

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bortezomib Baxter 3,5 mg poeder voor oplossing voor injectie.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 3,5 mg bortezomib (onder de vorm van mannitolboronaatester).

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

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen: zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poedervoor oplossing voor injectie.

Gelyofiliseerde witte tot gebrokenwitte massief poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1. Therapeutische indicaties

Bortezomib 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 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 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 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 moet worden geïnitieerd onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met kanker. Bortezomib mag echter worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaring heeft met gebruik van chemotherapeutica.

Bortezomib moet worden gereconstitueerd door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg (zie rubriek 6.6).

Dosering bij behandeling van progressief multipel myeloom (patiënten die minstens 1 eerdere behandeling hebben gehad)

Monotherapie

Bortezomib Baxter 3,5 mg poeder voor oplossing voor injectie wordt toegediend via een intraveneuze of subcutane injectie in de aanbevolen dosering van 1,3 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte, twee keer per week gedurende twee weken op de dagen 1, 4, 8 en 11 in een behandelcyclus van 21 dagen. De periode van drie weken wordt beschouwd als één behandelcyclus. Aanbevolen wordt om patiënten te behandelen met 2 bortezomib-cycli na het vaststellen van een complete remissie. Ook wordt aanbevolen om responderende patiënten die geen complete remissie bereiken in totaal met 8 bortezomib-cycli te behandelen. Tussen opeenvolgende doses van Bortezomib Baxter moet minstens 72 uur zitten.

Dosisaanpassing tijdens behandelingen en hernieuwde start van de behandeling bij monotherapie  
De bortezomib-behandeling moet onderbroken worden als niet-hematologische graad-3-toxiciteit optreedt of hematologische graad-4-toxiciteit, met uitzondering van neuropathie, zoals hieronder toegelicht (zie ook rubriek 4.4). Wanneer de symptomen van de toxiciteit zijn verdwenen, mag weer met de behandeling worden begonnen, met een 25% lagere dosis (1,3 mg/m<sup>2</sup> verlaagd tot 1,0 mg/m<sup>2</sup>; 1,0 mg/m<sup>2</sup> verlaagd tot 0,7 mg/m<sup>2</sup>). Als de toxiciteit niet verdwijnt of als de symptomen bij de laagste dosis terugkeren, moet worden overwogen met bortezomib te stoppen, tenzij het voordeel de behandeling duidelijk opweegt tegen het risico.

Neuropathische pijn en/of perifer neuropathie

Patiënten die bortezomib-gerelateerde neuropathische pijn en/of perifere neuropathie krijgen, 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 risico en de verwachte voordelen.

Tabel 1: Aanbevolen doseringsaanpassingen voor bortezomib-gerelateerde 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 (matig symptomen, die instrumentele activiteiten van het dagelijks leven (ADL) beperken**)	Verlaag bortezomib tot 1,0 mg/m <sup>2</sup> of Verander het behandelingschema van bortezomib in 1,3 mg/m <sup>2</sup> eenmaal per week
Graad 2 met pijn of graad 3 (ernstige symptomen, die de zelfverzorgende ADL beperken***)	Onderbreek de bortezomib-behandeling tot de symptomen van de toxiciteit zijn verdwenen. Als de toxiciteit is verdwenen, opnieuw beginnen met de bortezomib-behandeling, waarbij de dosis verlaagd wordt tot 0,7 mg/m <sup>2</sup> één keer per week.
Graad 4 (levensbedreigende gevolgen; dringende interventie aangewezen) en/of ernstige autonome neuropathie	Stopper met bortezomib

\* Op basis van doseringsaanpassingen tijdens Fase II- en III-studies bij multipel myeloom en postmarketingervaring. Gradering gebaseerd op de NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0.

\*\* Instrumentele ADL (activities of daily living): 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 Baxter 3,5 mg poeder voor oplossing voor injectie wordt toegediend via een intraveneuze of subcutane injectie in de aanbevolen dosering van  $1,3 \text{ mg/m}^2$  lichaamsoppervlakte, twee keer per week gedurende twee weken op de dagen 1, 4, 8 en 11 in een behandelcyclus van 21 dagen. Deze periode van drie weken wordt beschouwd als één behandelcyclus. Tussen opeenvolgende doses bortezomib minstens 72 uur zitten.

Gepegyleerd liposomaal doxorubicine wordt op dag 4 van de bortezomib-behandelcyclus toegediend na de bortezomib-injectie via een 1 uur durende intraveneuze infuus, in een dosis van  $30 \text{ mg/m}^2$ .

Van deze combinatietherapie kunnen maximaal 8 cycli worden toegediend, zo lang 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 vastzetten, als dit meer dan 8 cycli vereist. Patiënten bij wie de paraproteïnespiegels na 8 cycli blijven dalen kunnen ook doorgaan met de behandeling zo lang deze wordt verdragen en zij respons blijven.

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

#### Combinatie met dexamethason

Bortezomib Baxter 3,5 mg poeder voor oplossing voor injectie wordt toegediend via een intraveneuze of subcutane injectie in de aanbevolen dosering van  $1,3 \text{ mg/m}^2$  lichaamsoppervlakte, twee keer per week gedurende twee weken op de dagen 1, 4, 8 en 11 in een behandelcyclus van 21 dagen. Deze periode van drie weken wordt beschouwd als één behandelcyclus. Tussen opeenvolgende doses bortezomib moet minstens 72 uur zitten.

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

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

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

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

#### Combinatietherapie met melfalanen prednison

Bortezomib Baxter 3,5 mg poeder voor oplossing voor injectie wordt toegediend via intraveneuze of subcutane 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 de dagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 en 32. In cycli 5-9 wordt bortezomib eenmaal per week toegediend op de 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 de dagen 1, 2, 3 en 4 van de eerste week van elke bortezomib-behandelcyclus. Er worden negacycli van deze combinatiebehandeling toegediend.

Tabel 2: Aanbevolen doseringsschema van bortezomib in combinatie met melfalanen prednison

Bortezomib tweemaal per week (cycli 1-4)												
Week	1			2			3	4		5		6
B ( $1,3 \text{ mg/m}^2$ )	Dag 1	--	--	Dag 4	Dag 8	Dag 11	rust- periode	Dag 22	Dag 25	Dag 29	Dag 32	rustperiode
M ( $9 \text{ mg/m}^2$ ) P ( $60 \text{ mg/m}^2$ )	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	--	--	rust- periode	--	--	--	--	rustperiode
Bortezomib eenmaal per week (cycli 5-9)												
Week	1			2			3	4		5		6

B (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Dag 1	--	--	--	Dag8	rust- periode	Dag22	Dag29	rustperiode
M (9 mg/m <sup>2</sup> ) P (60 mg/m <sup>2</sup> )	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	--	rust- periode	--	--	rustperiode

B = 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:

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

Tabel 3: Wijziging van de dosering in opeenvolgende cycli van bortezomib-therapie in combinatie met melfalan en prednison

