FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bortezomib onkovis 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 3,336 mg Bortezomibanhydrid entsprechend 3,5 mg Bortezomib (als Bortezomibmannitol).

Nach Zubereitung enthält 1 ml der subkutanen Injektionslösung 2,5 mg Bortezomib.

Nach Zubereitung enthält 1 ml der intravenösen Injektionslösung 1 mg Bortezomib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Weiße bis weißgraue Masse oder Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bortezomib onkovis als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Dexamethason ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.
Bortezomib onkovis ist in Kombination mit Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem multiplen Myelom indiziert, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.
Bortezomib onkovis ist in Kombination mit Dexamethason oder mit Dexamethason und Thalidomid für die Induktionsbehandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem multiplen Myelom indiziert, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation geeignet sind.

Bortezomib onkovis ist in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem Mantelzell-Lymphom indiziert, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Bortezomib onkovis darf nur unter Aufsicht eines Arztes, der Erfahrungen in der Behandlung von Krebspatienten hat, initiiert werden. Jedoch kann Bortezomib onkovis von medizinischem Fachpersonal angewendet werden, das Erfahrungen in der Anwendung von Chemotherapeutika hat.
Bortezomib onkovis muss von medizinischem Fachpersonal zubereitet werden (siehe Abschnitt 6.6).

<u>Dosierung bei Behandlung des progressiven multiplen Myeloms (Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie durchlaufen haben)</u>

Monotherapie
Bortezomib onkovis 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung wird durch intravenöse oder subkutane Injektion in der empfohlenen Dosis von 1,3 mg/m^2 Körperoberfläche zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von zwei Wochen an den Tagen 1, 4, 8 und 11 in einem Behandlungszyklus von 21 Tagen angewendet. Dieser Zeitraum von 3 Wochen wird als ein Behandlungszyklus angesehen.

Es wird empfohlen, Patienten 2 Zyklen lang mit Bortezomib onkovis zu behandeln, nachdem ein vollständiges Ansprechen bestätigt wurde. Darüber hinaus wird empfohlen, Patienten, die auf das Arzneimittel ansprechen, aber die keine vollständige Krankheitsremission zeigen, insgesamt 8 Behandlungszyklen lang mit Bortezomib onkovis zu behandeln.
Zwischen den aufeinanderfolgenden Bortezomib onkovis Dosen sollen mindestens 72 Stunden vergehen.

Dosisanpassungen während der Behandlung und nach erneutem Beginn einer Behandlung bei Monotherapie
Die Bortezomib onkovis Behandlung muss bei Auftreten jeglicher nicht-hämatologischer Toxizitäten des Schweregrades 3 oder jeglicher hämatologischer Toxizitäten des Schweregrades 4 mit Ausnahme einer Neuropathie (wie weiter unten besprochen) ausgesetzt werden (siehe auch Abschnitt 4.4). Nach Abklingen der Toxizitätssymptome kann die Bortezomib onkovis Behandlung mit einer um 25 % reduzierten Dosis erneut aufgenommen werden (1,3 mg/m^2 herabgesetzt auf 1,0 mg/m^2; 1,0 mg/m^2 herabgesetzt auf 0,7 mg/m^2). Wenn die Toxizitätsreaktion nicht abklingt oder auch bei der niedrigsten Dosierung erneut auftritt, muss ein Abbruch der Bortezomib onkovis Behandlung in Betracht gezogen werden, außer der Nutzen der Behandlung übersteigt eindeutig das Risiko.

Neuropathischer Schmerz und/oder periphere Neuropathien
Patienten, bei denen im Zusammenhang mit der Bortezomib-Behandlung neuropathische Schmerzen und/oder periphere Neuropathien auftreten, müssen entsprechend den Angaben in Tabelle 1 behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4). Patienten mit vorbestehender, schwerer Neuropathie dürfen nur nach vorheriger sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung mit Bortezomib onkovis behandelt werden.

Tabelle 1: Empfohlene Dosisanpassungen bei Bortezomib-assoziierter Neuropathie*

Schweregrad der Neuropathie	**Dosierungsanpassung**
Schweregrad 1 (asymptomatisch; Verlust von Sehnenreflexen oder Parästhesie) ohne Schmerzen oder Funktionsverlust	Keine
Schweregrad 1 mit Schmerzen oder Schweregrad 2 (mäßige Symptome; eingeschränkte instrumentelle Alltagsaktivitäten (ADL)**)	Dosissenkung von Bortezomib onkovis auf 1,0 mg/m^2 oder Änderung des Bortezomib onkovis Behandlungsschemas auf 1,3 mg/m^2 einmal wöchentlich
Schweregrad 2 mit Schmerzen oder Schweregrad 3 (schwere Symptome; eingeschränkte Selbstversorgung ADL***)	Absetzen der Bortezomib onkovis Behandlung bis die Toxizitätssymptome abgeklungen sind. Nach Abklingen der Toxizität erneuter Beginn der Bortezomib onkovis Behandlung und Verringerung der Dosis auf 0,7 mg/m^2 einmal wöchentlich.
Schweregrad 4 (lebensbedrohliche Folgen; dringende Maßnahmen angezeigt) und/oder schwere autonome Neuropathie	Abbruch der Bortezomib onkovis Behandlung

* Basierend auf Dosisanpassungen in Studien der Phase II und III zum multiplen Myelom und Post-Marketing-Erfahrungen. Die Einteilung der Schweregrade basiert auf den NCI Common Toxicity Criteria CTCAE V. 4.0.
** Instrumentelle ADL: bezieht sich auf die Zubereitung von Speisen, den Einkauf von Lebensmitteln oder Kleidung, das Benutzen des Telefons, den Umgang mit Geld, usw.;
***Selbstversorgung ADL: bezieht sich auf das Baden, das An- und Entkleiden, die selbständige Nahrungsaufnahme, die Toilettenbenutzung, die Einnahme von Arzneimitteln und nicht bettlägerig zu sein.

Kombinationstherapie mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin
Bortezomib onkovis 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung wird durch intravenöse oder subkutane Injektion in der empfohlenen Dosis von 1,3 mg/m^2 Körperoberfläche zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von zwei Wochen an den Tagen 1, 4, 8 und 11 in einem Behandlungszyklus von 21 Tagen angewendet. Dieser Zeitraum von 3 Wochen wird als ein Behandlungszyklus angesehen. Zwischen den aufeinanderfolgenden Bortezomib onkovis Dosen sollen mindestens 72 Stunden vergehen.
Pegyliertes, liposomales Doxorubicin wird nach der Injektion von Bortezomib onkovis durch eine einstündige intravenöse Infusion in der empfohlenen Dosis von 30 mg/m^2 an Tag 4 des Bortezomib onkovis Behandlungszyklus angewendet.

Solange die Patienten nicht progredient sind und die Behandlung vertragen, können bis zu 8 Behandlungszyklen in dieser Kombination angewendet werden. Patienten, die ein vollständiges Ansprechen erreichen, können mit der Behandlung für mindestens 2 Behandlungszyklen nach dem ersten Nachweis des vollständigen Ansprechens weiter behandelt werden, auch wenn dies eine Behandlung von mehr als 8 Behandlungszyklen erfordert. Patienten, deren Paraprotein-Spiegel nach 8 Behandlungszyklen weiter abfällt, können ebenfalls weiter behandelt werden, solange die Behandlung vertragen wird und sie weiterhin auf die Behandlung ansprechen.
Für zusätzliche Informationen zu pegyliertem, liposomalen Doxorubicin ist die entsprechende Fachinformation zu beachten.

Kombination mit Dexamethason
Bortezomib onkovis 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung wird durch intravenöse oder subkutane Injektion in der empfohlenen Dosis von 1,3 mg/m2 Körperoberfläche zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von zwei Wochen an den Tagen 1, 4, 8 und 11 in einem Behandlungszyklus von 21 Tagen angewendet. Dieser Zeitraum von 3 Wochen wird als ein Behandlungszyklus angesehen. Zwischen den aufeinanderfolgenden Bortezomib onkovis Dosen sollen mindestens 72 Stunden vergehen.
Dexamethason 20 mg wird an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 des Bortezomib onkovis Behandlungszyklus oral eingenommen.
Patienten, die nach 4 Behandlungszyklen in dieser Kombinationstherapie ein Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung erreichen, können die gleiche Kombination für maximal 4 weitere Behandlungszyklen erhalten.
Für zusätzliche Informationen zu Dexamethason ist die entsprechende Fachinformation zu beachten.

Dosisanpassungen bei Kombinationstherapie bei Patienten mit progressivem multiplen Myelom
Für eine Dosisanpassung von Bortezomib onkovis bei Kombinationstherapie sind die Vorgaben zur Dosisanpassung bei Monotherapie wie oben zu beachten.

<u>Dosierung bei Patienten mit bisher unbehandeltem multiplen Myelom, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht geeignet sind</u>
Kombinationstherapie mit Melphalan und Prednison
Bortezomib onkovis 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung wird durch intravenöse oder subkutane Injektion in Kombination mit oralem Melphalan und oralem Prednison angewendet, wie in Tabelle 2 dargestellt wird. Ein Behandlungszyklus entspricht einer 6-wöchigen Dauer. In den Zyklen 1 – 4 wird Bortezomib onkovis zweimal wöchentlich angewendet an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 und 32. In den Zyklen 5 – 9 wird Bortezomib onkovis einmal wöchentlich angewendet an den Tagen 1, 8, 22 und 29. Zwischen den aufeinanderfolgenden Bortezomib onkovis Dosen sollen mindestens 72 Stunden vergehen. Melphalan und Prednison sollten an den Tagen 1, 2, 3 und 4 der ersten Woche eines jeden Bortezomib onkovis Behandlungszyklus oral gegeben werden. Neun Behandlungszyklen dieser Kombinationstherapie werden angewendet.

Tabelle 2: Empfohlene Dosierung für Bortezomib onkovis in Kombination mit Melphalan und Prednison

Bortezomib onkovis zweimal wöchentlich (Zyklen 1 – 4)											
Woche	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
Bz (1,3 mg/m^2)	Tag 1	-	-	Tag 4	Tag 8	Tag 11	Ruhe-phase	Tag 22	Tag 25	Tag 29	Tag 32	Ruhe-phase
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	-	-	Ruhe-phase	-	-	-	-	Ruhe-phase
Bortezomib onkovis einmal wöchentlich (Zyklen 5 – 9)											
Woche	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
Bz (1,3 mg/m^2)	Tag 1	-	-	-	Tag 8		Ruhe-phase	Tag 22		Tag 29		Ruhe-phase
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	-		Ruhe-phase	-		-		Ruhe-phase

Bz = Bortezomib; M = Melphalan, P = Prednison

Dosisanpassungen während der Behandlung und nach erneutem Beginn einer Behandlung bei Kombinationstherapie mit Melphalan und Prednison

Vor Beginn eines neuen Therapiezyklus:

- Die Zahl der Thrombozyten soll ≥ 70 × 10^9/l und die Gesamt-Neutrophilenzahl (ANC) soll ≥ 1,0 × 10^9/l betragen
- Nicht-hämatologische Toxizitäten sollen bis auf Schweregrad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen sein

Tabelle 3: Dosisanpassungen während aufeinanderfolgender Zyklen der Bortezomib onkovis Therapie in Kombination mit Melphalan und Prednison

Toxizität	**Dosisanpassung oder Verzögerung**
Hämatologische Toxizität während eines Zyklus • Wenn im vorausgegangenen Zyklus eine anhaltende Neutropenie oder Thrombozytopenie vom Schweregrad 4, oder eine Thrombozytopenie mit Blutung beobachtet wurde	Eine Verringerung der Melphalan-Dosis um 25 % im nächsten Zyklus in Betracht ziehen
• Wenn an einem Tag mit Bortezomib onkovis Dosis (außer Tag 1), die Thrombozytenzahl ≤ 0 × 10^9/l oder der ANC ≤ 0,75 × 10^9/l ist	Die Bortezomib onkovis Behandlung soll ausgesetzt werden
• Wenn mehrere Bortezomib onkovis Dosen in einem Zyklus ausgesetzt werden (≥ 3 Dosen bei zweimal wöchentlicher Anwendung oder ≥ 2 Dosen bei einmal wöchentlicher Anwendung)	Die Bortezomib onkovis Dosis soll um ein Dosierungsniveau reduziert werden (von 1,3 mg/m^2 auf 1 mg/m^2 oder von 1 mg/m^2 auf 0,7 mg/m^2)
Nicht-hämatologische Toxizitäten mit einem Schweregrad ≥ 3	Die Bortezomib onkovis Therapie soll ausgesetzt werden, bis die Symptome der Toxizität auf Schweregrad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen sind. Danach kann die Behandlung mit Bortezomib onkovis mit einer um ein Niveau niedrigeren Dosis (von 1,3 mg/m^2 auf 1 mg/m^2 oder von 1 mg/m^2 auf 0,7 mg/m^2) wieder aufgenommen werden. Bei mit Bortezomib onkovis in Verbindung gebrachtem neuropathischen

	Schmerz und/oder peripherer Neuropathie soll Bortezomib onkovis ausgesetzt und/oder angepasst werden wie in Tabelle 1 beschrieben.

Für zusätzliche Informationen zu Melphalan und Prednison sind die entsprechenden Fachinformationen zu beachten.

Dosierung bei Patienten mit bisher unbehandeltem multiplen Myelom, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sind (Induktionstherapie)

Kombinationstherapie mit Dexamethason

Bortezomib onkovis 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung wird durch intravenöse oder subkutane Injektion in der empfohlenen Dosis von 1,3 mg/m^2 Körperoberfläche zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von zwei Wochen an den Tagen 1, 4, 8 und 11 in einem Behandlungszyklus von 21 Tagen angewendet. Dieser Zeitraum von 3 Wochen wird als ein Behandlungszyklus angesehen. Zwischen den aufeinanderfolgenden Bortezomib onkovis Dosen sollen mindestens 72 Stunden vergehen.

Dexamethason 40 mg wird an den Tagen 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 und 11 des Bortezomib onkovis Behandlungszyklus oral eingenommen.

Vier Behandlungszyklen dieser Kombinationstherapie werden angewendet.

Kombinationstherapie mit Dexamethason und Thalidomid

Bortezomib onkovis 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung wird durch intravenöse oder subkutane Injektion in der empfohlenen Dosis von 1,3 mg/m^2 Körperoberfläche zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von zwei Wochen an den Tagen 1, 4, 8 und 11 in einem Behandlungszyklus von 28 Tagen angewendet. Dieser Zeitraum von 4 Wochen wird als ein Behandlungszyklus angesehen. Zwischen den aufeinanderfolgenden Bortezomib onkovis Dosen sollen mindestens 72 Stunden vergehen.

Dexamethason 40 mg wird an den Tagen 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 und 11 des Bortezomib onkovis Behandlungszyklus oral eingenommen.

Thalidomid 50 mg täglich wird an den Tagen 1 – 14 oral eingenommen und bei Verträglichkeit wird die Dosis an den Tagen 15 – 28 auf 100 mg erhöht und kann danach auf 200 mg täglich ab dem 2. Behandlungszyklus weiter erhöht werden (siehe Tabelle 4). Vier Behandlungszyklen dieser Kombinationstherapie werden angewendet. Es wird empfohlen, dass Patienten, die mindestens teilweise ansprechen, 2 weitere Zyklen erhalten.

Tabelle 4: Dosierung der Bortezomib onkovis Kombinationstherapie bei Patienten mit bisher unbehandeltem multiplen Myelom, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sind

Bz+ Dx	**Zyklen 1 bis 4**			
	Woche	**1**	**2**	**3**
	Bz (1,3 mg/m^2)	Tag 1, 4	Tag 8, 11	Behandlungs-pause
	Dx 40 mg	Tag 1, 2, 3, 4	Tag 8, 9, 10, 11	–

Bz+Dx+T	**Zyklus 1**				
	Woche	**1**	**2**	**3**	**4**
	Bz (1,3 mg/m^2)	Tag 1, 4	Tag 8, 11	Behandlungs-pause	Behandlungs-pause
	T 50 mg	täglich	täglich	–	–
	T 100 mg[a]	–	–	täglich	täglich
	Dx 40 mg	Tag 1, 2, 3, 4	Tag 8, 9, 10, 11	–	–
	Zyklen 2 bis 4[b]				

	Bz (1,3 mg/m^2)	Tag 1, 4	Tag 8, 11	Behandlungs-pause	Behandlungs-pause
	T 200 mg[a]	täglich	täglich	täglich	täglich
	Dx 40 mg	Tag 1, 2, 3, 4	Tag 8, 9, 10, 11	–	–

Bz = Bortezomib; Dx = Dexamethason; T = Thalidomid

[a] Die Thalidomid-Dosis wird nur bei Verträglichkeit von 50 mg ab Woche 3 des Zyklus 1 auf 100 mg und bei Verträglichkeit von 100 mg ab Zyklus 2 auf 200 mg erhöht.

