

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bortezomib Krka 3,5 mg, poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 3,5 mg bortezomib (als mannitolboronaateter).

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

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen: zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie (Poeder voor injectie).

Witte tot gebroken witte koek of poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Bortezomib Krka 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 Krka 3,5 mg poeder voor oplossing voor injectie wordt toegediend via een intraveneuze of subcutane injectie in de aanbevolen dosering van 1,3 mg/m² 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. Aanbevolen wordt om patiënten te behandelen met 2 Bortezomib Krka -cycli na het vaststellen van een complete remissie. Ook wordt aanbevolen om responderende patiënten die geen complete remissie bereiken in totaal met 8 cycli van Bortezomib Krka te behandelen. Tussen opeenvolgende doses van Bortezomib Krka moet minstens 72 uur zitten.

Dosisaanpassingen tijdens behandeling en hernieuwde start van de behandeling bij monotherapie

De behandeling met Bortezomib Krka - moet onderbroken worden als niet-hematologische graad-3-toxiciteit optreedt of hematologische graad-4-toxiciteit, met uitzondering van neuropathie, zoals hieronder wordt toegelicht (zie ook rubriek 4.4). Wanneer de symptomen van de toxiciteit zijn verdwenen, mag weer met de behandeling worden begonnen, zij het met 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 verdwijnt of als de symptomen bij de laagste dosis terugkeren, moet worden overwogen met Bortezomib Krka te stoppen, tenzij het voordeel van de behandeling duidelijk opweegt tegen het risico.

Neuropathische pijn en/of perifere 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 Krka worden behandeld na zorgvuldige afweging van het risico en de te verwachten voordelen.

Tabel 1: Aanbevolen doseringsaanpassingen voor bortezomib-gerelateerde neuropathie*

Ernst van de neuropathie	Aanpassing van de dosering
Graad 1 (asymptotisch; uitval van diepepeesreflexen of paresthesie) zonder pijn of functieverlies	Geen
Graad 1 met pijn of graad 2 (matige symptomen, die instrumentele activiteiten van het dagelijks leven (ADL) beperken**)	Verlaag Bortezomib Krka tot 1,0 mg/m ² of Verander het behandelingschema van Bortezomib Krka in 1,3 mg/m ² eenmaal per week
Graad 2 met pijn of graad 3 (ernstige symptomen, die de zelfverzorgende ADL beperken***)	Onderbreek de behandeling met Bortezomib Krka tot de symptomen van de toxiciteit zijn verdwenen. Als de toxiciteit is verdwenen, opnieuw beginnen met de behandeling met Bortezomib Krka, waarbij de dosis verlaagd wordt tot 0,7 mg/m ² één keer per week.
Graad 4 (levensbedreigende gevolgen; dringend interventie aangewezen) en/of ernstige autonome neuropathie	Stoppen met Bortezomib Krka

* 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 Krka 3,5 mg poeder voor oplossing voor injectie wordt toegediend via een intraveneuze of subcutane injectie in de aanbevolen dosering van 1,3 mg/m² 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 Krka moet minstens 72 uur zitten.

Gepegyleerd liposomaal doxorubicine wordt op dag 4 van de Bortezomib Krka -behandelcyclus toegediend na de Bortezomib Krka -injectie via een 1 uur durend intraveneus infuus, in een dosis van 30 mg/m².

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 voortzetten, zelfs 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 vertonen.

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

Combinatie met dexamethason

Bortezomib Krka 3,5 mg poeder voor oplossing voor injectie wordt toegediend via een intraveneuze of subcutane injectie in de aanbevolen dosering van 1,3 mg/m² 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 Krka 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 Krka behandelcyclus.

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 dosisaanpassingen van Bortezomib Krka 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 melfalan en prednison

Bortezomib Krka 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 Krka tweemaal per week toegediend op de dagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 en 32.

In cycli 5-9 wordt Bortezomib Krka éénmaal per week toegediend op de dagen 1, 8, 22 en 29. Tussen opeenvolgende doses van Bortezomib Krka 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 Krka-behandelcyclus.

Er worden negen cycli van deze combinatiebehandeling toegediend.

Tabel 2: Aanbevolen doseringsschema van Bortezomib Krka in combinatie met melfalan en prednison

Bortezomib Krka tweemaal per week (cycli 1-4)												
Week	1			2		3	4		5		6	
Vc (1,3 mg/m ²)	Dag 1	--	--	Dag 4	Dag 8	Dag 11	rust- periode	Dag 22	Dag 25	Dag 29	Dag 32	rustperiode
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	--	--	rust- periode	--	--	--	--	rustperiode
Eénmaal per week Bortezomib Krka (cycli 5-9)												
Week	1			2		3	4	5		6		

Vc (1,3 mg/m ²)	Dag 1	--	--	--	Dag 8	rust- periode	Dag 22	Dag 29	rustperiode
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	--	rust- periode	--	--	rustperiode

Bz = Bortezomib Krka; 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 plaatjes moet $\geq 70 \times 10^9/l$ en het absolute aantal neutrofiële granulocyten moet $\geq 1,0 \times 10^9/l$ zijn
- de niet-hematologische toxiciteit moet verminderd zijn tot graad 1 of *baseline*.

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

Toxiciteit	Wijziging van de dosering of uitstel van de toediening
<i>Hematologische toxiciteit in een cyclus:</i> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
<ul style="list-style-type: none"> • Indien aantal plaatjes $\leq 30 \times 10^9/l$ of ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ op een dag waarop Bortezomib Krka wordt toegediend (behalve dag 1) 	De Bortezomib Krka-behandeling moet onderbroken worden.
<ul style="list-style-type: none"> • Als meerdere doses van Bortezomib Krka tijdens een cyclus worden ingehouden (≥ 3 doses bij toediening tweemaal per week of ≥ 2 doses bij wekelijkse toediening) 	De dosering van Bortezomib Krka moet met 1 dosisniveau worden verlaagd (van 1,3 mg/m ² naar 1 mg/m ² of van 1 mg/m ² naar 0,7 mg/m ²).
<i>Niet-hematologische graad ≥ 3-toxiciteit</i>	De behandeling met Bortezomib Krka moet worden onderbroken tot de symptomen van toxiciteit zijn verminderd tot een graad 1 of het initiële niveau. Daarna mag Bortezomib Krka worden hervat met één dosisniveau lager (van 1,3 mg/m ² naar 1 mg/m ² of van 1 mg/m ² naar 0,7 mg/m ²). In geval van neuropathische pijn en/of perifere neuropathie als gevolg van bortezomib moet Bortezomib Krka worden onderbroken en/of gewijzigd zoals weergegeven 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 Krka 3,5 mg poeder voor oplossing voor injectie wordt toegediend via een intraveneuze of subcutane injectie in de aanbevolen dosering van 1,3 mg/m² 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 Krka 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 Krka-behandelcyclus.