Toxiciteit	Wijziging van de dosering of uitstel van de toediening
Hematologische toxiciteit in een cyclus: ñ Indien langdurige neutropenie of trombocytopenie van graad 4 of trombocytopenie met bloeding werd waargenomen in de vorige cyclus	Overweeg vermindering van de dosis melfalan met 25% in de volgende cyclus.
ñ Indien aantal plaatjes $\leq 30 \times 10^9/l$ of ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ op een dag waarop bortezomib wordt toegediend (behalve dag 1)	De bortezomib-behandeling moet onderbroken worden.
ñ Indien verschillende dosissen van bortezomib in een cyclus achterwege blijven ( $\geq 3$ dosissen bij toediening tweemaal per week of $\geq 2$ dosissen bij toediening eenmaal per week)	De dosis bortezomib moet verminderd worden met één dosisniveau van 1,3 mg/m <sup>2</sup> tot 1 mg/m <sup>2</sup> , of van 1 mg/m <sup>2</sup> tot 0,7 mg/m <sup>2</sup>
Niet-hematologische toxiciteit van graad $\geq 3$	De behandeling met bortezomib moet onderbroken worden tot de symptomen of de toxiciteit verminderd zijn tot graad 1 of baseline. Bortezomib mag dan opnieuw toegediend worden met één niveau van dosisvermindering (van 1,3 mg/m <sup>2</sup> tot 1 mg/m <sup>2</sup> , of van 1 mg/m <sup>2</sup> tot 0,7 mg/m <sup>2</sup> ). Bij bortezomib-gerelateerde 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 bij patiënten met niet eerder behandeld multipel myeloom, die in aanmerking komen voor een hematopoëtische stamceltransplantatie (inductiebehandeling)

Combinatietherapie met dexamethason

Bortezomib Baxter 3,5 mg poeder voor oplossing voor injectie wordt toegediend via een intraveneuze of subcutane injectie in de aanbevolen dosering van 1,3 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte, twee keer per week gedurende twee weken op de dagen 1, 4, 8 en 11 in een behandelcyclus van 21 dagen. Deze

periode van drie weken wordt beschouwd als één behandelcyclus. Tussen opeenvolgende doses van bortezomib moet minstens 72 uur zitten.

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

Er worden vier behandelcycli van deze combinatietherapie toegediend.

#### Combinatietherapie met dexamethason en thalidomide

Bortezomib Baxter 3,5 mg poeder voor oplossing voor injectie wordt toegediend via een intraveneuze of subcutane injectie in de aanbevolen dosering van 1,3 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte, twee keer per week gedurende twee weken op de dagen 1, 4, 8 en 11 in een behandelcyclus van 28 dagen. Deze periode van vier weken wordt beschouwd als één behandelcyclus. Tussen opeenvolgende doses van bortezomib moet minstens 72 uur zitten.

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

Thalidomide wordt oraal toegediend in een dosering van 50 mg per dag op de dagen 1-14 en als het wordt verdragen, wordt de dosis daarna verhoogd tot 100 mg per dag op de dagen 15-28. Vervolgens kan 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 twee extracycli ontvangen.

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

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

B = bortezomib; Dx = dexamethason; T = thalidomide

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> Tot 6 cycli kunnen worden gegeven aan patiënten die ten minste een partiële respons bereiken na 4 cycli.

#### Dosisaanpassing bij patiënten die in aanmerking komen voor een transplantatie

Voor dosisaanpassingen van bortezomib dienen de richtlijnen voor dosisaanpassing te worden gevolgd die zijn beschreven voor monotherapie.

Als bortezomib wordt gegeven in combinatie met andere chemotherapeutica, dienen bovendien geschikte 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 (BR-CAP)

Bortezomib Baxter 3,5 mg poeder voor oplossing voor injectie wordt toegediend via een intraveneuze of subcutane injectie in de aanbevolen dosering van 1,3 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte, twee keer per week gedurende twee weken op de dagen 1, 4, 8 en 11, gevolgd door een rustperiode van 10 dagen van

dag 12 t/m dag 21. Deze periode van drie weken wordt beschouwd als één behandelcyclus. Zes cycli met bortezomib worden aanbevolen, hoewel voor patiënten met een respons die voor het eerst in cyclus 6 werd vastgesteld, twee bijkomende cycli met bortezomib kunnen worden gegeven. Tussen opeenvolgende doses van 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/m<sup>2</sup> cyclofosfamide in een dosis van 750 mg/m<sup>2</sup> endoxorubicine in een dosis van 50 mg/m<sup>2</sup>. Prednison wordt oraal toegediend in een dosis van 100 mg/dag op de dagen 1, 2, 3, 4 en 5 van elke behandelcyclus met bortezomib.

Dosisaanpassing tijdens behandeling voor patiënten met niet eerder behandeld mantelcellymfoom  
 Vóór het begin van een nieuwe behandelcyclus:

- ñ het aantal bloedplaatjes moet ≥ 100.000 cellen/µl en het absolute aantal neutrofielen (ANC) moet ≥ 1.500 cellen/µl zijn
- ñ het aantal bloedplaatjes moet ≥ 75.000 cellen/µl zijn bij patiënten met beenmerginfiltratie of miltsekwestratie
- ñ hemoglobine ≥ 8 g/dl
- ñ niet-hematologische toxiciteiten moeten verminderd zijn tot graad 1 of tot baseline.

De bortezomib-behandeling moet onderbroken worden als niet-hematologische ≥ graad-3-toxiciteiten optreden die gerelateerd zijn aan bortezomib (met uitzondering van neuropathie of hematologische ≥ 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 overwogen te worden in geval van herhaald van cyclische toediening. Een transfusie met bloedplaatjes voor de behandeling van trombocytopenie wordt niet overwogen wanneer die klinisch aangewezen is.

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

Toxiciteit	Wijziging van de dosering of uitstel van de toediening
<b>Hematologische toxiciteit</b>	
ñ Neutropenie van ≥ graad 3 met koorts, neutropenie van graad 4 die langer dan 7 dagen duurt, aantal bloedplaatjes < 10.000 cellen/µl	Bortezomib-behandeling moet gedurende maximaal 2 weken onderbroken worden tot de patiënt een ANC heeft van ≥ 750 cellen/µl en een aantal bloedplaatjes van ≥ 25.000 cellen/µl. ñ Als, na het uitstel van bortezomib, de toxiciteit niet is verdwenen, zoals hierboven gedefinieerd, moet met bortezomib worden gestopt. ñ Als de toxiciteit is verdwenen, d.w.z. de patiënt heeft een ANC van ≥ 750 cellen/µl en een aantal bloedplaatjes van ≥ 25.000 cellen/µl, dan kan opnieuw worden gestart met bortezomib in een dosis die verminderd is met één dosisniveau (van 1,3 mg/m <sup>2</sup> tot 1 mg/m <sup>2</sup> , of van 1 mg/m <sup>2</sup> tot 0,7 mg/m <sup>2</sup> ).

ñ	Indien aantal bloedplaatjes < 25.000 cellen/ $\mu$ l of ANC < 750 cellen/ $\mu$ l op een dag waarop bortezomib wordt toegediend (behalve dag 1 van elke cyclus)	De bortezomib-behandeling moet onderbroken worden.
	Niet-hematologische toxiciteiten van graad $\geq$ 3 waarvan geacht wordt dat ze verband houden met bortezomib	De behandeling met bortezomib moet onderbroken worden tot de symptomen van de toxiciteit verminderd zijn tot graad 2 of lager. Bortezomib mag dan opnieuw toegediend worden met één niveau van dosisvermindering (van 1,3 mg/ $m^2$ tot 1 mg/ $m^2$ , of van 1 mg/ $m^2$ tot 0,7 mg/ $m^2$ ). Bij bortezomib-gerelateerde neuropathische pijn en/of perifere neuropathie, moet bortezomib onderbroken en/of gewijzigd worden zoals aangegeven in tabel 1.