[b] Patienten, die nach 4 Zyklen mindestens ein teilweises Ansprechen erreichen, können bis zu 6 Zyklen erhalten

Dosisanpassung bei Patienten, die für eine Transplantation geeignet sind
Für eine Dosisanpassung von Bortezomib onkovis sind die Vorgaben zur Dosisanpassung bei Monotherapie zu beachten.
Wenn Bortezomib onkovis in Kombination mit anderen chemotherapeutischen Arzneimitteln gegeben wird, sollen zudem im Falle von Toxizitäten geeignete Dosisreduktionen für diese Produkte, gemäß den Empfehlungen in den Fachinformationen, in Betracht gezogen werden.

Dosierung bei Patienten mit bisher unbehandeltem Mantelzell-Lymphom (MCL)
Kombinationstherapie mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (BzR-CAP)
Bortezomib onkovis 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung wird durch intravenöse oder subkutane Injektion in der empfohlenen Dosis von 1,3 mg/m^2 Körperoberfläche zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von 2 Wochen an den Tagen 1, 4, 8 und 11 angewendet. Daran schließt sich an den Tagen 12 – 21 eine 10-tägige Behandlungspause an. Dieser Zeitraum von 3 Wochen wird als ein Behandlungszyklus angesehen. Sechs Behandlungszyklen werden empfohlen. Sofern das erste Ansprechen erst im 6. Behandlungszyklus beobachtet wird, können zwei weitere Behandlungszyklen (insgesamt 8) gegeben werden. Zwischen den aufeinanderfolgenden Bortezomib onkovis Dosen sollen mindestens 72 Stunden vergehen.

Die folgenden Arzneimittel werden jeweils an Tag 1 eines jeden 3-wöchigen Bortezomib onkovis Behandlungszyklus als intravenöse Infusionen angewendet: Rituximab 375 mg/m^2, Cyclophosphamid 750 mg/m^2 und Doxorubicin 50 mg/m^2.
Prednison 100 mg/m^2 wird oral an den Tagen 1, 2, 3, 4 und 5 eines jeden Bortezomib onkovis Behandlungszyklus eingenommen.

Dosisanpassungen während der Behandlung bei Patienten mit bisher unbehandeltem Mantelzell-Lymphom
Vor Beginn eines jeden Therapiezyklus:
- Die Zahl der Thrombozyten soll ≥ 100.000/µl und die Gesamt-Neutrophilenzahl (ANC) soll ≥ 1.500/µl betragen
- Die Zahl der Thrombozyten soll ≥ 75.000/µl bei Patienten mit einer Knochenmarkinfiltration und/oder einem gesteigerten Thrombozyten-Abbau durch eine MCL bedingte Splenomegalie betragen
- Hämoglobin ≥ 8 g/dl
- Nicht-hämatologische Toxizitäten sollen bis auf Schweregrad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen sein.

Die Bortezomib onkovis Behandlung muss bei Auftreten jeglicher Bortezomib onkovis bedingter nicht-hämatologischer Toxizitäten ≥ Grad 3 (mit Ausnahme einer Neuropathie) oder jeglicher hämatologischer Toxizitäten ≥ Grad 3 ausgesetzt werden (siehe auch Abschnitt 4.4). Für Dosisanpassungen, siehe Tabelle 5 unten.
Bei hämatologischer Toxizität können Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktoren gemäß dem lokalen Standard angewendet werden. Im Falle wiederholter Verzögerungen bei der Anwendung der Zyklen soll eine prophylaktische Anwendung von Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktoren in Betracht gezogen werden. Falls klinisch angemessen, soll zur Behandlung einer Thrombozytopenie eine Thrombozytentransfusion in Betracht gezogen werden.

Tabelle 5: Dosisanpassungen während der Behandlung von Patienten mit bisher unbehandeltem Mantelzell-Lymphom

Toxizität	**Dosisanpassung oder Verzögerung**
Hämatologische Toxizität	
• Neutropenie ≥ Grad 3 mit Fieber, Neutropenie Grad 4, die mehr als 7 Tage anhält, eine Thrombozytenzahl < 10.000/µl	Die Bortezomib onkovis Behandlung soll für bis zu 2 Wochen ausgesetzt werden, bis der Patient eine ANC ≥ 750/µl und eine Thrombozytenzahl ≥ 25.000/µl hat. • Falls nach Aussetzen von Bortezomib onkovis die Toxizität nicht auf die oben angegebenen Werte zurückgeht, muss Bortezomib onkovis abgesetzt werden. • Wenn die Toxizität zurückgeht, d. h. der Patient eine ANC ≥ 750/µl und eine Thrombozytenzahl ≥ 25.000/µl hat, kann die Behandlung mit Bortezomib onkovis mit einer um ein Niveau niedrigeren Dosis (von 1,3 mg/m^2 auf 1 mg/m^2 oder von 1 mg/m^2 auf 0,7 mg/m^2) wieder aufgenommen werden.
• Thrombozytenzahl < 25.000/µl oder die ANC < 750/µl an einem Bortezomib onkovis Behandlungstag (außer Tag 1 eines jeden Zyklus)	Die Bortezomib onkovis Behandlung soll ausgesetzt werden
Nicht-hämatologische Toxizitäten mit einem Schweregrad ≥ 3, die mit Bortezomib onkovis in Verbindung gebracht werden	Die Bortezomib onkovis Behandlung soll ausgesetzt werden, bis die Symptome der Toxizität auf Schweregrad 2 oder besser zurückgegangen sind. Danach kann die Behandlung mit Bortezomib onkovis mit einer um ein Niveau niedrigeren Dosis (von 1,3 mg/m^2 auf 1 mg/m^2 oder von 1 mg/m^2 auf 0,7 mg/m^2) wieder aufgenommen werden. Bei Bortezomib onkovis assoziiertem neuropathischen Schmerz und/oder peripherer Neuropathie soll Bortezomib onkovis, wie in Tabelle 1 beschrieben, ausgesetzt und/oder angepasst werden.

Wenn Bortezomib onkovis in Kombination mit anderen chemotherapeutischen Arzneimitteln gegeben wird, sollen zudem im Falle von Toxizitäten geeignete Dosisreduktionen für diese Produkte, gemäß den Empfehlungen in den Fachinformationen, in Betracht gezogen werden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen keine Nachweise vor, die darauf hindeuten, dass eine Dosisanpassung bei Patienten über 65 Jahren mit multiplem Myelom oder Mantelzell-Lymphom erforderlich ist.

Es gibt keine Studien zur Anwendung von Bortezomib onkovis bei älteren Patienten mit bisher unbehandeltem multiplen Myelom, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation geeignet sind. Daher können bei dieser Patientengruppe keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

In einer Studie mit Patienten mit bisher unbehandeltem Mantelzell-Lymphom waren 42,9 % der Patienten, die Bortezomib onkovis erhielten, 65 – 74 Jahre alt und 10,4 % ≥ 75 Jahre. Von Patienten ≥ 75 Jahren wurden beide Regime, BzR-CAP sowie R-CHOP, weniger gut vertragen (siehe Abschnitt 4.8).

Leberfunktionsstörung
Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung benötigen keine Dosisanpassung und sollen mit der empfohlenen Dosis behandelt werden. Patienten mit einer mäßigen oder schweren Leberfunktionsstörung sollen die Behandlung mit Bortezomib onkovis mit einer reduzierten Dosis von 0,7 mg/m^2 pro Injektion während des ersten Behandlungszyklus beginnen. Abhängig von der Verträglichkeit kann eine anschließende Dosissteigerung auf 1,0 mg/m^2 oder eine weitere Dosisreduktion auf 0,5 mg/m^2 in Betracht gezogen werden (siehe Tabelle 6 und Abschnitte 4.4 und 5.2).

Tabelle 6: Empfohlene Anpassung der Anfangsdosis von Bortezomib onkovis bei Patienten mit Leberfunktionsstörung

Grad der Leberfunktionsstörung*	**Bilirubin-Wert**	**SGOT (AST)**	**Modifizierung der Anfangsdosis**
Leicht	≤ 1,0 × ULN	> ULN	Keine
	> 1,0 × – 1,5 ×	Jeder	Keine
Mäßig	> 1,5 × – 3 ×	Jeder	Reduktion von Bortezomib onkovis auf 0,7 mg/m^2 im ersten Behandlungszyklus. Abhängig von der Verträglichkeit ist eine Dosissteigerung auf 1,0 mg/m^2 oder eine weitere Dosisreduktion auf 0,5 mg/m^2 in den nachfolgenden Zyklen in Betracht zu ziehen.
Schwer	> 3 × ULN	Jeder	

Abkürzungen: SGOT = Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase;
AST = Aspartat-Aminotransferase; ULN = Obergrenze des Normbereiches (upper limit of the normal range).
* Basierend auf der Klassifizierung der NCI Organ Dysfunction Working Group für die Kategorisierung von Leberfunktionsstörungen (leicht, mäßig, schwer).

Nierenfunktionsstörung
Die Pharmakokinetik von Bortezomib wird bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] > 20 ml/min/1,73 m^2) nicht beeinflusst; daher sind Dosisanpassungen bei diesen Patienten nicht notwendig. Es ist nicht bekannt, ob die Pharmakokinetik von Bortezomib bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (CrCl < 20 ml/min/ 1,73 m^2) ohne Dialysetherapie beeinflusst wird. Da die Dialyse die Bortezomib-Konzentrationen verringern kann, ist Bortezomib onkovis nach dem Dialysevorgang anzuwenden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bortezomib onkovis bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung
Bortezomib onkovis 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung ist sowohl zur intravenösen als auch subkutanen Anwendung bestimmt.

Bortezomib onkovis darf nicht über andere Applikationswege angewendet werden. Intrathekale Anwendungen hatten letale Ausgänge zur Folge.

Intravenöse Injektion
Die mit Bortezomib onkovis 3,5 mg zubereitete Lösung soll als intravenöse Bolusinjektion über 3 bis 5 Sekunden über einen peripheren oder zentralen intravenösen Katheter gegeben werden, gefolgt von

einer Spülung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke. Zwischen den aufeinanderfolgenden Bortezomib onkovis Dosen sollen mindestens 72 Stunden vergehen.

Subkutane Injektion
Die mit Bortezomib onkovis 3,5 mg zubereitete Lösung soll subkutan in den Oberschenkel (rechter oder linker) oder in die Bauchdecke (rechts oder links) gegeben werden. Die Lösung soll subkutan in einem Winkel von 45 – 90° injiziert werden. Die Injektionsstellen sollen bei aufeinanderfolgenden Injektionen gewechselt werden.

Sollten nach subkutaner Injektion von Bortezomib onkovis lokale Reaktionen an der Injektionsstelle auftreten, kann entweder eine niedriger konzentrierte Bortezomib onkovis Lösung (Bortezomib onkovis 3,5 mg zubereitet zu 1 mg/ml statt 2,5 mg/ml) subkutan gegeben werden oder es wird ein Wechsel zu einer intravenösen Injektion empfohlen.

Wenn Bortezomib onkovis in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, sind die entsprechenden Fachinformationen hinsichtlich der Hinweise zur Art der Anwendung zu beachten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Bor oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Akute diffus infiltrative pulmonale und perikardiale Erkrankung.

Wenn Bortezomib onkovis in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, sind die entsprechenden Fachinformationen hinsichtlich zusätzlicher Kontraindikationen zu beachten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wenn Bortezomib onkovis in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, müssen die Fachinformationen dieser anderen Arzneimittel vor Beginn der Behandlung mit Bortezomib onkovis beachtet werden. Wenn Thalidomid angewendet wird, muss besonders darauf geachtet werden, einen Schwangerschaftstest und erforderliche Verhütungsmaßnahmen durchzuführen (siehe Abschnitt 4.6).

Intrathekale Anwendung
Nach unbeabsichtigter intrathekaler Anwendung von Bortezomib onkovis traten Fälle mit letalem Ausgang auf.

Bortezomib onkovis 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung ist zur intravenösen oder subkutanen Anwendung bestimmt und darf nicht intrathekal angewendet werden.

Gastrointestinale Toxizität
Gastrointestinale Toxizität, einschließlich Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen und Obstipation tritt sehr häufig während der Bortezomib onkovis Behandlung auf. Fälle von Ileus wurden gelegentlich berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Daher sollen Patienten, bei denen eine Obstipation auftritt, sorgfältig überwacht werden.

Hämatologische Toxizität
Im Zusammenhang mit der Bortezomib onkovis Behandlung treten sehr häufig hämatologische Toxizitäten auf (Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie). In Studien mit Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom, die mit Bortezomib onkovis behandelt wurden, und mit Patienten mit bisher unbehandeltem MCL, die mit Bortezomib onkovis in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (BzR-CAP) behandelt wurden, war eine der häufigsten hämatologischen Toxizitäten eine vorübergehende Thrombozytopenie. Die Thrombozytenzahl war an Tag 11 eines jeden Bortezomib onkovis Behandlungszyklus am niedrigsten und stieg in der Regel bis zum nächsten Behandlungszyklus wieder auf den Ausgangswert an. Es gab keinen Hinweis auf eine kumulative Thrombozytopenie.

Der niedrigste gemessene Thrombozytenwert betrug in den Monotherapiestudien bei multiplem Myelom im Durchschnitt annähernd 40 % des Ausgangswertes und in der MCL-Studie 50 %. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Myelom korrelierte der Schweregrad der Thrombozytopenie mit der Thrombozytenzahl vor der Behandlung: für Ausgangs-Thrombozytenwerte < 75.000/µl, 90 % von 21 Patienten hatten einen Thrombozytenwert von ≤ 25.000/µl während der Studie, einschließlich 14 % < 10.000/µl; im Gegensatz, mit einem Thrombozytenausgangswert von > 75.000/µl hatten nur 14 % von 309 Patienten einen Wert von ≤ 25.000/µl während der Studie.

Bei Patienten mit MCL (Studie LYM-3002) war die Inzidenz einer Thrombozytopenie Grad ≥ 3 in der Bortezomib onkovis Behandlungsgruppe (BzR-CAP) höher (56,7 % versus 5,8 %) als in der Behandlungsgruppe ohne Bortezomib onkovis (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison [R-CHOP]). Die beiden Behandlungsgruppen waren vergleichbar hinsichtlich der Gesamtinzidenz der Blutungsereignisse aller Schweregrade (6,3 % in der BzR-CAP-Gruppe und 5,0 % in der R-CHOP-Gruppe) sowie der Blutungsereignisse Grad ≥ 3 (BzR-CAP: 4 Patienten [1,7 %]; R-CHOP: 3 Patienten [1,2 %]). In der BzR-CAP-Gruppe erhielten 22,5 % der Patienten Thrombozytentransfusionen im Vergleich zu 2,9 % der Patienten in der R-CHOP-Gruppe.

In Verbindung mit der Bortezomib Behandlung wurde über gastrointestinale und intrazerebrale Blutungen berichtet. Daher soll die Thrombozytenzahl vor jeder Gabe von Bortezomib onkovis kontrolliert werden. Die Bortezomib onkovis Behandlung sollte ausgesetzt werden, wenn die Thrombozytenzahl < 25.000/µl oder im Fall der Kombination mit Melphalan und Prednison ≤ 30.000/µl ist (siehe Abschnitt 4.2). Der Behandlungsnutzen sollte sorgfältig gegen die Risiken abgewogen werden, besonders in Fällen moderater bis schwerer Thrombozytopenie und Blutungsrisiken.

Während der gesamten Behandlung mit Bortezomib onkovis soll das Differentialblutbild engmaschig kontrolliert werden. Falls klinisch angemessen, soll eine Thrombozytentransfusion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit MCL wurde eine vorübergehende Neutropenie beobachtet, die zwischen den Behandlungszyklen reversibel war und keine Anzeichen einer kumulativen Neutropenie zeigte. Die Neutrophilenzahl war an Tag 11 eines jeden Bortezomib onkovis Behandlungszyklus am niedrigsten und stieg in der Regel bis zum nächsten Behandlungszyklus wieder auf den Ausgangswert an. In der Studie LYM-3002 erhielten 78 % der Patienten im BzR-CAP-Arm und 61 % der Patienten im R-CHOP-Arm Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktoren. Da Patienten mit Neutropenie ein erhöhtes Infektionsrisiko haben, sollen sie auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und gegebenenfalls unverzüglich behandelt werden. Bei hämatologischer Toxizität können Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktoren gemäß dem lokalen Standard angewendet werden. Im Falle wiederholter Verzögerungen bei der Anwendung der Zyklen soll eine prophylaktische Anwendung von Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktoren in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

<u>Herpes-zoster-Virusreaktivierung</u>
Bei mit Bortezomib onkovis behandelten Patienten wird eine antivirale Prophylaxe empfohlen. In der Phase-III-Studie bei Patienten mit nicht vorbehandeltem multiplem Myelom war die Gesamtinzidenz einer Herpes-zoster-Reaktivierung höher bei Patienten, die mit Bortezomib onkovis + Melphalan + Prednison behandelt wurden, als bei Patienten, die mit Melphalan + Prednison behandelt wurden (14 % versus 4 %).
Bei Patienten mit MCL (Studie LYM-3002) betrug die Inzidenz einer Herpes-zoster-Infektion im BzR-CAP-Arm 6,7 % und im R-CHOP-Arm 1,2 % (siehe Abschnitt 4.8).