Er worden vier behandelcycli van deze combinatietherapie toegediend.

Combinatietherapie met dexamethason en thalidomide

Bortezomib Krka 3,5 mg poeder voor oplossing voor injectie wordt toegediend via een intraveneuze of subcutane injectie in de aanbevolen dosering van 1,3 mg/m² 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 Krka 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 Krka-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 extra cycli ontvangen.

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

Bz+ Dx	Cycli 1 tot en met 4				
	Week	1	2	3	
Bz (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	-	
Bz+Dx+T	Cyclus 1				
	Week	1	2	3	4
	Bz (1,3 mg/m ²)	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 4b				
	Bz (1,3 mg/m ²)	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	-	-

Bz = 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.

Dosisaanpassingen bij patiënten die in aanmerking komen voor een transplantatie

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

Als Bortezomib Krka 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 (BzR-CAP)

Bortezomib Krka 3,5 mg poeder voor oplossing voor injectie wordt toegediend via een intraveneuze of subcutane injectie in de aanbevolen dosering van 1,3 mg/m² 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 Krka worden aanbevolen, hoewel voor patiënten met een respons die voor het eerst in cyclus 6 werd vastgesteld, twee bijkomende cycli met Bortezomib Krka kunnen worden gegeven. Tussen opeenvolgende doses van Bortezomib Krka moet minstens 72 uur zitten.

De volgende geneesmiddelen worden toegediend op dag 1 van elke behandelcyclus van 3 weken met Bortezomib Krka 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 de dagen 1, 2, 3, 4 en 5 van elke behandelcyclus met Bortezomib Krka.

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
- niet-hematologische toxiciteiten moeten verminderd zijn tot graad 1 of tot *baseline*.

De Bortezomib Krka-behandeling moet onderbroken worden als niet-hematologische \geq graad-3-toxiciteiten optreden 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 overwogen te worden 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	Wijziging van de dosering of uitstel van de toediening
<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>Bortezomib Krka-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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Als, na het uitstel van Bortezomib Krka, de toxiciteit niet is verdwenen, zoals hierboven gedefinieerd, moet met Bortezomib Krka worden gestopt. • 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 Krka in een dosis die verminderd is met één dosisniveau (van $1,3 \text{ mg/m}^2$ tot 1 mg/m^2, of van 1 mg/m^2 tot $0,7 \text{ mg/m}^2$).
<ul style="list-style-type: none"> • Indien aantal bloedplaatjes < 25.000 cellen/μl of ANC < 750 cellen/μl op een dag waarop Bortezomib Krka wordt toegediend (behalve dag 1 van elke cyclus) 	<p>De Bortezomib Krka-behandeling moet onderbroken worden.</p>
<p><i>Niet-hematologische toxiciteiten van graad ≥ 3 waarvan geacht wordt dat ze verband houden met Bortezomib Krka</i></p>	<p>De behandeling met Bortezomib Krka moet onderbroken worden tot de symptomen van de toxiciteit verminderd zijn tot graad 2 of lager. Bortezomib Krka mag dan opnieuw toegediend worden met één niveau van dosisvermindering (van $1,3 \text{ mg/m}^2$ tot 1 mg/m^2, of van 1 mg/m^2 tot $0,7 \text{ mg/m}^2$). Bij een door bortezomib veroorzaakte neuropathische pijn en/of perifere neuropathie, moet Bortezomib Krka onderbroken en/of gewijzigd worden zoals aangegeven in tabel 1.</p>

Als Bortezomib Krka 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 dosisaanpassingen 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 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 BzR-CAP als R-CHOP, 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 Krka te starten in een verlaagde dosis van 0,7 mg/m² per injectie tijdens de eerste behandelcyclus. Vervolgens kan een dosisverhoging tot 1,0 mg/m² of een verdere dosisverlaging tot 0,5 mg/m² 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 Krka bij patiënten met leverinsufficiëntie*

Graad van leverinsufficiëntie*	Bilirubineconcentratie	SGOT (ASAT)-waarde	Aanpassing van de startdosis
Licht	≤ 1,0x ULN	> ULN	Geen
	> 1,0x-1,5x ULN	Elke	Geen
Matig	> 1,5x-3x ULN	Elke	Verlaag Bortezomib Krka tot 0,7 mg/m ² in de eerste behandelcyclus. Overweeg de dosis te verhogen tot 1,0 mg/m ² of verder te verlagen tot 0,5 mg/m ² in de volgende cycli, afhankelijk van de tolerantie bij de patiënt.
Ernstig	> 3x ULN	Elke	

Afkortingen: SGOT = Serumglutamaatocetaattransaminase; ASAT = aspartaataminotransferase; ULN = bovengrens van de normaalwaarde (*upper limit of the normal range*).

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

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van bortezomib verandert niet bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring [CrCL] > 20 ml/min/1,73 m²); derhalve zijn dosisaanpassingen niet nodig voor deze patiënten. Het is onbekend 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 Krka na de dialyse te worden toegediend (zie rubriek 5.2).

Pediatrie patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid van Bortezomib Krka 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 Krka 3,5 mg poeder voor oplossing voor injectie is beschikbaar voor intraveneuze of subcutane toediening.

Bortezomib Krka 1 mg poeder voor oplossing voor injectie is uitsluitend beschikbaar voor intraveneuze toediening.

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

Intraveneuze injectie

Bortezomib Krka 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 van Bortezomib Krka moet minstens 72 uur zitten.

Subcutane injectie

Bortezomib Krka 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 injectieplaatsen moeten worden afgewisseld voor achtereenvolgende injecties.

Bij optreden van lokale reacties op de plaats van injectie na subcutane injectie van Bortezomib Krka, kan ofwel een minder geconcentreerde oplossing van Bortezomib Krka subcutaan worden toegediend (restitutie van Bortezomib Krka 3,5 mg tot 1 mg/ml in plaats van 2,5 mg/ml) of wordt aanbevolen over te schakelen op intraveneuze injectie.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Als Bortezomib Krka 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 Krka wordt gestart. Als thalidomide wordt gebruikt, zijn speciale aandacht voor testen op zwangerschap en preventiemaatregelen vereist (zie rubriek 4.6).

Intrathecale toediening

Er zijn fatale gevallen geweest van onopzettelijke intrathecale toediening van Bortezomib Krka. Bortezomib Krka 1 mg poeder voor oplossing voor injectie is uitsluitend voor intraveneus gebruik, terwijl Bortezomib Krka 3,5 mg poeder voor oplossing voor injectie voor intraveneus of subcutaan gebruik is.

Bortezomib Krka mag niet intrathecally 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 gecontroleerd te worden.