Als bortezomib wordt gegeven in combinatie met andere chemotherapeutica, dienen bovendien geschikte dosisverlagingen voor deze geneesmiddelen overwogen te worden in het geval van toxiciteit, overeenkomstig de aanbevelingen in de betreffende Samenvattingen van de Productkenmerken.

### Speciale populaties

#### Ouderen

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

Er zijn geen studies naar het gebruik van bortezomib bij oudere patiënten met niet eerder behandeld multipel myeloom, die in aanmerking komen voor hooggedoseerde chemotherapie met een hematopoëtische stamceltransplantatie. Daarom kunnen voor deze populaties geen aanbevelingen 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  $\geq$  75 jaar. Bij patiënten in de leeftijd van  $\geq$  75 jaar werden beide regimes, zowel BR-CAP als BR-CAP-10P, minder goed verdragen (zie rubriek 4.8).

#### Leverinsufficiëntie

Voor patiënten met lichte leverinsufficiëntie hoeft de dosis niet te worden aangepast en deze patiënten 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 per injectie tijdens de eerste behandelcyclus. Vervolgens een dosisverhoging tot 1,0 mg of een verdere dosisverlaging tot 0,5 mg/ $m^2$  worden overwogen afhankelijk van de tolerantie bij de patiënt (zie tabel 6 en de rubrieken 4.4 en 5.2).

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

Graad van leverinsufficiëntie*	Bilirubineconcentratie	SGOT (ASAT)-waarde	Aanpassing van de startdosis
Licht	$\leq$ 1,0x ULN	> ULN	Geen
	> 1,0x- 1,5x ULN	Elke	Geen
Matig	> 1,5x- 3x ULN	Elke	

Ernstig	> 3x ULN	Elke	Verlaag bortezomib tot 0,7 mg/m <sup>2</sup> in de eerste behandelcyclus. Overweeg de dosiste verhogetot 1,0 mg/m <sup>2</sup> of verderte verlagetot 0,5 mg/m <sup>2</sup> in de volgendecycli, afhankelijkvan de tolerantiebij de patiënt.
---------	----------	------	--

Afkortingen: SGOT= Serum-glutamaat-oxaalacetaat-transaminase;

ASAT = aspartaataminotransferase; ULN = bovengrens van denormalwaarde of upper limit of thenormal range.

\* 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 m<sup>2</sup>), mderhalve zijn dosisaanpassingen niet nodig voor deze patiënten. Het is onbekend of de farmacokinetiek van bortezomib wordt beïnvloed bij patiënten met ernstigenierinsufficiëntie die geendialyse ondergaan (CrCL < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Aangezien dialyse de concentraties van bortezomib kan verlagen, dient bortezomib na de dialyse te worden toegediend (zie rubriek 5.2).

### Pediatrieschepatiënten

De veiligheid en de werkzaamheid van bortezomib bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld (zie de rubrieken 5.1 en 5.2). De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

### Wijze van toediening

Bortezomib Baxter 3,5 mg poeder voor oplossing voor injectie is beschikbaar voor intraveneuze of subcutane toediening.

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

### Intraveneuze injectie

Bortezomib Baxter 3,5 mg gereconstitueerde oplossing wordt 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 Baxter 3,5 mg gereconstitueerde oplossing 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 injectieplaats moet worden afgewisseld voor achtereenvolgende injecties.

Als er lokale reacties op de injectieplaats optreden na een subcutane injectie met bortezomib, kan ofwel een minder geconcentreerde bortezomib-oplossing subcutaan worden toegediend (bortezomib 3,5 mg gereconstitueerd tot 1 mg/ml in plaats van 2,5 mg/ml) of wordt aanbevolen over te schakelen op intraveneuze injectie.

Als 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.

Als bortezomib in combinatie met andere geneesmiddelen wordt gegeven, raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van die andere geneesmiddelen voor additionele contra-indicaties.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Als bortezomib in combinatie met andere geneesmiddelen wordt gegeven, dient de Samenvatting van de Productkenmerken van die andere geneesmiddelen te worden geraadpleegd vóór de behandeling met bortezomib wordt gestart. Als thalidomide wordt gebruikt, zijn speciale aandachtspunten op zwangerschap preventiemaatregelen vereist (zie rubriek 4.6).

##### Intrathecale toediening

Er zijn fatale gevallen geweest van onopzettelijke intrathecale toediening van bortezomib Baxter 3,5mg poeder voor oplossing voor injectie is voor intraveneus of subcutaan gebruik. Bortezomib mag niet intrathecaal toegediend worden.

##### Gastro-intestinale toxiciteit

Gastro-intestinale toxiciteit, waaronder nausea, diarree, braken en obstipatie, komen zeer vaak voor tijdens behandeling met bortezomib. Gevallen van ileus zijn soms gemeld (zie rubriek 4.8). Daarom dienen patiënten die last hebben van obstipatie nauwgezet te worden gecontroleerd.

##### Hematologische toxiciteit

De bortezomib-behandeling 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 (BR-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 bortezomib-behandeling en herstelde doorgaans snel tegen de volgende cyclus. Er waren geen aanwijzingen voor cumulatieve trombocytopenie. De laagst gemeten waarde voor het aantal bloedplaatjes was gemiddeld ongeveer 40% van de baselinen in de studies met monotherapie bij multipel myeloom en 50% in de studie bij MCL. Bij patiënten met gevorderd myeloom was de ernst van de trombocytopenie gerelateerd aan het aantal bloedplaatjes vóór de behandeling: bij een initiële bloedplaatjestelling van < 75.000/µl had 90% van de 21 patiënten een telling van ≤ 25.000/µl tijdens studie, inclusief 14% < 10.000/µl; in tegenstelling daarmee had slechts 14% van de 309 patiënten tijdens de studie een telling van ≤ 25.000/µl, bij een initiële bloedplaatjestelling van > 75.000/µl.

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

Gastro-intestinale hemorragie en intracerebrale hemorragie zijn gemeld in verband met de bortezomib-behandeling. Daarom moet vóór elke dosis bortezomib het aantal bloedplaatjes worden bepaald. Als het aantal bloedplaatjes lager is dan 25.000 in het geval van een combinatie met melifalan en prednison, als het aantal bloedplaatjes lager of gelijk is aan 30.000 in het geval van 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 die klinisch aangewezen is (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met MCL werd voorbijgaande neutropenie waargenomen die omkeerbaar was tussen cycli. Er waren geen aanwijzingen voor cumulatieve neutropenie. Het aantal neutrofielen was het laagst op dag 11 van elke cyclus van de bortezomib-behandeling en herstelde doorgevoerd tegen de volgende cyclus. In studie LYM-3002 werd ondersteuning gegeven met koloniestimulerende factoren aan 78% van de patiënten in de BR-CAP-groep en 61% van de patiënten in de R-CHOP-groep. Aangezien patiënten met neutropenie een groter risico lopen op infecties, moeten ze gecontroleerd op klachten 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 overwogen te worden 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 herpes zoster-activatie 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 BR-CAP-groep en 1,2% in de R-CHOP-groep (zie rubriek 4.8).

#### Reactivatie van een 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 gestart wordt. Draggers van hepatitis B en patiënten met een voorgeschiedenis van hepatitis B moeten gecontroleerd op klinische en laboratoriumaanwijzingen 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 bijkomende informatie.

#### Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

Bij patiënten die werden behandeld met bortezomib zijn 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 met de behandeling is. 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 gezette tijden gecontroleerd te worden op nieuwe of verergerende neurologische symptomen of klachten 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 om patiënten zorgvuldig te controleren op symptomen van neuropathie, zoals een branderig gevoel, hyperesthesie, hypo-esthesie, paresthesie, onaangenaam gevoel, neuropathische pijn of zwakte.

In de Fase III-studie waarin bortezomib intraveneuze toediening 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 ( $p = 0,042$ ). 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 bortezomib intraveneus toegediend was in de eerdere studies met bortezomib intraveneus toegediend lager dan in studie MMY-3021.

Patiënten met nieuwe of verergerde perifere neuropathie moeten een neurologisch onderzoek ondergaan en het kan nodig zijn de dosis of het toedieningsschema te veranderen of de toedieningsweg naar subcutaan te veranderen (zie rubriek 4.2). Neuropathie werd behandeld met ondersteunende zorg en andere therapieën.

Vroegtijdig en regelmatig controleren op symptomen van neuropathie ontstaan tijdens de behandeling, door middel van neurologische evaluatie, dient te worden overwogen bij patiënten die bortezomib krijgen in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze geassocieerd zijn met neuropathie (bijvoorbeeld thalidomide) en een geschikte dosisverlaging of beëindiging van de behandeling dient te worden overwogen.

Naast perifere neuropathie kan ook autonome neuropathie bijdragen aan sommige bijwerkingen, zoals houdingsafhankelijke hypotensie en ernstige obstipatie met ileus. Er is slechts weinig informatie beschikbaar over autonome neuropathie en de bijdrage ervan aan deze bijwerkingen.

#### Epileptische aanvallen

Epileptische aanvallen werden soms gerapporteerd bij patiënten die geen voorgeschiedenis hadden van zulke aanvallen of van epilepsie. Speciale voorzorgen zijn daarom vereist wanneer men patiënten behandelt met een risicofactor voor epileptische aanvallen.

#### Hypotensie

Bortezomib-behandeling is vaak in verband gebracht met orthostatische/houdingsafhankelijke hypotensie. De meeste bijwerkingen zijn mild tot matig ernstig van aard en worden tijdens de hele behandeling gezien. Patiënten die op bortezomib (intraveneus geïnjecteerd) orthostatische hypotensie ontwikkelden, hadden vóór de behandeling met bortezomib geen tekenen van orthostatische hypotensie. De meeste patiënten moesten worden behandeld voor hun orthostatische hypotensie. Bij minderheid van de patiënten met orthostatische hypotensie kwamen syncop-achtige voorvallen voor. Orthostatische/houdingsafhankelijke hypotensie was niet acuut gerelateerd aan de bolus van bortezomib. Het mechanisme van deze voorvallen is niet bekend, hoewel autonome neuropathie mogelijk een van de componenten is. De autonome neuropathie kan samenhangen met bortezomib. Bortezomib verergert wellicht een onderliggende aandoening, zoals diabetische neuropathie of neuropathie ten gevolge van amyloïdose. Voorzichtigheid is geboden bij behandeling van patiënten met syncop in de voorgeschiedenis en die geneesmiddelen krijgen toegediend die bekend staan om relatie met hypotensie of van patiënten die gedehydrateerd zijn vanwege recidiverende diarree. De behandeling van orthostatische/houdingsafhankelijke hypotensie kan bestaan uit aanpassing van de antihypertensieve medicatie, rehydratie of toediening van mineraalcorticosteroiden of sympathicomimetica. De patiënten dienen medisch advies in te winnen als ze symptomen ontwikkelen als duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd of syncop.

#### Posterieure reversibelecefalopathiesyndroom (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 uitvullen met convulsies, hypertensie, hoofdpijn, lethargie, verwardheid, blindheid en andere visuele en neurologische stoornissen. Beeldvormend onderzoek van de hersenen, bij voorkeur Magnetische Resonantie Imaging (MRI), wordt gebruikt om de diagnose te bevestigen. Bij patiënten die PRES ontwikkelen, dient de behandeling met bortezomib te worden gestopt.

### Hartfalen

Het plotseling ontstaan of verergeren van congestief hartfalen, en/of het ontstaan van een verminderde linkerventrikel ejectiefractie is gemeld tijdens de behandeling met bortezomib. Vochtretentie kan een voorteken zijn voor tekenen en symptomen van hartfalen. Patiënten met risicofactoren bestaande hartaandoening moeten nauwgezet gevolgd worden.

### Elektrocardiografische onderzoeken

Er werden geïsoleerde gevallen van QT-intervalverlenging waargenomen in klinische studies. Hierbij werd geen oorzaaklijk verband aangetoond.

### Longaandoeningen

Zelden werd acute, diffuse longziekte met infiltraten van onbekende etiologie zoals pneumonitis, interstitiële pneumonie, longinfiltratie en acute respiratory distress syndrome (ARDS) gemeld bij patiënten die behandeld werden met bortezomib (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen verloop van longziekte fataal. Radiografie van de thorax vóór de behandeling wordt aanbevolen om te dienen als vergelijkingsbasis (baseline) voor mogelijke pulmonale veranderingen na de behandeling.

In het geval van nieuwe of verergering van symptomen van longaandoeningen (bijv. hoest) dient direct een diagnostische evaluatie plaats te vinden en dienen de patiënten op de juiste wijze behandeld te worden. De risico-batenverhouding moet worden afgewogen voordat de behandeling met bortezomib wordt voortgezet.

In een klinische studie stierven twee patiënten (van de 2) aan het begin van de behandeling aan ARDS; de studie werd gestopt. Deze patiënten kregen hoge dosis cytarabine (2 g/m<sup>2</sup> per dag) via een continu infuus met daunorubicine en bortezomib gedurende 24 uur voor recidiverende acute myeloid leukemie. Daarom wordt dit specifieke behandelingsschema met gelijktijdige toediening van een hoge dosis cytarabine (2 g/m<sup>2</sup> 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 nauwkeurig 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 de rubrieken 4.2 en 5.2).

### Leverreacties

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

### Tumorlyssyndroom

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

### Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

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

Een normale leverfunctie moet bevestigd worden en de nodige voorzichtigheid is geboden bij patiënten die orale antidiabetica 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 zich voordoen.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Uit in-vitrostudies is gebleken dat bortezomib een zwakke remmer is van de cytochroom-P450 (CYP)- isoenzymen 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4. Op basis van de beperkte bijdrage (7%) van CYP2D6 aan het metabolisme van bortezomib is het niet aannemelijk 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 in gemiddelde blootstelling (AUC) aan bortezomib aan van 35% (BI90% [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 gecontroleerd.

In een geneesmiddelinteractiestudie waarbij het effect van omeprazol, een krachtige CYP2C19-remmer, op de farmacokinetiek van bortezomib (intraveneus geïnjecteerd) werd geëvalueerd, werd geen significant effect op de farmacokinetiek van bortezomib vastgesteld 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 in gemiddelde blootstelling (AUC) aan bortezomib aan van 45% gebaseerd op gegevens van 6 patiënten. Het gelijktijdig gebruik van bortezomib met krachtige CYP3A4-inductoren (bijvoorbeeld rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital en sint-janskruid) wordt daarom niet aanbevolen, aangezien de werkzaamheid kan verminderen.