<u>Hepatitis-B-Virus(HBV)-Reaktivierung und -Infektion</u>
Wenn Rituximab in Kombination mit Bortezomib onkovis angewendet wird, muss bei Patienten mit dem Risiko für eine HBV-Infektion vor Beginn der Behandlung immer ein HBV-Screening durchgeführt werden. Hepatitis-B-Träger und Patienten mit Hepatitis B in der Anamnese müssen während und nach der Behandlung mit Rituximab in Kombination mit Bortezomib onkovis engmaschig auf klinische Anzeichen und Laborwerte einer aktiven HBV-Infektion überwacht werden. Eine

antivirale Prophylaxe soll in Betracht gezogen werden. Für zusätzliche Informationen zu Rituximab ist die entsprechende Fachinformation zu beachten.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)
Sehr seltene Fälle mit unbekanntem Zusammenhang einer John Cunningham (JC) Virusinfektion, die zu einer PML und zum Tod führten, wurden bei Patienten berichtet, die mit Bortezomib onkovis behandelt wurden. Patienten, bei denen eine PML diagnostiziert wurde, erhielten vorher oder gleichzeitig eine immunsuppressive Therapie. Die meisten Fälle von PML wurden innerhalb von 12 Monaten nach Erhalt der ersten Bortezomib onkovis Dosis diagnostiziert. Patienten sollen in regelmäßigen Abständen hinsichtlich jeglicher neuer oder sich verschlechternder neurologischer Symptome oder Anzeichen, die auf eine PML als Bestandteil der Differentialdiagnose von ZNS-Störungen hinweisen, überwacht werden. Falls eine PML als Diagnose vermutet wird, sollen Patienten an einen Spezialisten für PML überwiesen und entsprechende diagnostische Maßnahmen für PML eingeleitet werden. Falls eine PML diagnostiziert wird, ist die Behandlung mit Bortezomib onkovis abzubrechen.

Periphere Neuropathie
Im Zusammenhang mit der Bortezomib onkovis Behandlung tritt sehr häufig eine periphere Neuropathie auf, die vorwiegend sensorisch ist. Jedoch sind auch Fälle von schwerer motorischer Neuropathie mit oder ohne sensorischer peripherer Neuropathie berichtet worden. Die Inzidenz einer peripheren Neuropathie steigt unter der Behandlung frühzeitig an und erreicht im 5. Behandlungszyklus ein Maximum.

Es wird empfohlen, die Patienten sorgfältig auf Anzeichen einer Neuropathie zu überwachen; dazu gehören ein Gefühl von Brennen, Hyperästhesie, Hypoästhesie, Parästhesie, Unwohlsein, neuropathischer Schmerz oder Schwäche.

In der Phase-III-Studie, die die Arten der Anwendung von Bortezomib onkovis (intravenös versus subkutan) verglich, betrug die Inzidenz einer peripheren Neuropathie mit einem Schweregrad ≥ 2 in der Gruppe mit subkutaner Injektion 24 % gegenüber 41 % in der Gruppe mit intravenöser Injektion ($p = 0,0124$). Eine periphere Neuropathie mit Schweregrad ≥ 3 trat bei 6 % der Patienten in der subkutanen Behandlungsgruppe auf verglichen mit 16 % in der intravenösen Behandlungsgruppe ($p = 0,0264$). Die Inzidenz einer peripheren Neuropathie aller Schweregrade nach intravenös gegebenem Bortezomib onkovis war in früheren Studien mit intravenös gegebenem Bortezomib onkovis geringer als in der Studie MMY-3021.

Patienten mit neu auftretender oder sich verschlechternder peripherer Neuropathie sollen sich einer neurologischen Untersuchung unterziehen, und benötigen möglicherweise eine Anpassung der Dosis oder Änderung des Anwendungsschemas oder Umstellung auf die subkutane Anwendung (siehe Abschnitt 4.2). Eine Neuropathie wurde mit allgemeinen unterstützenden Maßnahmen und anderen Therapien behandelt.

Bei Patienten, die Bortezomib onkovis in Kombination mit Arzneimitteln erhalten, die bekanntermaßen mit Neuropathien verbunden sind (z. B. Thalidomid), soll eine frühe und regelmäßige Überwachung von Symptomen einer behandlungsbedingten Neuropathie mit neurologischer Untersuchung beachtet werden. Eine geeignete Dosisreduktion oder ein Abbruch der Behandlung sollten in Betracht gezogen werden.

Zusätzlich zur peripheren Neuropathie kann zum Teil auch eine autonome Neuropathie zu einigen Nebenwirkungen beitragen, wie z. B. posturale Hypotonie und schwere Obstipation mit Ileus. Derzeit liegen nur wenige Angaben über eine autonome Neuropathie und ihren Beitrag zu diesen Nebenwirkungen vor.

Krampfanfälle
Gelegentlich wurde über das Auftreten von Krampfanfällen berichtet, ohne dass eine Anamnese von Krampfanfällen oder Epilepsie bestand. Eine besondere Überwachung ist notwendig, wenn Patienten mit einem Risiko für Krampfanfälle behandelt werden.

Hypotonie
Im Zusammenhang mit der Bortezomib onkovis Behandlung tritt häufig eine orthostatische posturale Hypotonie auf. Die meisten dieser Nebenwirkungen sind leicht bis mittelschwer und können während der gesamten Behandlungsdauer auftreten. Bei Patienten, bei denen während der Behandlung mit Bortezomib onkovis (intravenös injiziert) eine orthostatische Hypotonie auftrat, war vor der Behandlung mit Bortezomib onkovis keine orthostatische Hypotonie bekannt. In den meisten Fällen musste die orthostatische Hypotonie der Patienten behandelt werden. Bei einem kleinen Teil der Patienten mit orthostatischer Hypotonie traten Synkopen auf. Es zeigte sich kein akuter Zusammenhang zwischen der Bolusinjektion von Bortezomib onkovis und dem Auftreten der orthostatischen posturalen Hypotonie. Der Mechanismus, der diesem Ereignis zugrunde liegt, ist nicht bekannt; eine autonome Neuropathie könnte jedoch ein Faktor sein, der dazu beiträgt. Eine autonome Neuropathie könnte in Zusammenhang mit Bortezomib stehen oder Bortezomib könnte zu einer Progression einer Grunderkrankung wie z. B. der diabetischen Neuropathie oder Neuropathie bei Amyloidose führen. Besondere Vorsichtsmaßnahmen sollten eingehalten werden, wenn Patienten mit Synkopen in der Anamnese mit Arzneimitteln behandelt werden, von denen bekannt ist, dass sie zu Hypotonie führen können, als auch bei Patienten die aufgrund rezidivierender Diarrhö oder Erbrechens dehydriert sind. Zur Behandlung der orthostatischen posturalen Hypotonie können Dosisanpassungen der blutdrucksenkenden Arzneimittel und Flüssigkeitsersatz vorgenommen oder Mineralokortikoide und/oder Sympathikomimetika gegeben werden. Die Patienten sollen angehalten werden, sich an ihren Arzt zu wenden, wenn Symptome von Schwindel, Benommenheit oder Ohnmachtsanfälle auftreten.

Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)
Es gab Berichte über PRES bei Patienten, die Bortezomib onkovis erhalten haben. PRES ist eine seltene, oft reversible, sich rasch entwickelnde neurologische Erkrankung, die sich durch Krampfanfälle, Hypertonie, Kopfschmerzen, Lethargie, Konfusion, Erblindung und andere visuelle und neurologische Störungen zeigen kann. Eine Bildgebung des Gehirns, vorzugsweise Magnetresonanztomographie (MRT), wird zur Bestätigung der Diagnose eingesetzt. Bei Patienten, die PRES entwickeln, soll Bortezomib onkovis abgesetzt werden.

Herzinsuffizienz
Akutes Auftreten oder die Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz und/oder eine neu auftretende Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion wurde bei Patienten unter der Behandlung mit Bortezomib beobachtet. Flüssigkeitsretention könnte ein prädisponierender Faktor für Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz sein. Patienten mit Risikofaktoren für eine Herzerkrankung oder mit einer bereits bestehenden Herzerkrankung sollen engmaschig überwacht werden.

Elektrokardiogramm-Untersuchungen
Es gab vereinzelt Fälle von QT-Verlängerung in klinischen Studien, deren Kausalität nicht bekannt ist.

Lungenerkrankungen
Bei Patienten, die Bortezomib onkovis erhielten, wurde selten über akute infiltrative Lungenerkrankungen unbekannter Ätiologie wie Pneumonitis, interstitielle Pneumonie, Lungeninfiltration und Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Einige dieser Ereignisse verliefen letal. Vor Behandlungsbeginn wird ein Röntgenthorax empfohlen, um als Ausgangsbefund für mögliche pulmonale Veränderungen nach der Behandlung zu dienen.

Im Fall neu auftretender oder sich verschlechternder pulmonaler Symptome (z. B. Husten, Atemnot) muss eine sofortige diagnostische Abklärung sowie eine adäquate Behandlung des Patienten erfolgen.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis sollte vor einer Fortsetzung der Bortezomib onkovis Therapie abgewogen werden.

In einer klinischen Studie starben zwei Patienten (von zwei), denen eine Hochdosis Cytarabin (2 g/m^2 pro Tag) als Dauerinfusion über 24 Stunden mit Daunorubicin und Bortezomib onkovis bei einer rezidivierten akuten myeloischen Leukämie gegeben wurde, frühzeitig nach Behandlungsbeginn an einem ARDS und die Studie wurde beendet. Daher wird dieses spezielle Therapieregime mit gleichzeitiger Gabe von hochdosiertem Cytarabin (2 g/m^2 pro Tag) als Dauerinfusion über 24 Stunden nicht empfohlen.

Nierenfunktionsstörung
Nierenkomplikationen treten bei Patienten mit multiplem Myelom häufig auf. Patienten mit Nierenfunktionsstörung sollen engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Leberfunktionsstörung
Bortezomib wird über die Leberenzyme metabolisiert. Die Exposition von Bortezomib ist bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung erhöht; diese Patienten sollen mit einer reduzierten Bortezomib onkovis Dosis behandelt und engmaschig auf Toxizitäten überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Hepatische Ereignisse
Bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen, die neben Bortezomib onkovis Begleitmedikationen erhielten, wurde in seltenen Fällen über Leberversagen berichtet. Andere Berichte über Leberreaktionen betrafen Erhöhungen der Leberenzyme, Hyperbilirubinämie und Hepatitis. Derartige Veränderungen können nach Abbruch der Bortezomib-Gabe reversibel sein (siehe Abschnitt 4.8).

Tumor-Lyse-Syndrom
Da Bortezomib eine zytotoxische Substanz ist und sehr schnell maligne Plasmazellen und MCL-Zellen abtöten kann, können die Komplikationen eines Tumor-Lyse-Syndroms auftreten. Risikopatienten für ein Tumor-Lyse-Syndrom sind diejenigen Patienten, die vor der Behandlung eine hohe Tumorbelastung hatten. Diese Patienten sollen engmaschig überwacht und angemessene Vorsichtsmaßnahmen eingeleitet werden.

Begleitmedikationen
Eine engmaschige Überwachung ist bei Patienten erforderlich, die Bortezomib in Kombination mit potenten CYP3A4-Inhibitoren erhalten. Vorsicht ist ebenfalls bei der Kombination von Bortezomib mit CYP3A4- oder CYP2C19-Substraten geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Eine normale Leberfunktion soll gesichert sein. Vorsicht ist bei der Gabe von oralen Antidiabetika geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Mögliche Immunkomplex-vermittelte Reaktionen
Mögliche Immunkomplex-vermittelte Reaktionen, wie Serumkrankheit oder Serumtypreaktionen, Polyarthritis mit Ausschlag und proliferative Glomerulonephritis wurden gelegentlich berichtet. Die Behandlung mit Bortezomib soll abgebrochen werden, wenn schwere Reaktionen auftreten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In vitro Untersuchungen deuten darauf hin, dass Bortezomib ein schwacher Inhibitor der Cytochrom P450 (CYP) Isoenzyme 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4 ist. Da CYP2D6 nur in begrenztem Maße an der Metabolisierung von Bortezomib beteiligt ist (7 %), ist nicht zu erwarten, dass der langsame CYP2D6 Stoffwechsel-Phänotyp einen Einfluss auf die Gesamtkinetik von Bortezomib hat.

Basierend auf den Daten von 12 Patienten zeigte eine Arzneimittel-Wechselwirkungsstudie, die den Effekt von Ketoconazol, einem potenten CYP3A4-Inhibitor, auf die Pharmakokinetik von Bortezomib

(intravenös injiziert) evaluierte, einen Anstieg der mittleren Bortezomib AUC von 35 % ($Cl_{90\,\%}$ [1,032 bis 1,772]). Daher ist eine engmaschige Überwachung bei Patienten erforderlich, die Bortezomib in Kombination mit potenten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Ritonavir) erhalten.

Basierend auf den Daten von 17 Patienten ergab sich in einer Arzneimittel-Wechselwirkungsstudie, die den Effekt von Omeprazol, einem potenten CYP2C19-Inhibitor, auf die Pharmakokinetik von Bortezomib (intravenös injiziert) evaluierte, kein signifikanter Effekt auf die Pharmakokinetik von Bortezomib.

Basierend auf den Daten von 6 Patienten zeigte eine Arzneimittel-Wechselwirkungsstudie, die den Effekt von Rifampicin, einem potenten CYP3A4-Induktor, auf die Pharmakokinetik von Bortezomib (intravenös injiziert) evaluierte, eine Reduzierung der mittleren Bortezomib AUC von 45 %. Die gleichzeitige Anwendung von Bortezomib mit starken CYP3A4-Induktoren wird daher nicht empfohlen, da die Wirksamkeit beeinträchtigt sein kann. Beispiele starker CYP3A4-Induktoren sind Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Johanniskraut.

In derselben Arzneimittel-Wechselwirkungsstudie wurde der Effekt von Dexamethason, einem schwächeren CYP3A4-Induktor, auf die Pharmakokinetik von Bortezomib (intravenös injiziert) evaluiert. Basierend auf den Daten von 7 Patienten ergab sich kein signifikanter Effekt auf die Pharmakokinetik von Bortezomib.

Eine Arzneimittel-Wechselwirkungsstudie, die die Wirkung von Melphalan-Prednison auf die Pharmakokinetik von Bortezomib (intravenös injiziert) untersuchte, zeigte basierend auf den Daten von 21 Patienten einen Anstieg der mittleren Bortezomib-AUC um 17 %. Dies wird als klinisch nicht relevant eingestuft.

Während der klinischen Studien wurden für Diabetiker, die orale Antidiabetika erhielten, Hypoglykämie und Hyperglykämie gelegentlich bzw. häufig beschrieben. Bei Patienten, die orale Antidiabetika erhalten und die mit Bortezomib onkovis behandelt werden ist möglicherweise eine engmaschige Überprüfung der Blutzuckerwerte und eine Dosisanpassung ihrer Antidiabetika angezeigt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern und Frauen
Männer in zeugungsfähigem und Frauen in gebärfähigem Alter müssen während und 3 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft
Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Bortezomib onkovis während der Schwangerschaft vor. Das teratogene Potential von Bortezomib wurde noch nicht abschließend untersucht.

In Studien an Ratten und Kaninchen zeigte Bortezomib bei den maximalen maternal verträglichen Dosierungen keine Wirkungen auf die embryonale/fötale Entwicklung. Tierstudien zur Untersuchung der Wirkung von Bortezomib auf die Geburt und die postnatale Entwicklung wurden nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). Bortezomib onkovis darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Bortezomib onkovis aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Wenn Bortezomib onkovis während der Schwangerschaft gegeben wird oder wenn eine Patientin während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger wird, soll die Patientin auf potentielle Risiken für den Fötus hingewiesen werden.

Thalidomid ist ein bekannter human-teratogener Wirkstoff, der schwerwiegende lebensbedrohliche Geburtsfehler verursacht. Thalidomid ist während der Schwangerschaft kontraindiziert sowie bei Frauen in gebärfähigem Alter, sofern nicht alle Bedingungen des Thalidomid-Schwangerschafts-Präventionsprogramms eingehalten werden. Patienten, die Bortezomib onkovis in Kombination mit

Thalidomid erhalten, sollen sich an das Thalidomid-Schwangerschafts-Präventionsprogramm halten. Für zusätzliche Informationen ist die Fachinformation von Thalidomid zu beachten.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Bortezomib in die Muttermilch übergeht. Da rein prinzipiell die Möglichkeit besteht, dass schwerwiegende Nebenwirkungen bei gestillten Kindern auftreten, ist während der Behandlung mit Bortezomib onkovis abzustillen.