Hematologische toxiciteit

De behandeling met bortezomib 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 (BzR-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 behandeling met bortezomib 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 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/ 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 initiële bloedplaatjestelling 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 ≥ 3 in de bortezomibbehandelgroep (BzR-CAP) in vergelijking met de niet met bortezomib behandelde groep (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 BzR-CAP-groep en 5,0% in de R-CHOP-groep) alsook bloedingsvoorvallen van graad 3 en hoger (BzR-CAP: 4 patiënten [1,7%]; R-CHOP: 3 patiënten [1,2%]). In de BzR-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 -behandeling met bortezomib. Daarom moet vóór elke dosis bortezomib het aantal bloedplaatjes worden bepaald. Als 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 Krkadiënt 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 twee cycli. Er waren geen aanwijzingen voor cumulatieve neutropenie. Het aantal neutrofielen was het laagst op dag 11 van elke cyclus van de -behandeling met bortezomib 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 BzR-CAP-groep en 61% van de patiënten in de R-CHOP-groep. Aangezien patiënten met neutropenie een groter risico lopen op infecties, moeten ze worden 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 Krka 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 BzR-CAP-groep en 1,2% in de R-CHOP-groep (zie rubriek 4.8).

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

Wanneer rituximab wordt gebruikt in combinatie met Bortezomib Krka, 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 Krka. 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 Krka 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 Krka. 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 Krka 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 intraveneus 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 bortezomib intraveneus toegediend was in de eerdere studies met bortezomib intraveneus 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 (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 Krka 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

Een behandeling met bortezomib 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 een minderheid van de patiënten met orthostatische hypotensie kwamen syncope-achtige voorvallen voor. Orthostatische/houdingsafhankelijke hypotensie was niet acuut gerelateerd aan de bolusinfusie 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 of bortezomib verergert wellicht een onderliggende aandoening, zoals diabetische neuropathie of neuropathie ten gevolge van amyloïdose.

Voorzichtigheid is geboden bij behandeling van patiënten met syncope in de voorgeschiedenis en die geneesmiddelen krijgen toegediend die bekend staan om hun relatie met hypotensie of van patiënten die gedehydrateerd zijn vanwege recidiverende diarree of braken. De behandeling van orthostatische/houdingsafhankelijke hypotensie kan bestaan uit aanpassing van de antihypertensieve medicatie, rehydratie of toediening van mineraalcorticosteroiden en/of sympathicomimetica. De patiënten dienen medisch advies in te winnen als ze symptomen ontwikkelen als 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 convulsies, hypertensie, hoofdpijn, lethargie, verwardheid, blindheid en andere visuele en neurologische stoornissen. Beeldvormend onderzoek van de hersenen, bij voorkeur *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), wordt gebruikt om de diagnose te bevestigen. Bij patiënten die PRES ontwikkelen, dient de behandeling met Bortezomib Krka te worden gestopt.

Hartfalen

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

Elektrocardiografische onderzoeken

Er werden geïsoleerde gevallen van QT-intervalverlenging waargenomen in klinische studies. Hierbij werd geen oorzakelijk 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 verliep de 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. hoesten, dyspneu) dient direct een diagnostische evaluatie plaats te vinden en dienen de patiënten op een geschikte wijze behandeld te worden. De risico-batenverhouding moet worden afgewogen voordat de behandeling met Bortezomib Krka 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 een hoge dosis cytarabine (2 g/m² per dag) via een continu infuus met daunorubicine en bortezomib gedurende 24 uur voor recidiverende acute myeloïde leukemie. 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 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 Krka 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 gepaste voorzorgsmaatregelen dienen 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, polyartritis 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-vitro* studies is gebleken dat bortezomib een zwakke remmer is van de cytochroom-P450 (CYP)-iso-enzymen 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 Krka 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 teratogene 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 Krka mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met Bortezomib Krka noodzakelijk maakt. Patiënten die tijdens de zwangerschap Bortezomib Krka gebruiken of zwanger worden terwijl ze Bortezomib Krka 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 Krka 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 Krka mogelijk ernstige bijwerkingen zou kunnen veroorzaken bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling met Bortezomib Krka.

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 Krka kan een matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bortezomib Krka 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 auto besturen of machines gebruiken en moet hen 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,

tumorlyssyndroom, pulmonale hypertensie, posterieur reversibel encefalopathiesyndroom, acute diffuse infiltratieve longaandoeningen en zelden autonome neuropathie.

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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/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 per orgaansysteem en frequentie vermeld. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ 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 gegenereerd met 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[#]

Systeem / orgaanklasse	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)*, 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, mastoïditis, postvirale vermoeidheidssyndroom
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Zelden	neoplasma maligne, plasmacytaire leukemie, niercelcarcinoom, gezwel, mycosis fungoides, neoplasma benigne*
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Zeer vaak	trombocytopenie*, neutropenie*, anemie*
	Vaak	leukopenie*, lymfopenie*
	Soms	pancytopenie*, febriële neutropenie, coagulopathie*, leukocytose*, lymfadenopathie, hemolytische anemie#
	Zelden	uitgezaaide intravasculaire stolling, trombocytose*, hyperviscositeitssyndroom, bloedplaatjesaandoening NAO, trombotische microangiopathie (incl. 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*, antidiuretisch hormoon- secretiedeficiëntie
	Zelden	hypothyreoïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	verminderde eetlust
	Vaak	dehydratie, hypokaliëmie*, hyponatriëmie*, bloedglucose abnormaal*, hypocalciëmie*, enzymafwijking*
	Soms	tumorlyssyndroom, niet goed groeien*, hypomagnesiëmie*, hypofosfatemie*, hyperkaliëmie*, hypercalciëmie*, hypernatriëmie*, urinezuur abnormaal*, diabetes mellitus*, vochtretentie
	Zelden	hypermagnesiëmie*, acidose, elektrolytenstoornissen*, overvulling, hypochloremie*, hyperchloremie*, hypovolemie, hyperfosfatemie*, metabole stoornis, vitamine B- complexdeficiëntie, vitamine B12-deficiëntie, jicht, verhoogde eetlust, alcoholintolerantie
Psychische stoornissen	Vaak	stemmingsaandoeningen en -stoornissen*, angststoornis*, slaapaandoeningen en -stoornissen*
	Soms	psychische stoornis*, hallucinatie*, psychotische stoornis*, verwarring*, rusteloosheid
	Zelden	zelfmoordgedachte*, aanpassingsstoornis, delirium, verminderd libido
Zenuwstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	neuropathieën*, perifere sensorische neuropathie, dysesthesie*, neuralgie*
	Vaak	motorische neuropathie*, bewustzijnsverlies (incl. syncope), duizeligheid*, dysgeusie*, lethargie, hoofdpijn*
	Soms	tremor, perifere sensimotorische neuropathie, dyskinesie*, cerebellaire coördinatie- en evenwichtsstoornissen*, geheugenverlies (excl. dementie)*, encefalopathie*, posterieur reversibel encefalopathiesyndroom#, neurotoxiciteit, insultaandoeningen*, postherpetische neuralgie, spraakstoornis*, <i>restless legs</i> -syndroom, migraine, ischias, stoornis van aandacht, reflexen afwijkend*, parosmie