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

Een geneesmiddelinteractiestudie naar het effect van melfalan-prednison op de farmacokinetiek van bortezomib (intraveneus geïnjecteerd) toonde een toename van de gemiddelde AUC van bortezomib van 17% op basis van gegevens van 21 patiënten. Dit wordt niet als klinisch relevant beschouwd.

Tijdens klinische onderzoeken zijn hypoglykemie en hyperglykemie respectievelijk soms en vaak gemeld bij diabetische patiënten die orale antidiabetica kregen. Bij patiënten op orale antidiabetica die met bortezomib worden behandeld, moet de bloedglucosespiegel nauwgezet worden gecontroleerd en de dosering van de antidiabetische medicatie eventueel worden aangepast.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Mannelijke patiënten en vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 3 maanden na de behandeling.

### Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens voor bortezomib beschikbaar over blootstelling tijdens zwangerschap. Het teratogeen potentieel van bortezomib is niet uitgebreid onderzocht.

In niet-klinische studies had bortezomib geen effecten op de embryonale/foetale ontwikkeling bij ratten en konijnen in de hoogste doses die door het moederdier werden verdragen. Er werden geen dierstudies gedaan naar de effecten van bortezomib op de geboorte en postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Bortezomib mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met bortezomib noodzakelijk maakt.

Patiënten die tijdens de zwangerschap bortezomib gebruiken of zwanger worden terwijl ze bortezomib gebruiken, moeten worden geïnformeerd over het mogelijke risico voor de foetus.

Thalidomide is een bekende humane teratogene actieve stof die ernstige levensbedreigende geboortefwijkingen 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 krijgen, dienen te voldoen aan de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma van thalidomide. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van thalidomide voor aanvullende informatie.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of bortezomib bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Omdat bortezomib mogelijk ernstige bijwerkingen zou kunnen veroorzaken bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling met bortezomib.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken met bortezomib uitgevoerd (zie rubriek 5.3).

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

Bortezomib kan een matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bortezomib kan geassocieerd worden met vermoeidheid (zeer vaak), duizeligheid (vaak), syncope (soms) en orthostatische/houdingsafhankelijke hypotensie (vaak) of wazig zien (vaak). Daarom moeten patiënten voorzichtig zijn als ze een autobestuurder of machines gebruiken en moeten worden afgeraden een auto te besturen of machines te bedienen als ze last hebben van deze symptomen (zie rubriek 4.8).

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ernstige bijwerkingen die tijdens behandeling met bortezomib soms werden gemeld, zijn hartfalen, tumorlysisyndroom, pulmonale hypertensie, posterieur reversibel encefalopathiesyndroom, diffuse infiltratieve longaandoening en zelden autonome neuropathie.

De bijwerkingen die tijdens behandeling met bortezomib het meest werden gemeld, zijn diarree, obstipatie, braken, vermoeidheid, pyrexie, trombocytopenie, anemie, neutropenie, perifere neuropathie (waaronder sensorische), hoofdpijn, paresthesie, verminderde eetlust, dyspnoe, slap, herpes zoster en myalgie.

### Samenvattend tabel met bijwerkingen

#### Multipel myeloom

De bijwerkingen in tabel 7 hebben volgens de onderzoekers minstens een mogelijke of waarschijnlijke causale relatie met bortezomib. Deze bijwerkingen zijn gebaseerd op een integraal gegevensbestand van

5.476 patiënten van wie 3.996 patiënten werden behandeld met bortezomib in een dosis van 1,3 mg/m<sup>2</sup> 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 per orgaansysteem en frequentie vermeld. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100); zelden (1/10.000 tot < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen aangegeven in orde van afnemende ernst. Tabel 7 is gegeneerd het gebruik van versie 14.1 van de MedDRA.

Postmarketing-bijwerkingen die niet werden gezien in klinische studies zijn ook toegevoegd.

Tabel 7: Bijwerkingen bij patiënten met multipel myeloom behandeld met bortezomib in klinische studies en alle postmarketing-bijwerkingen ongeacht de indicatie<sup>#</sup>

Systeem / orgaanklasse	Incidentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	herpes zoster (inclusief verspreid & oftalmisch), pneumonie*, herpes simplex*, schimmelinfectie*
	Soms	infectie*, bacteriële infecties*, virale infecties*, sepsis (inclusief septische shock)*, bronchopneumonie, herpesvirusinfectie*, herpes-meningo-encefalitis, bacteriëmie (inclusief stafylokokken), hordeolurgriep, cellulitis, hulpmiddelgerelateerde infectie, huidinfectie*, oorinfectie*, stafylokokken-infectie*, tandinfectie*
	Zelden	meningitis (inclusief bacterieel), Epstein-Barr-virusinfectie, herpesgenitalis, tonsillitis, mastoïditis, postvirale vermoeidheidssyndroom
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cystenen poliepen)	Zelden	neoplasma maligne, plasmacytaire leukemie, niercelcarcinoom, gezwellen, mycosis fungoides, neoplasma benigne*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeerv vaak	trombocytopenie*, neutropenie*, anemie*
	Vaak	leukopenie*, lymfopenie*
	Soms	pancytopenie*, febrile neutropenie, coagulopathie*, leukocytose*, lymfadenopathie, hemolytische anemie*
	Zelden	uitgezaaide intravasculaire stolling, trombocytose*, hyperviscositeitssyndroom, bloedplaatjesaandoening NAO, trombotische microangiopathie (inclusief trombocytopenische purpura*), bloedziekte NAO, hemorragische diathese, lymfocytair infiltratie
Immuunsysteem-aandoeningen	Soms	angio-oedeem*, overgevoeligheid*
	Zelden	anafylactische shock, amyloïdose, immuuncomplex-gemedieerde reactie type III
Endocriene aandoeningen	Soms	Cushing-syndroom*, hyperthyroïdie*, antidiuretisch hormoon-secretie-deficiëntie
	Zelden	hypothyroïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeerv vaak	verminderde eetlust
	Vaak	dehydratie, hypokaliëmie*, hyponatriëmie*, bloedglucose abnormaal*, hypocalciëmie*, enzymafwijking*
	Soms	tumorlysisyndroom, niet goed groeien*, hypomagnesiëmie*, hypofosfatemie*, hyperkaliëmie*, hypercalciëmie*, hypernatriëmie*, urinezuur abnormaal*, diabetes mellitus*, vochtretentie