Fertilität
Mit Bortezomib onkovis wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bortezomib onkovis kann einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Die Behandlung mit Bortezomib onkovis kann sehr häufig zu Ermüdung, häufig zu Schwindel, gelegentlich zu Ohnmachtsanfällen und häufig zu orthostatischer posturaler Hypotonie oder verschwommenem Sehen führen. Aus diesem Grunde müssen die Patienten vorsichtig sein, wenn sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen und sie sollen darauf hingewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, wenn diese Symptome auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Schwerwiegende Nebenwirkungen, die gelegentlich während der Behandlung mit Bortezomib onkovis berichtet wurden, umfassen Herzversagen, Tumor-Lyse-Syndrom, pulmonale Hypertonie, posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom, akute diffus infiltrative Lungenerkrankungen und selten autonome Neuropathie.
Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Bortezomib onkovis sind Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Müdigkeit, Fieber, Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, periphere Neuropathie (einschließlich sensorischer Neuropathie), Kopfschmerz, Parästhesie, verminderter Appetit, Dyspnoe, Hautausschlag, Herpes zoster und Myalgie.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen
Multiples Myelom
Die Nebenwirkungen in Tabelle 7 standen nach Beurteilung der Prüfärzte zumindest in einem möglichen oder wahrscheinlich kausalen Zusammenhang mit Bortezomib onkovis. Diese Nebenwirkungen basieren auf einem kombinierten Datensatz von 5.476 Patienten, von denen 3.996 Patienten mit Bortezomib onkovis in einer Dosierung von 1,3 mg/m^2 behandelt wurden, und sind in Tabelle 7 aufgeführt. Alles in allem wurde Bortezomib onkovis für die Behandlung von 3.974 Patienten mit multiplem Myelom eingesetzt.

Nebenwirkungen sind in Tabelle 7 nach Systemorganklassen und Häufigkeiten aufgeführt. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Tabelle 7 wurde unter Berücksichtigung der 14.1-Version des MedDRA-Verzeichnisses erstellt. Nebenwirkungen nach Marktzulassung, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, sind ebenfalls eingeschlossen.

Tabelle 7: Nebenwirkungen bei Patienten mit multiplem Myelom, die in klinischen Studien mit Bortezomib behandelt wurden, sowie alle Nebenwirkungen nach Markteinführung unabhängig von der Indikation[#]

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Herpes zoster (einschließlich disseminiertem und ophthalmischem Befall), Pneumonie*, Herpes simplex*, Pilzinfektion*
	Gelegentlich	Infektion*, bakterielle Infektionen*, virale Infektionen*, Sepsis (einschließlich septischer Schock)*, Bronchopneumonie, Herpesvirus-Infektion*, herpetische Meningoenzephalitis[#], Bakteriämie (einschließlich Staphylokokken), Gerstenkorn, Influenza, Zellulitis, durch Medizinprodukte hervorgerufene Infektion, Infektion der Haut*, Infektion der Ohren*, Staphylokokkeninfektion, Infektion der Zähne*
	Selten	Meningitis (einschließlich bakterielle), Epstein-Barr-Virusinfektion, Genitalherpes, Tonsillitis, Mastoiditis, post-virales Müdigkeitssyndrom
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Selten	Maligne Neoplasie, Plasmazell-Leukämie, Nierenzellkarzinom, gutartige Zyste, Mycosis fungoides, benigne Neoplasie*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Thrombozytopenie*, Neutropenie*, Anämie*
	Häufig	Leukopenie*, Lymphopenie*
	Gelegentlich	Panzytopenie*, febrile Neutropenie, Koagulopathie*, Leukozytose*, Lymphadenopathie, hämolytische Anämie[#]
	Selten	Disseminierte intravaskuläre Koagulation, Thrombozytose*, Hyperviskositätssyndrom, Erkrankung der Thrombozyten (NOS), thrombozytopenische Purpura, Erkrankung des Blutes (NOS), hämorrhagische Diathese, Lymphozyteninfiltration, thrombotische Mikroangiopathie (einschließlich thrombozytopenische Purpura)[#]
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Angioödem[#], Hypersensibilität*
	Selten	Anaphylaktischer Schock, Amyloidose, Typ III-Immunkomplex-vermittelte Reaktion
Endokrine Erkrankungen	Gelegentlich	Cushing-Syndrom*, Hyperthyreose*, inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons
	Selten	Hypothyreose

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verminderter Appetit
	Häufig	Dehydratation, Hypokaliämie*, Hyponatriämie*, anomaler Blutzuckerwert*, Hypokalziämie*, Enzymanomalie*
	Gelegentlich	Tumor-Lyse-Syndrom, Gedeihstörung*, Hypomagnesiämie*, Hypophosphatämie*, Hyperkaliämie*, Hyperkalziämie*, Hypernatriämie*, anomaler Harnsäurewert*, Diabetes mellitus*, Flüssigkeitsretention
	Selten	Hypermagnesiämie*, Azidose, Störung des Elektrolyt-Haushaltes*, Flüssigkeitsüberladung, Hypochlorämie*, Hypovolämie, Hyperchlorämie*, Hyperphosphatämie*, Stoffwechselstörung, Vitamin-B-Komplex-Mangel, Vitamin-B12-Mangel, Gicht, gesteigerter Appetit, Alkoholintoleranz
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Erkrankungen und Störungen der Stimmung*, Angststörung*, Schlafstörungen und unruhiger Schlaf*
	Gelegentlich	Psychische Störung*, Halluzinationen*, psychotische Störung*, Verwirrung*, Unruhe
	Selten	Selbstmordgedanken*, Anpassungsstörung, Delirium, verminderte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Neuropathien*, periphere sensorische Neuropathie, Dysästhesie*, Neuralgie*
	Häufig	Motorische Neuropathie*, Bewusstseinsverlust (einschließlich Synkope), Schwindel*, Störung des Geschmacksempfindens*, Lethargie, Kopfschmerz*
	Gelegentlich	Tremor, periphere sensomotorische Neuropathie, Dyskinesie*, zerebelläre Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen*, Gedächtnisverlust (ausgenommen Demenz)*, Enzephalopathie*, posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom#, Neurotoxizität, Anfallsleiden*, post-herpetische Neuralgie, Sprachstörung*, Syndrom der unruhigen Beine (restless leg syndrome), Migräne, Ischias, Konzentrationsstörungen, anomale Reflexe*, Geruchsstörung

	Selten	Zerebrale Blutungen*, intrakranielle Blutung (einschließlich subarachnoidaler)*, Gehirnödem, transitorische ischämische Attacke, Koma, Störung des vegetativen Nervensystems, autonome Neuropathie, Hirnnervenlähmung*, Paralyse*, Parese*, Benommenheit, Hirnstammsyndrom, zerebrovaskuläre Störung, Schädigung der Nervenwurzeln, psychomotorische Hyperaktivität, Rückenmarkkompression, kognitive Störung NOS, motorische Dysfunktion, Störung des Nervensystems NOS, Radikulitis, vermehrter Speichelfluss, Hypotonus, Guillain-Barré-Syndrom[#], demyelinisierende Polyneuropathie[#]
Augenerkrankungen	Häufig	Augenschwellung*, anomales Sehen*, Konjunktivitis*
	Gelegentlich	Augenblutung*, Augenlidinfektion*, Augenentzündung*, Diplopie, trockenes Auge*, Augenreizung*, Augenschmerz, gesteigerter Tränenfluss, Augenausfluss, Chalazion[#], Blepharitis[#]
	Selten	Kornealäsion*, Exophthalmus, Retinitis, Skotom, Erkrankung der Augen (einschließlich Augenlid) NOS, erworbene Dakryoadenitis, Photophobie, Photopsie, Optikusneuropathie[#], verschiedene Grade von Sehstörungen (bis hin zu Erblindung)*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Vertigo*
	Gelegentlich	Dysakusis (einschließlich Tinnitus)*, beeinträchtigtes Hörvermögen (bis hin zu und einschließlich Taubheit), Ohrenbeschwerden*
	Selten	Ohrenblutung, vestibuläre Neuronitis, Ohrenerkrankung NOS
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Herztamponade[#], Herz-Kreislauf-Stillstand*, Kammer- und Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz (einschließlich links- und rechtsventrikulär)*, Arrhythmie*, Tachykardie*, Palpitation, Angina Pectoris, Perikarditis (einschließlich perikardialer Effusion)*, Kardiomyopathie*, ventrikuläre Dysfunktion*, Bradykardie
	Selten	Vorhofflattern, Myokardinfarkt*, AV-Block*, kardiovaskuläre Störung (einschließlich kardiogenem Schock), Torsade de pointes, instabile Angina, Erkrankungen der Herzklappen*, Koronararterieninsuffizienz, Sinusknotenarrest

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotonie*, orthostatische Hypotonie, Hypertonie*
	Gelegentlich	Schlaganfall[#], tiefe Venenthrombose*, Haemorrhagie*, Thrombophlebitis (einschließlich oberflächliche), Kreislaufkollaps (einschließlich hypovolämischer Schock), Phlebitis, Gesichtsrötung*, Hämatom (einschließlich perirenal)*, schlechte periphere Durchblutung*, Vaskulitis, Hyperämie (einschließlich okular)*
	Selten	Periphere Embolie, Lymphödem, Blässe, Erythromelalgie, Vasodilatation, venenbedingte Hautverfärbung, venöse Insuffizienz
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Dyspnoe*, Epistaxis, Infektion der oberen und unteren Atemwege*, Husten*
	Gelegentlich	Lungenembolie, Pleuraerguss, Lungenödem (einschließlich akutes), Blutung der Lungenalveolen[#], Bronchospasmus, chronisch obstruktive Lungenerkrankung*, Hypoxämie*, Kongestion der Atemwege*, Hypoxie, Pleuritis*, Schluckauf, Rhinorrhoe, Dysphonie, Keuchen
	Selten	Respiratorisches Versagen, akutes Atemnotsyndrom, Apnoe, Pneumothorax, Atelektase, pulmonale Hypertonie, Bluthusten, Hyperventilation, Orthopnoe, Pneumonitis, respiratorische Alkalose, Tachypnoe, Lungenfibrose, Erkrankung der Bronchien*, Hypokapnie*, interstitielle Lungenerkrankung, Infiltration der Lunge, Rachenenge, trockene Kehle, erhöhte Sekretion in den oberen Atemwegen, Rachenreizung, Erkrankungen der oberen Atemwege mit chronischem Husten

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Symptome von Übelkeit und Erbrechen*, Diarrhö*, Obstipation
	Häufig	Gastrointestinale Blutung (einschließlich Mukosa)*, Dyspepsie, Stomatitis*, geblähtes Abdomen, oropharyngealer Schmerz*, Bauchschmerz (einschließlich gastrointestinaler und Milzschmerzen)*, Mundschleimhauterkrankung*, Flatulenz
	Gelegentlich	Pankreatitis (einschließlich chronische)*, Hämatemesis, Lippenschwellung*, gastrointestinale Obstruktion (einschließlich Dünndarm-Obstruktion, Ileus)*, abdominales Unwohlsein, orale Ulzerationen*, Enteritis*, Gastritis*, Zahnfleischbluten, gastroösophageale Refluxkrankheit*, Kolitis (einschließlich Clostridium difficile Kolitis)*, ischämische Kolitis[#], gastrointestinale Entzündung*, Dysphagie, Reizdarmsyndrom, Erkrankung des Gastrointestinaltrakts NOS, belegte Zunge, gastrointestinale Motilitätsstörung*, Speicheldrüsenfunktionsstörung*
	Selten	Akute Pankreatitis, Peritonitis*, Zungenödem*, Aszites, Ösophagitis, Lippenentzündung, Stuhlinkontinenz, Analsphinkteratonie, Fäkalom*, gastrointestinale Ulzeration und Perforation*, Zahnfleischhypertrophie, Megakolon, Rektalausfluss, oropharyngeale Blasenbildung*, Lippenschmerz, Periodontitis, Analfissur, Veränderung der Stuhlgang-Gewohnheit, Proktalgie, anomaler Stuhl
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Anomale Leberenzymwerte*
	Gelegentlich	Hepatotoxizität (einschließlich Leberfunktionsstörung), Hepatitis*, Cholestase
	Selten	Leberversagen, Hepatomegalie, Budd-Chiari-Syndrom, Zytomegalovirus-Hepatitis, Leberblutung, Cholelithiasis

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Rash*, Pruritus*, Erythem, trockene Haut
	Gelegentlich	Erythema multiforme, Urtikaria, akute febrile neutrophile Dermatose, toxischer Hautauschlag, toxisch epidermale Nekrolyse#, Stevens-Johnson Syndrom#, Dermatitis*, Haarwuchsstörung*, Petechien, Ekchymose, Hautläsion, Purpura, Knoten in der Haut*, Psoriasis, Hyperhidrose, Nachtschweiß, Dekubitalulkus#, Akne*, Blasenbildung*, Pigmentierungsstörung*
	Selten	Hautreaktionen, Jessner's Lymphozyten-Infiltration, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, subkutane Blutung, Livedo reticularis, Verhärtung der Haut, Knötchen, Photosensibilisierung, Seborrhoe, kalter Schweiß, Erkrankung der Haut NOS, Hautrötung, Hautgeschwür, Nagelveränderungen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Muskuloskelettaler Schmerz*
	Häufig	Muskelspasmen*, Schmerzen in den Gliedmaßen, Muskelschwäche
	Gelegentlich	Muskelzucken, Gelenkschwellung, Arthritis*, Gelenksteife, Myopathien*, Schweregefühl
	Selten	Rhabdomyolyse, Kiefergelenksyndrom, Fistel, Gelenkerguss, Kieferschmerz, Knochenerkrankung, Infektionen und Entzündungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes*, Synovialzyste
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Nierenfunktionsstörung*
	Gelegentlich	Akutes Nierenversagen, chronisches Nierenversagen*, Harnwegsinfektion*, Anzeichen und Symptome im Bereich der Harnwege*, Hämaturie*, Harnverhalt, Miktionsstörung*, Proteinurie, Azotämie, Oligurie*, Pollakisurie
	Selten	Blasenreizung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Scheidenblutung, Genitalschmerz*, erektile Dysfunktion
	Selten	Testikuläre Störung*, Prostatitis, Störung der weiblichen Brustdrüse, epididymale Empfindlichkeit, Epididymitis, Beckenschmerz, Ulzeration der Vulva
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	Selten	Aplasie, gastrointestinale Fehlbildung, Ichthyose

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Pyrexie*, Müdigkeit, Asthenie
	Häufig	Ödem (einschließlich peripheres), Schüttelfrost, Schmerz*, Unwohlsein*
	Gelegentlich	Allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustands*, Gesichtsödem*, Reaktionen an der Injektionsstelle*, Erkrankung der Schleimhäute*, Brustschmerz, Gangstörung, Kältegefühl, Extravasation*, Katheter-assoziierte Komplikationen*, Veränderung des Durstgefühls*, Unwohlsein im Brustbereich, Gefühl wechselnder Körpertemperatur*, Schmerz an der Injektionsstelle*
	Selten	Tod (einschließlich plötzlicher), Multiorganversagen, Blutung an der Injektionsstelle*, Hernie (einschließlich Hiatus)*, gestörte Wundheilung*, Entzündung, Phlebitis an der Injektionsstelle*, Druckempfindlichkeit, Ulkus, Erregbarkeit, nicht-kardial bedingter Brustschmerz, Schmerzen an der Kathetereintrittsstelle, Fremdkörpergefühl
Untersuchungen	Häufig	Gewichtsabnahme
	Gelegentlich	Hyperbilirubinämie*, anomale Proteinanalysen*, Gewichtszunahme, anomaler Bluttest*, erhöhtes C-reaktives Protein
	Selten	Anomale Blutgaswerte*, Elektrokardiogramm-Anomalien (einschließlich QT-Verlängerung)*, anomale internationale normalisierte Ratio (INR)*, erniedrigter pH-Wert im Magen, erhöhte Thrombozytenaggregation, erhöhtes Troponin I, Virusnachweis und -serologie*, anomale Urinanalyse*
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	Stürze, Prellung
	Selten	Transfusionsreaktion, Frakturen*, Rigor*, Gesichtsverletzung, Gelenkverletzung*, Verbrennungen, Lazeration, anwendungsbedingter Schmerz, Strahlenschädigung*
Chirurgische und medizinische Eingriffe	Selten	Makrophagenaktivierung

NOS = nicht weiter spezifiziert (not otherwise specified)
* Gruppierung von mehr als einem bevorzugten MedDRA-Term
\# Nebenwirkung nach Markteinführung, unabhängig von der Indikation

Mantelzell-Lymphom (MCL)
Bei 240 Patienten, die mit Bortezomib onkovis in einer Dosis von 1,3 mg/m^2 in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (BzR-CAP) behandelt wurden im Vergleich zu 242 Patienten, die Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison [R-CHOP] erhielten, stimmte das Sicherheitsprofil von Bortezomib onkovis im Allgemeinen relativ gut mit jenem überein, das bei Patienten mit multiplem Myelom beobachtet wurde. Die wesentlichen Unterschiede werden im Folgenden beschrieben. Zusätzliche Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Anwendung der Kombinationstherapie (BzR-CAP) festgestellt wurden, waren Hepatitis-B-Infektion

(< 1 %) und Myokardischämie (1,3 %). Die in beiden Therapiearmen ähnliche Inzidenz dieser Ereignisse weist darauf hin, dass diese Nebenwirkungen nicht allein auf Bortezomib onkovis zurückzuführen sind. Beachtenswerte Unterschiede in der MCL-Patientenpopulation im Vergleich zu den Patienten in den Studien mit multiplem Myelom waren eine um ≥ 5 % höhere Inzidenz für hämatologische Nebenwirkungen (Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie, Lymphopenie), periphere sensorische Neuropathie, Hypertonie, Pyrexie, Pneumonie, Stomatitis und Haarwuchsstörungen. Nebenwirkungen, die im BzR-CAP-Arm mit einer Inzidenz von ≥ 1 % festgestellt wurden sowie solche mit einer ähnlichen oder höheren Inzidenz im BzR-CAP-Arm und zumindest einem möglichen oder wahrscheinlichen kausalen Zusammenhang mit den im BzR-CAP-Arm angewendeten Arzneistoffen, sind in Tabelle 8 aufgeführt. Ebenfalls aufgeführt sind die im BzR-CAP-Arm festgestellten Nebenwirkungen, die nach Beurteilung der Prüfärzte in einem zumindest möglichen oder wahrscheinlichen kausalen Zusammenhang mit Bortezomib onkovis standen, basierend auf den historischen Daten in den Studien mit multiplem Myelom.

