bij patiënten die orale hypoglykemische middelen toegediend krijgen (zie rubriek 4.5).

Mogelijk immuuncomplex-gemedieerde reacties

Mogelijk immuuncomplex-gemedieerde reacties, zoals serumziekteachtige reactie, polyarthritis met huiduitslag en proliferatieve glomerulonefritis werden soms gerapporteerd. De behandeling met bortezomib dient te worden stopgezet, indien ernstige reacties optreden.

Bortezomib EG bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In vitro studies tonen aan dat bortezomib een zwakke remmer is van de cytochroom-P450 (CYP)-isozymen 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4. Op basis van de beperkte bijdrage (7%) van CYP2D6 aan het metabolisme van bortezomib wordt niet verwacht dat het fenotype dat CYP2D6 slecht metaboliseert, invloed heeft op de totale beschikbaarheid van bortezomib.

Een geneesmiddelinteractiestudie waarbij het effect van ketoconazol, een krachtige CYP3A4-remmer, op de farmacokinetiek van bortezomib (intraveneus geïnjecteerd) werd geëvalueerd, toonde een stijging van de gemiddelde AUC van bortezomib aan van 35% (BI_{90%} [1,032 tot 1,772]) gebaseerd op gegevens van 12 patiënten. Daarom moeten patiënten die bortezomib toegediend krijgen in combinatie met krachtige CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, ritonavir) nauwgezet worden gevolgd.

In een geneesmiddelinteractiestudie waarbij het effect van omeprazol, een krachtige CYP2C19-remmer, op de farmacokinetiek van bortezomib (intraveneus geïnjecteerd) werd geëvalueerd, was er

geen significant effect op de farmacokinetiek van bortezomib gebaseerd op gegevens van 17 patiënten.

Een geneesmiddelinteractiestudie waarbij het effect van rifampicine, een krachtige CYP3A4-inductor, op de farmacokinetiek van bortezomib (intraveneus geïnjecteerd) werd geëvalueerd, toonde een daling van de gemiddelde AUC van bortezomib aan van 45% gebaseerd op gegevens van 6 patiënten. Het gelijktijdige gebruik van bortezomib met krachtige CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital en sint-janskruid) wordt daarom niet aanbevolen, aangezien de werkzaamheid verminderd kan zijn.

In dezelfde geneesmiddelinteractiestudie waarbij het effect van dexamethason, een zwakkere CYP3A4-inductor, op de farmacokinetiek van bortezomib (intraveneus geïnjecteerd) werd geëvalueerd, was er geen significant effect op de farmacokinetiek van bortezomib gebaseerd op gegevens van 7 patiënten.

Een geneesmiddelinteractiestudie waarbij het effect van melfalan-prednison op de farmacokinetiek van bortezomib (intraveneus geïnjecteerd) werd geëvalueerd, toonde een stijging van de gemiddelde AUC van bortezomib aan van 17% gebaseerd op gegevens van 21 patiënten. Dit wordt niet als klinisch significant beschouwd.

Tijdens klinische onderzoeken werden hypoglykemie en hyperglykemie respectievelijk soms en vaak gemeld bij diabetische patiënten die orale hypoglykemische middelen kregen. Patiënten op orale antidiabetica die met bortezomib worden behandeld, hebben mogelijk een nauwgezette opvolging nodig van hun bloedglucosespiegels en een dosisaanpassing van hun antidiabetica.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vanwege het genotoxische potentieel van bortezomib (zie rubriek 5.3) moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve voorbehoedsmaatregelen nemen en voorkomen dat ze zwanger worden de behandeling met bortezomib en gedurende 8 maanden na de voltooiing behandeling. Mannelijke patiënten moeten effectieve voorbehoedsmaatregelen nemen en geadviseerd worden geen vader te worden tijdens de behandeling met bortezomib en gedurende 5 maanden na voltooiing van de behandeling (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar voor bortezomib betreffende de blootstelling tijdens de zwangerschap. Het teratogene potentieel van bortezomib werd niet uitgebreid onderzocht.

In niet-klinische studies had bortezomib geen effect op de embryonale/foetale ontwikkeling bij ratten en konijnen in de hoogste doses die door de moeder werden verdragen. Er werd geen dieronderzoek gedaan om het effect van bortezomib op de geboorte en postnatale ontwikkeling te bepalen. Bortezomib mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw een behandeling met bortezomib vereist. Indien bortezomib wordt gebruikt tijdens de zwangerschap, of indien de patiënt zwanger wordt tijdens een behandeling met dit geneesmiddel, moet deze worden geïnformeerd over het potentiële risico voor de foetus.

Thalidomide is een bekende humane teratogene actieve stof die ernstige levensbedreigende geboorteafwijkingen veroorzaakt. Thalidomide is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij aan alle voorwaarden van het thalidomide-zwangerschapspreventieprogramma is voldaan. Patiënten die bortezomib in combinatie met thalidomide toegediend krijgen, moeten zich houden aan het zwangerschapspreventieprogramma van thalidomide. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van thalidomide voor bijkomende informatie.

Borstvoeding

Het is niet bekend of bortezomib bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Gezien het mogelijke optreden van ernstige bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding worden gestaakt tijdens de behandeling met bortezomib.

Vruchtbaarheid

Er werden geen vruchtbaarheidsonderzoeken met bortezomib uitgevoerd (zie rubriek 5.3). Vanwege het genotoxische potentieel van bortezomib (zie rubriek 5.3) moeten mannelijke patiënten advies inwinnen over het behoud van sperma en moeten vrouwen met vruchtbaarheid vóór de start van de behandeling advies inwinnen over cryopreservatie van eicellen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bortezomib EG kan een matige invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bortezomib EG kan geassocieerd worden met vermoeidheid (zeer vaak), duizeligheid (vaak), syncope (soms) en orthostatische/posturale hypotensie of wazig zien (vaak). Daarom moeten patiënten voorzichtig zijn wanneer ze een voertuig besturen of machines gebruiken en de raad krijgen niet te rijden of geen machines te bedienen, indien ze die symptomen krijgen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel:

Ernstige bijwerkingen die soms tijdens een behandeling met bortezomib worden gemeld, zijn hartfalen, tumorlyssyndroom, pulmonale hypertensie, posterieur reversibel encefalopathiesyndroom, acute diffuse infiltratieve longaandoeningen en zelden autonome neuropathie. De bijwerkingen die het meest worden gemeld tijdens een behandeling met bortezomib zijn misselijkheid, diarree, constipatie, braken, vermoeidheid, pyrexie, trombocytopenie, anemie, neutropenie, perifere neuropathie (waaronder sensorische), hoofdpijn, paresthesie, verminderde eetlust, dyspneu, huiduitslag, herpes zoster en myalgie.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

Multipel myeloom

Volgens de onderzoekers hadden de bijwerkingen in tabel 7 minstens een mogelijke of waarschijnlijke causale relatie met bortezomib. Deze bijwerkingen zijn gebaseerd op een integraal gegevensbestand van 5.476 patiënten waarvan 3.996 werden behandeld met bortezomib aan een dosis van 1,3 mg/m² en zijn opgenomen in tabel 7. In totaal werd bortezomib voor de behandeling van multipel myeloom toegediend aan 3.974 patiënten.

De bijwerkingen worden hieronder weergegeven volgens orgaansysteemklasse en frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Tabel 7 werd gegenereerd met gebruik van versie 14.1 van de MedDRA. Postmarketingbijwerkingen die niet werden gezien in klinische studies zijn ook inbegrepen.

Tabel 7: *Bijwerkingen bij patiënten met multipel myeloom behandeld met bortezomib in klinische studies en alle postmarketing-bijwerkingen ongeacht de indicatie[#]*

Systeem/Orgaan- klassen	Incidentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Herpes zoster (incl. verspreid & oftalmisch), Pneumonie *, Herpes simplex *, Schimmelinfectie *
	Soms	Infectie *, Bacteriële infecties *, Virale infecties *, Sepsis (incl. septische shock) *,

Systeem/Orgaan- klassen	Incidentie	Bijwerking
		Bronchopneumonie, Herpesvirusinfectie *, Herpes-meningo-encefalitis #, Bacteriëmie (incl. stafylokokken), Hordeolum, Griep, Cellulitis, Hulpmiddelgerelateerde infectie, Huidinfectie *, Oorinfectie *, Stafylokokken-infectie, Tandinfectie *
	Zelden	Meningitis (incl. bacterieel), Epstein-Barr-virusinfectie, Herpes genitalis, Tonsillitis, Mastoiditis, Postviraal vermoeidheidssyndroom
Neoplasmata, benigne, maligne en niet- gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Zelden	Maligne neoplasma, Plasmacytaire leukemie, Niercelcarcinoom, Gezwel, Mycosis fungoides, Benigne neoplasma *
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Zeer vaak	Trombocytopenie *, Neutropenie *, Anemie *
	Vaak	Leukopenie *, Lymfopenie *
	Soms	Pancytopenie *, Febriele neutropenie, Coagulopathie *, Leukocytose *, Lymfadenopathie, Hemolytische anemie #
	Zelden	Diffuse intravasculaire coagulatie Trombocytose *, Hyperviscositeitssyndroom, Bloedplaatjesaandoening NAO, Trombotische microangiopathie (inclusief trombocytopenische purpura) #, Bloedziekte NAO, Hemorragische diathese, Lymfocyttaire infiltratie
Immuunsysteem- aandoeningen	Soms	Angio-oedeem #, Overgevoeligheid *
	Zelden	Anafylactische shock, Amyloïdose, Immuuncomplex gemedieerde reactie type III
Endocriene aandoeningen	Soms	Cushing-syndroom*, Hyperthyreoïdie Inadequate secretie van het antidiuretische hormoon
	Zelden	Hypothyreoïdie
Voedings- en	Zeer vaak	Verminderde eetlust

Systeem/Orgaan- klassen	Incidentie	Bijwerking
stofwisselings- stoornissen	Vaak	Dehydratie, Hypokaliëmie *, Hyponatriëmie *, Bloedglucose abnormaal *, Hypocalciëmie *, Enzymafwijking *
	Soms	Tumorlyssyndroom, Niet goed groeien *, Hypomagnesiëmie *, Hypofosfatemie *, Hyperkaliëmie *, Hypercalciëmie *, Hypernatriëmie *, Urinezuur abnormaal *, Diabetes mellitus *, Vochtophoping
	Zelden	Hypermagnesiëmie *, Acidose, Verstoorde elektrolytenbalans *, Vocht opstapeling, Hypochloremie *, Hypovolemie, Hyperchloremie *, Hyperfosfatemie *, Metabole stoornis, Vitamine B-complexdeficiëntie, Vitamine B12-deficiëntie, Jicht, Verhoogde eetlust, Alcoholintolerantie
Psychische stoornissen	Vaak	Stemmingsaandoeningen en -stoornissen *, Angststoornis *, Slaapaandoeningen en -stoornissen *
	Soms	Mentale stoornis *, Hallucinaties *, Psychotische stoornis *, Verwarring *, Rusteloosheid
	Zelden	Suïcidale ideevorming *, Aanpassingsstoornis, Delirium, Verminderd libido
Zenuwstelsel- aandoeningen	Zeer vaak	Neuropathieën *, Perifere sensorische neuropathie, Dysesthesie *, Neuralgie *
	Vaak	Motorische neuropathie*, Bewustzijnsverlies (incl. syncope), Duizeligheid *, Dysgeusie *, Lethargie, Hoofdpijn *