	Zelden	hypermagnesiëmie*, acidose, verstoorde elektrolytbalans*, vocht opstapeling, hypochloremie*, hyperchloremie*, hypovolemie, hyperfosfatemie*, metabole stoornis, vitamine-B-complex-deficiëntie, vitamine-B12-deficiëntie, jicht, verhoogde eetlust, alcoholintolerantie
Psychische stoornissen	Vaak	stemmingsaandoeningen, angststoornis*, slaapaandoeningen, angststoornissen*
	Soms	psychische stoornis*, hallucinatie*, psychotische stoornis*, verwarring*, rusteloosheid
	Zelden	zelfmoordgedachte*, aanpassingsstoornis, delirium, verminderd libido
Zenuwstelsel aandoeningen	ZeervaaK	neuropathieën*, perifere sensorische neuropathie, dysesthesie*, neuralgie*
	Vaak	motorische neuropathie*, bewustzijnsverlies (inclusief syncope), duizeligheid*, dysgeusie*, lethargie, hoofdpijn*
	Soms	tremor, perifere sensimotorische neuropathie, dyskinesie*, cerebellaire coördinatie- en evenwichtsstoornissen*, geheugenverlies (exclusief dementie)*, encefalopathie*, posterieure reversibel encefalopathie syndroom, neurotoxiciteit, insultaandoeningen*, posttherpetische neuralgie, spraakstoornis*, restless legs-syndroom, migraine, ischias, stoornis van aandacht, reflexen afwijkend*, parosmie
	Zelden	cerebrale bloeding*, intracraniale bloeding (incl. subarachnoïdaal)*, hersenoedeem, transient ischaemic attack, coma, autonoom zenuwstelsel stoornis, autonome neuropathie, craniale verlamming*, paralyse*, parese*, presyncope, hersenstamsyndroom, cerebrovasculaire aandoening, zenuw wortellaesie, psychomotorische hyperactiviteit, ruggenmerg compressie, cognitieve aandoening NAO, motorische disfunctie, zenuwstelsel aandoening NAO, radiculitis, kwijlen, hypotonie, Guillain-Barré-syndroom, demyeliniserende polyneuropathie
Oogaandoeningen	Vaak	oogzwelling*, gezichtsvermogen afwijkend*, conjunctivitis*
	Soms	oogbloeding*, ooglidinfectie*, chalazion, blefaritis, oogontsteking*, diplopie, droog oog*, oogirritatie*, oogpijn, traanproductie verhoogd, oogafscheiding
	Zelden	cornealetsel*, exoftalmie, retinitis, scotoma, oogaandoening (inclusief ooglid) NAO, dacryoadenitis verworven, fotofobie, fotopsie, optische neuropathie, verschillende graden van verminderd gezichtsvermogen (t/m blindheid)*
Evenwichtsorganen ooraandoeningen	Vaak	vertigo*
	Soms	dysacusis (inclusief tinnitus)*, gehoorbeschadiging (t/m doofheid), oorongemak*
	Zelden	oorbloeding, vestibulaire neuronitis, ooraandoening NAO
Hartaandoeningen	Soms	harttamponade, cardiopulmonale stilstand*, hartfibrilleren (incl. atrium), hartfalen (inclusief linker- en rechterventrikel)*, aritmie*, tachycardie*, palpitations, angina pectoris, pericarditis (inclusief pericardieffusie)*, cardiomyopathie*, ventriculaire dysfunctie*, bradycardie
	Zelden	atriale flutter, myocardinfarct*, atrioventriculair blok*, hart- en vaat aandoening (inclusief cardiogene shock), torsade de pointes, angina pectoris instabiel, aandoening van de hartklep*,

		kransslagaderinsufficiëntie, inusstilstand
Bloedvat-aandoeningen	Vaak	hypotensie*, orthostatische hypotensie*, hypertensie*
	Soms	cerebrovasculair accident, diepe veneuze trombose*, hemorragie*, tromboflebitis (inclusief oppervlakkige), circulatoire collaps (inclusief hypovolemisch shock), flebitis, overmatig blozen*, hematoom (inclusief perirenaal)*, slechte perifere circulatie*, vasculitis, hyperemie (inclusief oculair)*
	Zelden	perifere embolie, lymfoedeem, bleekheid, erythromelalgia, vasodilatatie, yerkleurde vene, veneuze insufficiëntie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Vaak	dyspneu*, bloedneus, bovenste/onderste luchtweginfectie*, hoesten*
	Soms	longembolie, pleurale effusie, pulmonaal oedeem (inclusief acuut), alveolaire bloeding, bronchospasme, chronisch aspecifieke respiratoire aandoening*, hypoxemie*, luchtwegcongestie*, hypoxie, pleura-ontsteking*, hik, rhinorroe, dysfonie, piepen
	Zelden	respiratoir falen, acuut ademhalingsnoodsyndroom, 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 luchtweghoestsyndroom
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Zeerv vaak	misselijkheid, enbraaksymptomen*, diarree*, obstipatie
	Vaak	gastro-intestinale bloeding (inclusief mucosa)*, dyspepsie, stomatitis*, abdominale distensie, orofaryngeale pijn*, abdominale pijn (inclusief gastro-intestinale en miltpijn)*, mondaandoening*, flatulentie
	Soms	pancreatitis (incl. chronisch)*, hematemeses, lipzwellings*, maagdarmstelselobstructie (incl. dunne darmobstructie, ileus)*, abdominaal ongemak, orale ulceratie*, enteritis*, gastritis*, gingiva-bloeding, gastro-oesofageale refluxziekte*, colitis (incl. Clostridium difficile-colitis)*, ischemische colitis, maagdarmonsteking*, dysfagie, prikkelbare darmsyndroom, gastro-intestinale aandoening NAO, tong beslagen, maagdarmstelsel motiliteitsaandoening*, speekselklieraandoening*
	Zelden	pancreatitis acuut, peritonitis*, tongoedeem*, ascites, oesofagitis, cheilitis, fecale incontinentie, anussfincteratonie, fecaloom*, maagdarmstelsel ulceratie en -perforatie*, gingivale hypertrofie, megacolon, rectale afscheiding, orofaryngeale blaarvorming*, lippijn, periodontitis, anale fissuur, wijziging in darmgewoonte, proctalgie, abnormal feces
Lever- en galaandoeningen	Vaak	leverenzymabnormaal*
	Soms	hepatotoxiciteit (inclusief leveraandoening), hepatitis*, cholestase
	Zelden	leverfalen, hepatomegalie, Budd-Chiari-syndroom, cytomegalovirus hepatitis, leverbloeding, cholelithiasis
	Vaak	rash*, pruritus*, erytheem, droge huid

Huid- en onderhuid-aandoeningen	Soms	erythema multiforme, urticaria, acute febrile neutrofile dermatose, toxische huidaandoening, toxische epidermale necrolyse, stevens-johnsonsyndroom, dermatitis*, haaraandoening*, petechiae, ecchymose, huidlaesie, purpura, huidgezwel*, psoriasis, hyperhidrose, nachtzweet, decubitusulcus, acne*, blaar*, pigmentatieaandoening*
	Zelden	huidreactie, Jessner's lymfocyttaire infiltratie, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, subcutane bloeding, livedo reticularis, huidverharding, papel, fotosensitiviteitsreactie, seborrhoe, koudzweet, huidaandoening, NAO, erytrose, huidulcus, nagelafwijking
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeervaaak	skeletspierstelselpijn*
	Vaak	spierspasmen*, pijn in extremiteiten, spierzwakte
	Soms	spiertrekking, gewrichtszwelling, artritis*, gewrichtsstijfheid, myopathieën*, zwaargevoel
	Zelden	rabdomyolyse, temporomandibulair gewrichtssyndroom, fistel, vochtophoping in gewricht, pijn in kaak, botaandoening, skeletspierstelsel- en bindweefselinfectieën-ontstekingen*, synoviumcyste
Nier- en urineweg-aandoeningen	Vaak	nierfunctie verminderd*
	Soms	acuut nierfalen, chronisch nierfalen*, urineweginfectie*, urinewegtekenen en -symptomen*, hematurie*, urineretentie, urinelozingsaandoening*, proteïnurie, azotemie, oligurie*, pollakisurie
	Zelden	blaasprikkeling
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	vaginaal bloeding, geslachtsorgaanpijn*, rectieledisfunctie
	Zelden	testiculaire aandoening*, prostatitis, borstaandoening*, vrouwelijk, epididymisgevoeligheid, epididymitis, bekkenpijn, vulvale ulceratie
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen	Zelden	aplasie, maagdarmsstelselmisvorming, thylose
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeervaaak	pyrexie*, vermoeidheid, asthenie
	Vaak	oedeem (inclusief perifeer), kouderillingen, pijn*, malaise*
	Soms	algemene deterioratie van lichamelijke gezondheid*, gezichtsoedeem*, injectieplaatsreactie*, slijmvliesaandoening*, borstkaspijn, loopstoornis, het koud hebben, extravasatie*, kathetergerelateerde complicatie*, verandering in dorstgevoel*, borstkasongemak, gevoel van verandering in lichaamstemperatuur, injectieplaatspijn*
	Zelden	dood (inclusief plotse), multi-orgaanfalen, bloeding injectieplaats*, hernia (inclusief hiatus)*, afgenomen genezing*, ontsteking, injectieplaatsflebitis*, gevoeligheid, ulcus, prikkelbaarheid, nietcardiale pijn op de borst, pijn op de katheterplaats, gevoel van vreemd lichaam
Onderzoeken	Vaak	gewicht verlaagd
	Soms	hyperbilirubinemie*, proteïneanalyse abnormaal*, gewicht verhoogd, bloedtest abnormaal*, C-reactief proteïne verhoogd
	Zelden	bloedgasen abnormaal*, elektrocardiogram abnormaal (inclusief QT-verlenging)*, internationale genormaliseerde ratio abnormaal*, maag pH verlaagd, plaatjesaggregatie verhoogd, troponine verhoogd, virusidentificatie en -serologie*,