Die Nebenwirkungen sind unten nach Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien aufgeführt. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad dargestellt. Tabelle 8 wurde unter Berücksichtigung der MedDRA-Version 16 erstellt.

Tabelle 8: Nebenwirkungen bei Patienten mit Mantellzell-Lymphom, die in einer klinischen Studie mit BzR-CAP behandelt wurden

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Pneumonie*
	Häufig	Sepsis (einschließlich septischer Schock)*, Herpes zoster (einschließlich disseminierter und ophthalmischer Befall), Herpesvirus-Infektion*, bakterielle Infektionen*, Infektion der oberen/unteren Atemwege*, Pilzinfektion*, Herpes simplex*
	Gelegentlich	Hepatitis-B-Infektion*, Bronchopneumonie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Thrombozytopenie*, febrile Neutropenie, Neutropenie*, Leukopenie*, Anämie*, Lymphopenie*
	Gelegentlich	Panzytopenie*
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Hypersensibilität*
	Gelegentlich	Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verminderter Appetit
	Häufig	Hypokaliämie*, anomaler Blutzuckerwert*, Hyponatriämie*, Diabetes mellitus*, Flüssigkeitsretention
	Gelegentlich	Tumor-Lyse-Syndrom
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Schlafstörungen und unruhiger Schlaf*
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Periphere sensorische Neuropathie, Dysästhesie*, Neuralgie*
	Häufig	Neuropathien*, motorische Neuropathie*, Bewusstseinsverlust (einschließlich Synkope), Enzephalopathie*, periphere sensomotorische Neuropathie, Schwindel*, Störung des Geschmacksempfindens*, autonome Neuropathie
	Gelegentlich	Ungleichgewicht des autonomen Nervensystems
Augenerkrankungen	Häufig	Anomales Sehen*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Dysakusis (einschließlich Tinnitus)*
	Gelegentlich	Vertigo*, beeinträchtigtes Hörvermögen (bis hin zu und einschließlich Taubheit)
Herzerkrankungen	Häufig	Kammer- und Vorhofflimmern, Arrhythmie*, Herzinsuffizienz (einschließlich links- und rechtsventrikulär)*, Myokardischämie, ventrikuläre Dysfunktion*
	Gelegentlich	Kardiovaskuläre Störung (einschließlich kardiogener Schock)
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie*, Hypotonie*, orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Dyspnoe*, Husten*, Schluckauf
	Gelegentlich	Akutes Atemnotsyndrom, Lungenembolie, Pneumonitis, pulmonale Hypertonie, Lungenödem (einschließlich akutes)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Symptome von Übelkeit und Erbrechen*, Diarrhö*, Stomatitis*, Obstipation
	Häufig	Gastrointestinale Blutung (einschließlich der Mukosa)*, geblähtes Abdomen, Dyspepsie, oropharyngealer Schmerz*, Gastritis*, orale Ulzeration*, abdominales Unwohlsein, Dysphagie, gastrointestinale Entzündung*, Bauchschmerz (einschließlich gastrointestinaler und Milzschmerzen)*, Mundschleimhauterkrankung*
	Gelegentlich	Kolitis (einschließlich Clostridium difficile Kolitis)*

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatotoxizität (einschließlich Leberfunktionsstörung)
	Gelegentlich	Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Haarwuchsstörungen*
	Häufig	Pruritus*, Dermatitis*, Rash*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Muskelspasmen*, muskuloskelettaler Schmerz*, Schmerzen in den Gliedmaßen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Harnwegsinfektion*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Pyrexie*, Müdigkeit, Asthenie
	Häufig	Ödem (einschließlich peripheres), Schüttelfrost, Reaktion an der Injektionsstelle*, Unwohlsein*
Untersuchungen	Häufig	Hyperbilirubinämie*, anomale Proteinanalysen*, Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme

* Gruppierung von mehr als einem bevorzugten MedDRA-Term.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Herpes-zoster-Virusreaktivierung

Multiples Myelom

26 % der Patienten im Bz+M+P-Arm erhielten eine antivirale Prophylaxe. Die Inzidenz von Herpes zoster unter Patienten in der Bz+M+P-Behandlungsgruppe betrug 17 % bei den Patienten, die keine antivirale Prophylaxe erhielten, im Vergleich zu 3 % bei den Patienten, die eine antivirale Prophylaxe erhielten.

Mantelzell-Lymphom

Bei 137 der 240 Patienten (57 %) im BzR-CAP-Arm wurde eine antivirale Prophylaxe angewendet. Die Inzidenz von Herpes zoster bei Patienten im BzR-CAP-Arm betrug 10,7 % bei den Patienten, die keine antivirale Prophylaxe erhielten, im Vergleich zu 3,6 % bei den Patienten, die eine antivirale Prophylaxe erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Hepatitis-B-Virus(HBV)-Reaktivierung und -Infektion

Mantelzell-Lymphom

Eine HBV-Infektion mit letalem Ausgang trat bei 0,8 % (n = 2) der Patienten in der Behandlungsgruppe ohne Bortezomib (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHOP) und bei 0,4 % (n = 1) der Patienten, die Bortezomib in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (BzR-CAP) erhielten, auf. Die Gesamtinzidenz der Hepatitis-B-Infektionen war bei den mit BzR-CAP oder mit R-CHOP behandelten Patienten vergleichbar (0,8 % bzw. 1,2 %).

Periphere Neuropathien in Kombinationsregimen

Multiples Myelom

Die untenstehende Tabelle 9 zeigt die Inzidenz für periphere Neuropathien in Studien mit Kombinationsregimen, in denen Bortezomib onkovis als Induktionsbehandlung in Kombination mit Dexamethason (Studie IFM-2005-01) und mit Dexamethason-Thalidomid (Studie MMY-3010) angewendet wurde:

Tabelle 9: Inzidenz peripherer Neuropathien während einer Induktionsbehandlung nach Toxizität und Behandlungsabbruch aufgrund peripherer Neuropathien

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (n = 239)	BzDx (n = 239)	TDx (n = 126)	BzTDx (n = 130)
Inzidenz für PN (%)				
Alle Grade PN	3	15	12	45
≥ Grad 2 PN	1	10	2	31
≥ Grad 3 PN	< 1	5	0	5
Abbruch aufgrund PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx = Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason; BzDx = Bortezomib, Dexamethason; TDx = Thalidomid, Dexamethason; BzTDx = Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason; PN = periphere Neuropathie
Hinweis: Periphere Neuropathie umfasste die bevorzugten Begriffe: periphere Neuropathie, periphere motorische Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie und Polyneuropathie.

Mantelzell-Lymphom
Die folgende Tabelle 10 zeigt die Inzidenz der peripheren Neuropathie bei Kombinationsregimen in der Studie LYM-3002, in der Bortezomib zusammen mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (BzR-CAP) angewendet wurde:

Tabelle 10: Inzidenz der peripheren Neuropathie in der Studie LYM-3002 nach Toxizität und Behandlungsabbruch aufgrund peripherer Neuropathien

	BzR-CAP (n = 240)	R-CHOP (n = 242)
Inzidenz für PN (%)		
Alle Grade PN	30	29
≥ Grad 2 PN	18	9
≥ Grad 3 PN	8	4
Abbruch aufgrung PN (%)	2	< 1

BzR-CAP = Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP = Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; PN = periphere Neuropathie
Periphere Neuropathie umfasste die bevorzugten Begriffe: periphere sensorische Neuropathie, periphere Neuropathie, periphere motorische Neuropathie und periphere sensomotorische Neuropathie

Ältere Patienten mit MCL
42,9 % der Patienten im BzR-CAP-Arm waren 65 – 74 Jahre alt und 10,4 % ≥ 75 Jahre. Obwohl von Patienten ≥ 75 Jahren beide Regime (BzR-CAP sowie R-CHOP) weniger gut vertragen wurden, lag der Anteil der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der BzR-CAP-Gruppe bei 68 % im Vergleich zu 42 % in der R-CHOP-Gruppe.

Unterschiede im Sicherheitsprofil von subkutan versus intravenös gegebenem Bortezomib onkovis als Monotherapie
In der Phase-III-Studie (MMY-3021) hatten Patienten, die Bortezomib onkovis subkutan im Vergleich zur intravenösen Anwendung erhielten, eine 13 % geringere Gesamtinzidenz von behandlungsbezogenen Nebenwirkungen, deren Toxizität Grad 3 oder höher war, sowie eine 5 % geringere Inzidenz, Bortezomib onkovis abzusetzen. Die Gesamtinzidenz von Diarrhö, gastrointestinalen und abdominalen Schmerzen, asthenischen Zuständen, Infektionen des oberen Respirationstraktes und peripheren Neuropathien war in der subkutanen Gruppe um 12 % – 15 % niedriger als in der intravenösen Gruppe. Zusätzlich war sowohl die Inzidenz peripherer Neuropathien vom Schweregrad 3 oder höher um 10 % niedriger als auch die Therapie-Abbruchrate aufgrund peripherer Neuropathien um 8 % niedriger in der subkutanen Gruppe verglichen mit der intravenösen Gruppe.

Sechs Prozent der Patienten hatten lokale Nebenwirkungen an der Applikationsstelle nach subkutaner Anwendung, meistens in Form einer Rötung. Diese Reaktionen waren im Median innerhalb von 6

Tagen rückläufig, eine Dosisanpassung war bei zwei Patienten erforderlich. Zwei (1 %) der Patienten hatten schwere Reaktionen; ein Fall von Pruritus und ein Fall von Rötung.

Die Inzidenz letaler Ausgänge während der Behandlung betrug in der subkutanen Behandlungsgruppe 5 % und in der intravenösen Behandlungsgruppe 7 %. Letale Ausgänge infolge „Erkrankungsprogression“ traten in der subkutanen Gruppe bei 18 % und in der intravenösen Gruppe bei 9 % der Patienten auf.

Wiederholungsbehandlung von Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom
In einer Studie, in der 130 Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom eine Wiederholungsbehandlung mit Bortezomib onkovis erhielten, die zuvor mindestens ein teilweises Ansprechen auf ein Bortezomib onkovis enthaltendes Regime zeigten, waren die am häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignisse aller Schweregrade bei mindestens 25 % der Patienten: Thrombozytopenie (55 %), Neuropathie (40 %), Anämie (37 %), Diarrhö (35 %) und Obstipation (28 %). Periphere Neuropathien aller Schweregrade und periphere Neuropathien mit Schweregrad ≥ 3 wurden bei 40 % bzw. bei 8,5 % der Patienten beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Patienten mit einer Überdosierung von mehr als dem Doppelten der empfohlenen Dosis wurde das akute Auftreten einer symptomatischen Hypotonie und Thrombozytopenie mit letalem Ausgang damit in Verbindung gebracht. Für präklinische, pharmakologische Studien über die kardiovaskuläre Sicherheit siehe Abschnitt 5.3.

Es gibt kein bekanntes spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit Bortezomib. Im Falle einer Überdosierung sollen die lebenswichtigen Parameter des Patienten überwacht werden und geeignete Maßnahmen zur Stabilisierung des Blutdrucks (wie Flüssigkeit, blutdrucksteigernde und/oder inotrope Arzneimittel) und der Körpertemperatur ergriffen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XG01.

Wirkmechanismus
Bortezomib ist ein Proteasom-Inhibitor. Er wurde spezifisch entwickelt, um die Chymotrypsin-artige Aktivität des 26S Proteasoms in Säugetierzellen zu hemmen. Das 26S Proteasom ist ein großer Proteinkomplex der Ubiquitin-gebundene Proteine abbaut. Der Ubiquitin-Degradationsweg spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Metabolisierung bestimmter Proteine und damit für den Erhalt der Homöostase innerhalb der Zellen. Die Hemmung des 26S Proteasoms verhindert die angestrebte Proteolyse und bewirkt eine Vielzahl von Signalkaskaden innerhalb der Zelle, die letztlich zum Absterben der Krebszelle führen.

Bortezomib ist hochselektiv für Proteasomen. Bei Konzentrationen von 10 µM hemmt Bortezomib weder eine Vielzahl von Rezeptoren noch Proteasen, die getestet wurden. Es ist mehr als 1.500-fach

selektiver für Proteasomen als für das Enzym mit der nächsthöheren Affinität. Die Kinetik der Proteasomen-Hemmung wurde *in vitro* untersucht, und es konnte gezeigt werden, dass Bortezomib mit einer Halbwertzeit von 20 Minuten vom Proteasom dissoziiert; damit ist nachgewiesen, dass die Proteasomen-Hemmung durch Bortezomib reversibel ist.

Die durch Bortezomib vermittelte Proteasom-Hemmung wirkt auf vielfältige Weise auf Krebszellen, einschließlich (aber nicht darauf begrenzt) einer Veränderung der Regulatorproteine, die den Verlauf der Zellzyklen und die Aktivierung des Nukleären Faktors kappa B (NF-κB) kontrollieren. Die Hemmung der Proteasomen führt zu einem Stillstand im Zellzyklus und zu Apoptose. NF-κB ist ein Transkriptionsfaktor, der für viele Aspekte der Tumorentstehung aktiviert werden muss, einschließlich Zellwachstum und Überleben, Angiogenese, Zell-Zell-Interaktion und Metastasierung. Beim Myelom beeinflusst Bortezomib die Fähigkeit der Myelomzellen, mit dem Knochenmarkmikromilieu in Wechselwirkung zu treten.

In Experimenten konnte gezeigt werden, dass Bortezomib auf eine Reihe von Krebszelltypen zytotoxisch wirkt und dass Krebszellen anfälliger für die Apoptose-induzierenden Wirkungen der Proteasom-Hemmung sind als normale Zellen. Bortezomib führt *in vivo* zu einer Verminderung des Tumorwachstums bei vielen präklinischen Tumormodellen, einschließlich des multiplen Myeloms.

Daten aus *in-vitro-*, *ex-vivo-* und Tier-Modellen mit Bortezomib deuten darauf hin, dass es die Differenzierung und Aktivität von Osteoblasten erhöht und die Funktion von Osteoklasten inhibiert. Diese Effekte wurden bei Patienten mit multiplem Myelom, die unter einer fortgeschrittenen osteolytischen Erkrankung leiden und die mit Bortezomib behandelt wurden, beobachtet.

<u>Klinische Wirksamkeit bei nicht vorbehandeltem multiplem Myelom</u>
Es wurde eine prospektive internationale randomisierte (1 : 1) offene klinische Phase-III-Studie (MMY-3002 VISTA) bei 682 Patienten durchgeführt, um zu bestimmen, ob Bortezomib (1,3 mg/m^2 intravenös injiziert) in Kombination mit Melphalan (9 mg/m^2) und Prednison (60 mg/m^2) im Vergleich zu Melphalan (9 mg/m^2) und Prednison (60 mg/m^2) bei Patienten mit nicht vorbehandeltem multiplem Myelom zu einer Verbesserung der Zeitspanne bis zur Progression (time to progression (TTP)) führt.

Die Behandlung wurde für maximal 9 Zyklen (ungefähr 54 Wochen) angewendet und bei Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität vorzeitig abgebrochen. Das mediane Alter der Patienten in der Studie war 71 Jahre, 50 % waren männlich, 88 % waren Kaukasier und der mediane Karnofsky-Index der Patienten war 80. Patienten hatten IgG/IgA/Leichtketten-Myelome in 63 %, 25 %, 8 % der Fälle, einen medianen Hämoglobin-Wert von 105 g/l und eine mediane Thrombozytenzahl von 221,5 × 109/l. Ähnliche Patientenanteile hatten eine Creatinin-Clearance von ≤ 30 ml/min (3 % in jedem Arm).