Systeem/Orgaan- klassen	Incidentie	Bijwerking
	Soms	Tremor, Perifere sensimotorische neuropathie, Dyskinesie *, Cerebellaire coördinatie- en evenwichtsstoornissen *, Geheugenverlies (excl. dementie) *, Encefalopathie *, Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom #, Neurotoxiciteit, Insultaandoeningen *, Postherpetische neuralgie, Sprakstoornis *, “Restless legs”-syndroom, Migraine, Ischias, Aandachtsstoornis, Afwijkende reflexen *, Parosmie
	Zelden	Cerebrale hemorragie *, Intracraniale hemorragie (incl. subarachnoïdaal) *, Hersenoedeem, Vorbijgaande ischemische aanval, Coma, Verstoring van het autonome zenuwstelsel, Autonome neuropathie, Craniale verlamming*, Paralyse *, Parese *, Presyncope, Hersenstamsyndroom, Cerebrovasculaire aandoening, Zenuwortellaesie, Psychomotorische hyperactiviteit, Ruggenmergcompressie, Cognitieve aandoening NAO, Motorische disfunctie, Zenuwstelselaandoeningen NAO, Radiculitis, Kwijlen, Hypotonie, Guillain-Barré-syndroom#, Demyeliniserende polyneuropathie#
Oogaandoeningen	Vaak	Oogzwellig *, Abnormaal gezichtsvermogen *, Conjunctivitis *
	Soms	Ooghemorragie *, Ooglidinfectie *, Chalazion #, Blefaritis #, Oogontsteking *, Diplopie, Droge ogen *, Oogirritatie *, Oogpijn Verhoogde tranenvloed,

Systeem/Orgaan- klassen	Incidentie	Bijwerking
		Oogafscheiding
	Zelden	Cornealetsel *, Exoftalmie, Retinitis, Scotoma, Oogaandoening (incl. ooglid) NAO, Verworven dacryoadenitis, Fotofobie, Fotopsie, Optische neuropathie #, Verschillende graden van verminderd gezichtsvermogen (gaande tot blindheid) *
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Vertigo *
	Soms	Dysacusis (incl. tinnitus) *, Beschadigd gehoor (gaande tot en met doofheid), Oorongemak *
	Zelden	Oorhemorragie, Vestibulaire neuronitis, Ooraandoening NAO
Hartaandoeningen	Soms	Harttamponade #, Cardiopulmonale stilstand *, Hartfibrilleren (incl. atrium), Hartfalen (incl. linker- en rechterventrikel) *, Aritmie *, Tachycardie *, Palpitaties, Angina pectoris, Pericarditis (incl. pericardeffusie) *, Cardiomyopathie *, Ventriculaire disfunctie *, Bradycardie
	Zelden	Atriale flutter, Myocardinfarct *, Atrioventriculair blok *, Hart- en bloedvataandoening (incl. cardiogene shock), Torsade de pointes, Instabiele angina pectoris, Aandoeningen van de hartklep *, Kransslagaderinsufficiëntie, Sinusstilstand
Bloedvat- aandoeningen	Vaak	Hypotensie *, Orthostatische hypotensie, Hypertensie *
	Soms	Cerebrovasculair accident #, Diepe veneuze trombose *, Hemorragie *, Tromboflebitis (incl. oppervlakkige), Circulatorie collaps (incl. hypovolemische shock), Flebitis, Blozen *, Hematoom (incl. perirenaal)*, Slechte perifere circulatie *, Vasculitis, Hyperemie (incl. oculair) *

Systeem/Orgaan- klassen	Incidentie	Bijwerking
	Zelden	Perifere embolie, Lymfoedeem, Bleekheid, Erytromelalgie Vasodilatatie, Verkleurde vene, Veneuze insufficiëntie
Ademhalingsstelsel -, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	Vaak	Dyspneu *, Epistaxis, Bovenste/onderste luchtweginfectie *, Hoest *
	Soms	Longembolie, Pleurale effusie, Longoedeem (incl. acuut), Pulmonale alveolaire hemorrhagie #, Bronchospasme, Chronische obstructieve longziekte *, Hypoxemie *, Luchtwegcongestie *, Hypoxie, Pleura-ontsteking *, Hik, Rinorroe, Dysfonie, Piepende ademhaling
	Zelden	Respiratoir falen, Acuut ademnoodsyndroom, Apneu, Pneumothorax, Atelectase, Pulmonale hypertensie, Haemoptysis, Hyperventilatie, Orthopnoea, Pneumonitis, Respiratoire alkalose, Tachypnoea, Longfibrose, Bronchiale aandoening *, Hypocapnie *, Interstitiële longziekte, Longinfiltraat, Keelbeklemming, Droge keel, Toegenomen luchtweguitscheiding, Keelirritatie, Bovenste luchtweg hoestsyndroom
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid- en braaksymptomen *, Diarree *, Constipatie
	Vaak	Gastro-intestinale hemorrhagie (incl. mucosa) *, Dyspepsie, Stomatitis *, Abdominale distensie,

Systeem/Orgaan- klassen	Incidentie	Bijwerking
		Orofaryngeale pijn *, Abdominale pijn (incl. gastro-intestinale en miltpijn)*, Mondaandoening *, Flatulentie
	Soms	Pancreatitis (incl. chronisch) *, Hematemese Lipzwellig *, Maagdarmobstructie (incl. dunne darmobstructie, ileus) *, Ongemakken in de buik, Orale ulceratie *, Enteritis *, Gastritis *, Gingivale bloeding, Gastro-oesofageale refluxziekte*, Colitis (incl. clostridium difficile) *, Ischemische colitis #, Maagdarmonsteking *, Dysfagie, Prikkelbare darmsyndroom, Gastro-intestinale aandoening NAO, Beslagen tong, Gastro-intestinale motiliteitsaandoening *, Speekselklier-aandoening *
	Zelden	Acute pancreatitis, Peritonitis *, Tongedeem *, Ascites, Oesofagitis, Cheilitis, Fecale incontinentie, Anussfincteratonie, Fecaloom *, Gastro-intestinale ulceratie en perforatie *, Gingivale hypertrofie, Megacolon, Rectale afscheiding, Orofaryngeale blaarvorming *, Lippijn, Periodontitis, Anusfissuur, Wijziging in darmgewoonte, Proctalgie, Abnormale feces
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Afwijking van de leverenzymen *
	Soms	Hepatotoxiciteit (incl. leveraandoening), Hepatitis *, Cholestase
	Zelden	Leverfalen, Hepatomegalie, Budd-Chiari-syndroom, Cytomegalovirushepatitis, Leverhemorragie, Cholelithiase
Huid- en	Vaak	Rash *,

Systeem/Orgaan- klassen	Incidentie	Bijwerking
onderhuid- aandoeningen		Pruritus *, Erytheem, Droge huid
	Soms	Erythema multiforme, Urticaria, Acute febriele neutrofiele dermatose, Toxische huideruptie, Toxische epidermale necrolyse #, Stevens-johnsonsyndroom #, Dermatitis*, Haaraandoening*, Petechiën, Ecchymose, Huidlaesie, Purpura, Huidgezwel *, Psoriasis, Hyperhidrose, Nachtelijk zweten, Decubitusulcus #, Acne *, Blaar*, Pigmentatieaandoening*
	Zelden	Huidreactie, Jessner's lymfocyttaire infiltratie, Palmoplantaire erythrodyesthesiesyndroom, Subcutane bloeding, Livedo reticularis, Huidverharding, Papel, Fotosensibiliteitsreactie, Seborroe, Koud zweet, Huidaandoening NAO, Erytrose, Huidulcus, Nagelafwijking
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Zeer vaak	Skeletspierstelselpijn *
	Vaak	Spierspasmen *, Pijn in de extremiteiten, Spierzwakte
	Soms	Spiertrekkingen, Zwelling van de gewrichten, Artritis *, Stijfheid van de gewrichten, Myopathieën *, Zwaar gevoel
	Zelden	Rabdomyolyse, Temporomandibulair gewrichtssyndroom, Fistel, Gewrichtseffusie, Pijn in de kaak, Botaandoening, Skeletspierstelsel- en bindweefselinfecties en -

Systeem/Orgaan- klassen	Incidentie	Bijwerking
		ontstekingen*, Synoviumcyste
Nier- en urineweg- aandoeningen	Vaak	Nierinsufficiëntie *
	Soms	Acuut nierfalen, Chronisch nierfalen *, Urineweginfectie *, Urinewegtekenen en -symptomen *, Hematurie *, Urineretentie, Mictiestoornis *, Proteïnurie, Azotemie, Oligurie *, Pollakisurie
	Zelden	Blaasprikkeling
Voortplantings- stelsel- en borstaandoeningen	Soms	Vaginale hemorrhagie, Pijn aan de geslachtsorganen *, Erectiele disfunctie
	Zelden	Testiculaire aandoening *, Prostatitis, Borstaandoening bij vrouwen, Epididymisgevoeligheid, Epididymitis, Pijn in het bekken, Vulvale ulceratie
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen	Zelden	Aplasie, Maagdarmsstelselmisvorming, Ichthyose
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Zeer vaak	Pyrexie *, Vermoeidheid, Asthenie
	Vaak	Oedeem (incl. perifeer), Rillingen, Pijn *, Malaise *
	Soms	Algemene deterioratie van de lichamelijke gezondheid *, Gezichtsoedeem *, Reactie op de plaats van injectie *, Slijmvlies-aandoening *, Pijn op de borst, Loopstoornis, Het koud hebben, Extravasatie *, Kathetergerelateerde complicatie *, Verandering in dorstgevoel*, Ongemak van de borstkas, Gevoel van verandering in lichaamstemperatuur*, Pijn op de plaats van injectie *
	Zelden	Dood (incl. plots), Multi-orgaanfalen, Hemorragie op de plaats van injectie *, Hernia (incl. Hiatus) *, Verminderde genezing *