	Zelden	cerebrale bloeding*, intracraniale bloeding (incl. subarachnoïdaal)*, hersenoedeem, <i>transient ischaemic attack</i> , coma, autonoom zenuwstelsel stoornis, autonome neuropathie, craniale verlamming*, paralyse*, parese*, presyncope, hersenstamsyndroom, cerebrovasculaire aandoening, zenuwwortellaesie, psychomotorische hyperactiviteit, ruggenmerg compressie, cognitieve aandoening NAO, motore disfunctie, zenuwstelselaandoening NAO, radiculitis, kwijlen, hypotonie, Guillain-Barré-syndroom#, demyeliniserende polyneuropathie#
Oogaandoeningen	Vaak	oogzwellings*, gezichtsvermogen afwijkend *, conjunctivitis*
	Soms	oogbloeding*, ooglidinfectie*, chalazion#, blefaritis#, oogontsteking*, diplopie, droog oog*, oogirritatie*, oogpijn, traanproductie verhoogd, oogafscheiding
	Zelden	cornealetsel*, exoftalmie, retinitis, scotoma, oogaandoening (incl. ooglid) NAO, dacryoadenitis verworven, fotofobie, fotopsie, optische neuropathie#, verschillende graden van verminderd gezichtsvermogen (t/m blindheid)*
Evenwichtsorganen en ooraandoeningen	Vaak	vertigo*
	Soms	dysacusis (incl. tinnitus)*, gehoor beschadigd (t/m doofheid), oorongemak*
	Zelden	oorbloeding, 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 dysfunctie*, bradycardie
	Zelden	atriale flutter, myocardinfarct*, atrioventriculair blok*, hart- en vaataandoening (incl. cardiogene shock), torsade de pointes, angina pectoris instabiel, aandoeningen van de hartklep*, kransslagaderinsufficiëntie, sinusstilstand
Bloedvat- aandoeningen	Vaak	hypotensie*, orthostatische hypotensie, hypertensie*
	Soms	cerebrovasculair accident#, diepe veneuze trombose*, hemorragie*, tromboflebitis (incl. oppervlakkige), circulatoire collaps (incl. hypovolemische shock), flebitis, blozen*, hematoom (incl. perirenaal)*, slechte perifere circulatie*, vasculitis, hyperemie (incl. van de ogen)*
	Zelden	perifere embolie, lymfoedeem, bleekheid, erytromelalgie, vasodilatatie, verkleurde vene, veneuze insufficiëntie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	Vaak	dyspneu*, bloedneus, bovenste/onderste luchtweginfectie*, hoesten*

	Soms	longembolie, pleurale effusie, pulmonaal oedeem (incl. 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 luchtweg hoestsyndroom
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	misselijkheids- en braaksymptomen*, diarree*, obstipatie
	Vaak	gastro-intestinale bloeding (incl. mucosa)*, dyspepsie, stomatitis*, abdominale distensie, orofaryngeale pijn*, abdominale pijn (incl. gastro-intestinale en miltpijn)*, mondaandoening*, flatulentie
	Soms	pancreatitis (incl. chronisch)*, hematemesis, lipzwellings*, maagdarmsstelselobstructie (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, maagdarmsstelsel motiliteitsaandoening*
	Zelden	pancreatitis acuut, peritonitis*, tongoedeem*, ascites, oesofagitis, cheilitis, fecale incontinentie, anussfincteratonie, fecaloom*, maagdarmsstelselulceratie en -perforatie*, gingivale hypertrofie, megacolon, rectale afscheiding, orofaryngeale blaarvorming*, lippijn, periodontitis, anale fissuur, wijziging in darmgewoonte, proctalgie, abnormale feces
Lever- en galaandoeningen	Vaak	leverenzym abnormaal*
	Soms	hepatotoxiciteit (incl. leveraandoening), hepatitis*, cholestase
	Zelden	leverfalen, hepatomegalie, Budd-Chiari-syndroom, cytomegalovirushepatitis, leverbloeding, cholelithiase
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Vaak	rash*, pruritus*, erytheem, droge huid
	Soms	erythema multiforme, urticaria, acute febriële neutrofiele dermatose, toxische huidruptie, toxische epidermale necrolyse#, stevens-johnsonsyndroom#, dermatitis*, haaraandoening*, petechiae, ecchymose, huidlaesie, purpura, huidgezwel*, psoriasis, hyperhidrose, nachtzweet, decubitusulcus#, acne*, blaar*, pigmentatieaandoening*

	Zelden	huidreactie, lymfocyttaire infiltratie van Jessner, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, subcutane bloeding, livedo reticularis, huidverharding, papel, fotosensitiviteitsreactie, seborroe, koud zweet, niet nader omschreven huidaandoening, erytrose, huidulcus, nagelafwijking
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	skeletspierstelselpijn*
	Vaak	spierspasmen*, pijn in extremiteiten, spierzwakte
	Soms	spiertrekkingen, gewrichtszwelling, artritis*, gewrichtsstijfheid, myopathieën*, zwaar gevoel
	Zelden	rabdomyolyse, temporomandibulair gewrichtssyndroom, fistel, vochtphoping in gewricht, pijn in kaak, botaandoening, skeletspierstelsel- en bindweefselinfecties en -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	vaginale bloeding, geslachtsorgaanpijn*, erectiele disfunctie
	Zelden	testiculaire aandoening*, prostatitis, borstaandoening vrouwelijk, epididymisgevoeligheid, epididymitis, bekkenpijn, vulvale ulceratie
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen	Zelden	aplasie, maagdarmsstelselmisvorming, ichthyose
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	pyrexie*, vermoeidheid, asthenie
	Vaak	oedeem (incl. perifeer), koude rillingen, pijn*, malaise*
	Soms	algemene deterioratie van lichamelijke gezondheid*, gezichtsoedeem*, injectieplaatsreactie*, slijmvlies-aandoening*, borstkaspijn, loopstoornis, het koud hebben, extravasatie*, kathetergerelateerde complicatie*, verandering in dorstgevoel*, borstkasongemak, gevoel van verandering in lichaamstemperatuur*, injectieplaatspijn*
	Zelden	dood (incl. plotse), multi-orgaanfalen, bloeding injectieplaats*, hernia (incl. hiatus)*, afgenomen genezing*, ontsteking, injectieplaatsflebitis*, gevoeligheid, ulcus, prikkelbaarheid, niet-cardiale pijn op de borst, pijn op de katheterplaats, gevoel van vreemd lichaam
Onderzoeken	Vaak	gewicht verlaagd
	Soms	hyperbilirubinemie*, proteïneanalyses abnormaal*, gewicht verhoogd, bloedtest abnormaal*, C-reactief proteïne verhoogd