Zum Zeitpunkt der vorher festgelegten Zwischenanalyse wurde der primäre Endpunkt, die Zeitspanne bis zur Progression, erreicht, und den Patienten im M+P-Arm wurde eine Bz+M+P-Behandlung angeboten. Der Medianwert des Follow-up betrug 16,3 Monate. Die finale Aktualisierung der Daten zur Überlebensdauer wurde mit einer mittleren Follow-up-Dauer von 60,1 Monaten durchgeführt. Ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil (HR = 0,695; p = 0,00043) zugunsten der Bz+M+P-Behandlungsgruppe wurde trotz nachfolgender Therapien, einschließlich auf Bortezomib basierender Therapieregime, beobachtet. Die mediane Überlebensdauer in der Bz+M+P-Behandlungsgruppe betrug 56,4 Monate verglichen mit 43,1 Monaten in der M +P-Behandlungsgruppe. Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Ergebnisse zur Wirksamkeit in der VISTA-Studie gemäß der finalen Aktualisierung der Daten zur Überlebensdauer

Wirksamkeitsendpunkt	**Bz+M+P n = 344**	**M+P n = 338**
Zeitspanne bis zur Krankheitsprogression Ereignisse n (%)	101 (29)	152 (45)
Median[a] (95 % CI)	20,7 Monate (17,6, 24,7)	15,0 Monate (14,1, 17,9)
Hazard Ratio[b] (95 % CI)	0,54 (0,42, 0,70)	
p-Wert[c]	0,000002	
Progressionsfreies Überleben Ereignisse n (%)	135 (39)	190 (56)
Median[a] (95 % CI)	18,3 Monate (16,6, 21,7)	14,0 Monate (11,1, 15,0)
Hazard Ratio[b] (95 % CI)	0,61 (0,49, 0,76)	
p-Wert[c]	0,00001	
Gesamt-Überleben* Ereignisse (Todesfälle) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Median[a] (95 % CI)	56,4 Monate (52,8, 60,9)	43,1 Monate (35,3, 48,3)
Hazard Ratio[b] (95 % CI)	0,695 (0,567, 0,852)	
p-Wert[c]	0,00043	
Response-Rate Population[e] n = 668	n = 337	n = 331
CR[f] n (%)	102 (30)	12 (4)
PR[f] n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR[f] n (%)	238 (71)	115 (35)
p-Wert[d]	$< 10^{-10}$	
Abnahme des M-Proteins im Serum Population[g] n = 667	n = 336	n = 331
≥ 90 % n (%)	151 (45)	34 (10)
Zeit bis zum ersten Ansprechen in CR + PR		
Median	1,4 Monate	4,2 Monate
Mediane[a] Ansprech-Dauer		
CR[f]	24,0 Monate	12,8 Monate
CR+PR[f]	19,9 Monate	13,1 Monate
Zeit bis zur nächsten Therapie Ereignisse n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Median[a] (95 % CI)	27,0 Monate (24,7, 31,1)	19,2 Monate (17,0, 21,0)
Hazard Ratio[b] (95 % CI)	0,557 (0,462, 0,671)	
p-Wert[c]	< 0,000001	

[a] Kaplan-Meier Schätzung

[b] Die Hazard-Ratio-Schätzung basiert auf einem Cox-proportionalem Hazard-Modell, das für folgende

Stratifizierungsfaktoren angepasst wurde: β_2-Microglobulin, Albumin und Bereich. Eine Hazard-Ratio von unter 1 weist auf einen Vorteil von VMP hin.

[c] Nominaler p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log Rank Test, der für folgende Stratifizierungsfaktoren angepasst wurde: β_2 -Microglobulin, Albumin und Bereich.

[d] p-Wert für die Response Rate (CR + PR) aus dem Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test angepasst entsprechend der Stratifizierungsfaktoren

[e] Die Population mit Ansprechen umfasst Patienten, die zu Studienbeginn messbare Krankheitszeichen aufwiesen.

[f] CR = vollständiges Ansprechen (Complete Response); PR = teilweises Ansprechen (Partial Response). EBMT- Kriterien

[g] Alle randomisierten Patienten mit sekretorischer Erkrankung

* Aktualisierung der Überlebensdauer basierend auf einer mittleren Follow-up-Dauer von 60,1 Monaten

CI = Konfidenzintervall (Confidence Interval)

Für eine Stammzelltransplantation geeignete Patienten

Zwei randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studien (IFM-2005-01, MMY-3010) wurden durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Bortezomib in zwei- und dreifach-Kombination mit anderen chemotherapeutischen Wirkstoffen in der Induktionsbehandlung vor Stammzelltransplantation bei Patienten mit bislang unbehandeltem multiplen Myelom nachzuweisen.

In der Studie IFM-2005-01 wurde Bortezomib in Kombination mit Dexamethason [BzDx, n = 240] verglichen mit Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason [VDDx, n = 242]. Patienten in der BzDx-Gruppe erhielten 4 Zyklen mit je 21 Tagen, jeder bestehend aus Bortezomib (1,3 mg/m² angewendet intravenös zweimal wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8 und 11) und oralem Dexamethason (40 mg/Tag an den Tagen 1 bis 4 und den Tagen 9 bis 12 in den Zyklen 1 und 2 und an den Tagen 1 bis 4 in den Zyklen 3 und 4).
198 (82 %) Patienten und 208 (87 %) Patienten in der VDDx- bzw. der BzDx-Gruppe erhielten autologe Stammzelltransplantate; die meisten der Patienten unterzogen sich einer Einzeltransplantation. Patientendemographie und Krankheitsmerkmale der Behandlungsgruppen zu Studienbeginn waren vergleichbar. Das mediane Alter der Patienten in der Studie war 57 Jahre, 55 % waren Männer und 48 % der Patienten wiesen zytogenetisch eine Hochrisikokonstellation auf. Die mediane Therapiedauer betrug in der VDDx-Gruppe 13 Wochen und in der BzDx-Gruppe 11 Wochen. Die mediane erhaltene Anzahl an Zyklen war 4 in beiden Gruppen.

Der primäre Endpunkt der Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit war die Ansprechrate (CR + nCR) nach Induktion. Es wurde eine statistisch signifikante Differenz bei CR + nCR zugunsten der Gruppe beobachtet, die Bortezomib in Kombination mit Dexamethason erhielt. Sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit beinhalteten die Ansprechraten nach Transplantation (CR + nCR, CR + nCR + VGPR + PR), progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben. Die wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse zur Wirksamkeit der Studie IFM-2005-01

Endpunkte	**BzDx**	**VDDx**	**OR; 95 % CI; p-Wert[a]**
IFM-2005-01	n = 240 (ITT-Patienten-gruppe)	n = 242 (ITT-Patienten-gruppe)	
RR (nach Induktion) *CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95 % CI)	14,6 (10,4, 19,7) 77,1 (71,2, 82,2)	6,2 (3,5, 10,0) 60,7 (54,3, 66,9)	2,58 (1,37, 4,85); 0,003 2,18 (1,46, 3,24); < 0,001
RR (nach Transplantation)[b] CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95 % CI)	37,5 (31,4, 44,0) 79,6 (73,9, 84,5)	23,1 (18,0, 29,0) 74,4 (68,4, 79,8)	1,98 (1,33, 2,95); 0,001 1,34 (0,87, 2,05); 0,179

CI = Konfidenzintervall (Confidence Interval); CR = vollständiges Ansprechen (complete response); nCR = nahezu vollständiges Ansprechen (near complete response); ITT = Intent-to-Treat; RR = Ansprechrate (Response Rate); Bz = Bortezomib; BzDx = Bortezomib, Dexamethason; VDDx = Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason; VGPR = sehr gutes teilweises Ansprechen (very good partial response); PR = teilweises Ansprechen (partial response); OR = Odds-Ratio

* Primärer Endpunkt

[a] OR für Ansprechraten basiert auf einer Mantel-Haenszel-Schätzung der allgemeinen Odds-Ratio stratifizierter Tabellen; p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

[b] Bezieht sich auf die Ansprechrate nach einer zweiten Transplantation bei Patienten, die eine zweite Transplantation erhalten haben (42/240 [18 %] in der BzDx-Gruppe und 52/242 [21 %] in der VDDx-Gruppe).

Anmerkung: Eine OR > 1 weist auf einen Vorteil zugunsten einer Bz-haltigen Induktionstherapie hin.

In der Studie MMY-3010 wurde eine Induktionsbehandlung mit Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason [BzTDx, n = 130] verglichen mit Thalidomid-Dexamethason [TDx, n = 127]. Patienten in der BzTDx-Gruppe erhielten sechs 4-wöchige Zyklen, jeder bestehend aus Bortezomib (1,3 mg/m^2 angewendet zweimal wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8 und 11, gefolgt von einer 17-tägigen Pause von Tag 12 bis Tag 28), Dexamethason (40 mg oral eingenommen an den Tagen 1 bis 4 und den Tagen 8 bis 11), und Thalidomid (50 mg täglich oral eingenommen an den Tagen 1 – 14, erhöht auf 100 mg an den Tagen 15 – 28 und danach auf 200 mg täglich).

105 (81 %) Patienten und 78 (61 %) Patienten in der BzTDx- bzw. der TDx-Gruppe erhielten ein einziges autologes Stammzelltransplantat. Patientendemographie und Krankheitsmerkmale der Behandlungsgruppen zu Studienbeginn waren vergleichbar. Das mediane Alter der Patienten der BzTDx- bzw. der TDx-Gruppe betrug 57 versus 56 Jahre, 99 % versus 98 % der Patienten waren Kaukasier, und 58 % versus 54 % waren männlich. In der BzTDx-Gruppe wurden 12 % der Patienten zytogenetisch als Hoch-Risiko klassifiziert im Vergleich zu 16 % der Patienten in der TDx-Gruppe. Die mediane Behandlungsdauer betrug 24 Wochen und die mediane Anzahl der erhaltenen Behandlungszyklen lag bei 6 und war in den Behandlungsgruppen konsistent.

Die primären Endpunkte der Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit waren die Ansprechraten nach Induktion und nach Transplantation (CR+nCR). Eine statistisch signifikante Differenz in CR+nCR wurde zugunsten der Gruppe beobachtet, die Bortezomib in Kombination mit Dexamethason und Thalidomid erhielt. Sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit beinhalteten progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben. Die wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse zur Wirksamkeit der Studie MMY-3010

Endpunkte	**BzTDx**	**TDx**	**OR; 95 % CI; p-Wert[a]**
MMY-3010	n = 130 (ITT-Patientengruppe)	n = 127 (ITT-Patientengruppe)	
**RR (nach Induktion)* CR+nCR CR+nCR +PR % (95 % CI)	 49,2 (40,4, 58,1) 84,6 (77,2, 90,3)	 17,3 (11,2, 25,0) 61,4 (52,4, 69,9)	 4,63 (2,61, 8,22); < 0,001[a] 3,46 (1,90, 6,27),< 0,001[a]
**RR (nach Transplantation)* CR+nCR CR+nCR +PR % (95 % CI)	 55,4 (46,4, 64,1) 77,7 (69,6, 84,5)	 34,6 (26,4, 43,6) 56,7 (47,6, 65,5)	 2,34 (1,42, 3,87); 0,001[a] 2,66 (1,55, 4,57); < 0,001[a]

CI = Konfidenzintervall (Confidence Interval); CR = vollständiges Ansprechen (complete response); nCR = nahezu vollständiges Ansprechen (near complete response); ITT = Intent-to-Treat; RR = Ansprechrate (Response Rate); Bz = Bortezomib; BzTDx = Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason; TDx = Thalidomid, Dexamethason; PR = teilweises Ansprechen (partial response); OR = Odds-Ratio

* Primärer Endpunkt

[a] OR für Ansprechraten basiert auf einer Mantel-Haenszel-Schätzung der allgemeinen Odds-Ratio stratifizierter Tabellen; p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

Anmerkung: Eine OR > 1 weist auf einen Vorteil zugunsten einer Bz-haltigen Induktionstherapie hin.

Klinische Wirksamkeit bei rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bortezomib (intravenös injiziert) wurde in 2 Studien bei der empfohlenen Dosierung von 1,3 mg/m^2 untersucht: Eine randomisierte Vergleichsstudie der Phase III (APEX) versus Dexamethason (Dex) umfasste 669 Patienten mit rezidiviertem oder behandlungsresistentem multiplem Myelom, die 1 – 3 vorherige Behandlungen durchlaufen hatten. Eine einarmige Studie der Phase II umfasste 202 Patienten mit rezidiviertem oder behandlungsresistentem multiplem Myelom, die zuvor mindestens zwei Behandlungen durchlaufen hatten und bei denen während der zuletzt durchgeführten Behandlung eine Krankheitsprogression beobachtet wurde.

In der Phase-III-Studie führte die Behandlung mit Bortezomib zu einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zur Krankheitsprogression, einer signifikanten Verlängerung der Überlebensdauer und einer signifikanten Steigerung der Response-Rate im Vergleich zur Behandlung mit Dexamethason (siehe Tabelle 14); dies galt für alle Patienten, auch für Patienten mit einer vorherigen Behandlung. Auf Grund einer planmäßigen Zwischenauswertung wurde der Dexamethason-Behandlungsarm auf Empfehlung des Datenüberwachungsausschusses beendet; allen zur Behandlung mit Dexamethason randomisierten Patienten wurde ab diesem Zeitpunkt Bortezomib, unabhängig von ihrem jeweiligen Krankheitsstatus, angeboten. Durch diesen frühzeitigen Wechsel beträgt die Nachbeobachtungsdauer für überlebende Patienten im Median 8,3 Monate. Patienten, die bei ihrer letzten vorherigen Behandlung behandlungsrefraktär oder auch nicht behandlungsrefraktär waren, wiesen im Bortezomib-Arm eine signifikant längere Gesamtüberlebensdauer sowie eine signifikant höhere Response-Rate auf.

Von den 669 in die Studie aufgenommenen Patienten waren 245 (37 %) 65 Jahre oder älter. Unabhängig vom Alter der Patienten waren bei der Behandlung mit Bortezomib sowohl die Parameter als auch die Zeit bis zur Krankheitsprogression (TTP) signifikant besser. Ungeachtet der β_2-Mikroglobulin-Ausgangswerte waren sämtliche Wirksamkeits-Parameter (TTP und Gesamtüberleben sowie Response-Rate) im Bortezomib-Arm signifikant verbessert.

Bei den behandlungsrefraktären Patienten der Phase-II-Studie wurde die Response durch ein unabhängiges Gutachter-Komitee bestimmt und als Response-Kriterien wurden die Kriterien der Europäischen Knochenmark-Transplantationsgruppe (European Bone Marrow Transplant Group) verwendet. Die mediane Überlebensdauer aller aufgenommenen Patienten betrug 17 Monate (Bereich < 1 bis 36+ Monate). Diese Überlebensdauer war höher als die 6 bis 9 Monate mediane Überlebensdauer, die von beratenden klinischen Prüfärzten für ein vergleichbares Patientenkollektiv erwartet wurde. Nach den Ergebnissen der Multivarianzanalyse war die Response-Rate unabhängig vom Myelomtyp, dem Leistungsstatus, dem Chromosom-13-Deletionsstatus, oder der Anzahl oder Art vorangehender Behandlungen. Patienten, die 2 bis 3 vorherige therapeutische Behandlungen erhalten hatten, zeigten eine Response-Rate von 32 % (10/32) und Patienten, die mehr als 7 vorherige therapeutische Behandlungen erhalten hatten, zeigten eine Response-Rate von 31 % (21/67).