Systeem/Orgaan- klassen	Incidentie	Bijwerking
		Ontsteking, Flebitis op de plaats van injectie *, Gevoeligheid, Ulcus, Prikkelbaarheid, Niet-cardiale pijn op de borst, Pijn op de katheterplaats, Gevoel van een vreemd lichaam
Onderzoeken	Vaak	Gewichtsafname
	Soms	Hyperbilirubinemie *, Abnormale proteïneanalyses *, Gewichtstoename, Abnormale bloedtest *, Verhoogd C-reactief eiwit
	Zelden	Abnormale bloedgassen *, Afwijkingen van het electrocardiogram (incl. QT- verlenging) *, Abnormale internationale genormaliseerde ratio, Verlaagde pH in de maag, Verhoogde plaatjesaggregatie, Verhoogde troponine I, Virusidentificatie en -serologie *, Abnormale urineanalyse *
Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties	Soms	Vallen Kneuzingen
	Zelden	Transfusiereactie, Fracturen *, Rigors *, Letsels aan het gezicht, Letsel aan de gewrichten *, Brandwonden, Inscheuring, Procedurepijn, Bestralingsletsels *
Chirurgische en medische verrichtingen	Zelden	Macrofagenactivatie

NAO = niet anders omschreven

* Groepering van meer dan één MedDRA-voorkeursterm

Postmarketingbijwerking ongeacht de indicatie

Mantelcellymfoom (MCL)

Het veiligheidsprofiel van bortezomib bij 240 MCL-patiënten die werden behandeld met bortezomib in een dosis van 1,3 mg/m² in combinatie met rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine en prednison (BoR-CAP) versus 242 patiënten die werden behandeld met rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison [R-CHOP], was relatief consistent met het profiel dat wat werd waargenomen bij patiënten met multipel myeloom; de belangrijkste verschillen worden hieronder beschreven. Bijkomende bijwerkingen waarvan werd vastgesteld dat ze gepaard gaan met het gebruik van de combinatietherapie (BoR-CAP) waren hepatitis B-infectie (< 1%) en myocardischemie (1,3%). De soortgelijke incidenties van deze voorvallen in beide behandelarmen duiden erop dat deze bijwerkingen niet te wijten zijn aan alleen bortezomib. Opvallende verschillen bij de patiëntenpopulatie met MCL in vergelijking met patiënten in de studies over multipel myeloom waren een incidentie van ≥ 5% hoger voor de hematologische bijwerkingen (neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, anemie, lymfopenie), perifere sensorische neuropathie, hypertensie, pyrexie, pneumonie,

stomatitis en haaraandoeningen.

Bijwerkingen die werden vastgesteld met een incidentie van $\geq 1\%$, een vergelijkbare of hogere incidentie in de BoR-CAP-arm en met minstens een mogelijk of waarschijnlijk oorzakelijk verband met de componenten van de BoR-CAP-arm, worden vermeld in tabel 8 hieronder. Ook bijwerkingen die in de BoR-CAP-arm zijn vastgesteld en die volgens de onderzoekers minstens een mogelijk of waarschijnlijk oorzakelijk verband hebben met bortezomib zijn opgenomen. Deze bijwerkingen zijn gebaseerd op historische gegevens in de studies over multipel myeloom.

De bijwerkingen worden hieronder weergegeven volgens orgaansysteemklasse en frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Tabel 8 werd gegenereerd met gebruik van versie 16 van de MedDRA.

Tabel 8 Bijwerkingen bij patiënten met mantelcellymfoom behandeld met BoR-CAP in een klinische studie

Systeem/Orgaan klassen	Incidentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Pneumonie *
	Vaak	Sepsis (incl. septische shock) *, Herpes zoster (incl. verspreid & oftalmisch), Herpesvirusinfectie *, Bacteriële infecties *, Bovenste/onderste luchtweginfectie *, Schimmelinfectie *, Herpes simplex *
	Soms	Hepatitis B, Infectie *, Bronchopneumonie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Trombocytopenie *, Febriële neutropenie, Neutropenie *, Leukopenie *, Anemie *, Lymfopenie *
	Soms	Pancytopenie *
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Overgevoeligheid *
	Soms	Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verminderde eetlust
	Vaak	Hypokaliëmie *, Bloedglucose abnormaal *, Hyponatriëmie *, Diabetes mellitus *, Vochtophoping
	Soms	Tumorlyssyndroom
Psychische stoornissen	Vaak	Slaapaandoeningen en -stoornissen *
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Perifere sensorische neuropathie, Dysesthesie *, Neuralgie *
	Vaak	Neuropathieën *, Motorische neuropathie*, Bewustzijnsverlies (incl. syncope), Encefalopathie *, Perifere sensimotorische neuropathie, Duizeligheid *,

Systeem/Orgaan klassen	Incidentie	Bijwerking
		Dysgeusie *, Autonome neuropathie
	Soms	Verstoring van het autonome zenuwstelsel
Oogaandoeningen	Vaak	Abnormaal gezichtsvermogen *
Evenwichtsorgan- en ooraandoeningen	Vaak	Dysacusis (incl. tinnitus) *,
	Soms	Vertigo *, Beschadigd gehoor (gaande tot en met doofheid)
Hartaandoeningen	Vaak	Hartfibrilleren (incl. atrium), Aritmie *, Hartfalen (incl. linker- en rechterventrikel) *, Myocardischemie Ventriculaire disfunctie *
	Soms	Hart- en bloedvataandoening (incl. cardiogene shock),
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie *, Hypotensie *, Orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Vaak	Dyspneu *, Hoest *, Hikken
	Soms	Acuut ademnoodsyndroom, Longembolie, Pneumonitis, Pulmonale hypertensie, Longoedeem (incl. acuut)
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid- en braaksymptomen *, Diarree *, Stomatitis *, Constipatie
	Vaak	Gastro-intestinale hemorrhagie (incl. mucosa) *, Abdominale distensie, Dyspepsie, Orofaryngeale pijn *, Gastritis *, Orale ulceratie *, Ongemakken in de buik, Dysfagie, Maagdarmonsteking *, Abdominale pijn (incl. gastro-intestinale en miltpijn) *, Mondaandoening *
	Soms	Colitis (incl. clostridium difficile) *,
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Hepatotoxiciteit (incl. leveraandoening)
	Soms	Leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Haaraandoening *
	Vaak	Pruritus *, Dermatitis *, Rash *
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Spierspasmen *, Skeletspierstelselpijn *, Pijn in de extremiteiten
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Urineweginfectie *
Algemene	Zeer vaak	Pyrexie *,

Systeem/Orgaan klassen	Incidentie	Bijwerking
aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen		Vermoeidheid, Asthenie
	Vaak	Oedeem (incl. perifeer), Rillingen, Reactie op de plaats van injectie *, Malaise *
Onderzoeken	Vaak	Hyperbilirubinemie *, Abnormale proteïneanalyses *, Gewichtsafname, Gewichtstoename

* Groepering van meer dan één MedDRA-voorkeursterm.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Reactivatie van het herpes zoster virus

Multipel myeloom

Antivirale profylaxe werd toegediend aan 26% van de patiënten in de Bo + M + P-arm. De incidentie van herpes zoster bij patiënten in de groep behandeld met Bo + M + P was 17% voor patiënten die geen antivirale profylaxe kregen toegediend, tegenover 3% voor patiënten die wel antivirale profylaxe kregen toegediend.

Mantelcellymfoom

Antivirale profylaxe werd toegediend aan 137 van de 240 patiënten (57%) in de BoR-CAP-arm. De incidentie van herpes zoster bij patiënten in de BoR-CAP-arm was 10,7% voor patiënten die geen antivirale profylaxe kregen toegediend, tegenover 3,6% voor patiënten die wel antivirale profylaxe kregen toegediend (zie rubriek 4.4).

Reactivatie van en infectie met het hepatitis B-virus (HBV)

Mantelcellymfoom

HBV-infectie met fatale afloop kwam voor bij 0,8% (n = 2) van de patiënten in de niet-bortezomibbehandelgroep (rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison; R-CHOP) en 0,4% (n = 1) van de patiënten die bortezomib kregen in combinatie met rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine en prednison (BoR-CAP). De totale incidentie van hepatitis B-infecties was vergelijkbaar bij patiënten die werden behandeld met BoR-CAP of met R-CHOP (respectievelijk 0,8% vs 1,2%).

Perifere neuropathie bij combinatieschema's

Multipel myeloom

In studies waarin bortezomib werd toegediend als inductiebehandeling in combinatie met dexamethason (studie IFM-2005-01), en met dexamethason-thalidomide (studie MMY-3010), is de incidentie van perifere neuropathie in de combinatieschema's in onderstaande tabel weergegeven:

Tabel 9: Incidentie van perifere neuropathie tijdens inductiebehandeling, opgesplitst naar toxiciteit en beëindiging van de behandeling als gevolg van perifere neuropathie

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N = 239)	BoDx (N = 239)	TDx (N = 126)	BoTDx (N = 130)
Incidentie van PN (%)				
Alle graden van PN	3	15	12	45
PN ≥ graad 2	1	10	2	31
PN ≥ graad 3	< 1	5	0	5
Beëindiging als gevolg van PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx = vincristine, doxorubicine, dexamethason;

BoDx = bortezomib, dexamethason

TDx = thalidomide, dexamethason;

BoTDx = bortezomib, thalidomide, dexamethason;

PN = perifere neuropathie

N.B.: Perifere neuropathie omvatte de voorkeurstermen neuropathie perifeer, perifere motorische neuropathie, perifere sensorische neuropathie en polyneuropathie.

Mantelcellymfoom

In studie LYM-3002 waarin bortezomib werd toegediend met rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine en prednison (R-CAP) is de incidentie van perifere neuropathie in de combinatieschema's in de onderstaande tabel weergegeven:

Tabel 10: Incidentie van perifere neuropathie in studie LYM-3002, opgesplitst naar toxiciteit en beëindiging van de behandeling als gevolg van perifere neuropathie

	BoR-CAP (N = 240)	R-CHOP (N = 242)
Incidentie van PN (%)		
Alle graden van PN	30	29
PN ≥ graad 2	18	9
PN ≥ graad 3	8	4
Beëindiging als gevolg van PN (%)	2	< 1

BoR-CAP = bortezomib, rituximab, cyclofosfamide, doxorubicin, and prednison;

R-CHOP = rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison;

PN = perifere neuropathie

Perifere neuropathie omvatte de voorkeurstermen: perifere sensorische neuropathie, neuropathie perifeer, perifere motorische neuropathie en perifere sensomotorische neuropathie.

Bejaarde MCL-patiënten

42,9% en 10,4% van de patiënten in de BoR-CAP-arm vielen binnen het bereik van respectievelijk 65-74 jaar en ≥ 75 jaar. Hoewel bij patiënten in de leeftijd van ≥ 75 jaar zowel BoR-CAP als R-CHOP minder goed werd verdragen, bedroeg het percentage van ernstige bijwerkingen in de BoR-CAP-groepen 68% in vergelijking met 42% in de R-CHOP-groep.