	Zelden	bloedgasen abnormaal*, elektrocardiogram abnormaal (incl. QT-verlenging)*, internationale genormaliseerde ratio abnormaal*, maag-pH verlaagd, plaatjesaggregatie verhoogd, troponine I verhoogd, virusidentificatie en -serologie*, urineanalyse abnormaal*
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Soms	vallen, kneuzing
	Zelden	transfusiereactie, breuken*, rigors*, aangezietsletsel, gewrichtsletsel*, brandwonden, inscheuring, procedurepijn, bestralingsletsels*
Chirurgische en medische verrichtingen	Zelden	macrofagenactivatie

NAO = niet anders omschreven

* Groepering van meer dan één MedDRA-voorkeursterm

Postmarketing-bijwerking 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 (BzR-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 (BzR-CAP) waren hepatitis B-infectie (< 1%) en myocardische (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 een incidentie van $\geq 5\%$ hoger voor 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 BzR-CAP-arm en met minstens een mogelijk of waarschijnlijk oorzakelijk verband met de componenten van de BzR-CAP-arm, worden vermeld in tabel 8 hieronder. Ook bijwerkingen die in de BzR-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: 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 elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen aangegeven in orde van afnemende ernst. Tabel 8 is gegenereerd met gebruik van versie 16 van de MedDRA.

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

Systeem/orgaanklasse	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 lymfestelsel-aandoeningen	Zeer vaak	trombocytopenie*, febrile neutropenie, neutropenie*, leukopenie*, anemie*, lymfopenie*
	Soms	pancytopenie*
Immuunsysteem-aandoeningen	Vaak	overgevoeligheid*
	Soms	anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	verminderde eetlust
	Vaak	hypokaliëmie*, bloedglucose abnormaal*, hyponatriëmie*, diabetes mellitus*, vochtretentie
	Soms	tumorlyssyndroom
Psychische stoornissen	Vaak	slaapaandoeningen en -stoornissen*
Zenuwstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	perifere sensorische neuropathie, dysesthesie*, neuralgie*
	Vaak	neuropathieën*, motorische neuropathie*, bewustzijnsverlies (incl. syncope), encefalopathie*, perifere sensomotorische neuropathie, duizeligheid*, dysgeusie*, autonome neuropathie
	Soms	autonoom zenuwstelsel stoornis
Oogaandoeningen	Vaak	gezichtsvermogen afwijkend*
Evenwichtsorganen ooraandoeningen	Vaak	dysacusis (incl. tinnitus)*
	Soms	vertigo*, gehoor beschadigd (t/m doofheid)
Hartaandoeningen	Vaak	hartfibrilleren (incl. atrium), aritmie*, hartfalen (incl. linker- en rechterventrikel)*, myocardischeemie, ventriculaire dysfunctie*
	Soms	hart- en vaataandoening (incl. cardiogene shock)
Bloedvat-aandoeningen	Vaak	hypertensie*, hypotensie*, orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Vaak	dyspneu*, hoesten*, hik
	Soms	acuut ademhalingsnoodsyndroom, longembolie, pneumonitis, pulmonaire hypertensie, pulmonaal oedeem (incl. acuut)
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	nausea- en braaksymptomen*, diarree*, stomatitis*,
	Vaak	gastro-intestinale bloeding (incl. mucosa)*, abdominale distensie, dyspepsie, orofaryngeale pijn*, gastritis*, orale ulceratie*, abdominaal ongemak, dysfagie, maagdarmonsteking*, abdominale pijn (incl. gastro-intestinale en miltpijn)*, mondaandoening*
	Soms	colitis (incl. <i>Clostridium difficile</i>)*
Lever- en galaandoeningen	Vaak	hepatotoxiciteit (incl. leveraandoening)
	Soms	leverfalen
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Zeer vaak	haaraandoening*
	Vaak	pruritus*, dermatitis*, rash*

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	spierspasmen*, skeletspierstelselpijn*, pijn in extremiteit
Nier- en urineweg-aandoeningen	Vaak	urineweginfectie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	pyrexie*, vermoeidheid, asthenie
	Vaak	oedeem (incl. perifeer), koude rillingen, injectieplaatsreactie*, malaise*
Onderzoeken	Vaak	hyperbilirubinemie*, proteïneanalyses 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 Bz+M+P-arm. De incidentie van herpes zoster bij patiënten in de groep behandeld met Bz+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 BzR-CAP-arm. De incidentie van herpes zoster bij patiënten in de BzR-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 groep die geen bortezomib kreeg (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 (BzR-CAP). De totale incidentie van hepatitis B-infecties was vergelijkbaar bij patiënten die werden behandeld met BzR-CAP of met R-CHOP (respectievelijk 0,8% en 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), was de incidentie van perifere neuropathie in de combinatieschema's als in onderstaande tabel staat 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)	BzDx (N=239)	TDx (N=126)	BzTDx (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
Discontinuation due to PN	< 1	2	1	5

(%)				
-----	--	--	--	--

VDDx = vincristine, doxorubicine, dexamethason; BzDxBzDx = bortezomib, dexamethason; TDx = thalidomide, dexamethason; BzTDx = 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) was de incidentie van perifere neuropathie in de combinatieschema's als in onderstaande tabel staat weergegeven:

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

	BzR-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
Discontinuation due to PN (%)	2	< 1

BzR-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’, ‘perifere motorische neuropathie’ en ‘perifere sensomotorische neuropathie’.

Oudere MCL-patiënten

42,9% en 10,4% van de patiënten in de BzR-CAP-arm vielen binnen het bereik van respectievelijk 65-74 jaar en ≥ 75 jaar. Hoewel bij patiënten in de leeftijd van ≥ 75 jaar zowel BzR-CAP als R-CHOP minder goed werd verdragen, bedroeg het percentage van ernstige bijwerkingen in de BzR-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 bortezomib in de Fase III-studie 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 het stoppen met bortezomib. De totale incidentie van diarree, gastro-intestinale en abdominale pijn, asthenieaandoeningen, infecties van de bovenste luchtwegen en perifere neuropathieën waren 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.

Van zes procent van de patiënten werd gemeld dat ze een lokale bijwerking op de subcutane toediening 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 minstens 25% van de patiënten trombocytopenie (55%), neuropathie (40%), anemie (37%), diarree (35%) en obstipatie (28%). Perifere neuropathie (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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl.

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 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 signaleringscascades in de cel, hetgeen 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 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 onder meer regulerende eiwitten veranderd die de voortgang van de celcyclus en Nuclear Factor kappa B (NF- κ B) activering controleren. Door remming van het proteasoom komt de celcyclus tot stilstand en treedt apoptose op. NF- κ B 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 beenmergmilieu.

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 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 (*time to progression*, 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 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/lichtketen-myeeloom. Het mediane hemoglobinegehalte was 105 g/l, en het mediane aantal plaatjes 221,5x10⁹/l. 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 Bz+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 Bz+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 Bz+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	Vc+M+P n = 344	M+P n = 338
Tijd tot progressie		
Aantal 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		
Aantal (%)	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	0,00001	
Totale overleving*		
Aantal (sterfgevallen) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
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	

Mate van respons populatie^c 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		
Aantal 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: β2-microglobuline, albumine en regio. Een hazard ratio kleiner dan 1 wijst op een voordeel voor BzMP

c Nominale p-waarde gebaseerd op de gestratificeerde log-rank test aangepast voor stratificatiefactoren: β2-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-up*-duur 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 [BzDx, n = 240] vergeleken met vincristine-doxorubicine-dexamethason [VDDx, n = 242]. Patiënten in de BzDx-groep ontvingen vier cycli van 21 dagen, elk bestaand uit bortezomib (1,3 mg/m² tweemaal per week intraveneus toegediend op de dagen 1, 4, 8 en 11), en oraal dexamethason (40 mg/dag op de dagen 1 t/m 4 en 9 t/m 12, in de cycli 1 en 2, en op de dagen 1 t/m 4 in de cycli 3 en 4).

Van de patiënten in de VDDx- en de BzDx-groep kregen respectievelijk 198 patiënten (82%) en 208 patiënten (87%) een autologe stamceltransplantatie; de meerderheid van de patiënten onderging

één enkele transplantatieprocedure. De demografische en ziektekenmerken van patiënten op *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 behandelduur was voor de VDDx-groep 13 weken en voor de BzDx-groep 11 weken. Beide

groepen ontvingen een mediaan aantal van 4 cycli. Het primaire eindpunt van de studie voor 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 staan weergegeven in tabel 12.

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

Eindpunten	VcDx	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 CR+nCR+VGPR+PR % (95%-BI)	14,6 (10,4; 19,7) 77,1 (71,2; 82,2)	6,2 (3,5; 10,0) 60,7 (54,3; 66,9)	2,58 (1,37; 4,85); 0,003 2,18 (1,46; 3,24); < 0,001
<i>RR (post-transplantatie)^b</i> CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95%-BI)	37,5 (31,4; 44,0) 79,6 (73,9; 84,5)	23,1 (18,0; 29,0) 74,4 (68,4; 79,8)	1,98 (1,33; 2,95); 0,001 1,34 (0,87; 2,05); 0,179

BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = complete respons; nCR = bijna complete respons; ITT = *intent to treat*;

RR = responspercentage; Bz = bortezomib; BzDx = 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 *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 BzDx-groep en 52/242 [21%] in de VDDx-groep).

N.B.: Een OR > 1 wijst op een voordeel voor een inductietherapie met bortezomib

In studie MMY-3010 werd inductiebehandeling met bortezomib in combinatie met thalidomide en dexamethason [BzTDx, n = 130] vergeleken met thalidomide-dexamethason [TDx, n = 127].

Patiënten in de BzTDx-groep ontvingen zes cycli van 4 weken, elk bestaand uit bortezomib (1,3 mg/m² tweemaal per week toegediend op de dagen 1, 4, 8 en 11, gevolgd door een rustperiode van 17 dagen van dag 12 t/m dag 28), dexamethason (40 mg oraal toegediend op de dagen 1 t/m 4 en de dagen 8 t/m 11), en thalidomide (oraal toegediend in een dosis van 50 mg per dag op de dagen 1-14, verhoogd tot 100 mg op de dagen 15-28 en daarna tot 200 mg per dag).

Van de patiënten in de BzTDx- en de TDx-groep kregen respectievelijk 105 patiënten (81%) en 78 patiënten (61%) één enkele autologe stamceltransplantatie. De demografische en ziektekenmerken van patiënten op *baseline* waren in beide groepen vergelijkbaar. De mediane leeftijd van de patiënten in de BzTDx- en de TDx-groep was respectievelijk 57 en 56 jaar, respectievelijk 99% en 98% van de patiënten was blank (Kaukasisch) en respectievelijk 58% en 54% was man. In de BzTDx-groep werd 12% van de patiënten cytogenetisch geclassificeerd 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.

De primaire studie-eindpunten voor werkzaamheid waren responspercentages na inductie en na transplantatie (CR+nCR). Er werd een statistisch significant verschil waargenomen in CR+nCR in het voordeel van de groep behandeld met bortezomib in combinatie met dexamethason en thalidomide.

Secundaire eindpunten voor werkzaamheid waren progressievrije overleving en totale overleving. De belangrijkste resultaten op het gebied van werkzaamheid staan weergegeven in tabel 13.

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

Eindpunten	VcTD x	TDx	OR; 95%-BI; P-waarde ^a
------------	-----------	-----	-----------------------------------

MMY-3010	N = 130 (ITT-populatie)	N = 127 (ITT-populatie)	
<i>*RR (post-inductie)</i>			
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
<i>*RR (post-transplantatie)</i>			
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; Bz = bortezomib; BzTDx = bortezomib, thalidomide, dexamethason; TDx = thalidomide, dexamethason; PR = partiële respons, OR = *odds ratio*

* Primair eindpunt

a OR voor responspercentages op basis van *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 Bz bevattende inductietherapie

Klinische werkzaamheid bij recidiverend of refractair multipel myeloom

De veiligheid en werkzaamheid van bortezomib (intraveneus geïnjecteerd) is 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 op 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 hebben gehad. Volgend op een vooraf geplande interimanalyse, werd de dexamethason- arm 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 de respons significant hoger in de bortezomib -arm.

Van de 669 patiënten die aan het onderzoek deelnamen, waren er 245 (37%) 65 jaar of ouder. Zowel de responsparameters als de tijd tot progressie bleven significant beter voor bortezomib, onafhankelijk van de leeftijd. Ongeacht de β 2-microglobulinespiegel bij aanvang van het onderzoek waren alle werkzaamheidsparameters (zowel de tijd tot progressie en de totale overleving als het responspercentage) significant verbeterd in de bortezomib -arm.

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, en 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 respons van 32% (10/32) en de patiënten die met meer dan 7 therapeutische regimes waren behandeld, hadden een respons van 31% (21/67).

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

	Fase III	Fase III	Fase III	Fase II
--	----------	----------	----------	---------

	Alle patiënten		1 eerdere behandeling		> 1 eerdere behandeling		≥ 2 eerdere behandelingen
	Vc n = 333 ^a	Dex n = 336 ^a	Vc n = 132 ^a	Dex n = 119 ^a	Vc n = 200 ^a	Dex n = 217 ^a	Vc n = 202 ^a
Tijdsgebonden gebeurtenissen							
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 (%)	Vc n = 315^c	Dex n = 312^c	Vc n = 128	Dex n = 110	Vc n = 187	Dex n = 202	Vc 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 aanvang van het onderzoek 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 te berekenen TTP-Tijd tot Progressie

BI = betrouwbaarheidsinterval

Bz = 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 tezamen met bortezomib een hoge dosis dexamethason krijgen. Het protocol stond toe dat de patiënten dexamethason kregen toegediend als zij een minder dan optimale respons hadden op de toediening van bortezomib alleen. In totaal 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 bortezomib subcutaan toegediend versus intraveneus toegediend. In deze studie werden 222 patiënten geïncludeerd 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 therapie met alleen bortezomib geen optimale respons bereikten (minder dan Complete Respons [CR]) mochten 20 mg dexamethason krijgen op de dag van toediening van bortezomib en de dag erna. Patiënten die op baseline perifere neuropathie hadden met graad ≥ 2 of een plaatjesaantal < 50.000/μl werden uitgesloten. In totaal waren er 218 patiënten evalueerbaar voor de respons.

Deze studie behaalde het primaire doel: het aantonen van non-inferioriteit in percentage respons

(CR+PR) na 4 cycli met bortezomib monotherapie voor zowel de subcutane als de intraveneuze toedieningsweg, in beide groepen 42%. 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 analyses voor werkzaamheid 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
Percentage respons na 4 cycli, n (%)			
ORR (CR+PR)	31 (42)	0,00201	61 (42)
p-waarde			
CR n (%)	6 (8)		9 (6)
PR n (%)	25 (34)		52 (36)
nCR n (%)	4 (5)		9 (6)
Percentage respons na 8 cycli, n (%)			
ORR (CR+PR)	38 (52)	0,0001	76 (52)
p-waarde			
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)
<i>Hazard ratio (95% BI)^c p-waarde</i>		0,839 (0,564- 1,249)	0,38657
Progressievrije overleving, maanden	8,0		10,2
(95% BI)	(6,7-9,8)		(8,1-10,8)
<i>Hazard ratio (95%-BI)^c p-waarde</i>		0,824 (0,574- 1,183)	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 de respons in de IV-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 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, openlabel-, 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 monotherapie bij patiënten met multipel myeloom die minstens één eerdere behandeling hadden gehad en die geen progressie vertoonden terwijl ze behandeling op basis van anthracycline kregen. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was de TTP, met als secundaire eindpunten voor werkzaamheid OS en ORR (CR+PR),

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 gevallen) gaf de aanzet tot vroegtijdige beëindiging van de studie wat betreft de werkzaamheid. 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 op bortezomib monotherapie, tegenover 9,3 maanden voor de patiënten op bortezomib plus gepegyleerd liposomaal doxorubicine combinatietherapie. Hoewel dit voorlopige resultaten waren, 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 op bortezomib monotherapie en 33,0 maanden (95% BI 28,9-37,1 maanden) voor de patiënten op bortezomib plus gepegyleerd liposomaal doxorubicine combinatietherapie.

Bortezomib combinatietherapie met dexamethason

Aangezien een directe vergelijking tussen 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 (de openlabel- Fase II-studie MMY-2045) te vergelijken met resultaten verkregen in de armen met bortezomib monotherapie uit de 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 (bijvoorbeeld bortezomib in combinatie met dexamethason) en patiënten in de vergelijkingsgroep (bijvoorbeeld bortezomib) vergelijkbaar worden gemaakt betreffende 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.

Er werden 127 *matched pairs* van patiënten vastgesteld. De analyse liet voor bortezomib in combinatie met dexamethason ten opzichte van bortezomib monotherapie een verbeterde ORR (CR+PR) (*odds ratio* 3,769; 95% BI 2,045-6,947; $p < 0,001$), een verbeterde PFS (*hazard ratio* 0,511; 95% BI 0,309-0,845; $p = 0,008$) en een verbeterde TTP (*hazard ratio* 0,385; 95% BI 0,212-0,698; $p = 0,001$) zien.

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 ($n = 37$), elke 3 weken gegeven op de 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 tijdens volgende bortezomib-herbehandelingscycli dexamethason ontvingen.

Het primaire eindpunt was de beste bevestigde respons op herbehandeling, vastgesteld met 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 (BzR-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 BzR-CAP-behandelgroep kregen bortezomib (1,3 mg/m²; op de 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 bortezomib-behandelcyclus 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 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 op *baseline* waren in het algemeen in beide behandelgroepen goed verdeeld: de mediane leeftijd van de patiënten was 66 jaar, 74% was man, 66% blank en 32% Aziatisch, 69% van de patiënten had een positief beenmergaspiraats 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. Patiënten in beide behandelgroepen kregen een mediaan van 6 cycli, waarbij 14% van de personen in de BzR-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 BzR-CAP-groep en 82% in de R-CHOP-groep. Tabel 16 toont de resultaten van de werkzaamheid.

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

Eindpunt voor werkzaamheid	BzR-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) p-waarde < 0,001
Mediaanc (95% BI) (maanden)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	
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 = 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 = 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 BzR-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 BzR-CAP.

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

^g P-waarde van de Cochran-Mantel-Haenszel chi-kwadraat test, 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*

Mediane PFS volgens het oordeel van de onderzoeker bedroeg 30,7 maanden in de BzR-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 BzR-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 BzR-CAP-groep in vergelijking met 18 maanden in de R-CHOP-groep. De duur van totale respons was 21,4 maanden langer in de BzR-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 BzR-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 lichtketenamyloidose

Er is een open-label niet-gerandomiseerde Fase I/II-studie uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van bortezomib bij patiënten met eerder behandelde lichte-keten (AL) amyloidose te bepalen. Tijdens de studie werden geen nieuwe veiligheidsproblemen waargenomen. 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 met 1,3 mg/m² tweemaal per week, een hematologisch responspercentage (M-proteïne) gemeld van 67,3% (inclusief 28,6% CR). Voor deze dosisgroepen samen was het overlevingspercentage na één jaar 88,1%.

Pediatrische patiënten

Een enkelarmige Fase II-studie naar de activiteit, veiligheid en farmacokinetiek, uitgevoerd door de *Children's Oncology Group*, evalueerde de activiteit van 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 mogelijke overlappende toxiciteiten met de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen in blok 3.

Complete respons (CR) werd beoordeeld aan het eind van blok 1. Bij B-ALL-patiënten met een recidief binnen 18 maanden na de diagnose ($n = 27$) was het percentage CR 67% (95%-BI: 46, 84); het *event*-vrije 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 percentage CR 79% (95%-BI: 61, 91) en het *event*-vrije 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 *event*-vrije 4-maands-overlevingspercentage was 67% (95%-BI: 42, 83). De gemelde gegevens over werkzaamheid worden als onovertuigend beschouwd (zie rubriek 4.2).

Er werden 140 patiënten met ALL of LL geïncludeerd en op veiligheidsaspecten beoordeeld; 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 in het regime dat bortezomib bevatte in een hogere incidentie waargenomen in vergelijking met een historische controlestudie waarin enkel het *backbone*-regime werd gegeven: in blok 1 perifere sensorische neuropathie (3% versus 0%); ileus (2,1% versus 0%); hypoxie (8% versus 2%). Er was in deze studie geen informatie beschikbaar over mogelijke gevolgen of de percentages waarbij de perifere neuropathie weer 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), verhoogd

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 (Vd) 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 die aan plasma-eiwitten was gebonden, 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 afgebroken 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 een eerste dosis dan na opeenvolgende 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

Er werd een farmacokinetiekstudie uitgevoerd bij patiënten met verschillende graden van nierfunctievermindering die op basis van hun creatinineklaring (CrCL) in de volgende groepen werden ingedeeld: normaal (CrCL \geq 60 ml/min/1,73 m², n = 12), mild (CrCL = 40-59 ml/min/1,73 m², n = 10), matig (CrCL = 20-39 ml/min/1,73 m², n = 9), en ernstig (CrCL < 20 ml/min/1,73 m², n = 3).

Een groep dialysepatiënten die hun dosis na de dialyse kregen, was ook in de studie opgenomen (n = 8). De patiënten kregen intraveneuze doses van 0,7 tot 1,3 mg/m² bortezomib tweemaal per week. 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 intraveneuze bolustoediening tweemaal per week van doses van 1,3 mg/m² 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/m², het distributievolume in de *steady state* was 834 (39%) l/m², 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 was in de *in-vitro* chromosoomafwijkingtest waarbij ovariumcellen van Chinese hamsters (CHO-cellen) worden gebruikt, positief voor clastogene activiteit (structurele chromosoomafwijkingen) in een concentratie van slechts 3,125 µg/ml. Dit is de laagst onderzochte concentratie. Bortezomib was niet genotoxisch in de *in-vitro* mutageniciteitstest (Ames-test) en in de *in-vivo* micronucleustest bij muizen.

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

In multicyclische algemene toxiciteitstudies die bij ratten en apen werden gedaan, waren de voornaamste doelorganen het maagdarmkanaal (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. Gebleken is dat al deze doelorganen gedeeltelijk of geheel herstellen nadat de behandeling is gestopt.

Uit dierstudies blijkt dat de penetratie van bortezomib door de bloedhersenbarrière 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/m² basis) 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 gecorrigeerd QT-interval gezien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Stikstof*

*Stikstof is aanwezig in het eindproduct (in een kopruimte van de injectieflacon), maar is niet aanwezig in het product dat aan de patiënt wordt toegediend (in een oplossing na reconstitutie).

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
3 jaar

Gereconstitueerde oplossing

Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik van de gereconstitueerde oplossing is aangetoond gedurende 8 uur bij 25°C indien bewaard in de originele flacon. Vanuit microbiologisch standpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode voor opening / reconstitutie het risico van microbiële contaminatie uitsluit. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

De totale bewaartijd voor het gereconstitueerde geneesmiddel mag niet langer dan 8 uur vóór toediening zijn.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet-geopende injectieflacon:

Bewaren beneden 30°C.

Bewaar de flacon in de kartonnen verpakking ter bescherming tegen licht.

Bewaarcondities na reconstitutie van het geneesmiddel:

Voor bewaarcondities na reconstitutie van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glazen injectieflacon van 10 ml met een grijze broombutylrubber stop en een aluminium plastic dop met een groen plastic aftreklipje, de injectieflacon bevat 3,5 mg poeder voor oplossing voor injectie.

Verpakkingsgrootten: 1, 5 en 10 injectieflacons.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene voorzorgen

Bortezomib is een cytotoxisch middel. Daarom is voorzichtigheid geboden tijdens de verwerking en bereiding van Bortezomib Krka. Het is raadzaam handschoenen en andere beschermende kledij te dragen om contact met de huid te voorkomen.

Zwanger personeel mag niet werken met Bortezomib Krka.

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

Er zijn fatale gevallen geweest van onopzettelijke intrathecale toediening van bortezomib. Bortezomib Krka 1 mg poeder voor oplossing voor injectie is enkel voor intraveneus gebruik, terwijl Bortezomib Krka 3,5 mg poeder voor oplossing voor injectie bestemd is voor intraveneus of subcutaan gebruik. Bortezomib Krka mag niet intratheaal toegediend worden.

Instructies voor de reconstitutie

Bortezomib Krka moet gereconstitueerd worden door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Intraveneuze injectie

Elke injectieflacon van 10 ml met Bortezomib Krka moet zorgvuldig worden gereconstitueerd met 3,5 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, met behulp van een spuit van een geschikte grootte zonder de stop van de injectieflacon te verwijderen. In minder dan 2 minuten is het gevriesdroogde poeder volledig opgelost.

Na reconstitutie bevat elke ml van de oplossing 1 mg bortezomib. De gereconstitueerde oplossing is helder en kleurloos, met een uiteindelijke pH van 4 tot 7. De gereconstitueerde oplossing moet voor toediening visueel worden geïnspecteerd op vaste deeltjes en verkleuring. In geval van verkleuring of als de oplossing vaste deeltjes bevat, moet de gereconstitueerde oplossing worden weggegooid.

Subcutane injectie

Elke injectieflacon van 10 ml met Bortezomib Krka moet zorgvuldig worden gereconstitueerd met 1,4 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, met behulp van een spuit van een geschikte grootte zonder de stop van de injectieflacon te verwijderen. In minder dan 2 minuten is het gevriesdroogde poeder volledig opgelost.

Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 2,5 mg bortezomib. De gereconstitueerde oplossing is helder en kleurloos, met een uiteindelijke pH van 4 tot 7. De gereconstitueerde oplossing moet voor toediening visueel worden geïnspecteerd op vaste deeltjes en verkleuring. In geval van verkleuring of als de oplossing vaste deeltjes bevat, moet de gereconstitueerde oplossing worden weggegooid.

Verwijdering

Bortezomib Krka is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenkomstig met lokale voorschriften betreffende cytostatica te worden vernietigd.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 122107

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 januari 2019

Datum van laatste verlenging: 13 november 2023

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 23 juni 2023