		urineanalyse abnormaal*
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Soms	vallen, kneuzing
	Zelden	transfusiereactie, breuken*, rigors*, aangezichtsletsel, gewrichtsletsel* brandwonden, inscheuring procedure pijn, bestralingsletsels*
Chirurgische en medische verrichtingen	Zelden	macrofagenactivatie

NAO = niet anders omschreven\* Groepering van meer dan één MedDRA-voorkeursterm

# Postmarketing-bijwerking ongeachte indicatie

### Mantelcellymfoom (MCL)

Het veiligheidsprofiel van bortezomib bij 240 MCL-patiënten die werden behandeld met bortezomib een dosis van 1,3 mg/m<sup>2</sup> in combinatie met rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine en prednison (BR-CAP), versus 242 patiënten die werden behandeld met rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison [R-CHOP] was relatief consistent met 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 (BR-CAP) waren hepatitis B-infectie (< 1%) en myocardische infarcten (1,3%). De soortgelijke incidenties van deze voorvallen in beide behandelgroepen duiden erop dat deze bijwerkingen niet te wijten waren aan alleen bortezomib. Opvallende verschillen bij de patiëntenpopulatie met MCL in vergelijking met patiënten in de studies bij multipel myeloom waren incidentie van ≥ 5% hoger voor hematologische bijwerkingen (neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, anemie, lymfopenie), perifere sensorische neuropathie, hypertensie, pyrexie, pneumonitis en haaraandoeningen. Bijwerkingen die werden vastgesteld met een incidentie van ≥ 1%, vergelijkbare of hogere incidentie in de BR-CAP-arm en met minstens een mogelijk of waarschijnlijk oorzakelijk verband met de componenten van de BR-CAP-arm, worden vermeld in tabel 8 hieronder. Ook bijwerkingen die in de BR-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 bij multipel myeloom.

De bijwerkingen worden hieronder per systeem/orgaanklasse en frequentie vermeld. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeervaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen aangegeven in orde van afnemende ernst. Tabel 8 is gegenereerd met het gebruik van versie 16 van de MedDRA.

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

Systeem/orgaanklasse	Incidentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeervaak	pneumonie*
	Vaak	sepsis (inclusief septische shock)*, herpes zoster (inclusief verspreid & oftalmisch), herpesvirusinfectie*, bacteriële infecties*, bovenste/onderste luchtweginfectie*, schimmelinfectie*, herpes simplex*
	Soms	hepatitis B-infectie*, bronchopneumonie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeervaak	trombocytopenie*, febriële neutropenie, neutropenie*, leukopenie*, anemie*, lymfopenie*
	Soms	pancytopenie*
Immuunsysteem-aandoeningen	Vaak	overgevoeligheid*
	Soms	anafylactische reactie
	Zeervaak	verminderde eetlust

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	hypokaliëmie*, bloedglucose abnormaal*, hyponatriëmie*, diabetes mellitus*, vochtretentie
	Soms	tumorlyssyndroom
Psychische stoornissen	Vaak	slaapaandoeningen en stoornissen*
Zenuwstelselaandoeningen	Zeerv vaak	periferesensorische neuropathie, dysesthesie*, neuralgie*
	Vaak	neuropathieën*, motorische neuropathie*, bewustzijnsverlies (inclusief syncope), encefalopathie*, perifere sensomotorische neuropathie, duizeligheid*, dysgeusie*, autonome neuropathie
	Soms	autonoom zenuwstelselstoornis
Oogaandoeningen	Vaak	gezichtsvermogen afwijkend*
Evenwichtsorganen ooraandoeningen	Vaak	dysacusis (inclusief tinnitus)*
	Soms	vertigo*, gehoorbeschadiging (t/m doofheid)
Hartaandoeningen	Vaak	hartfibrilleren (inclusief atrium), aritmie*, hartfalen (inclusief linker- en rechterventrikel)*, myocardische,entriculaire dysfunctie*
	Soms	hart- en vaatstoornis (inclusief cardiogen shock)
Bloedvataandoeningen	Vaak	hypertensie*, hypotensie*, orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Vaak	dyspneu*, hoesten*, hik
	Soms	acuut ademhalingsnoodsyndroom, longembolie, pneumonitis, pulmonaire hypertensie, pulmonaabeedeem (inclusief acuut)
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeerv vaak	nausea en braaksymptomen*, diarree*, stomatitis*, constipatie
	Vaak	gastro-intestinale bloeding (inclusief mucosa)*, abdominale distensie, dyspepsie, orofaryngeale pijn*, gastritis*, orale ulceratie*, abdominaal ongemak, dysfagie, maagdarmonsteking, abdominale pijn (inclusief gastro-intestinale en miltpijn)*, mondaandoening*
	Soms	colitis (incl. Clostridium difficile)*
Lever- en galaandoeningen	Vaak	hepatotoxiciteit (inclusief leveraandoening)
	Soms	leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeerv vaak	haaraandoening*
	Vaak	pruritus*, dermatitis*, rash*
Skeletspierstelsel en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	spierspasmen*, skeletspierstelselpijn*, pijn in extremiteit
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	urinewegs infectie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeerv vaak	pyrexie*, vermoeidheid, asthenie
	Vaak	oedeem (inclusief perifeer), koude rillingen, injectieplaatsreactie*, malaise*
Onderzoeken	Vaak	hyperbilirubinemie*, proteïneanalyse abnormaal*, gewicht verlaagd, gewicht verhoogd

\* Groepering van meer dan één MedDRA-voorkeursterm

### Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

#### Reactivatie van het herpes zoster-virus

#### Multipel myeloom

Antivirale profylaxe werd toegediend aan 26% van de patiënten in de B+M+P-arm. De incidentie van herpes zoster bij patiënten in de groep behandeld met B+M+P was 17% voor patiënten die geen

antivirale profylaxe kregen toegediend, tegenover 3% voor patiënten die wel antivirale profylaxe toegediend.

#### Mantelcellymfoom

Antivirale profylaxe werd toegediend aan 137 van de 240 patiënten (57%) in de BR-CAP-arm. De incidentie van herpes zoster bij patiënten in de BR-CAP-arm was 10,7% voor patiënten die geen antivirale profylaxe toegediend kregen in vergelijking met 3,6% voor patiënten die wel antivirale profylaxe toegediend kregen (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-bortezomib-behandelgroep (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 (BR-CAP). De totale incidentie van hepatitis B-infecties was vergelijkbaar bij patiënten die werden behandeld met BR-CAP of met R-CHOP (respectievelijk 0,8% en 1,2%).

#### Perifereneuropathie 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), was de incidentie van perifere neuropathie in de combinatieschema's als in onderstaande tabel staat weergegeven:

Tabel9: 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)	BDx (N = 239)	TDx (N = 126)	BTDx (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; BDx = bortezomib, dexamethason; TDx = thalidomide, dexamethason; BTDx = bortezomib, thalidomide, dexamethason; PN = perifereneuropathie

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 (BR-CAP) was de incidentie van perifere neuropathie in de combinatieschema's als in onderstaande tabel staat weergegeven:

Tabel10: Incidentie van perifere neuropathie in studie LYM-3002, opgesplitst naar toxiciteit en beëindiging van de behandeling als gevolg van perifere neuropathie

	BR-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

BR-CAP = bortezomib, rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine en prednison; R-CHOP = rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison; PN = perifere neuropathie

Perifere neuropathie omvatte de voorkeurstermen 'perifere sensorische neuropathie', 'neuropathie perifeer', 'periferemotorischneuropathie' en 'perifere sensomotorische neuropathie'.

#### Oudere MCL-patiënten

42,9% en 10,4% van de patiënten in de BR-CAP-arm vielen binnen het bereik van respectievelijk 65-74 jaar en  $\geq 75$  jaar. Hoewel bij patiënten in de leeftijd van  $\geq 75$  jaar zowel BR-CAP als R-CHOP minder goed werd verdragen bedroeg het percentage van ernstige bijwerkingen in de BR-CAP-groep 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 bortezomib in de Fase III-studie subcutaan kregen hadden in vergelijking met intraveneuze toedieningen een 13% lager 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 het stoppen met bortezomib. De totale incidentie van diarree, gastro-intestinale en abdominale pijn, asthenie, infecties van de bovenste luchtwegen en perifere neuropathieën waren in de 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 neuropathieën stopte 8% lager voor de subcutane groep dan voor de intraveneuze groep.

Van zes procent van de patiënten werd gemeld dat ze een lokale bijwerking op de subcutaan toegediende plaats hadden, 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. 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, voorkomend bij 25% van de patiënten trombocytopenie (55%), neuropathie (40%), anemie (37%), (35%) en obstipatie (28%). Perifere neuropathie (alle graden) en perifere neuropathie  $\geq$  grade 3 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 :

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

B-1000 BRUSSEL

Madou

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

#### 4.9 Overdosering

Bij patiënten bij wie de overdosis meer dan twee keer de aanbevolen dosis bedroeg, werd een acute symptomatische hypotensie en trombocytopenie gezien met fatale afloop. Voor preklinische cardiovasculaire en farmacologische veiligheidsstudies zie rubriek 5.3.

Er is geen specifiek antidotum bekend voor een overdosis met bortezomib. Bij een overdosis dienen de vitale parameters van de patiënt te worden gevolgd en de nodige ondersteunende maatregelen (zoals vloeistoffen, vasopressoren en/of inotrope middelen) te worden getroffen 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 chymotrypsine-achtige activiteit te remmen van het 26S-proteasoom in zoogdiercellen. Het 26S-proteasoom is een groot eiwitcomplex dat geubiquitineerde 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 signaleringcascades in de cel, hetgeen uiteindelijk leidt tot het afsterven van de kankercel.

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

De door bortezomib gemedieerde proteasoomremming heeft op een aantal manieren invloed op kankercellen. Zo worden ondermeer regulerende eiwitten veranderd die de voortgang van de celcyclus en Nuclear Factor kappa B (NF- $\kappa$ B) activering controleren. Door remming van het proteasoom komt de celcyclus tot stilstand en treedt apoptose op. NF- $\kappa$ B is een transcriptiefactor die 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 myeloomcellen om te interageren met het beenmergmicromilieu.

Experimenten hebben aangetoond dat bortezomib cytotoxisch is voor allerlei typen 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 *in vitro*-, *ex vivo*-en diersmodellen 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 die behandeld worden met bortezomib.

#### Klinische werkzaamheid bij niet eerder behandeld multipel myeloom:

Een prospectieve internationale Fase II gerandomiseerde (1:1), open-label klinische studie (MMY-3002 VISTA) met 682 patiënten met niet eerder behandeld multipel myeloom werd uitgevoerd om te gaan of bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> intraveneus geïnjecteerd) in combinatie met melfalan (9 mg/m<sup>2</sup>) en prednison (60 mg/d) tot een verbetering leidde van de tijd tot progressie (to progression TTP), in vergelijking met melfalan (9 mg/d) en prednison (60 mg/d). 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 blank en de mediane Karnofsky performance status score voor de patiënten was 80. In 63%/25%/8% van de gevallen hadden patiënten respectievelijk IgG/IgA/lichteketen-myeloom. Het mediane hemoglobinegehalte was 105 g/l, en het mediane aantal plaatjes 221,5x10<sup>9</sup>. Vergelijkbare proporties patiënten hadden een creatinineklaring ≤ 30 ml/min (3% in elke arm).

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

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

Eindpunt voor werkzaamheid	B+M+P n = 344	M+P n = 338
Tijd tot progressie		
Aantal n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediaan (95% BI)	20,7 mnd (17,6; 24,7)	15,0 mnd (14,1; 17,9)
Hazard ratio <sup>b</sup> (95% BI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-waarde <sup>c</sup>	0,000002	
Progressievrije overleving		
Aantal (%)	135 (39)	190 (56)
Mediaan (95% BI)	18,3 mnd (16,6; 21,7)	14,0 mnd (11,1; 15,0)
Hazard ratio <sup>b</sup> (95% BI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-waarde <sup>c</sup>	0,00001	
Totale overleving*		
Aantal (sterfgevallen) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediaan (95% BI)	56,4 mnd (52,8; 60,9)	43,1 mnd (35,3; 48,3)
Hazard ratio <sup>b</sup> (95% BI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p-waarde <sup>c</sup>	0,00043	
Mate van respons populatie <sup>e</sup> n = 668	n = 337	n = 331
CR <sup>f</sup> n (%)	102 (30)	12 (4)
PR <sup>f</sup> n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR <sup>f</sup> n (%)	5 (1)	0
CR+PR <sup>f</sup> n (%)	238 (71)	115 (35)
p-waarde <sup>e</sup>	< 10 <sup>-10</sup>	
Daling van serumconcentratie van M-eiwit populatie <sup>e</sup> n = 667	n = 336	n = 331
≥ 90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Tijd tot eersterespons in CR+PR		
Mediaan	1,4 mnd	4,2 mnd
Mediane <sup>a</sup> responsduur CR <sup>f</sup>	24,0 mnd	12,8 mnd