Tabelle 14: Zusammenfassung der Krankheitsverläufe in Studien der Phasen III (APEX) und II

	Phase III		**Phase III**		**Phase III**		**Phase II**
	Alle Patienten		**1 vorherige Behandlung**		**> 1 vorherige Behandlung**		**≥ 2 vorherige Behandlungen**
Ereignisse mit zeitlichem Zusammenhang	**Bz n = 333[a]**	**Dex n = 336[a]**	**Bz n = 132[a]**	**Dex n = 119[a]**	**Bz n = 200[a]**	**Dex n = 217[a]**	**Bz n = 202[a]**
TTP, Tage [95 % CI]	189[b] [148, 211]	106[b] [86, 128]	212[b] [188, 267]	72[b] [62, 83]	148[b] [129, 192]	87[b] [84, 107]	210 [154, 281]
Einjährige Überlebensdauer, % [95 % CI]	80[d] [74, 85]	66[d] [59, 72]	89[d] [82, 95]	72[d] [62, 83]	73 [64, 82]	62 [53, 71]	60
Bestes Ansprechen (%)	**Bz n = 315[c]**	**Dex n = 312[c]**	**Bz n = 128**	**Dex n = 110[c]**	**Bz n = 187**	**Dex n = 202**	**Bz n = 193**
CR	20 (6)[b]	2 (< 1)[b]	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13)[b]	5 (2)[b]	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
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 Zeitdauer Tage (Monate)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Zeit bis zum Ansprechen CR + PR (Tage)	43	43	44	46	41	27	38*

[a] Intent-to-Treat-(ITT)-Patientengruppe
[b] p-Wert aus dem stratifizierten Log Rank Test; Auswertung nach Art der Behandlungsgruppe schließt Stratifizierung nach Behandlungsgeschichte aus; p < 0,0001
[c] Response-Patientengruppe schließt Patienten ein, die eine messbare Krankheit zum Ausgangszeitpunkt hatten und die mindestens 1 Gabe der Studienmedikation erhielten.
[d] p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi^2-Test, den Stratifizierungsfaktoren angepasst; Auswertung nach Art der Behandlungsgruppe schließt Stratifizierung nach Behandlungsgeschichte aus.
* CR+PR+MR **CR = CR, (IF-); nCR = CR (IF+)
NZ = nicht zutreffend; NB = nicht bewertet
TTP = Zeitspanne bis zur Progression (Time to Progression)
CI = Konfidenzintervall (Confidence Interval)
Bz = Bortezomib; Dex = Dexamethason
CR = Vollständiges Ansprechen (Complete Response); nCR = nahezu vollständiges Ansprechen (near Complete Response)
PR = Teilweises Ansprechen (Partial Response); MR = Minimales Ansprechen (Minimal Response)

In der Phase-II-Studie konnten Patienten, die keine optimale Response auf eine Bortezomib-Monotherapie erzielten, eine hochdosierte Dexamethason-Behandlung zusammen mit Bortezomib erhalten. Das Protokoll erlaubte, dass Patienten Dexamethason erhalten, wenn ein suboptimales Ansprechen auf Bortezomib allein vorlag. Insgesamt wurden 74 auswertbare Patienten mit Dexamethason in Kombination mit Bortezomib behandelt. Achtzehn Prozent der Patienten zeigten unter der Kombinationstherapie einen Erfolg oder eine verbesserte Response [MR (11 %) oder PR (7 %)].

Klinische Wirksamkeit bei subkutaner Anwendung von Bortezomib bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom
In einer offenen, randomisierten Phase-III-Studie – ausgerichtet auf nicht-Unterlegenheit – wurde die Wirksamkeit und Sicherheit bei subkutaner und intravenöser Anwendung von Bortezomib verglichen. In diese Studie waren 222 Patienten mit einem rezidivierten oder refraktären multiplen Myelom eingeschlossen, die in einer 2 : 1 Verteilung 1,3 mg/m² Bortezomib entweder per subkutaner oder intravenöser Anwendung für einen Zeitraum von insgesamt 8 Zyklen erhielten. Patienten ohne Erreichen eines optimalen Ansprechens (weniger als eine komplette Response [CR]) nach alleiniger Therapie mit Bortezomib nach 4 Zyklen konnten zusätzlich 20 mg Dexamethason täglich am Tag der Anwendung von Bortezomib und am Tag danach erhalten. Patienten mit einer ≥ Grad 2 peripheren Neuropathie oder einer Thrombozytopenie von < 50.000/µl als Ausgangssituation wurden ausgeschlossen. Insgesamt waren 218 Patienten für eine Auswertung des Ansprechens geeignet.

Diese Studie zeigte im primären Zielparameter eine Nicht-Unterlegenheit der Ansprechrate (CR+PR) für die subkutane und intravenöse Anwendung. Bei beiden Arten der Anwendung betrug die Ansprechrate (CR+PR) nach 4 Zyklen Bortezomib als Monotherapie jeweils 42 %. Daneben zeigten sich in den sekundären Endpunkten Ansprechen und Zeit-bis-zum-Ereignis assoziierte Wirksamkeit konsistente Ergebnisse für die subkutane und intravenöse Anwendung (Tabelle 15).

Tabelle 15: Zusammenfassung der Wirksamkeits-Analysen, die die subkutane mit der intravenösen Anwendung von Bortezomib vergleicht

	Bortezomib Intravenöser Arm	**Bortezomib Subkutaner Arm**
Auswertbare Patienten	**n = 73**	**n = 145**
Response Rate nach 4 Zyklen n (%)		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-Wert[a]	0,00201	
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Response Rate nach 8 Zyklen n (%)		
ORR (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
p-Wert[a]	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Intent-to-Treat-Population[b]	**n = 74**	**n = 148**
TTP, Monate	9,4	10,4
(95 % CI)	(7,6; 10,6)	(8,1; 11,7)
Hazard Ratio (95 %) CI[c]	0,839 (0,564; 1,249)	
p-Wert[a]	0,38657	
Progressionsfreies Überleben, Monate	8,0	10,2
(95 % CI)	(6,7;9,8)	(8,1;10,8)
Hazard Ratio (95 %) CI[c]	0,824 (0,574; 1,183)	
p-Wert[a]	0,295	
1-Jahres Gesamtüberleben (%)[e]	76,7	72,6
(95 % CI)	(64,1; 85,4)	(63,1; 80,0)

[a] p-Wert bezieht sich auf die Hypothese der Nicht-Unterlegenheit, dass der SC Arm mindestens 60 % der Ansprechrate des intravenösen Arms zeigt.
[b] 222 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen; 221 Patienten wurden mit Bortezomib behandelt.
[c] Hazard Ratio Schätzung basiert auf einem Cox-Modell, das für folgende Stratifizierungsfaktoren angepasst wurde: ISS Stadium und Anzahl der Vortherapien.
[d] Log Rank Test, der für folgende Stratifizierungsfaktoren angepasst wurde: ISS Stadium und Anzahl der Vortherapien.
[e] Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 11,8 Monate

Bortezomib-Kombinationstherapie mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin (Studie DOXIL-MMY-3001)

Eine randomisierte, offene, multizentrische Parallel-Gruppen-Studie wurde mit 646 Patienten durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin mit einer Bortezomib-Monotherapie bei Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangehende Therapie durchlaufen haben und die während einer Anthrazyklin-basierten Therapie keinen Progress zeigten, zu vergleichen. Basierend auf den EBMT-Kriterien (European Group for Blood and Marrow Transplantation) war primärer Wirksamkeitsendpunkt TTP, während die sekundären Wirksamkeitsendpunkte OS und ORR (CR+PR) waren. Aufgrund der nachgewiesenen Wirksamkeit bei einer vordefinierten Interimsanalyse (basierend auf 249 TTP-Ereignissen) wurde die Studie frühzeitig beendet. Diese Interimsanalyse zeigte eine TTP-Risikoreduktion von 45 % (95 % CI; 29 – 57 %, $p < 0,0001$) bei Patienten, die mit der Kombinationstherapie von Bortezomib und pegyliertem, liposomalen Doxorubicin behandelt wurden. Die mediane TTP betrug 6,5 Monate bei Patienten mit Bortezomib-Monotherapie verglichen mit 9,3 Monaten für die in Kombinationstherapie mit Bortezomib und pegyliertem, liposomalen Doxorubicin behandelten Patienten. Diese Ergebnisse, obwohl nicht abschließend, repräsentieren die im Protokoll definierte finale Analyse.

Die finale Analyse des OS, die nach einem medianen Follow-up von 8,6 Jahren durchgeführt wurde, zeigte keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Das mediane Gesamtüberleben betrug 30,8 Monate (95 % CI; 25,2 – 36,5 Monate) bei den Patienten mit Bortezomib als Monotherapie und 33 Monate (95 % CI; 28,9 – 37,1 Monate) bei den Patienten, die Bortezomib plus pegyliertes, liposomales Doxorubicin als Kombinationstherapie erhielten.

Bortezomib-Kombinationstherapie mit Dexamethason
In Abwesenheit eines direkten Vergleichs zwischen Bortezomib und Bortezomib in Kombination mit Dexamethason bei Patienten mit progressivem, multiplen Myelom, wurde eine statistische matched-pair Analyse durchgeführt, um die Ergebnisse aus dem nicht-randomisierten Studienarm von Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (offene Phase-II-Studie MMY-2045) mit den Ergebnissen aus den Bortezomib-Monotherapie-Armen aus verschiedenen randomisierten Phase-III-Studien (M34101-039 [APEX] und DOXIL MMY-3001) in der gleichen Indikation zu vergleichen.
Die matched-pair Analyse ist eine statistische Methode, mit der Patienten in der Behandlungsgruppe (z. B. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason) und Patienten in der Vergleichsgruppe (z. B. Bortezomib) durch individuelle Paarbildung der Studienteilnehmer, in Bezug auf Störfaktoren, vergleichbar gemacht werden. Dies minimiert die Auswirkungen von beobachteten Störfaktoren bei Abschätzung der Behandlungseffekte mit nicht-randomisierten Daten.
Einhundertsiebenundzwanzig Patienten-Analysenpaare wurden identifiziert. Die Analyse zeigte eine verbesserte ORR (CR+PR) (Odds Ratio 3,769; 95 % CI 2,045 – 6,947; $p < 0,001$), PFS (Hazard Ratio 0,511; 95 % CI 0,309 – 0,845; $p = 0,008$), TTP (Hazard Ratio 0,385; 95 % CI 0,212 – 0,698; $p = 0,001$) für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zur Bortezomib-Monotherapie.

Es liegen nur begrenzte Informationen bezüglich einer Wiederholungsbehandlung mit Bortezomib bei rezidiviertem multiplen Myelom vor.
Die offene, einarmige Phase-II-Studie MMY-2036 (RETRIEVE) wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer Wiederholungsbehandlung mit Bortezomib zu bestimmen. Einhundertdreißig Patienten (≥ 18 Jahre) mit multiplem Myelom, die zuvor mindestens ein teilweises Ansprechen auf ein Bortezomib enthaltendes Regime erreichten, wurden bei einer Progression erneut behandelt. Mindestens 6 Monate nach vorheriger Therapie wurde die Behandlung mit Bortezomib begonnen in der zuletzt vertragenen Dosis von 1,3 mg/m^2 (n = 93) oder ≤ 1,0 mg/m^2 (n = 37) an den Tagen 1, 4, 8 und 11 alle 3 Wochen für maximal 8 Zyklen entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason gemäß Behandlungsstandard gegeben. Dexamethason wurde in Kombination mit Bortezomib bei 83 Patienten in Zyklus 1 angewendet und weitere 11 Patienten erhielten Dexamethason während nachfolgender Zyklen der Wiederholungsbehandlung mit Bortezomib. Primärer Endpunkt war das bestätigte beste Ansprechen auf die Wiederholungsbehandlung basierend auf den EBMT-Kriterien (European Group for Blood and Marrow Transplantation). Die insgesamt beste Ansprechrate (CR + PR) auf eine Wiederholungsbehandlung bei 130 Patienten lag bei 38,5 % (95 % CI: 30,1; 47,4).

<u>Klinische Wirksamkeit bei nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom (MCL)</u>
Studie LYM-3002 war eine randomisierte, offene Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination aus Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (BzR-CAP; n = 243) mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP; n = 244) bei erwachsenen Patienten mit bisher unbehandeltem MCL (Stadium II, III oder IV) verglichen wurden. Die Patienten im BzR-CAP-Behandlungsarm erhielten Bortezomib (1,3 mg/m^2 an den Tagen 1, 4, 8, 11, Behandlungspause an den Tagen 12 – 21), Rituximab 375 mg/m^2 i. v. an Tag 1; Cyclophosphamid 750 mg/m^2 i. v. an Tag 1; Doxorubicin 50 mg/m^2 i. v. an Tag 1 und Prednison 100 mg/m^2 oral an den Tagen 1 bis 5 des 21-tägigen Bortezomib-Behandlungszyklus.
Patienten, bei denen das erste Ansprechen erst im 6. Behandlungszyklus beobachtet wurde, erhielten zwei weitere Behandlungszyklen.
Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben, das von einer unabhängigen Prüfungskommission (Independent Review Committee, IRC) beurteilt wurde. Sekundäre Endpunkte umfassten Zeit bis zur Progression (Time to Progression, TTP), Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie (Time to Next Treatment, TNT), Dauer des therapiefreien Intervalls (TFI), Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR), Rate des vollständigen Ansprechens (Complete Response, CR/CRu), Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) und Dauer des Ansprechens.

Die Patientendemographie und Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn waren zwischen den beiden Behandlungsarmen gut ausgewogen: Das mediane Alter der Patienten betrug 66 Jahre, 74 % waren Männer, 66 % waren Kaukasier und 32 % Asiaten, 69 % der Patienten hatten ein für MCL positives Knochenmarkaspirat und/oder eine positive Knochenmarkbiopsie, 54 % der Patienten hatten einen IPI-Score (International Prognostic Index) von ≥ 3 und 76 % eine Erkrankung im Stadium IV. Die Behandlungsdauer (median = 17 Wochen) und Dauer der Nachbeobachtung (median = 40 Monate) waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. In beiden Behandlungsarmen erhielten die Patienten im Median 6 Zyklen, wobei 14 % der Patienten in der BzR-CAP-Gruppe und 17 % der Patienten in der R-CHOP-Gruppe 2 zusätzliche Zyklen erhielten. Die Mehrzahl der Patienten in beiden Gruppen schloss die Behandlung ab, 80 % in der BzR-CAP-Gruppe und 82 % in der R-CHOP-Gruppe. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 16 aufgeführt:

Tabelle 16: Ergebnisse zur Wirksamkeit in der Studie LYM-3002

Wirksamkeitsendpunkt	**BzR-CAP**	**R-CHOP**	
n: ITT-Patienten	243	244	
Progressionsfreies Überleben (IRC)[a]			
Ereignisse n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	HR[b] (95 % CI) = 0,63 (0,50; 0,79) p-Wert[d] < 0,001
Median[c] (95 % CI) (Monate)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	
Ansprechrate			
n: bezüglich Ansprechen auswertbare Patienten	229	228	
Vollständiges Ansprechen gesamt (CR+CRu)[f] n (%)	122 (53,3 %)	95 (41,7 %)	OR[e] (95 % CI) = 1,688 (1,148; 2,481) p-Wert[g] = 0,007
Ansprechen gesamt (CR+CRu+PR)[h] n (%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	OR[e] (95 % CI) = 1,428 (0,749; 2,722) p-Wert[g] = 0,275

[a] Basierend auf der Beurteilung durch die unabhängige Prüfungskommission (Independent Review Committee, IRC) (nur radiologische Daten).
[b] Die Hazard-Ratio-Schätzung basiert auf einem Cox-Modell, das nach IPI-Risiko und Krankheitsstadium stratifiziert wurde. Eine Hazard Ratio < 1 zeigt einen Vorteil für BzR-CAP an.
[c] Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen.
[d] Basierend auf dem nach IPI-Risiko und Krankheitsstadium stratifizierten Log-Rank-Test.
[e] Es wurde die Mantel-Haenszel-Schätzung der allgemeinen Odds Ratio stratifizierter Tabellen verwendet mit IPI-Risiko und Krankheitsstadium als Stratifizierungsfaktoren. Eine Odds Ratio (OR) > 1 zeigt einen Vorteil für BzR-CAP an.
[f] Umfasst jedes CR + CRu laut IRC, Knochenmark und LDH.
[g] p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test mit IPI und Krankheitsstadium als Stratifizierungsfaktoren.
[h] Umfasst jedes radiologische CR + CRu + PR laut IRC, unabhängig vom Nachweis durch Knochenmark und LDH.
CR = vollständiges Ansprechen (Complete Response); CRu = unbestätigtes vollständiges Ansprechen (Complete Response unconfirmed); PR = teilweises Ansprechen (Partial Response); CI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; OR = Odds Ratio; ITT = Intent-to-Treat

Das durch den Prüfarzt beurteilte mediane PFS war 30,7 Monate in der BzR-CAP-Gruppe und 16,1 Monate in der R-CHOP-Gruppe (Hazard Ratio [HR] = 0,51; p < 0.001). Ein statistisch signifikanter Vorteil (p < 0.001) zugunsten der BzR-CAP-Behandlungsgruppe gegenüber der R-CHOP-Gruppe wurde hinsichtlich TTP (median 30,5 versus 16,1 Monate), TNT (median 44,5 versus 24,8 Monate) und TFI (median 40,6 versus 20,5 Monate) festgestellt. Die mediane Dauer des vollständigen Ansprechens war 42,1 Monate in der BzR-CAP-Gruppe im Vergleich zu 18 Monaten in der R-CHOP-Gruppe. Die Dauer des Gesamtansprechens war in der BzR-CAP-Gruppe 21,4 Monate länger (median 36,5 Monate versus 15,1 Monate in der R-CHOP-Gruppe). Bei einer medianen Dauer der Nachbeobachtung von 40 Monaten fiel das mediane OS (56,3 Monate in der R-CHOP-Gruppe und noch nicht erreicht in der BzR-CAP-Gruppe) zugunsten der BzR-CAP-Gruppe aus (geschätzte HR = 0,80; p = 0,173). Im Hinblick auf die Verlängerung des Gesamtüberlebens zeigte sich eine Tendenz

zugunsten der BzR-CAP-Gruppe; die geschätzte 4-Jahres-Überlebensrate betrug in der R-CHOP-Gruppe 53,9 % und in der BzR-CAP-Gruppe 64,4 %.