Opvallende verschillen in het veiligheidsprofiel van bortezomib subcutaan toegediend, versus intraveneus toegediend als monotherapie

Patiënten die in de Fase III-studie bortezomib subcutaan kregen, hadden in vergelijking met intraveneuze toediening een 13% lagere totale incidentie van bijwerkingen met een toxiciteit van graad 3 of hoger ontstaan na het begin van de behandeling en een 5% lagere incidentie van stopzetting van bortezomib. De totale incidentie van diarree, gastro-intestinale en abdominale pijn, asthenieaandoeningen, infecties van de bovenste luchtwegen en perifere neuropathieën was in de groep met subcutane toediening 12%-15% lager dan in de groep met intraveneuze toediening. Bovendien was de incidentie van perifere neuropathieën van graad 3 of hoger 10% lager en het percentage dat vanwege perifere neuropathie stopte 8% lager voor de subcutane groep dan voor de intraveneuze groep.

Zes procent van de patiënten had een lokale bijwerking op de subcutane toediening, meestal roodheid. Deze gevallen gingen in een mediane tijd van 6 dagen over; bij twee patiënten was aanpassing van de dosis nodig. Twee patiënten (1%) hadden ernstige reacties; 1 geval van pruritus en 1 geval van roodheid.

De incidentie van overlijden tijdens de behandeling was 5% in de subcutane behandelgroep en 7% in de intraveneuze behandelgroep. De incidentie van overlijden door 'progressieve ziekte' was 18% in de subcutane groep en 9% in de intraveneuze groep.

Herbehandeling van patiënten met gerecidiveerd multipel myeloom

In een studie waarin herbehandeling met bortezomib werd toegepast bij 130 patiënten met gerecidiveerd multipel myeloom, die eerder ten minste een partiële respons vertoonden op een regime met bortezomib, waren de meest voorkomende bijwerkingen van alle graden, optredend bij minstens 25% van de patiënten, trombocytopenie (55%), neuropathie (40%), anemie (37%), diarree (35%) en constipatie (28%). Perifere neuropathie van alle graden en perifere neuropathie \geq graad 3 werden waargenomen bij respectievelijk 40% en 8,5% van de patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be – Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – website : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Bij patiënten werd een overdosering van meer dan twee keer de aanbevolen dosis geassocieerd met een acute symptomatische hypotensie en trombocytopenie met fatale afloop. Voor preklinische cardiovasculaire farmacologische veiligheidsstudies, zie rubriek 5.3.

Er is geen specifiek antidotum bekend voor een overdosis met bortezomib. In het geval van een overdosering dienen de vitale parameters van de patiënt te worden gevolgd en de aangewezen ondersteunende zorg (zoals vloeistoffen, vasopressoren en/of inotrope middelen) te worden gegeven om de bloeddruk en lichaamstemperatuur te behouden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen - overige antineoplastische middelen, ATC-code: L01XG01.

Werkingsmechanisme

Bortezomib is een proteasoomremmer. Het is specifiek ontworpen om de chymotrypsineachtige activiteit te remmen van het 26S-proteasoom in zoogdiercellen. Het 26S-proteasoom is een groot eiwitcomplex dat geübiquitineerde eiwitten afbreekt. De ubiquitine-proteasoomroute speelt een essentiële rol bij het reguleren van de ombouw van specifieke eiwitten, waarbij de homeostase in de cellen gehandhaafd blijft. Remming van het 26S-proteasoom voorkomt deze gerichte proteolyse en beïnvloedt meerdere signaleringscascades in de cel, wat uiteindelijk leidt tot het afsterven van de kankercel.

Bortezomib is zeer selectief voor het proteasoom. In een concentratie van 10 μ M remt bortezomib geen van de grote variëteit aan geteste receptoren en proteasen en is het meer dan 1.500 maal selectiever voor het proteasoom dan voor zijn volgende voorkeursenzym. De kinetiek van de proteasoomremming werd *in vitro* onderzocht en bortezomib bleek van het proteasoom te dissociëren met een $t_{1/2}$ van 20 minuten. Dit toont dus aan dat de proteasoomremming door bortezomib reversibel is.

De door bortezomib gemedieerde proteasoomremming heeft op een aantal manieren invloed op

kankercellen, zoals onder meer het veranderen van regulerende eiwitten, die de voortgang van de celcyclus en de activering van de nucleaire factor kappa B (NF-κB) controleren. Door remming van het proteasoom komt de celcyclus tot stilstand en treedt apoptose op. NF-κB is een transcriptiefactor die voor veel aspecten van de tumorgenese moet worden geactiveerd, zoals voor groei en overleving van de cel, angiogenese, cel-cel-interacties en metastasering. Bij myeloom heeft bortezomib invloed op het vermogen van de myeloomcellen om te interageren met het beenmergmicromilieu.

Experimenten hebben aangetoond dat bortezomib cytotoxisch is voor allerlei types kankercellen en dat kankercellen gevoeliger zijn voor de proapoptotische effecten van proteasoomremming dan normale cellen. Bortezomib veroorzaakt in veel preklinische tumormodellen, waaronder multipel myeloom, een vermindering van de tumorgroei *in vivo*.

Gegevens uit *in-vitro*-, *ex-vivo*- en diermodellen met bortezomib suggereren dat het middel de differentiatie en activiteit van osteoblasten versterkt en de functie van osteoclasten remt. Deze effecten werden waargenomen bij patiënten met multipel myeloom die een gevorderde osteolytische ziekte hebben en die behandeld worden met bortezomib.

Klinische werkzaamheid bij niet eerder behandeld multipel myeloom:

Een prospectieve internationale Fase III gerandomiseerde (1:1), open-label klinische studie (MMY-3002 VISTA) met 682 patiënten met niet eerder behandeld multipel myeloom werd uitgevoerd om na te gaan of bortezomib (1,3 mg/m² intraveneus geïnjecteerd) in combinatie met melfalan (9 mg/m²) en prednison (60 mg/m²) tot een verbetering leidde van de tijd tot progressie (TTP) in vergelijking met melfalan (9 mg/m²) en prednison (60 mg/m²). De behandeling werd toegediend gedurende ten hoogste 9 cycli (ongeveer 54 weken) en werd vroegtijdig stopgezet bij ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. De mediane leeftijd van de patiënten in de studie was 71 jaar, 50% was man, 88% was van Kaukasische afkomst en de mediane Karnofsky performance status score voor de patiënten was 80. In 63%/25%/8% van de gevallen hadden patiënten respectievelijk IgG/IgA/lichtketenmyeloom, een mediaan hemoglobinegehalte van 105 g/l en een mediaan aantal bloedplaatjes van 221,5 x 10⁹/l. Vergelijkbare proporties patiënten hadden een creatinineklaring ≤ 30 ml/min (3% in elke arm).

Op het tijdstip van een vooraf gespecificeerde interimanalyse was het primaire eindpunt, de tijd tot progressie, bereikt en werd aan patiënten in de M+P-arm een behandeling met Bo + M + P aangeboden. De mediane follow-up was 16,3 maanden. De finale actualisatie van de overlevingsanalyse werd uitgevoerd met een mediane follow-upduur van 60,1 maanden. Er werd een statistisch significant overlevingsvoordeel waargenomen in de groep behandeld met Bo + M + P (HR = 0,695; p = 0,00043) ondanks daaropvolgende behandelingen waaronder regimes gebaseerd op bortezomib. De mediane overleving voor de groep behandeld met Bo + M + P bedroeg 56,4 maanden in vergelijking met 43,1 maanden voor de groep behandeld met M + P. De resultaten van de werkzaamheid worden in tabel 11 weergegeven:

Tabel 11: Resultaten van de werkzaamheid volgend op de finale actualisatie van de overlevingsanalyse in de VISTA-studie

Eindpunt voor werkzaamheid	Bo + M + P n = 344	M + P n = 338
Tijd tot progressie		
Voorvallen n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediaan ^a (95% BI)	20,7 mnd (17,6; 24,7)	15,0 mnd (14,1; 17,9)
Hazard ratio ^b (95% BI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-waarde ^c	0,000002	
Progressievrije overleving		
Voorvallen n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediaan ^a (95% BI)	18,3 mnd (16,6; 21,7)	14,0 mnd (11,1; 15,0)
Hazard ratio ^b (95% BI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-waarde ^c	0,000001	
Totale overleving *		
Voorvallen (sterfgevallen) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)

Eindpunt voor werkzaamheid	Bo + M + P n = 344	M + P n = 338
Mediaan ^a (95% BI)	56,4 mnd (52,8; 60,9)	43,1 mnd (35,3; 48,3)
Hazard ratio ^b (95% BI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p-waarde ^c	0,00043	
Percentage respons		
populatie ^e n = 668	n = 337	n = 331
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR + PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
p-waarde ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Daling van serumconcentratie van M-eiwit		
populatie ^e n = 667	N = 336	N = 331
≥ 90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Tijd tot eerste respons in CR+PR		
Mediaan	1,4 mnd	4,2 mnd
Mediane ^a responsduur		
CR ^f	24,0 mnd	12,8 mnd
CR + PR ^f	19,9 mnd	13,1 mnd
Tijd tot volgende behandeling		
Voorvallen n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediaan ^a 95% BI	27,0 mnd (24,7; 31,1)	19,2 mnd (17,0; 21,0)
Hazard ratio ^b (95% BI)	0,557 (0,462; 0,671)	
p-waarde ^c	< 0,000001	

^a Kaplan-Meier-schatting.

^b De geraamde hazard ratio is gebaseerd op een Cox proportional-hazard model aangepast voor de stratificatiefactoren: β_2 -microglobuline, albumine, en regio. Een hazard ratio kleiner dan 1 wijst op een voordeel voor VMP.

^c Nominale p-waarde gebaseerd op de gestratificeerde log-rank test aangepast voor stratificatiefactoren: β_2 -microglobuline, albumine, en regio.

^d p-waarde voor responspercentage (CR+PR) van de Cochran-Mantel-Haenszel chi-kwadraattest aangepast voor de stratificatiefactoren

^e De responspopulatie omvat patiënten met een meetbare ziekte bij baseline

^f CR = Complete Respons; PR = Partiële Respons. Criteria van de EBMT

^g Alle gerandomiseerde patiënten met een aandoening met secretie

* Actualisatie van de overleving gebaseerd op een mediane follow-upduur van 60,1 maanden.

mnd: maanden

BI = Betrouwbaarheidsinterval

Patiënten die in aanmerking komen voor stamceltransplantatie

Twee gerandomiseerde, open-label, multicentrische Fase III-studies (IFM-2005-01, MMY-3010) werden uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van bortezomib in twee- en drievoudige combinaties met andere chemotherapeutica te onderzoeken als inductietherapie voorafgaand aan een stamceltransplantatie bij patiënten met niet eerder behandeld multipel myeloom.

In studie IFM-2005-01 werd bortezomib in combinatie met dexamethason [BoDx, n = 240] vergeleken met vincristine-doxorubicine-dexamethason [VDDx, n = 242]. Patiënten in de BoDx-groep ontvingen vier cycli van 21 dagen, elk bestaand uit bortezomib (1,3 mg/m² tweemaal per week intraveneus toegediend op dagen 1, 4, 8 en 11), en oraal dexamethason (40 mg/dag op dagen 1 tot 4 en 9 tot 12, in de cycli 1 en 2, en op dagen 1 tot 4 in de cycli 3 en 4).

In de VDDx- en BoDx-groepen kregen respectievelijk 198 (82%) patiënten en 208 (87%) patiënten een autologe stamceltransplantatie; de meerderheid van de patiënten onderging één enkele transplantatieprocedure. De demografische en ziektekenmerken van patiënten bij baseline waren in

beide behandelgroepen vergelijkbaar. De mediane leeftijd van de patiënten in de studie was 57 jaar, 55% was man en 48% van de patiënten had een hoogrisico cytogenetisch profiel. De mediane behandelingsduur was 13 weken voor de VDDx-groep en 11 weken voor de BoDx-groep. Het mediane aantal cycli die beide groepen ontvingen was 4 cycli. Het primaire eindpunt van de studie voor de werkzaamheid was het responspercentage na inductie (CR + nCR). Er werd een statistisch significant verschil in CR + nCR waargenomen in het voordeel van de groep met bortezomib in combinatie met dexamethason. Secundaire eindpunten voor werkzaamheid waren responspercentages na transplantatie (CR + nCR, CR + nCR + VGPR + PR), progressievrije overleving en totale overleving. De belangrijkste resultaten op het gebied van werkzaamheid worden weergegeven in tabel 12.

Tabel 12: Resultaten van studie IFM-2005-01 betreffende de werkzaamheid

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

BI = Betrouwbaarheidsinterval; CR = Complete Respons; nCR = bijna Complete Respons; ITT = Intent-to-Treat; RR = Responspercentage;

Bo = bortezomib;

BoDx = bortezomib, dexamethason;

VDDx = vincristine, doxorubicine, dexamethason;

VGPR = zeer goede partiële respons; PR = partiële respons, OR = odds ratio.

* Primair eindpunt

^a OR voor responspercentages op basis van de “Mantel-Haenszel estimate of the common odds ratio for stratified tables”; p-waarden met Cochran-Mantel-Haenszel-test.

^b Verwijst naar het responspercentage na tweede transplantatie voor personen die een tweede transplantatie kregen (42/240 [18%] in de BoDx-groep en 52/242 [21%] in de VDDx-groep).

N.B.: Een OR > 1 wijst op een voordeel voor Bo-bevattende inductietherapie.

In studie MMY-3010 werd inductiebehandeling met bortezomib in combinatie met thalidomide en dexamethason [boTDx, n = 130] vergeleken met thalidomide-dexamethason [TDx, n = 127]. Patiënten in de BoTDx-groep ontvingen zes cycli van 4 weken, elk bestaande uit bortezomib (1,3 mg/m² tweemaal per week toegediend op dagen 1, 4, 8 en 11, gevolgd door een rustperiode van 17 dagen van dag 12 tot dag 28), dexamethason (40 mg oraal toegediend op dagen 1 tot 4 en dagen 8 tot 11), en thalidomide (oraal toegediend in een dosis van 50 mg per dag op dagen 1-14, verhoogd tot 100 mg op dagen 15-28 en daarna tot 200 mg per dag).

In de BoTDx- en TDx-groepen kregen respectievelijk 105 (81%) patiënten en 78 (61%) patiënten één enkele autologe stamceltransplantatie. De demografische en ziektekenmerken van patiënten bij baseline waren in beide behandelgroepen vergelijkbaar. De patiënten in de BoTDx- en TDx-groepen hadden een mediane leeftijd van respectievelijk 57 versus 56 jaar; 99% versus 98% van de patiënten was van Kaukasische afkomst en 58% versus 54% was man. In de BoTDx-groep werd 12% van de patiënten cytogenetisch geïdentificeerd als hoogrisicopatiënt versus 16% in de TDx-groep. De mediane duur van de behandeling was 24,0 weken en het mediane aantal ontvangen behandelcycli was 6,0 en was consistent over de behandelgroepen heen.

De primaire studie-eindpunten voor de werkzaamheid waren responspercentages na inductie en na transplantatie (CR + nCR). Er werd een statistisch significant verschil in CR + nCR waargenomen in het voordeel van de groep met bortezomib in combinatie met dexamethason en thalidomide. Secundaire eindpunten voor de werkzaamheid waren progressievrije overleving en totale overleving. De belangrijkste resultaten op het gebied van werkzaamheid worden weergegeven in tabel 13.

Tabel 13: Resultaten van studie MMY-3010 betreffende de werkzaamheid

Eindpunten	BoTDx	TDx	OR; 95% BI; P-waarde ^a
MMY-3010	N = 130 (ITT-populatie)	N = 127 (ITT-populatie)	
* RR (post-inductie)			
CR + nCR	49,2 (40,4; 58,1)	17,3 (11,2; 25,0)	4,63 (2,61; 8,22); < 0,001 ^a
CR + nCR + PR% (95% BI)	84,6 (77,2; 90,3)	61,4 (52,4; 69,9)	3,46 (1,90; 6,27); < 0,001 ^a
* RR (post-transplantatie)			
CR + nCR	55,4 (46,4; 64,1)	34,6 (26,4; 43,6)	2,34 (1,42; 3,87); 0,001 ^a
CR + nCR + PR% (95% BI)	77,7 (69,6; 84,5)	56,7 (47,6; 65,5)	2,66 (1,55; 4,57); < 0,001 ^a

BI = Betrouwbaarheidsinterval; CR = Complete Respons; nCR = bijna Complete Respons; ITT = Intent-to-Treat; RR = Responspercentage;

Bo = bortezomib;

BoTDx = bortezomib, thalidomide, dexamethason;

TDx = thalidomide, dexamethason;

PR = Partiële Respons; OR=odds ratio

* Primair eindpunt

^a OR voor responspercentages op basis van de “Mantel-Haenszel estimate of the common odds ratio for stratified tables”; p-waarden met Cochran-Mantel-Haenszel-test.

N.B.: Een OR > 1 wijst op een voordeel voor Bo-bevattende inductietherapie.

Klinische werkzaamheid bij recidiverend of refractair multipel myeloom

De veiligheid en werkzaamheid van bortezomib (intraveneus geïnjecteerd) werden geëvalueerd in 2 studies in de aanbevolen dosis van 1,3 mg/m²: een gerandomiseerde, vergelijkende Fase III-studie (APEX) versus dexamethason (Dex), bij 669 patiënten met gerecidiveerd of refractair multipel myeloom, die 1-3 voorafgaande behandelingen hadden gekregen, en een eenarmige Fase II-studie bij 202 patiënten met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom, die eerder minstens 2 behandelingen kregen en die bij hun meest recente behandeling progressie vertoonden.

In de Fase III-studie leidde behandeling met bortezomib tot een significant langere tijd tot progressie, een significant verlengde overleving en een significant hoger responspercentage, vergeleken met behandeling met dexamethason (zie tabel 14), en dit bij alle patiënten en bij patiënten die 1 eerdere behandeling hadden gehad. Volgend op een vooraf geplande interimanalyse werd de dexamethasonarm gestopt op aanbeveling van de data monitoring-commissie en kregen alle patiënten, die gerandomiseerd waren voor dexamethason, bortezomib aangeboden, ongeacht hun ziektestatus. Door deze vroege uitwisseling, is de mediane duur van de opvolging van overlevende patiënten 8,3 maanden. Zowel bij patiënten die refractair waren aan hun laatste, voorafgaande behandeling als bij niet-refractaire patiënten was de totale overleving significant langer en het responspercentage significant hoger in de bortezomibarm.

Van de 669 patiënten die aan het onderzoek deelnamen, waren er 245 (37%) 65 jaar of ouder. Zowel de responsparameters als de TTP bleven significant beter voor bortezomib, onafhankelijk van de leeftijd. Ongeacht de β_2 -microglobulinespiegel bij baseline waren alle werkzaamheidsparameters (zowel de tijd tot progressie en de totale overleving als het responspercentage) significant verbeterd in de bortezomibarm.

In de refractaire populatie van de Fase II-studie werd de respons bepaald door een onafhankelijke beoordelingscommissie en de responscriteria waren die van de Europese groep voor beenmergtransplantatie (European Bone Marrow Transplant Group). De mediane overleving van alle patiënten die in de studie waren opgenomen, was 17 maanden (spreiding < 1 tot 36+ maanden). Deze overleving was groter dan de mediane overleving van zes tot negen maanden die geconsulteerde klinische onderzoekers voor een dergelijke patiëntenpopulatie verwachtten. Door multivariabele analyse was het responspercentage onafhankelijk van het myeloomtype, de performantiestatus, de

chromosoom 13-deletiestatus, of het aantal of het type therapieën dat de patiënt eerder had gehad. De patiënten die eerder met 2 tot 3 therapeutische regimes waren behandeld, hadden een responspercentage van 32% (10/32) en de patiënten die met meer dan 7 therapeutische regimes waren behandeld, hadden een responspercentage van 31% (21/67).

Tabel 14: Samenvatting van de ziekte-uitslagen voor de Fase III- (APEX) en Fase II-studies

	Fase III		Fase III		Fase III		Fase II
	Alle patiënten		1 eerdere behandeling		> 1 eerdere behandeling		≥ 2 eerdere behandelingen
Tijdsgebonden voorvallen	Bo n = 333 ^a	Dex n = 336 ^a	Bo n = 132 ^a	Dex n = 119 ^a	Bo n = 200 ^a	Dex n = 217 ^a	Bo n = 202 ^a
TTP, dagen [95% BI]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
1 jaar overleving,% [95% BI]	80 ^d [74, 85]	66 ^d [59, 72]	89 ^d [82, 95]	72 ^d [62, 83]	73 [64, 82]	62 [53, 71]	60
Beste respons (%)	Bo n = 315^c	Dex n = 312^c	Bo n = 128	Dex n = 110	Bo n = 187	Dex n = 202	Bo n = 193
CR	20 (6) ^b	2 (< 1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4) **
CR + nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10) **
CR + nCR + PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27) **
CR + nCR + PR + MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35) **
Mediane duur Dagen (maanden)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385 *
Tijd tot respons CR + PR (dagen)	43	43	44	46	41	27	38 *

^a Intent-to-Treat (ITT)-populatie

^b p-waarde van de gestratificeerde log-ranktest; analyse per behandelingswijze sluit stratificatie naar therapeutische geschiedenis uit; p < 0,0001

^c De responspopulatie omvat de patiënten die bij baseline een meetbare ziekte hadden en minstens 1 dosis van de onderzoeksmedicatie hadden gekregen.

^d p-waarde van de Cochran-Mantel-Haenszel-chi-kwadraattest, gecorrigeerd voor de stratificatiefactoren; analyse per behandelingswijze sluit stratificatie naar therapeutische geschiedenis uit.

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

Nvt = niet van toepassing, Ntb = niet berekend

TTP = Tijd tot Progressie

BI = Betrouwbaarheidsinterval

Bo = bortezomib; Dex = dexamethason

CR = Complete Respons; nCR = bijna Complete Respons

PR = Partiële Respons; MR = Minimale Respons

Patiënten in de Fase II-studie die geen optimale respons hadden op behandeling met bortezomib alleen konden een hoge dosis dexamethason krijgen samen met bortezomib. Het protocol stond toe dat patiënten dexamethason kregen toegediend als zij een minder dan optimale respons hadden op bortezomib alleen. Een totaal van 74 evalueerbare patiënten kregen dexamethason in combinatie met bortezomib toegediend. Achttien procent van de patiënten bereikte, of had een verbeterde respons [MR (11%) of PR (7%)] met de combinatiebehandeling.

Klinische werkzaamheid met subcutane toediening van bortezomib bij patiënten met gerecidiveerd/refractair multipel myeloom

Een open-label, gerandomiseerde, Fase III-, non-inferioriteitsstudie vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van de subcutane toediening van bortezomib versus de intraveneuze toediening. In deze studie werden 222 patiënten geïnccludeerd met gerecidiveerd/refractair multipel myeloom, die in een verhouding 2:1 werden gerandomiseerd voor de toediening van 1,3 mg/m² bortezomib gedurende 8 cycli via ofwel de subcutane ofwel de intraveneuze toedieningsweg. Patiënten die na 4 cycli geen optimale respons bereikten (minder dan Complete Respons [CR]) op de therapie met bortezomib alleen, mochten 20 mg dexamethason krijgen op de dag van toediening van bortezomib en de dag erna. Patiënten die bij baseline perifere neuropathie hadden met graad ≥ 2 of een bloedplaatjesaantal $< 50.000/\mu\text{l}$ werden uitgesloten. In totaal waren 218 patiënten evalueerbaar voor de respons.

Deze studie beantwoordde aan haar primaire doel met betrekking tot de non-inferioriteit in responspercentage (CR + PR) na 4 cycli met bortezomib in monotherapie voor zowel de subcutane als de intraveneuze toedieningsweg, 42% in beide groepen. Bovendien vertoonden de secundaire responsgerelateerde en tijd-tot-voorvalgerelateerde werkzaamheidseindpunten consistente resultaten voor de subcutane en de intraveneuze toediening (tabel 15).

Tabel 15: *Samenvatting van de werkzaamheidsanalyses met vergelijking van de subcutane en de intraveneuze toediening van bortezomib*

	bortezomib intraveneuze arm	bortezomib subcutane arm
Populatie evalueerbaar voor respons	n = 73	n = 145
Responspercentage na 4 cycli, n (%)		
ORR (CR + PR)	31 (42)	61 (42)
p-waarde ^a		0,00201
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Responspercentage na 8 cycli, n (%)		
ORR (CR + PR)	38 (52)	76 (52)
p-waarde ^a		0,0001
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Intent-to-Treat-populatie ^b	n = 74	n = 148
TTP, maanden	9,4	10,4
(95% BI)	(7,6; 10,6)	(8,5; 11,7)
Hazard ratio (95% BI)		0,839 (0,564; 1,249)
p-waarde ^d		0,38657
Progressievrije overleving, maanden	8,0	10,2
(95% BI)	(6,7; 9,8)	(8,1; 10,8)
Hazard ratio (95% BI) ^c		0,824 (0,574; 1,183)
p-waarde ^d		0,295
Totale 1-jaarsoverleving (%) ^e	76,7	72,6
(95% BI)	(64,1; 85,4)	(63,1; 80,0)

a p-waarde voor de non-inferioriteitshypothese dat de SC-arm minstens 60% van het responspercentage in de i.v.-arm behoudt.

b 222 personen werden in de studie opgenomen; 221 personen werden met bortezomib behandeld

c Schatting van hazards ratio op basis van een Cox-model gecorrigeerd voor stratificatiefactoren: ISS-stadiëring en aantal eerdere lijnen.

d Log rank test gecorrigeerd voor stratificatiefactoren: ISS-stadiëring en aantal eerdere lijnen.

e De mediane duur van de follow-up is 11,8 maanden

Bortezomib combinatiebehandeling met gepegyleerd liposomaal doxorubicine (studie DOXIL-MMY-3001)

Bij 646 patiënten werd een gerandomiseerde, open-label, multicentrische Fase III-studie met parallelle groepen uitgevoerd, waarin de veiligheid en werkzaamheid van bortezomib plus gepegyleerd liposomaal doxorubicine werd vergeleken met die van bortezomib in monotherapie bij patiënten met multipel myeloom die minstens 1 eerdere behandeling hadden gehad en die geen progressie vertoonden terwijl ze een behandeling op basis van anthracycline kregen. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was de TTP, terwijl de secundaire eindpunten voor de werkzaamheid OS en ORR (CR + PR) waren, gebruikmakend van de criteria van de European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

Een interimanalyse die in het protocol was vastgelegd (op basis van 249 TTP-voorvallen) gaf de aanzet tot vroegtijdige beëindiging van de studie wat de werkzaamheid betreft. Deze interimanalyse toonde een TTP-risicoreductie van 45% (95% BI 29-57%, $p < 0,0001$) voor patiënten die werden behandeld met combinatietherapie van bortezomib en gepegyleerd liposomaal doxorubicine. De mediane TTP was 6,5 maanden voor de patiënten behandeld met bortezomib in monotherapie, tegenover 9,3 maanden voor de patiënten behandeld met bortezomib plus gepegyleerd liposomaal doxorubicine combinatietherapie. Hoewel het om voorlopige resultaten ging, vormden ze de definitieve analyse, zoals gedefinieerd in het protocol.

De finale analyse van de totale overleving, uitgevoerd na een mediane follow-up van 8,6 jaar, toonde geen significant verschil in totale overleving tussen de twee behandelarmen. De mediane totale overleving was 30,8 maanden (95% BI; 25,2-36,5 maanden) voor de patiënten behandeld met bortezomib in monotherapie en 33,0 maanden (95% BI; 28,9-37,1 maanden) voor de patiënten behandeld met de bortezomib plus gepegyleerd liposomaal doxorubicine combinatietherapie.

Bortezomib combinatietherapie met dexamethason

Aangezien een directe vergelijking tussen bortezomib en bortezomib in combinatie met dexamethason bij patiënten met progressief multipel myeloom ontbreekt, werd een statistische analyse met matched pairs uitgevoerd om resultaten uit de niet-gerandomiseerde arm van bortezomib in combinatie met dexamethason (open-label Fase II-studie MMY-2045) te vergelijken met resultaten verkregen in de armen met bortezomib in monotherapie uit diverse gerandomiseerde Fase III-studies bij dezelfde indicatie (M34101-039 [APEX] en DOXIL MMY-3001).

De analyse met matched pairs is een statistische methode waarbij patiënten in de behandelgroep (bijv. bortezomib in combinatie met dexamethason) en patiënten in de vergelijkingsgroep (bijv. bortezomib) vergelijkbaar worden gemaakt met betrekking tot versturende factoren, door studiedeelnemers individueel paarsgewijs aan elkaar te koppelen. Dit beperkt de effecten van de waargenomen versturende factoren bij het inschatten van de behandel-effecten met niet-gerandomiseerde gegevens tot een minimum.

Honderdzeventwintig matched pairs van patiënten werden vastgesteld. De analyse toonde een verbeterde ORR (CR + PR) (odds ratio 3,769; 95% BI 2,045-6,947; $p < 0,001$), PFS (hazard ratio 0,511; 95% BI 0,309-0,845; $p = 0,008$), TTP (hazard ratio 0,385; 95% BI 0,212-0,698; $p = 0,001$) voor bortezomib in combinatie met dexamethason ten opzichte van bortezomib in monotherapie.

Er is beperkte informatie beschikbaar over herbehandeling met bortezomib bij gerecidiveerd multipel myeloom.

Fase II-studie MMY-2036 (RETRIEVE), een enkelarmige, open-label studie, was uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van herbehandeling met bortezomib vast te stellen. Honderddertig patiënten (leeftijd ≥ 18 jaar) met multipel myeloom die eerder ten minste een partiële respons op een regime met bortezomib hadden, werden bij progressie opnieuw behandeld. Ten minste 6 maanden na eerdere behandeling werd met bortezomib gestart in de laatste verdragen dosis van 1,3 mg/m² (n = 93) of $\leq 1,0$ mg/m² (n = 37) en elke 3 weken gegeven op dagen 1, 4, 8 en 11 gedurende maximaal 8 cycli, hetzij als monotherapie, hetzij in combinatie met dexamethason, in overeenstemming met de standaardzorg. Dexamethason werd in combinatie met bortezomib toegediend aan 83 patiënten in cyclus 1, terwijl daarnaast nog 11 patiënten dexamethason kregen in de loop van de bortezomib-herbehandelingscycli.

Het primaire eindpunt was de beste bevestigde respons op herbehandeling, vastgesteld aan de hand van de EBMT-criteria. Het totale beste responspercentage (CR + PR) op herbehandeling bij 130 patiënten was 38,5% (95% BI: 30,1; 47,4).

Klinische werkzaamheid bij niet eerder behandeld mantelcellymfoom (MCL)

Studie LYM-3002 was een Fase III, gerandomiseerde, open-label studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van de combinatie van bortezomib, rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine en prednison (BoR-CAP; n = 243) werden vergeleken met die van rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison (R-CHOP; n = 244) bij volwassen patiënten met niet eerder behandeld MCL (stadium II, III of IV). Patiënten in de BoR-CAP-behandelgroep kregen bortezomib (1,3 mg/m²; op dagen 1, 4, 8, 11; rustperiodedagen 12-21), rituximab 375 mg/m² i.v. op dag 1; cyclofosfamide 750 mg/m² i.v. op dag 1; doxorubicine 50 mg/m² i.v. op dag 1; en prednison 100 mg/m² oraal op dag 1 tot en met dag 5 van de bortezomibbehandelcyclus van 21 dagen. Voor patiënten met een respons die voor het eerst werd vastgesteld in cyclus 6, werden twee bijkomende behandelcycli gegeven.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was progressievrije overleving, gebaseerd op de beoordeling van de onafhankelijke beoordelingscommissie (Independent Review Committee, IRC). Secundaire eindpunten omvatten tijd tot progressie (time to progression, TTP), tijd tot volgende antilymfomabehandeling (time to next anti-lymphoma treatment, TNT), duur van behandelvrij interval (treatment free interval, TFI), totaal responspercentage (overall response rate, ORR) en percentage complete respons (CR/CRu), totale overleving (overall survival, OS) en duur van respons.

De demografische en ziektekenmerken bij baseline waren over het algemeen goed verdeeld tussen de twee behandelarmen: de mediane leeftijd van de patiënten was 66 jaar, 74% was man, 66% van Kaukasische en 32% van Aziatische afkomst, 69% van de patiënten had een positief beenmergaspiraart en/of een positieve beenmergbiopsie voor MCL, 54% van de patiënten had een International Prognostic Index (IPI)-score van ≥ 3 en 76% had een ziekte in stadium IV. De behandelduur (mediaan = 17 weken) en duur van follow-up (mediaan = 40 maanden) waren vergelijkbaar in beide behandelgroepen. De patiënten in beide behandelgroepen kregen een mediaan van 6 cycli, waarbij 14% van de personen in de BoR-CAP-groep en 17% van de patiënten in de R-CHOP-groep 2 bijkomende cycli kregen. De meerderheid van de patiënten in beide groepen voltooidde de behandeling, 80% in de BoR-CAP-groep en 82% in de R-CHOP-groep. De resultaten van de werkzaamheid worden in tabel 16 weergegeven:

Tabel 16: Resultaten van de werkzaamheid van studie LYM-3002

Eindpunt voor de werkzaamheid	BoR-CAP	R-CHOP	
n: ITT-patiënten	243	244	
Progressievrije overleving (IRC)^a			
Voorvallen n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR ^b (95% BI) = 0,63 (0,50; 0,79)
Mediaan ^c (95% BI) (maanden)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	p-waarde ^d < 0,001
Responspercentage			
n: patiënten evalueerbaar voor respons	229	228	
Totale complete respons (CR + CRu) ^f n (%)	122 (53,3%)	95 (41,7%)	OR ^e (95% BI) = 1,688 (1,148; 2,481) p-waarde ^g = 0,007
Totale respons (CR + CRu + PR) ^h n (%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR ^e (95% BI) = 1,428 (0,749; 2,722) p-waarde ^g = 0,275

^a Gebaseerd op de beoordeling van de Independent Review Committee (IRC) (uitsluitend radiologische gegevens).

^b Geraamde hazard ratio is gebaseerd op een Cox-model, gestratificeerd volgens IPI-risico en stadium van de ziekte. Een hazard ratio < 1 duidt op een voordeel voor BoR-CAP.

^c Gebaseerd op Kaplan-Meier-productgrensschattingen.

^d Gebaseerd op log-rank test, gestratificeerd volgens IPI-risico en stadium van de ziekte.

^e "Mantel-Haenszel estimate of the common odds ratio for stratified tables" wordt gebruikt, met IPI-risico en stadium van de ziekte als stratificatiefactoren. Een odds ratio (OR) > 1 duidt op een voordeel voor BoR-CAP.

^f Omvat alle CR + CRu, volgens IRC, beenmerg en LDH.

^g P-waarde van de Cochran-Mantel-Haenszel chi-kwadraattest, met IPI en stadium van de ziekte als stratificatiefactoren.

^h Omvat alle radiologische CR + CRu + PR volgens IRC, ongeacht de verificatie volgens beenmerg

en LDH.

CR = Complete Respons; CRu = Complete Respons niet bevestigd; PR = Partiële Respons; BI = Betrouwbaarheidsinterval, HR = Hazard Ratio; OR = Odds Ratio; ITT = Intent-to-Treat

De mediane PFS volgens het oordeel van de onderzoeker bedroeg 30,7 maanden in de BoR-CAP-groep en 16,1 maanden in de R-CHOP-groep (Hazard Ratio [HR] = 0,51; $p < 0,001$). Er werd een statistisch significant voordeel ($p < 0,001$) waargenomen in de BoR-CAP-behandelgroep ten opzichte van de R-CHOP-groep voor TTP (mediaan 30,5 versus 16,1 maanden), TNT (mediaan 44,5 versus 24,8 maanden) en TFI (mediaan 40,6 versus 20,5 maanden). De mediane duur van complete respons was 42,1 maanden in de BoR-CAP-groep in vergelijking met 18 maanden in de R-CHOP-groep. De duur van totale respons was 21,4 maanden langer in de BoR-CAP-groep (mediaan 36,5 maanden versus 15,1 maanden in de R-CHOP-groep). De finale analyse voor OS werd uitgevoerd na een mediane follow-up van 82 maanden. De mediane OS was 90,7 maanden voor de VcR-CAP-groep, in vergelijking met 55,7 maanden voor de R-CHOP-groep (HR=0,66; $p=0,001$). Het waargenomen finale mediane verschil in de OS tussen de 2 behandelgroepen was 35 maanden.

Patiënten met eerder behandelde lichtketen-(AL)amyloïdose

Een open-label niet-gerandomiseerde Fase I/II-studie werd uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van bortezomib bij patiënten met eerder behandelde lichtketen-(AL)amyloïdose te bepalen. Tijdens de studie werden geen nieuwe veiligheidsproblemen waargenomen en meer in het bijzonder verergerde bortezomib de schade aan de getroffen organen (hart, nieren en lever) niet. In een voorbereidende analyse naar de werkzaamheid werd bij 49 evalueerbare patiënten die werden behandeld met de maximaal toegelaten dosis van 1,6 mg/m² per week en 1,3 mg/m² tweemaal per week, een hematologisch responspercentage (M-proteïne) gemeld van 67,3% (inclusief een Cr-percentage van 28,6%). Voor deze dosisgroepen samen was het overlevingspercentage na 1 jaar 88,1%.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel dat bortezomib bevat in alle subgroepen van pediatrische patiënten met multipel myeloom en met mantelcelymfoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Een enkelarmige Fase II-studie naar de activiteit, veiligheid en farmacokinetiek, uitgevoerd door de Children's Oncology Group, evalueerde de activiteit van de toevoeging van bortezomib aan multi-agent re-inductie-chemotherapie bij pediatrische en jongvolwassen patiënten met lymfoïde maligniteiten (pre-B-cel acute lymfoblastische leukemie [ALL], T-cel-ALL en T-cel lymfoblastisch lymfoom [LL]). Er werd een effectief multi-agent re-inductie-chemotherapieregime toegediend in 3 blokken. Bortezomib werd enkel toegediend tijdens blok 1 en blok 2, ter voorkoming van potentiële overlappende toxiciteiten met de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen in blok 3.

De complete respons (CR) werd beoordeeld aan het einde van blok 1. Bij B-ALL-patiënten met een recidief binnen 18 maanden na de diagnose ($n = 27$) was het CR-percentage 67% (95% BI: 46, 84); het voorvalvrije 4-maands-overlevingspercentage was 44% (95% BI: 26, 62). Bij B-ALL-patiënten met een recidief 18-36 maanden na de diagnose ($n = 33$) was het CR-percentage 79% (95% BI: 61, 91) en het voorvalvrije 4-maands-overlevingspercentage was 73% (95% BI: 54, 85). Het percentage CR bij de T-cel-ALL-patiënten met een eerste recidief ($n = 22$) was 68% (95% BI: 45, 86) en het voorvalvrije 4-maands-overlevingspercentage was 67% (95% BI: 42, 83). De gemelde gegevens over de werkzaamheid worden als niet overtuigend beschouwd (zie rubriek 4.2).

Er werden 140 patiënten met ALL of LL geïncludeerd en op veiligheid beoordeeld; de mediane leeftijd was 10 jaar (bereik 1 tot 26). Als bortezomib werd toegevoegd aan het standaard pediatrische backbone chemotherapieregime voor pre-B-cel-ALL, werden geen nieuwe veiligheidsproblemen waargenomen. De volgende bijwerkingen (graad ≥ 3) werden met een hogere incidentie waargenomen in het behandelingsregime dat bortezomib bevatte in vergelijking met een historische controlestudie waarin enkel het backboneregime werd gegeven: in blok 1 perifere sensorische neuropathie (3% versus 0%); ileus (2,1% versus 0%); hypoxie (8% versus 2%). In deze studie was geen informatie

beschikbaar over de mogelijke gevolgen of de percentages van perifere neuropathie die verdween. Hogere incidenties werden eveneens opgemerkt betreffende infecties met graad ≥ 3 -neutropenie (24% versus 19% in blok 1 en 22% versus 11% in blok 2), verhoogde ALAT (17% versus 8% in blok 2), hypokaliëmie (18% versus 6% in blok 1 en 21% versus 12% in blok 2) en hyponatriëmie (12% versus 5% in blok 1 en 4% versus 0 in blok 2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intraveneuze bolustoediening van een dosis van 1,0 mg/m² en 1,3 mg/m² aan 11 patiënten met multipel myeloom en creatinineklaringswaarden hoger dan 50 ml/min, waren de gemiddelde maximale plasmaconcentraties na de eerste dosis van bortezomib respectievelijk 57 en 112 ng/ml. Bij opeenvolgende toedieningen varieerden de waargenomen gemiddelde maximale plasmaconcentraties van 67 tot 106 ng/ml voor de dosis van 1,0 mg/m² en 89 tot 120 ng/ml voor de dosis van 1,3 mg/m².

Na intraveneuze bolustoediening of een subcutane injectie van een dosis van 1,3 mg/m² aan patiënten met multipel myeloom (n = 14 in de intraveneuze groep, n = 17 in de subcutane groep), was de totale systemische blootstelling na herhaalde dosering (AUC_{last}) equivalent voor subcutane en intraveneuze toedieningen. De C_{max} na subcutane toediening (20,4 ng/ml) was lager dan na intraveneuze toediening (223 ng/ml). De verhouding van geometrische gemiddelden van AUC_{last} was 0,99 en de 90%-betrouwbaarheidsintervallen waren 80,18%-122,80%.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume (V_d) van bortezomib varieerde van 1.659 l tot 3.294 l na een eenmalige of herhaaldelijke intraveneuze toediening van 1,0 mg/m² of 1,3 mg/m² aan patiënten met multipel myeloom. Dit wijst erop dat bortezomib uitgebreid gedistribueerd wordt naar de perifere weefsels. Binnen een bortezomibconcentratiebereik van 0,01 tot 1,0 µg/ml bedroeg de *in-vitro*-eiwitbinding in humaan plasma gemiddeld 82,9%. De fractie van bortezomib gebonden aan plasma-eiwitten, was niet concentratieafhankelijk.

Biotransformatie

In vitro studies met humane levermicrosomen en via humaan cDNA tot expressie gebrachte cytochroom P450 - iso-enzymen wijzen erop dat bortezomib hoofdzakelijk oxidatief wordt gemetaboliseerd via de cytochroom P450-enzymen 3A4, 2C19 en 1A2. De belangrijkste metabolische afbraakweg is deboronatie tot twee gedeborineerde metabolieten die vervolgens gehydroxyleerd worden tot verschillende metabolieten. Gedeborineerde bortezomibmetabolieten zijn inactief als 26S-proteasoomremmers.

Eliminatie

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd (t_{1/2}) van bortezomib na herhaaldelijke dosering varieerde van 40-193 uur. Bortezomib wordt sneller geëlimineerd na de eerste dosis dan na de daaropvolgende doses. De gemiddelde totale lichaamsklaring bedroeg 102 en 112 l/uur na de eerste dosis, voor doses van respectievelijk 1,0 mg/m² en 1,3 mg/m², en varieerde van 15 tot 32 l/uur en 18 tot 32 l/uur na opeenvolgende toedieningen voor doses van respectievelijk 1,0 mg/m² en 1,3 mg/m².

Speciale populaties

Leverinsufficiëntie

Het effect van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van bortezomib werd beoordeeld in een Fase I-studie tijdens de eerste behandelcyclus, waarin 61 patiënten waren opgenomen met voornamelijk solide tumoren en diverse stadia van leverinsufficiëntie, die werden behandeld met bortezomib in doses variërend van 0,5 tot 1,3 mg/m².

In vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie trad er bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie geen verandering op van de voor de dosis gecorrigeerde AUC van bortezomib. De voor de dosis gecorrigeerde gemiddelde AUC-waarden waren echter bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie met ongeveer 60% verhoogd. Een lagere startdosis wordt aanbevolen bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie en deze patiënten moeten nauwgezet worden

gecontroleerd (zie rubriek 4.2, tabel 6).

Nierinsufficiëntie

Een farmacokinetiekstudie werd uitgevoerd bij patiënten met verschillende graden van nierinsufficiëntie die op basis van de waarden van hun creatinineklaring (CrCL) in de volgende groepen werden ingedeeld: Normaal ($\text{CrCL} \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n = 12$), licht ($\text{CrCL} = 40 \text{ - } 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n = 10$), matig ($\text{CrCL} = 20 \text{ - } 39 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n = 9$), en ernstig ($\text{CrCL} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n = 3$). Een groep dialysepatiënten die hun dosis na de dialyse kregen, was ook in de studie opgenomen ($n = 8$). De patiënten kregen tweemaal per week intraveneuze doses van 0,7 tot 1,3 mg/m^2 bortezomib. Blootstelling aan bortezomib (voor dosis gecorrigeerde AUC en C_{max}) was tussen alle groepen vergelijkbaar (zie rubriek 4.2).

Leeftijd

De farmacokinetiek van bortezomib werd gekarakteriseerd na tweemaal per week intraveneuze bolustoediening van doses van 1,3 mg/m^2 aan 104 pediatrische patiënten (2-16 jaar oud) met acute lymfoblastaire leukemie (ALL) of acute myeloïde leukemie (AML). Op basis van een populatiefarmacokinetische analyse nam de klaring van bortezomib toe met een groter lichaamsoppervlak. Het geometrisch gemiddelde (% CV) van de klaring was 7,79 (25%) l/uur/m^2 , het distributievolume in de steady-state was 834 (39%) l/m^2 , en de eliminatiehalfwaardetijd was 100 (44%) uur. Na correctie voor het effect van het lichaamsoppervlak hadden andere demografische kenmerken zoals leeftijd, lichaamsgewicht en geslacht geen klinisch significante effecten op de klaring van bortezomib. De voor het lichaamsoppervlak genormaliseerde klaring van bortezomib bij pediatrische patiënten was vergelijkbaar met die waargenomen bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bortezomib vertoonde genotoxisch potentieel. Bortezomib was in de *in-vitro* chromosoomafwijkingstest waarbij ovariumcellen van Chinese hamsters (CHO-cellen) werden gebruikt, positief voor clastogene activiteit (structurele chromosoomafwijkingen) in een concentratie van slechts 3,125 $\mu\text{g/ml}$, wat de laagste onderzochte concentratie was. Bortezomib was niet positief in de *in-vitro* mutageniciteitstest (Ames-test) en in de *in-vivo* micronucleustest bij muizen.

Ontwikkelingstoxiciteitstudies bij ratten en konijnen hebben embryofoetale letaliteit aangetoond bij doses die toxisch waren voor de moeder, maar geen directe embryofoetale toxiciteit in lagere doses dan diegene die toxisch waren voor de moeder. Fertiliteitsstudies werden niet verricht, maar in de algemene toxiciteitstudies werden reproductieve weefsels geëvalueerd. In de 6-maanden rattenstudie werden degeneratieve effecten in zowel de testes als het ovarium waargenomen. Het is dan ook aannemelijk dat bortezomib een potentieel effect heeft op zowel de mannelijke als vrouwelijke vruchtbaarheid. Peri- en postnatale ontwikkelingsstudies werden niet verricht.

In multicyclische algemene toxiciteitstudies uitgevoerd met ratten en apen, waren de voornaamste doelorganen het maag-darmkanaal leidend tot braken en/of diarree, hematopoëtische en lymfatische weefsels, leidend tot cytopenieën van het perifere bloed, atrofie van het lymfoïde weefsel en hypocellulariteit van het hematopoëtische beenmerg, perifere neuropathie (waargenomen bij apen, muizen en honden) waarbij de sensorische zenuwaxonen betrokken zijn, en milde veranderingen in de nieren. Al deze doelorganen bleken gedeeltelijk of geheel te herstellen na stopzetting van de behandeling.

Uit experimenteel onderzoek bij dieren blijkt dat de penetratie van bortezomib door de bloed-hersenbarrière beperkt of onbestaande is. De betekenis hiervan voor de mens is niet bekend.

Cardiovasculaire farmacologische veiligheidsstudies bij apen en honden tonen aan dat intraveneuze doseringen van ongeveer twee tot drie keer de aanbevolen klinische dosis op een mg/m^2 gepaard gaan met een toename van de hartslag, verminderde contractiekracht, hypotensie en dood. Bij honden reageerden de verminderde cardiale contractie en hypotensie op een acute interventie met positief inotrope middelen of vasopressoren. Bovendien werd in studies bij honden een lichte toename in het gecorrigeerde QT-interval waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Natriumchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

4 jaar

“In-use”-stabiliteit

De chemische en fysische “in-use”-stabiliteit na eerste opening en/of verdunning werd aangetoond gedurende 28 dagen bij 2 - 8°C beschermd tegen licht, 7 dagen bij 25°C beschermd tegen licht of 24 uur bij 25°C bij normale lichtomstandigheden binnenshuis wanneer de oplossing bewaard werd in de originele injectieflacon en/of een polypropyleen spuit.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de manier van openen en/of verdunnen het risico van microbiële verontreiniging uitsluit. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartermijnen en -omstandigheden tijdens het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Tijdens de bereiding voor toediening en tijdens de toediening zelf is het niet nodig het geneesmiddel te beschermen tegen licht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. Voor de bewaarcondities na verdunning van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacons met 3,5 mg bortezomib: Type I glazen injectieflacon van 10 ml met een broombutylstop en een aluminium krimp dop, met een gele polypropyleen “flip-off”-dop die 1,4 ml oplossing bevat.

Injectieflacons met 7 mg bortezomib: Type I glazen injectieflacon van 10 ml met een broombutylstop en een aluminium krimp dop, met een donkerblauwe polypropyleen “flip-off”-dop die 2,8 ml oplossing bevat.

De injectieflacon zit in een kartonnen doos. Elke verpakking bevat 1 injectieflacon voor eenmalig gebruik.

[Elke injectieflacon is verpakt in een transparante PC-container met hersluitbare verzegelde PP flip-off dop.]

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Zwanger personeel mag niet in contact komen met dit geneesmiddel.

Algemene voorzorgen

Bortezomib is een cytotoxisch middel. Daarom is voorzichtigheid geboden tijdens de bewerking en bereiding van Bortezomib EG. Het wordt aanbevolen handschoenen en andere beschermende kledij te gebruiken om huidcontact te voorkomen.

Bij de bewerking van Bortezomib EG moet men strikt **aseptisch** te werk gaan, omdat het middel geen conserveringsmiddel bevat.

Fatale gevallen van onopzettelijke intrathecale toediening van bortezomib hebben plaatsgevonden. Bortezomib EG 2,5 mg/ml oplossing voor injectie is bestemd voor subcutaan en, na verdunning, ook intraveneus gebruik. Bortezomib EG mag niet intratheaal toegediend worden.

Instructies voor bereiding en toediening

Bortezomib EG dient te worden bereid door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Intraveneuze injectie

Injectieflacons met 1,4 ml oplossing voor injectie / 3,5 mg bortezomib

Elke injectieflacon met Bortezomib EG dient nauwkeurig te worden verdund met een 2,1 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie voor een intraveneuze injectie, door een spuit te gebruiken met de gepaste maat, zonder de injectieflaconstop te verwijderen. Na verdunning bevat elke ml oplossing 1 mg bortezomib. De verdunde oplossing is helder en kleurloos tot lichtgeel, met een uiteindelijke pH van 4 tot 7. De verdunde oplossing moet vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op partikels en verkleuring. Indien verkleuring of partikels worden waargenomen, moet de verdunde oplossing worden weggegooid.

Injectieflacons met 2,8 ml oplossing voor injectie / 7 mg bortezomib

Elke injectieflacon met Bortezomib EG dient nauwkeurig te worden verdund met een 4,2 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie voor een intraveneuze injectie, door een spuit te gebruiken met de gepaste maat, zonder de injectieflaconstop te verwijderen. Na verdunning bevat elke ml oplossing 1 mg bortezomib. De verdunde oplossing is helder en kleurloos tot lichtgeel, met een uiteindelijke pH van 4 tot 7. De verdunde oplossing moet vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op partikels en verkleuring. Indien verkleuring of partikels worden waargenomen, moet de verdunde oplossing worden weggegooid.

Subcutane injectie

Elke injectieflacon met Bortezomib EG is klaar voor gebruik voor een subcutane injectie. Elke ml oplossing bevat 2,5 mg bortezomib. De oplossing is helder en kleurloos tot lichtgeel, met een pH van 4,0 tot 6,0. De oplossing moet vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op partikels en verkleuring. Indien verkleuring of partikels worden waargenomen, moet de oplossing worden weggegooid.

Verwijdering

Bortezomib EG is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor cytotoxische middelen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EG (Eurogenerics) NV – Heizel Esplanade b22 – 1020 Brussel

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE525520 - BE600720

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09 februari 2018.

Datum van laatste verlenging: 18 mei 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2025