Patienten mit vorbehandelter Leichtketten (AL) Amyloidose
Um die Sicherheit und Wirksamkeit von Bortezomib bei Patienten mit vorbehandelter Leichtketten (AL) Amyloidose zu untersuchen, wurde eine offene, nicht-randomisierte Phase-I/II-Studie durchgeführt. Während der Studie traten keine neuen Bedenken hinsichtlich der Sicherheit auf und insbesondere verschlechterte Bortezomib die Schädigung der Zielorgane (Herz, Nieren und Leber) nicht. In einer explorativen Wirksamkeitsanalyse bei 49 evaluierbaren Patienten, die mit erlaubten Maximaldosen von 1,6 mg/m^2 wöchentlich bzw. mit 1,3 mg/m^2 zweimal wöchentlich behandelt wurden, wurde, gemessen am hämatologischen Ansprechen (M-Protein), eine Ansprechrate von 67,3 % (einschließlich einer 28,6%igen CR-Rate) berichtet. Für diese Dosis-Kohorten betrug die kombinierte 1-Jahresüberlebensrate 88,1 %.

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Bortezomib eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei multiplem Myelom und bei Mantelzell-Lymphom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Zur Bewertung der Aktivität von Bortezomib zusätzlich zu einer Polychemotherapie als Re-Induktion bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit malignen Lymphomen (prä-B-Zell akute lymphoblastische Leukämie [ALL], T-Zell ALL und T-Zell lymphoblastisches Lymphom [LL]) wurde von der Children's Oncology Group eine einarmige Phase-II-Aktivitäts-, Sicherheits- und Pharmakokinetikstudie durchgeführt. Die wirksame Re-Induktion wurde mit einem Polychemotherapieregime in 3 Blöcken angewendet. Bortezomib wurde nur in den Blöcken 1 und 2 angewendet, um potentiell überlappende Toxizitäten durch gleichzeitig angewendete Arzneimittel in Block 3 zu vermeiden.

Das vollständige Ansprechen (CR, Complete Response) wurde am Ende von Block 1 untersucht. Bei Patienten mit B-Zell ALL mit einem Rezidiv innerhalb von 18 Monaten nach Diagnose (n = 27) war die CR-Rate 67 % (95 % CI: 46; 84) und die 4-monatige ereignisfreie Überlebensrate war 44 % (95 % CI: 26; 62). Bei Patienten mit B-ALL mit einem Rezidiv innerhalb von 18 – 36 Monaten nach Diagnose (n = 33) war die CR-Rate 79 % (95 % CI: 61; 91) und die 4-monatige ereignisfreie Überlebensrate war 73 % (95 % CI: 54; 85). Die CR-Rate bei Patienten im ersten Rezidiv einer T-Zell ALL (n = 22) war 68 % (95 % CI: 45; 86) und die 4-monatige ereignisfreie Überlebensrate war 67 % (95 % CI: 42; 83). Die berichteten Daten zur Wirksamkeit werden als nicht eindeutig betrachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Es wurden 140 Patienten mit ALL oder LL eingeschlossen und hinsichtlich der Sicherheit untersucht; das mediane Alter war 10 Jahre (Range 1 – 26 Jahre). Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken beobachtet, nachdem Bortezomib zusätzlich zu einer Standardchemotherapie (Backbone) zur Therapie einer pädiatrischen prä-B Zell ALL angewendet wurde. Die folgenden Nebenwirkungen (Grad ≥ 3) wurden in dem Behandlungsregime zusammen mit Bortezomib mit einer höheren Inzidenz im Vergleich zu einer historischen Kontrollstudie beobachtet, in der das Backbone-Regime alleine angewendet wurde: in Block 1: periphere sensorische Neuropathie (3 % versus 0 %); Ileus (2,1 % versus 0 %); Hypoxie (8 % versus 2 %). Es liegen zu dieser Studie keine Informationen hinsichtlich möglicher Folgeerkrankungen oder zu Rückbildungsraten peripherer Neuropathien vor. Es wurden auch höhere Inzidenzen für Infektionen mit Grad ≥ 3 Neutropenie beobachtet (24 % versus 19 % im Block 1 und 22 % versus 11 % im Block 2), erhöhte ALT (17 % versus 8 % im Block 2), Hypokaliämie (18 % versus 6 % im Block 1 und 21 % versus 12 % im Block 2) und Hyponatriämie (12 % versus 5 % im Block 1 und 4 % versus 0 im Block 2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach intravenöser Bolusgabe einer Dosis von 1,0 mg/m² und 1,3 mg/m² bei 11 Patienten mit multiplem Myelom und einer Kreatinin Clearance von > 50 ml/min betrugen die mittleren maximalen Erstdosis-Plasmakonzentrationen von Bortezomib 57 bzw. 112 ng/ml. Bei wiederholten Dosierungen reichten die maximal beobachteten Plasmakonzentrationen für die Dosis von 1,0 mg/m² von 67 bis 106 ng/ml und für die Dosis von 1,3 mg/m² von 89 bis 120 ng/ml.

Nach intravöser Bolusgabe oder subkutaner Injektion einer Dosis von 1,3 mg/m² bei Patienten mit multiplem Myelom (n = 14 in der intravenösen bzw. n = 17 in der subkutanen Behandlungsgruppe) war die systemische Gesamtexposition nach wiederholter Dosisgabe für die subkutane und intravenöse Anwendung equivalent (AUC_{last}). Die C_{max} war nach subkutaner Gabe (20,4 ng/ml) geringer als bei intravenöser Gabe (223 ng/ml). Das Verhältnis des geometrischen Mittels der AUC_{last} betrug 0,99 und das 90%ige Konfidenzintervall lag zwischen 80,18 % und 122,80 %.

Verteilung
Nach intravenöser Gabe einer Einzel- oder Wiederholungsdosis von 1,0 mg/m² oder 1,3 mg/m² reichte das mittlere Verteilungsvolumen (Vd) von Bortezomib bei Patienten mit multiplem Myelom von 1.659 l bis zu 3.294 l. Das deutet darauf hin, dass sich Bortezomib im peripheren Gewebe breit verteilt. In einem Bortezomib-Konzentrationsbereich von 0,01 bis 1,0 µg/ml betrug die mittlere Proteinbindung in menschlichem Plasma *in vitro* 82,9 %. Die Fraktion von Bortezomib, die an Plasmaproteine gebunden wurde, war nicht konzentrationsabhängig.

Biotransformation
In vitro Studien mit humanen Lebermikrosomen und humanen cDNA-exprimierten Cytochrom P450 Isoenzymen zeigen, dass Bortezomib vorwiegend oxidativ über die Cytochrom P450 Enzyme 3A4, 2C19 und 1A2 metabolisiert wird. Der Hauptweg der Metabolisierung ist die Deboronierung zu zwei deboronierten Metaboliten, die anschließend zu verschiedenen Metaboliten hydroxyliert werden. Deboronierte Bortezomib-Metabolite sind als 26S Proteasom-Inhibitoren inaktiv.

Elimination
Die mittlere Eliminationshalbwertzeit ($t_{1/2}$) von Bortezomib nach Mehrfachdosierung reichte von 40 – 193 Stunden. Bortezomib wird nach der ersten Dosis im Vergleich zu wiederholten Dosen schneller eliminiert. Nach der ersten Dosis von 1,0 mg/m² bzw. 1,3 mg/m² betrugen die mittleren totalen Körper-Clearances 102 bzw. 112 l/h und reichten nach wiederholten Dosen von 1,0 mg/m² bzw. 1,3 mg/m² von 15 bis 32 l/h bzw. von 18 bis 32 l/h.

Spezielle Patientengruppen
Leberfunktionsstörung
Der Einfluss einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Bortezomib wurde mit Bortezomib-Dosen zwischen 0,5 mg/m² und 1,3 mg/m² in einer Phase-I-Studie während des ersten Behandlungszyklus an 61 Patienten mit vorwiegend soliden Tumoren und unterschiedlichen Graden einer Leberfunktionsstörung untersucht.

Verglichen mit Patienten mit normaler Leberfunktion veränderte eine leichte Leberfunktionsstörung nicht die Dosis-normalisierte AUC von Bortezomib. Jedoch waren die Dosis-normalisierten mittleren AUC-Werte bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung um ungefähr 60 % erhöht. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung wird eine reduzierte Anfangsdosis empfohlen. Diese Patienten sollen engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 6).

Nierenfunktionsstörung
Eine Pharmakokinetikstudie wurde mit Patienten mit verschiedenen Graden einer Nierenfunktionsstörung, die entsprechend ihrer Kreatinin-Clearance-Werte (CrCl) in die folgenden

Gruppen eingestuft wurden, durchgeführt: Normal (CrCl ≥ 60 ml/min/1,73 m^2, n = 12), leicht (CrCl = 40 – 59 ml/min/1,73 m^2, n = 10), mäßig (CrCl = 20 – 39 ml/min/ 1,73 m^2, n = 9) und schwer (CrCl < 20 ml/min/1,73 m^2, n = 3). In die Studie war auch eine Gruppe von Dialysepatienten (n = 8) eingeschlossen, die die Dosis erst nach der Dialyse bekamen. Den Patienten wurden zweimal wöchentlich Bortezomib-Dosen von 0,7 bis 1,3 mg/m^2 intravenös gegeben. Die Exposition von Bortezomib (Dosis-normalisierte AUC und Cmax) war in allen Gruppen vergleichbar (siehe Abschnitt 4.2).

Alter
Die Pharmakokinetik von Bortezomib wurde bei 104 pädiatrischen Patienten (2 – 16 Jahre alt) mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) oder akuter myeloischer Leukämie (AML) nach zweimal wöchentlicher Anwendung von 1,3 mg/m^2 als intravenöse Bolusinjektion bestimmt. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse steigt die Clearance von Bortezomib mit zunehmender Körperoberfläche (KOF). Das geometrische Mittel (% CV) der Clearance war 7,79 (25 %) l/h/m^2, das Verteilungsvolumen im Steady-State war 834 (39 %) l/m^2 und die Eliminationshalbwertszeit war 100 (44 %) Stunden. Nach Korrektur des KOF-Effektes hatten andere Demographien wie zum Beispiel Alter, Körpergewicht und Geschlecht keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Clearance von Bortezomib. Die KOF-normalisierte Clearance von Bortezomib bei pädiatrischen Patienten war ähnlich zu der bei Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In den *in vitro* durchgeführten Chromosomenaberrations-Tests unter Verwendung von Chinese Hamster Ovary (CHO) Zellen wurde bei einer Bortezomib-Dosis von nur 3,125 µg/ml (die niedrigste untersuchte Dosis) ein positives Resultat für klastogene Aktivität (strukturelle Chromosomenaberrationen) gesehen. Bortezomib war im *in vitro* Mutagenitätstest (Ames-Test) und im *in vivo* Micronucleus-Test an Mäusen nicht genotoxisch.

Studien zur Entwicklungstoxizität an Ratten und Kaninchen zeigten eine embryo-fötale Letalität bei maternal toxischen Dosen, aber keine direkte embryo-fötale Toxizität unterhalb der Dosen, die für die Mutter toxisch waren. Fertilitäts-Studien wurden nicht durchgeführt, aber eine Evaluierung von reproduktivem Gewebe wurde im Rahmen der allgemeinen Toxizitätstests durchgeführt. In der 6-monatigen Rattenstudie wurden degenerative Wirkungen sowohl in den Testes als auch in den Ovarien beobachtet. Es ist daher wahrscheinlich, dass Bortezomib eine potenzielle Wirkung auf die männliche oder die weibliche Fertilität haben könnte. Peri- und postnatale Entwicklungsstudien wurden nicht durchgeführt.

In multizyklischen allgemeinen Toxizitätsstudien, die an Ratten und Affen durchgeführt wurden, gehörten zu den Hauptzielorganen der Gastrointestinaltrakt (dies führte zu Erbrechen und/oder Diarrhö), sowie die hämatopoetischen und lymphatischen Gewebe (dies führte zu Zytopenien im peripheren Blut, Atrophie des lymphatischen Gewebes und Zellarmut des hämatopoetischen Knochenmarks). Weiterhin wurden periphere Neuropathien unter Beteiligung der sensorischen Nervenaxone (in Affen, Mäusen und Hunden beobachtet) sowie leichte Veränderungen der Nieren gesehen. Alle diese Zielorgane zeigten nach Beendigung der Behandlung eine partielle bis vollständige Regeneration.

Basierend auf Tiermodellen erscheint die Penetration von Bortezomib durch die Blut-Hirn-Schranke begrenzt. Die Bedeutung für den Menschen ist unbekannt.

Pharmakologische Studien über die kardiovaskuläre Sicherheit bei Affen und Hunden zeigen, dass intravenöse Dosen, die annähernd 2- bis 3-mal höher als die empfohlene Dosis bezogen auf mg/m^2 sind, in Zusammenhang mit einem Anstieg der Herzfrequenz, Abnahme der Kontraktilität, Hypotonie und Tod stehen. Bei Hunden sprachen die verminderte kardiale Kontraktilität und die Hypotonie auf die Akutintervention mit positiv inotropen und blutdrucksteigernden Substanzen an.
Außerdem wurde bei Studien an Hunden ein leichter Anstieg im korrigierten QT-Intervall beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph. Eur.) (E 421)

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
3 Jahre.

Bortezomib onkovis ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Gebrauchsfertige Lösung
Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 8 Stunden bei 25 °C in der Originaldurchstechflasche und/oder einer Spritze belegt. Vor der Anwendung darf die gesamte Aufbewahrungsdauer für das gebrauchsfertige Arzneimittel einen Zeitraum von 8 Stunden nicht überschreiten.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte Lösung sofort nach der Herstellung verwendet werden.

Wenn sie nicht unverzüglich eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml-Durchstechflasche aus Klarglas Typ I, mit einem grauen Brombutyl-Stopfen und einem Aluminiumverschluss mit einer rostfarbenen Flip-off-Kappe.

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 38,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
Packung mit 10 × 1 Durchstechflasche mit je 38,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen
Bortezomib ist eine zytotoxische Substanz. Daher sollten die entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen während der Handhabung und Zubereitung von Bortezomib onkovis eingehalten werden. Es wird empfohlen Handschuhe und andere Schutzkleidung zu verwenden, um Hautkontakt zu vermeiden.

Während der gesamten Handhabung von Bortezomib onkovis müssen aseptische Bedingungen streng eingehalten werden, da Bortezomib onkovis keine Konservierungsstoffe enthält.

Nach unbeabsichtigter intrathekaler Anwendung von Bortezomib onkovis traten Fälle mit letalem Ausgang auf. Bortezomib onkovis 1 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung darf ausschließlich intravenös angewendet werden, während Bortezomib onkovis 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung zur intravenösen oder subkutanen Anwendung bestimmt ist. Bortezomib onkovis darf nicht intrathekal angewendet werden.

Anleitung für die Zubereitung
Bortezomib onkovis muss von medizinischem Fachpersonal zubereitet werden.

Intravenöse Injektion
Jede 10 ml Durchstechflasche Bortezomib onkovis muss mit 3,5 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Kochsalzlösung für Injektionszwecke unter Verwendung einer geeigneten Spritze vorsichtig zubereitet werden, ohne dabei den Stopfen der Durchstechflasche zu entfernen. Eine vollständige Auflösung des gefriergetrockneten Pulvers erfolgt in weniger als 2 Minuten.
Nach der Zubereitung enthält jeder ml Lösung 1 mg Bortezomib. Die zubereitete Lösung ist klar und farblos mit einem endgültigen pH-Wert von 4 bis 7. Die zubereitete Lösung muss vor der Anwendung visuell auf Schwebstoffe und Verfärbungen überprüft werden. Bei Vorliegen einer Verfärbung oder von Schwebstoffen muss die zubereitete Lösung verworfen werden.

Subkutane Injektion
Jede 10 ml Durchstechflasche Bortezomib onkovis soll mit 1,4 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Kochsalzlösung für Injektionszwecke unter Verwendung einer geeigneten Spritze vorsichtig zubereitet werden, ohne dabei den Stopfen der Durchstechflasche zu entfernen. Eine vollständige Auflösung des gefriergetrockneten Pulvers erfolgt in weniger als 2 Minuten. Nach der Zubereitung enthält jeder ml Lösung 2,5 mg Bortezomib. Die zubereitete Lösung ist klar und farblos mit einem endgültigen pH-Wert von 4 bis 7. Die zubereitete Lösung muss vor der Anwendung visuell auf Schwebstoffe und Verfärbungen überprüft werden. Bei Vorliegen einer Verfärbung oder von Schwebstoffen muss die zubereitete Lösung verworfen werden.

Entsorgung
Bortezomib onkovis ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

onkovis GmbH
Grube 45
82377 Penzberg
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2201655.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

07.11.2018

10. STAND DER INFORMATION

April 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig