

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VELCADE 1 mg polvere per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 1 mg di bortezomib (come estere boronico del mannitolo).

Dopo la ricostituzione, 1 ml di soluzione iniettabile contiene 1 mg di bortezomib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.

Polvere (anche compattata) di colore da bianco a bianco-crema.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

VELCADE in associazione con melfalan e prednisone è indicato per il trattamento di pazienti con mieloma multiplo precedentemente non trattato non candidabili a chemioterapia ad alte dosi con trapianto di midollo osseo.

VELCADE è indicato per il trattamento in monoterapia del mieloma multiplo in progressione in pazienti che abbiano già ricevuto almeno una precedente linea di trattamento e che siano già stati sottoposti o non siano candidabili a trapianto di midollo osseo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e somministrato sotto la supervisione di un medico specializzato ed esperto nell'uso di agenti chemioterapici.

Posologia per monoterapia

La dose iniziale raccomandata di bortezomib è pari a $1,3 \text{ mg/m}^2$ dell'area di superficie corporea da somministrare due volte la settimana per due settimane (nei giorni 1, 4, 8, e 11), seguita da un periodo di sospensione del trattamento di 10 giorni (giorni 12-21). Questo periodo di 3 settimane viene considerato un ciclo di trattamento. Fra la somministrazione di due dosi consecutive di VELCADE devono trascorrere almeno 72 ore.

Ai pazienti con risposta completa confermata, si raccomanda la somministrazione di altri 2 cicli di VELCADE.

Ai pazienti che rispondono al trattamento ma che non raggiungono una remissione completa, si raccomanda di somministrare un totale di 8 cicli di VELCADE.

Al momento, i dati relativi al ritrattamento con VELCADE sono limitati.

Aggiustamenti della dose durante il trattamento e la sua ripetizione in monoterapia

La terapia con VELCADE deve essere sospesa all'insorgenza di qualsiasi effetto tossico non ematologico di Grado 3 o di qualsiasi effetto tossico ematologico di Grado 4, esclusa la neuropatia, come di seguito indicato (vedere anche paragrafo 4.4). Una volta risolti i sintomi della tossicità, il trattamento con VELCADE può essere ripreso a un dosaggio inferiore del 25% (1,3 mg/m² ridotti a 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² ridotti a 0,7 mg/m²). Nel caso in cui i sintomi della tossicità non si siano risolti, o nell'eventualità in cui si ripresentino con dosaggio ridotto, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con VELCADE, a meno che i benefici della terapia non siano chiaramente superiori ai rischi.

I pazienti che manifestino dolore neuropatico e/o neuropatia periferica correlati alla somministrazione di bortezomib, devono essere gestiti in base a quanto riportato nella Tabella 1 (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti con neuropatia grave preesistente possono essere trattati con VELCADE solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Tabella 1: Modifiche della posologia raccomandata in caso di neuropatia correlata alla somministrazione di bortezomib*

Gravità della neuropatia	Aggiustamento della posologia
Grado 1 (parestesia, debolezza e/o perdita di riflessi) senza dolore o perdita di funzionalità	Nessun intervento
Grado 1 con dolore o Grado 2 (interferenza con la funzionalità, ma non con lo svolgimento delle attività quotidiane)	Riduzione a 1,0 mg/m ²
Grado 2 con dolore o Grado 3 (interferenza con lo svolgimento delle attività quotidiane)	Sospensione del trattamento con VELCADE fino alla risoluzione della sintomatologia. Una volta eliminata la tossicità, riprendere la somministrazione di VELCADE riducendo la dose a 0,7 mg/m ² e modificando lo schema terapeutico ad una somministrazione settimanale.
Grado 4 (neuropatia sensoriale disabilitante o neuropatia motoria che mette in pericolo la vita o che porta a paralisi) e/o grave neuropatia autonoma	Interruzione del trattamento con VELCADE

**Basato sulle modifiche della posologia negli studi clinici di Fase II e III condotti sul mieloma multiplo e sull'esperienza post-marketing*

Pazienti pediatrici

L'uso di VELCADE non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Pazienti anziani

Non esistono prove cliniche che suggeriscano la necessità di un aggiustamento del dosaggio nei pazienti al di sopra dei 65 anni di età (vedere paragrafo 4.8).

Disfunzione renale

La farmacocinetica di bortezomib non subisce alterazioni in pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata (Clearance della creatinina (CrCL) > 20 ml/min/1,73 m²); perciò non sono necessari aggiustamenti di dose in questi pazienti. Non è noto se la farmacocinetica di bortezomib subisca alterazioni in pazienti con compromissione della

funzionalità renale di grado severo non in dialisi (CrCL < 20 mL/min/1.73 m²). Poiché la dialisi potrebbe ridurre le concentrazioni di bortezomib, VELCADE deve essere somministrato dopo la seduta dialitica (vedere paragrafo 5.2).

Disfunzione epatica

VELCADE non è stato sperimentato in pazienti con funzionalità epatica compromessa. La compromissione significativa della funzionalità epatica può avere un impatto sull'eliminazione di bortezomib e aumentare la probabilità di interazioni con altri medicinali.

I pazienti con funzionalità epatica compromessa devono essere trattati con estrema cautela e deve essere presa in considerazione la possibilità di una riduzione della dose (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Posologia per terapia di associazione

VELCADE (bortezomib) è somministrato in associazione con melfalan e prednisone per via orale per nove cicli di trattamento da 6 settimane come indicato in tabella 2. Nei cicli 1-4 VELCADE è somministrato 2 volte alla settimana (giorni 1,4,8,11,22,25,29 e 32). Nei cicli 5-9 VELCADE è somministrato una volta alla settimana (giorni 1,8,22 e 29). Melfalan e prednisone devono essere entrambi somministrati ai giorni 1, 2, 3 e 4 della prima settimana di ogni ciclo.

Tabella 2: Schema della posologia raccomandata di VELCADE in associazione con melfalan e prednisone in pazienti con mieloma multiplo precedentemente non trattato

VELCADE bisettimanale (Cicli 1-4)												
Settimana	1				2		3	4		5		6
Vc (1,3 mg/m ²)	Giorno 1	--	--	Giorno 4	Giorno 8	Giorno 11	Periodo di riposo	Giorno 22	Giorno 25	Giorno 29	Giorno 32	Periodo di riposo
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4	--	--	Periodo di riposo	--	--	--	--	Periodo di riposo
VELCADE monosettimanale (Cicli 5-9)												
Settimana	1				2	3	4	5	6			
Vc (1,3 mg/m ²)	Giorno 1	--	--	--	Giorno 8	Periodo di riposo	Giorno 22	Giorno 29	Periodo di riposo			
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4	--	Periodo di riposo						

Vc = VELCADE; M = melfalan, P = prednisone

Aggiustamenti di dose nella terapia di associazione

Variazione di dose e ripresa del trattamento con VELCADE somministrato in associazione con melfalan e prednisone

Prima di iniziare un nuovo ciclo di terapia:

- la conta piastrinica deve essere $\geq 70 \times 10^9/l$ e la conta assoluta dei neutrofili (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- le tossicità non ematologiche devono essersi ridotte al Grado 1 o al basale

Tabella 3: Variazioni della posologia durante i cicli successivi:

Tossicità	Variazione o posticipo della posologia
<p><i>Tossicità ematologica durante un ciclo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> In caso di prolungata neutropenia o trombocitopenia di Grado 4 o di trombocitopenia con sanguinamento osservata nel ciclo precedente 	<p>Valutare la riduzione del 25% della dose di melfalan al ciclo successivo</p>
<ul style="list-style-type: none"> In caso di conta piastrinica $\leq 30 \times 10^9/l$ o di ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ nel giorno di somministrazione di VELCADE (diverso dal Giorno 1) 	<p>Sospendere la somministrazione di VELCADE</p>
<ul style="list-style-type: none"> Nel caso in cui siano state saltate diverse dosi di VELCADE in un ciclo (≥ 3 dosi durante il trattamento bisettimanale o ≥ 2 dosi durante il trattamento monosettimanale) 	<p>Ridurre di un livello la dose di VELCADE (da 1,3 mg/m² a 1 mg/m², o da 1 mg/m² a 0,7 mg/m²)</p>
<p><i>Tossicità non ematologiche di Grado ≥ 3</i></p>	<p>Sospendere la somministrazione di VELCADE fino alla riduzione dei sintomi di tossicità al Grado 1 o al basale. Quindi è possibile riprendere il trattamento con VELCADE alla dose ridotta di un livello (da 1,3 mg/m² a 1 mg/m², o da 1 mg/m² a 0,7 mg/m²). In caso di dolore neuropatico e/o neuropatia periferica correlate a VELCADE, sospendere e/o modificare la dose di VELCADE come indicato in tabella 1.</p>

Per ulteriori informazioni riguardanti melfalan e prednisone, fare riferimento ai rispettivi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto.

Metodo di somministrazione

La soluzione ricostituita è somministrata per via endovenosa in bolo della durata di 3-5 secondi, mediante un catetere endovenoso periferico o centrale, seguita da un lavaggio con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio da 9 mg/ml (0,9%).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità verso bortezomib, boro o uno qualsiasi degli eccipienti.

Funzionalità epatica gravemente compromessa (vedere paragrafo 4.4).

Pneumopatia infiltrativa diffusa acuta e pericardiopatia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tossicità gastrointestinale

Gli effetti tossici gastrointestinali, compresa nausea, diarrea, vomito e stitichezza, sono molto comuni durante il trattamento con VELCADE. Non comunemente sono stati segnalati casi di ileo paralitico (vedere paragrafo 4.8), pertanto i pazienti che manifestino costipazione devono essere monitorati attentamente.

Tossicità ematologica

Il trattamento con VELCADE è molto spesso associato a effetti tossici ematologici (trombocitopenia neutropenia e anemia). La trombocitopenia transitoria, rappresenta l'effetto tossico ematologico più comune. La conta piastrinica ha raggiunto i livelli più bassi al giorno 11 di ogni ciclo di trattamento con VELCADE. Non vi è stata evidenza di trombocitopenia cumulativa anche nella fase di prolungamento dello studio di Fase II. Il nadir del valore medio delle piastrine è stato pari a circa il 40% del valore basale.

In pazienti con mieloma avanzato la severità della trombocitopenia era correlata ai valori piastrinici antecedenti al trattamento: per valori piastrinici al basale < 75.000/ μ l, il 90% dei 21 pazienti ha raggiunto una conta piastrinica \leq 25.000/ μ l durante lo studio, incluso un 14% di pazienti che ha raggiunto valori < 10.000/ μ l; al contrario, per valori piastrinici al basale > 75.000/ μ l, solo il 14% dei 309 pazienti ha mostrato una conta piastrinica \leq 25x10⁹/l durante lo studio. I livelli piastrinici devono essere monitorati prima della somministrazione di ogni dose di VELCADE. La terapia deve essere sospesa quando la conta piastrinica raggiunga valori < 25.000 μ l e ripresa a un dosaggio inferiore dopo la risoluzione dell'evento (vedere paragrafo 4.2). Il beneficio potenziale del trattamento deve essere accuratamente valutato rispetto ai rischi, particolarmente in caso di trombocitopenia da moderata a severa e in presenza di fattori di rischio emorragico.

Quindi l'emocromo completo, compresa la conta piastrinica, deve essere frequentemente monitorato nel corso del trattamento con VELCADE.

Neuropatia periferica

Il trattamento con VELCADE è molto spesso associato all'insorgenza di neuropatia periferica, principalmente sensoriale. Tuttavia, sono stati riportati casi di grave neuropatia motoria con o senza neuropatia sensoriale periferica.

L'incidenza di neuropatia periferica aumenta nella fase iniziale del trattamento e raggiunge il picco al ciclo 5.

Si consiglia di monitorare attentamente i pazienti per individuare i sintomi della neuropatia quali sensazione di bruciore, iperestesia, ipoestesia, parestesia, malessere, dolore neuropatico o debolezza. Si raccomanda la valutazione neurologica nei pazienti che manifestano insorgenza o peggioramento della neuropatia periferica, per i quali può essere necessario un aggiustamento della dose e dello schema terapeutico di VELCADE (vedere paragrafo 4.2). La neuropatia è stata gestita con terapie di supporto o di altra natura. Il miglioramento o la risoluzione della neuropatia periferica è stato riportato nel 51% nei pazienti con neuropatia periferica di Grado \geq 2 nello studio di Fase III con VELCADE in monoterapia nel mieloma multiplo e nel 71% dei pazienti con neuropatia periferica di Grado 3 e 4 o con neuropatia periferica che ha portato alla sospensione del trattamento negli studi di Fase II.

Oltre alla neuropatia periferica, è possibile che la neuropatia del sistema autonomo contribuisca all'insorgenza di alcune reazioni avverse, quali ipotensione posturale e grave stitichezza da ileo. Sono ancora limitate le informazioni disponibili sulla neuropatia del sistema autonomo e sul suo contributo agli effetti indesiderati.

Convulsioni

In pazienti senza precedenti di convulsioni o epilessia non sono stati riportati comunemente episodi di convulsioni. E' richiesta particolare cura in caso di trattamento di pazienti a rischio di convulsioni.

Ipotensione

Il trattamento con VELCADE è comunemente associato a ipotensione ortostatica/posturale. La maggior parte degli eventi indesiderati sono di grado da lieve a moderato e sono stati osservati durante il trattamento. I pazienti che hanno sperimentato ipotensione ortostatica con VELCADE, non avevano riferito precedenti episodi di ipotensione ortostatica prima del trattamento. Nella maggior parte dei pazienti è stato necessario somministrare una terapia per il trattamento dell'ipotensione ortostatica. Una minoranza di pazienti con ipotensione ortostatica ha manifestato episodi di sincope. L'ipotensione ortostatica/posturale non è stata correlata in acuto all'infusione in bolo di VELCADE.

Il meccanismo di questo evento è sconosciuto, benché una componente possa essere determinata dalla neuropatia del sistema autonomo. La neuropatia del sistema autonomo può essere correlata a bortezomib oppure è possibile che il farmaco possa aggravare una condizione preesistente, come la neuropatia diabetica o amiloidotica. Deve essere utilizzata la massima cautela nel trattamento di pazienti con anamnesi positiva per sincope in terapia con farmaci noti per la loro correlazione con l'ipotensione, o di pazienti che evidenziano una disidratazione generata da diarrea o vomito ricorrenti. L'ipotensione ortostatica/posturale può essere trattata con l'aggiustamento del dosaggio dei farmaci antiipertensivi, la reidratazione o la somministrazione di mineralcorticosteroidi e/o farmaci simpaticomimetici. Ai pazienti deve essere suggerito di consultare il medico nel caso in cui si manifestino capogiri, sensazione di testa vuota o brevi episodi di svenimento.

Insufficienza cardiaca

L'insorgenza acuta o l'aggravamento dell'insufficienza cardiaca congestizia, e/o lo sviluppo di riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra è stata osservata durante il trattamento con bortezomib. Nello studio controllato e randomizzato di Fase III con VELCADE in monoterapia, l'incidenza di insufficienza cardiaca nel gruppo trattato con VELCADE è risultata simile a quella del gruppo trattato con desametasone. La ritenzione di fluidi potrebbe essere un fattore predisponente per segni e sintomi di insufficienza cardiaca. I pazienti con insufficienza cardiaca o con fattori di rischio per la stessa, devono essere attentamente controllati.

Indagini elettrocardiografiche

Negli studi clinici sono stati osservati casi isolati di prolungamento dell'intervallo QT, la cui causalità non è stata stabilita.

Alterazioni polmonari

Sono stati riportati rari casi di pneumopatia infiltrativa diffusa acuta ad eziologia sconosciuta, quali polmoniti, polmoniti interstiziali, infiltrazione polmonare e sindrome acuta da distress respiratorio (ARDS), nei pazienti in trattamento con VELCADE (vedere paragrafo 4.8). Alcuni di questi episodi sono stati fatali. Si raccomanda l'esecuzione di una radiografia toracica prima del trattamento per verificare l'eventuale necessità di ulteriori indagini diagnostiche e come riferimento basale per potenziali alterazioni polmonari successive al trattamento.

In caso di insorgenza o peggioramento di sintomi polmonari (tosse, dispnea), si deve procedere ad una tempestiva valutazione diagnostica del paziente e conseguente appropriato trattamento. Il rapporto rischio/beneficio deve essere considerato prima di continuare la terapia con VELCADE.

Durante uno studio clinico, due pazienti su due in trattamento con citarabina ad alte dosi (2g/m² al giorno) in infusione continua di 24 ore in associazione con daunorubicina e VELCADE per il trattamento della leucemia mieloide acuta recidivata sono deceduti a causa di ARDS nella fase iniziale della terapia, lo studio è stato interrotto. Questo specifico regime terapeutico di

associazione con citarabina ad alte dosi (2g/m² al giorno) in infusione continua di 24 ore non è quindi raccomandato.

Compromissione della funzionalità renale

Le complicanze a livello renale sono frequenti nei pazienti affetti da mieloma multiplo. Tali pazienti devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Compromissione della funzionalità epatica

I pazienti con compromissione della funzionalità epatica devono essere trattati con estrema cautela e dovrebbe essere presa in considerazione la possibilità di una riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Reazioni epatiche

Rari casi di insufficienza epatica acuta sono stati riportati in pazienti in trattamento con concomitanti terapie farmacologiche plurime e con gravi malattie pre-esistenti. Sono state riportate altre reazioni epatiche quali incremento degli enzimi epatici, iperbilirubinemia e epatite. Tali alterazioni possono essere reversibili dopo interruzione del trattamento con bortezomib (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome da lisi tumorale

Poiché bortezomib è una sostanza citotossica ed è quindi in grado di distruggere rapidamente le plasmacellule maligne, è possibile osservare complicanze da sindrome da lisi tumorale. I pazienti a rischio di sviluppo della sindrome da lisi tumorale, sono quelli che hanno evidenziato una elevata carica tumorale prima dell'inizio del trattamento. È necessario monitorare attentamente questi pazienti e prendere le dovute precauzioni.

Amiloidosi

Non essendo noto l'impatto dell'inibizione del proteosoma da parte di bortezomib sulle malattie da accumulo di proteine quali l'amiloidosi, si raccomanda cautela in tali pazienti.

Somministrazione concomitante di altri farmaci

I pazienti in trattamento concomitante con bortezomib e potenti inibitori del CYP3A4 devono essere attentamente monitorati. Deve essere prestata particolare attenzione in caso di cosomministrazione di bortezomib e substrati del CYP3A4 o del CYP2C19 (vedere paragrafo 4.5).

In pazienti in trattamento con ipoglicemizzanti orali deve essere confermata la normale funzionalità epatica e devono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni potenzialmente immuno-complesso mediate

Potenziali reazioni correlate agli immunocomplessi, come la malattia da siero, poliartrite con rash e glomerulonefrite proliferativa, sono state riportate non comunemente. È necessario interrompere la somministrazione di bortezomib in caso di eventi gravi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Studi *in vitro* indicano che bortezomib è un debole inibitore degli isoenzimi (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 del citocromo P450. Dato il limitato contributo (7%) dell'isoenzima CYP2D6 al metabolismo di bortezomib, si ritiene che tale fenotipo a bassa attività metabolizzante non incida sulla disponibilità complessiva di bortezomib.

Uno studio clinico di interazione per verificare l'effetto del ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, basato sui dati di 12 pazienti, ha mostrato un aumento medio del 35% (IC_{90%} [1,032-1,772]) dell'AUC di borteomib. Pertanto, i pazienti in trattamento concomitante con borteomib e potenti inibitori del CYP3A4 (quali ketoconazolo, ritonavir) devono essere attentamente monitorati.

In uno studio clinico di interazione per verificare l'effetto dell'omeprazolo, un potente inibitore del CYP2C19, basato sui dati di 17 pazienti, non si è evidenziato un significativo effetto sui parametri farmacocinetici di borteomib.

I pazienti in trattamento concomitante con borteomib e inibitori del CYP2C19 (quali fluoxetina) devono essere attentamente monitorati.

In assenza di studi clinici di interazione per valutare l'effetto degli induttori del CYP3A4 sulla farmacocinetica di borteomib, i pazienti in trattamento concomitante con borteomib e potenti induttori del CYP3A4 (quali rifampicina) devono essere attentamente monitorati.

Uno studio di interazione farmacologica eseguito per valutare l'attività di melfalan-prednisone su borteomib, sulla base dei dati su 21 pazienti ha mostrato un incremento del 17% dell'AUC media di borteomib.

Questo non è stato considerato clinicamente rilevante.

Nel corso degli studi clinici, è stata segnalata non comunemente ipoglicemia e comunemente iperglicemia nei pazienti diabetici in terapia con farmaci ipoglicemizzanti orali. I pazienti in terapia con antidiabetici orali in trattamento con VELCADE, possono richiedere un attento monitoraggio della glicemia ed un aggiustamento del dosaggio dei farmaci antidiabetici.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Il potenziale teratogeno di borteomib non è stato completamente studiato.

Negli studi preclinici, la somministrazione di borteomib alle massime dosi tollerate dalla madre, non ha mostrato alcun effetto sullo sviluppo embrionico nei ratti e nei conigli. Studi sugli animali per determinare gli eventuali effetti sul parto e sullo sviluppo post-natale non sono stati condotti (vedere paragrafo 5.3). VELCADE non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Per VELCADE non sono disponibili dati clinici relativi a esposizioni in gravidanza.

Uomini e donne in età fertile devono utilizzare adeguate misure contraccettive durante la somministrazione e nei 3 mesi successivi al trattamento con VELCADE.

Si deve informare la paziente dei rischi potenziali a carico del feto in caso di somministrazione di VELCADE in gravidanza, o se la paziente entrasse in stato di gravidanza durante il trattamento.

Non è noto se borteomib venga escreto nel latte materno. A causa dei potenziali effetti indesiderati gravi di VELCADE sui neonati allattati al seno, l'allattamento al seno deve essere interrotto durante la terapia con VELCADE.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

VELCADE potrebbe influenzare moderatamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

VELCADE può essere associato molto comunemente ad affaticamento, comunemente a capogiri, non comunemente a sincope e comunemente a ipotensione ortostatica/posturale, o visione offuscata. I pazienti devono prestare la massima attenzione durante l'uso di macchinari o la guida di veicoli (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati riportati sono quelli considerati dagli sperimentatori con una possibile o probabile relazione causale con VELCADE nel corso di 5 studi clinici di Fase II non controllati e uno studio controllato di Fase III, in cui VELCADE è stato confrontato con desametasone in 663 pazienti affetti da mieloma multiplo refrattario e recidivante, di cui 331 trattati con VELCADE in monoterapia.

I dati cumulativi di sicurezza derivano da pazienti affetti da mieloma multiplo o Leucemia Linfatica Cronica a cellule B (LLC). I pazienti hanno ricevuto come trattamento VELCADE in monosomministrazione o in associazione con desametasone.

Le reazioni avverse sono elencate qui di seguito per classificazione sistemica organica e per gruppi di frequenza. La frequenza è classificata come:

Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100, < 1/10$); Non Comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); Rara ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); Molto rara ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni raggruppamento, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 4: *Effetti indesiderati in pazienti con mieloma multiplo recidivante/refrattario*

<p>Infezioni e infestazioni</p> <p><i>Molto comuni:</i> herpes zoster (anche disseminato)</p> <p><i>Comuni:</i> polmonite, bronchite, sinusite, rinofaringite, herpes simplex.</p> <p><i>Non Comuni:</i> sepsi, batteriemia, polmonite pneumococcica, broncopolmonite, infezioni del tratto respiratorio superiore ed inferiore, infezione associata al catetere, infezione pleurica, infezione da haemophilus, infezione da citomegalovirus, influenza, infezione da mononucleosi, varicella, infezioni dal tratto urinario, gastroenterite, infezione da candida, infezione fungina, nevralgia postoperatoria, candidosi orale, blefarite, infezione.</p>
<p>Tumori benigni e maligni (cisti e polipi compresi)</p> <p><i>Non Comuni:</i> sindrome da lisi tumorale (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Patologie del sistema emolinfopoietico (vedere paragrafo 4.4).</p> <p><i>Molto comuni:</i> trombocitopenia, neutropenia, anemia.</p> <p><i>Comuni:</i> leucopenia, linfopenia.</p> <p><i>Non Comuni:</i> pancitopenia, neutropenia febbrile, anemia emolitica, porpora trombocitopenica, linfadenopatia.</p>
<p>Disturbi del sistema immunitario</p> <p><i>Non Comuni:</i> ipersensibilità, ipersensibilità immuno-complesso mediata, potenziali reazioni correlate agli immunocomplessi, come la malattia da siero, poliartrite con rash e glomerulonefrite proliferativa (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Patologie endocrine</p> <p><i>Non comuni:</i> secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico (ADH).</p>
<p>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</p> <p><i>Molto comuni:</i> inappetenza.</p>

<p><i>Comuni:</i> disidratazione, ipokaliemia, iperglicemia. <i>Non Comuni:</i> iperkaliemia, cachessia, ipercalcemia, ipocalcemia, ipernatriemia, iponatriemia, ipoglicemia, iperuricemia, carenza di vitamina B12, aumento dell'appetito, ipomagnesemia, ipofosfatemia.</p>
<p>Disturbi psichiatrici <i>Comuni:</i> confusione, depressione, insonnia, ansia. <i>Non Comuni:</i> agitazione, delirio, allucinazioni, irrequietezza, oscillazioni dell'umore, variazioni dello stato mentale, disturbi del sonno, irritabilità, sogni anomali.</p>
<p>Patologie del sistema nervoso (vedere paragrafi 4.4 e 4.7) <i>Molto comuni:</i> neuropatia periferica, neuropatia sensoriale periferica (vedere paragrafo 4.4), parestesia, cefalea. <i>Comuni:</i> polineuropatia, aggravamento della neuropatia periferica, disturbi dell'equilibrio (escluse vertigini), disgeusia, disestesia, ipoestesia, tremore. <i>Non Comuni:</i> paraplegia, emorragia intracranica, emorragia subaracnoidea, convulsioni (vedere paragrafo 4.4), neuropatia motoria sensoriale, sincope, paresi, disturbo dell'attenzione, iperattività, ageusia, sonnolenza, mal di testa, disordini cognitivi, crampi muscolari, disturbi dell'equilibrio ortostatico, sciatalgia, mononeuropatia, disturbi della parola, irrequietezza delle gambe.</p>
<p>Patologie dell'occhio <i>Comuni:</i> visione offuscata (vedere paragrafo 4.7), dolore oculare. <i>Non Comuni:</i> emorragia oculare, disturbi della visione, secchezza oculare, congiuntivite, secrezioni oculari, fotofobia, irritazione oculare, aumento della lacrimazione, iperemia congiuntivale, gonfiore oculare.</p>
<p>Patologie dell'orecchio e del labirinto <i>Comuni:</i> vertigini. <i>Non Comuni:</i> sordità, tinnito, ipoacusia, alterazione dell'udito.</p>
<p>Patologie cardiache <i>Non Comuni:</i> arresto cardiaco, shock cardiogeno, infarto miocardio, angina pectoris, angina instabile, sviluppo o aggravamento dell'insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4), insufficienza cardiaca, ipocinesia ventricolare, edema polmonare ed edema polmonare acuto, arresto sinusale, blocco atrioventricolare completo, tachicardia, tachicardia sinusale, tachicardia sopraventricolare, aritmia, fibrillazione atriale, palpitazioni. <i>Rare:</i> riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra.</p>
<p>Patologie vascolari <i>Comuni:</i> ipotensione, ipotensione ortostatica e posturale (vedere paragrafo 4.4 e 4.7), flebite, ematoma, ipertensione. <i>Non Comuni:</i> emorragia cerebrale, vasculite, accidente cerebrovascolare, ipertensione polmonare, petecchie, ecchimosi, porpora, discolorazione della vena, distensione della vena, ferite emorragiche, vampate, vampate di calore.</p>
<p>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche <i>Molto comuni:</i> dispnea <i>Comuni:</i> dispnea da sforzo, epistassi, tosse, rinorrea. <i>Non Comuni:</i> arresto respiratorio, ipossia, congestione polmonare, versamento pleurico, asma, alcalosi respiratoria, tachipnea, dispnea sibilante, congestione nasale, disfonia, rinite, iperventilazione, ortopnea, dolore alla parete toracica, sinusite, sensazione di soffocamento, tosse grassa.</p>
<p>Patologie gastrointestinali (vedere paragrafo 4.4) <i>Molto comuni:</i> vomito, diarrea, nausea, stitichezza. <i>Comuni:</i> dolore addominale, stomatite, dispepsia, feci non formate, dolore al quadrante</p>

addominale superiore, flatulenza, distensione addominale, singhiozzo, ulcerazione del cavo orale, dolore faringo-laringeo, secchezza delle fauci.

Non Comuni: pancreatite acuta, ileo paralitico, colite associata ad antibiotici, colite, ematemesi, diarrea emorragica, emorragia gastrointestinale, emorragia rettale, enterite, disfagia, disturbi addominali, eruttazione, disturbo della motilità gastrointestinale, dolore nella cavità orale, conati di vomito, alterazioni dell'alvo, dolore alla milza, esofagite, gastrite, reflusso gastroesofageo, dolore gastrointestinale, sanguinamento gengivale, dolore gengivale, ernia iatale, sindrome del colon irritabile, petecchie della mucosa orale, ipersecrezione salivare, lingua impaniata, discolorazione della lingua, fecaloma.

Patologie epatobiliari (vedere paragrafo 4.4)

Non Comuni: epatite, emorragia epatica, ipoproteinemia, iperbilirubinemia.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comuni: rash.

Comuni: edema periorbitale, orticaria, rash pruriginoso, prurito, eritema, aumento della sudorazione, cute secca, eczema.

Non Comuni: rash vascolare, rash eritematoso, reazioni di fotosensibilità, contusioni, prurito generalizzato, rash maculare, rash papulare, psoriasi, rash generalizzato, edema delle palpebre, edema facciale, dermatite, alopecia, alterazioni delle unghie, discolorazione cutanea, dermatite atopica, alterazioni della struttura pilifera, dermatosi da sudore, sudorazione notturna, piaga da pressione, ittiosi, nodulo cutaneo.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa

Molto comuni: mialgia.

Comuni: debolezza muscolare, dolore muscoloscheletrico, dolore degli arti, crampi muscolari, artralgia, dolore osseo, lombalgia, gonfiore periferico.

Non Comuni: spasmi muscolari, mioclonia muscolare o sensazione di pesantezza, rigidità muscolare, gonfiore articolare, rigidità articolare, dolore alle natiche, gonfiore, dolore mandibolare.

Patologie renali e urinarie

Comuni: compromissione della funzionalità renale, disuria.

Non Comuni: insufficienza renale acuta, insufficienza renale, oliguria, colica renale, ematuria, proteinuria, ritenzione urinaria, minzione frequente, difficoltà nella minzione, dolore lombare, incontinenza urinaria, senso di urgenza.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comuni: dolore ai testicoli, disfunzione erettile.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comuni: affaticamento (vedere paragrafo 4.7), piressia.

Comuni: astenia, debolezza, letargia, rigidità, malessere, sindrome simil-influenzale, edema periferico, dolore toracico, dolore, edema.

Non Comuni: mancamento, emorragia delle mucose, infiammazione della mucosa, nevralgia, flebiti al sito di iniezione, infiammazione da stravasamento, sensibilizzazione, eritema al sito di iniezione, sensazione di freddo, sensazione di oppressione toracica, sensazione di fastidio toracico, dolore inguinale, oppressione toracica.

Esami diagnostici

Comuni: calo ponderale, incremento della concentrazione ematica di lattato deidrogenasi.

Non Comuni: incremento di alanina aminotransferasi, incremento di aspartato aminotransferasi, incremento della bilirubinemia, aumento della concentrazione ematica di fosfatasi alcalina, incremento della concentrazione ematica di creatinina, incremento della concentrazione ematica di urea, incremento del gamma GT, incremento della concentrazione ematica di amilasi, anomalie dei parametri di funzionalità epatica, diminuzione della conta

eritrocitaria, diminuzione della conta leucocitaria, diminuzione della concentrazione ematica di bicarbonato, frequenza cardiaca irregolare, incremento della proteina C-reattiva, diminuzione ematica dei fosfati, aumento ponderale.

Traumatismo e avvelenamento

Non Comuni: complicanze correlate al catetere, dolore post infusione, emorragia post infusione, bruciore.

Dati cumulativi di sicurezza in pazienti con mieloma multiplo precedentemente non trattato:

La tabella 5 che segue riporta dati di sicurezza di 340 pazienti con mieloma multiplo precedentemente non trattato che hanno ricevuto VELCADE (1.3 mg/m²) in associazione con melfalan (9 mg/m²) e prednisone (60 mg/m²) in uno studio prospettico di Fase III.

Complessivamente il profilo di sicurezza di pazienti trattati con VELCADE in monoterapia era simile a quello osservato in pazienti trattati con VELCADE in associazione con melfalan e prednisone.

Tabella 5: Reazioni avverse da farmaco insorte durante il trattamento riportate in ≥ 10% dei pazienti trattati con VELCADE in associazione con melfalan e prednisone

Classificazione sistemica organica secondo MedDRA	----- Vc+M+P ----- (n=340)			----- M+P ----- (n=337)		
	Totale n (%)	Grado di Tossicità, n (%)		Totale n (%)	Grado di Tossicità, n (%)	
Termine preferito		3	≥ 4		3	≥ 4
<i>Infezioni ed infestazioni</i>						
Herpes Zoster	39 (11)	11 (3)	0	9 (3)	4 (1)	0
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>						
Trombocitopenia	164 (48)	60 (18)	57 (17)	140 (42)	48 (14)	39 (12)
Neutropenia	160 (47)	101 (30)	33 (10)	143 (42)	77 (23)	42 (12)
Anemia	109 (32)	41 (12)	4 (1)	156 (46)	61 (18)	18 (5)
Leucopenia	108 (32)	64 (19)	8 (2)	93 (28)	53 (16)	11 (3)
Linfopenia	78 (23)	46 (14)	17 (5)	51 (15)	26 (8)	7 (2)
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>						
Anoressia	64 (19)	6 (2)	0	19 (6)	0	0
<i>Disturbi psichiatrici</i>						
Insonnia	35 (10)	1 (< 1)	0	21 (6)	0	0
<i>Patologie del sistema nervoso</i>						
Neuropatia periferica	156 (46)	42 (12)	2 (1)	4 (1)	0	0
Nevralgia	117 (34)	27 (8)	2 (1)	1 (<1)	0	0
Parestesia	42 (12)	6 (2)	0	4 (1)	0	0
<i>Patologie gastrointestinali</i>						
Nausea	134 (39)	10 (3)	0	70 (21)	1 (<1)	0
Diarrea	119 (35)	19 (6)	2 (1)	20 (6)	1 (<1)	0
Vomito	87 (26)	13 (4)	0	41 (12)	2 (1)	0
Stitichezza	77 (23)	2 (1)	0	14 (4)	0	0

<i>Classificazione sistemica organica secondo MedDRA</i>	Vc+M+P (n=340)			M+P (n=337)		
	Totale n (%)	Grado di Tossicità, n (%)		Totale n (%)	Grado di Tossicità, n (%)	
Termine preferito		3	≥ 4		3	≥ 4
Dolore al quadrante addominale superiore	34 (10)	1 (< 1)	0	20 (6)	0	0
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>						
Rash	38 (11)	2 (1)	0	7(2)	0	0
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>						
Affaticamento	85 (25)	19 (6)	2 (1)	48 (14)	4 (1)	0
Astenia	54 (16)	18 (5)	0	23 (7)	3 (1)	0
Piressia	53 (16)	4 (1)	0	19 (6)	1 (< 1)	1 (< 1)

Riattivazione del virus Herpes zoster

La profilassi antivirale deve essere presa in considerazione per i pazienti trattati con VELCADE. Nello studio di Fase III in pazienti con mieloma multiplo precedentemente non trattato, l'incidenza complessiva della riattivazione del virus herpes zoster è stata più comune nei pazienti trattati con Vc+M+P rispetto a M+P (14% vs 4% rispettivamente). La profilassi antivirale è stata adottata nel 26% dei pazienti per il braccio di trattamento Vc+M+P. L'incidenza di herpes zoster tra i pazienti del braccio Vc+M+P è stata del 17% per i pazienti che non avevano ricevuto profilassi antivirale, rispetto al 3% per i pazienti che avevano ricevuto tale profilassi.

Esperienza Post-marketing

Le reazioni avverse clinicamente significative sono riportate in tabella 6, se osservate durante l'uso post autorizzativo di VELCADE e potrebbero essere o non essere state già segnalate durante gli studi clinici. La loro frequenza non è nota.

Tabella 6: Effetti indesiderati durante l'esperienza post-marketing

Infezioni ed infestazioni	
<i>Non noto:</i>	Meningoencefalite erpetica, shock settico
Disturbi del sistema immunitario	
<i>Non noto:</i>	Angioedema
Patologie del sistema nervoso	
<i>Non noto:</i>	Encefalopatia, neuropatia autonoma
Patologie dell'occhio	
<i>Non noto:</i>	Herpes oftalmico
Patologie cardiache	
<i>Non noto:</i>	Tamponamento cardiaco, pericardite, arresto cardiaco e cardiopolmonare, aritmia ventricolare, blocco atrioventricolare completo, fibrillazione atriale, tachicardia, tachicardia sinusale e

	ventricolare
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche (vedere paragrafo 4.4)	
<i>Non noto:</i>	Polmonite infettiva, polmonite, polmonite interstiziale, sindrome acuta da distress respiratorio (ARDS), pneumopatia infiltrativa diffusa acuta, ipertensione polmonare, insufficienza respiratoria, emorragia alveolare polmonare, edema polmonare acuto, edema polmonare, embolia polmonare, embolia periferica.
Patologie gastrointestinali	
<i>Non noto:</i>	Colite ischemica
Patologie epatobiliari	
<i>Non noto:</i>	Insufficienza epatica
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>	
<i>Non noto:</i>	Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi tossica epidermica

4.9 Sovradosaggio

Nei pazienti trattati con una dose doppia a quella raccomandata, il sovradosaggio ha determinato l'insorgenza acuta di ipotensione sintomatica e trombocitopenia con esito fatale. Per gli studi sui dati preclinici di tossicità cardiovascolare, vedere paragrafo 5.3.

Non è noto un antidoto specifico per il sovradosaggio di bortezomib. In caso di sovradosaggio, le funzioni vitali del paziente devono essere monitorate e deve essere istituita una adeguata terapia di supporto (fluidi, vasopressori e agenti inotropi) per il controllo della pressione sanguigna e della temperatura corporea (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci antineoplastici
Codice ATC: L01XX32

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che per motivi scientifici non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile sul medicinale e questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

Meccanismo di azione

Bortezomib è un inibitore del proteosoma. È specificatamente indicato per inibire l'attività chimotripsino-simile del proteosoma 26S nelle cellule dei mammiferi. Il proteosoma 26S è un grande complesso polipeptidico, responsabile della degradazione delle proteine ubiquitinate. La via metabolica ubiquitina-proteosoma svolge un ruolo essenziale nel controllo del ricambio di specifiche proteine, mantenendo quindi l'omeostasi nelle cellule. L'inibizione del proteosoma

26S impedisce questa proteolisi mirata e influisce sulla trasmissione del segnale all'interno della cellula, che si traduce nella morte della cellula cancerosa.

Bortezomib è altamente selettivo per il proteosoma. A concentrazioni di 10 µM, bortezomib non inibisce nessuno dei numerosi recettori e delle proteasi valutate ed è oltre 1.500 volte più selettivo per il proteosoma rispetto al secondo enzima target. La cinetica di inibizione del proteosoma è stata valutata *in vitro* e bortezomib si dissocia dal proteosoma con un $t_{1/2}$ di 20 minuti, dimostrando così che l'inibizione di bortezomib è reversibile.

L'inibizione del proteosoma mediata da bortezomib ha numerosi effetti sulle cellule cancerogene, tra cui, ma non solo, l'alterazione delle proteine regolatrici che controllano la progressione del ciclo cellulare e l'attivazione del fattore nucleare kB (NF-kB). L'inibizione del proteosoma comporta l'arresto del ciclo cellulare e apoptosi.

NF-kB è un fattore della trascrizione la cui attivazione è richiesta in molte fasi della cancerogenesi, comprese la crescita e la sopravvivenza cellulare, l'angiogenesi, l'interazione fra cellule e metastasi. Nel mieloma, bortezomib influisce sulla capacità delle cellule mielomatose d'interagire con il microambiente del midollo osseo.

Alcune sperimentazioni hanno dimostrato che bortezomib è citotossico verso numerosi tipi di cellule cancerose e che tali cellule sono molto più sensibili agli effetti proapoptotici dell'inibizione del proteosoma rispetto a quelle normali. Bortezomib provoca la riduzione della crescita tumorale *in vivo* in molti modelli tumorali preclinici, compreso il mieloma multiplo.

Efficacia clinica nel mieloma multiplo precedentemente non trattato

È stato condotto uno studio clinico prospettico di Fase III, internazionale (VISTA), randomizzato (1:1), in aperto in 682 pazienti per valutare se VELCADE (1.3 mg/m²) in associazione con melfalan (9 mg/m²) e prednisone (60 mg/m²) migliorasse il tempo alla progressione (TTP) rispetto a melfalan (9 mg/m²) e prednisone (60 mg/m²) in pazienti con mieloma multiplo precedentemente non trattato. Il trattamento veniva somministrato per un massimo di 9 cicli (circa 54 settimane) e veniva sospeso anticipatamente in caso di progressione di malattia o tossicità inaccettabile. I dati demografici e le caratteristiche dei pazienti al basale sono sintetizzati nella tabella 7:

Tabella 7: Caratteristiche dei pazienti e della malattia al basale nello studio VISTA

	Vc+M+P n=344	M+P n=338
Caratteristiche dei pazienti		
Età mediana in anni (range)	71,0 (57, 90)	71,0 (48, 91)
Sesso: uomini/donne	51% / 49%	49% / 51%
Razza: caucasica/asiatica/nera/altro	88% / 10% / 1% / 1%	87% / 11% / 2% / 0%
Punteggio del Karnofsky performance status ≤70	35%	33%
Emoglobina <100 g/l	37%	36%
Conta Piastrinica <75 x 10 ⁹ /l	<1%	1%
Caratteristiche della malattia		
Tipo di mieloma (%): IgG/IgA/Catene Leggere	64% / 24% / 8%	62% / 26% / 8%
β ₂ -microglobulina mediana (mg/l)	4,2	4,3
Albumina mediana (g/l)	33,0	33,0
Clearance della creatinina ≤30 mL/min [n (%)]	20 (6%)	16 (5%)

Vc = VELCADE; M = melfalan, P=prednisone

Al momento della *interim analysis* pianificata, l'endpoint primario, tempo alla progressione, era stato raggiunto e ai pazienti nel braccio M+P è stato offerto il trattamento Vc+M+P. La valutazione della sopravvivenza è continuata oltre l'*interim analysis*. Il follow-up mediano era 16,3 mesi. I risultati di efficacia sono riportati in tabella 8:

Tabella 8: Sintesi dell'analisi di efficacia dello studio VISTA

Endpoint di efficacia	Vc+M+P n=344	M+P n=338
Tempo alla progressione		
Eventi n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediano ^a (95% IC)	20,7 mo (17,6, 24,7)	15,0 mo (14,1, 17,9)
Hazard ratio ^b (95% IC)	0,54 (0,42, 0,70)	
p-value ^c	0,000002	
Sopravvivenza libera da progressione		
Eventi n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediana ^a (95% IC)	18,3 mo (16,6, 21,7)	14,0 mo (11,1, 15,0)
Hazard ratio ^b (95% IC)	0,61 (0,49, 0,76)	
p-value ^c	0,00001	
Sopravvivenza globale		
Eventi (decessi) n (%)	45 (13)	76 (23)
Hazard ratio ^b (95% IC)	0,61 (0,42, 0,88)	
p-value ^c	0,00782	
Tasso di risposta	n=337	n=331
popolazione ^e n = 668		
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-value ^d	<10 ⁻¹⁰	
Riduzione della proteina M sierica	n=336	n=331
popolazione ^g n=667		
>=90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Tempo alla prima risposta in CR + PR		
Median	1,4 mesi	4,2 mesi
Durata mediana della risposta^a		
CR ^f	24,0 mesi	12,8 mesi
CR + PR ^f	19,9 mesi	13,1 mesi
Tempo alla terapia successiva		
Eventi n (%)	73 (21)	127 (38)
Mediano ^a (95% IC)	NV (26,1, NV)	20,8 mo (18,3, 28,5)
Hazard ratio ^b (95% IC)	0,52 (0,39, 0,70)	

Endpoint di efficacia	Vc+M+P n=344	M+P n=338
p-value ^c	0,000009	

^a Stima secondo Kaplan-Meier

^b Stima dell'Hazard ratio basata sul modello Cox proportional-hazard aggiustato per fattori di stratificazione: β_2 -microglobulina, albumina e paese. Un hazard ratio inferiore a 1 indica un vantaggio per VMP

^c valore p basato sul test log-rank aggiustato per fattori di stratificazione: β_2 -microglobulina, albumina e paese

^d valore p per il tasso di risposta (CR + PR) dal test Cochran-Mantel-Haenszel chi-square aggiustato per i fattori di stratificazione

^e La popolazione valutata per la risposta comprende pazienti con malattia misurabile al basale

^f criteri EBMT

^g Tutti i pazienti randomizzati con malattia secernente

NV: Non Valutabile

Vc = VELCADE; M = melfalan, P = prednisone

IC = Intervallo di Confidenza

Efficacia clinica nel mieloma multiplo recidivante o refrattario

I profili di sicurezza e di efficacia di VELCADE sono stati valutati in due studi alla dose raccomandata di 1,3 mg/m²: Uno studio di Fase III randomizzato e controllato verso desametasone (Dex) condotto in 669 pazienti affetti da mieloma multiplo recidivante e refrattario, già sottoposti da 1 a 3 precedenti linee di trattamento e uno studio di Fase II a singolo braccio, condotto in 202 pazienti affetti da mieloma multiplo recidivante e refrattario, già sottoposti ad almeno due linee di trattamento precedenti con progressione della malattia dopo l'ultima terapia (vedere tabelle 9, 10 e 11).

Tabella 9: Piano di trattamento negli studi di Fase II e III

Fase	Schedula di trattamento	Dosaggio	Regime
II	Vc: giorno 1, 4, 8, 11, (riposo giorni 12-21)	1,3 mg/m ² (bolo endovenoso)	Ogni 3 settimane x 8 cicli (estensione**)
III	Vc* a) giorni 1, 4, 8, 11, (Riposo giorni 12-21) b) giorno 1, 8, 15, 22	1,3 mg/m ² (bolo endovenoso)	a) Ogni 3 settimane x 8 cicli, seguito da b) Ogni 5 settimane x 3 cicli
III	Dex a) giorni 1-4, 9-12, 17-20 giorni 1-4	40 mg (orale)	a) Ogni 5 settimane x 4 b) Ogni 4 settimane x 5
II	Aggiunta Dex***	20 mg (orale) (Giorni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12)	Ogni 3 settimane

* a) trattamento iniziale. a) e b) rappresentano tutta la durata del trattamento

**Uno studio di estensione ha permesso ai pazienti che avevano ottenuto un beneficio dal trattamento di continuare la terapia con VELCADE

*** I pazienti che mostravano progressione di malattia o malattia stabile, potevano ricevere desametasone dopo 2 o 4 cicli di VELCADE rispettivamente

Tabella 10: Caratteristiche dei pazienti negli studi di Fase II e III

	Fase II Vc	Fase III Vc	Fase III Dex
Numero pazienti, analisi ITT	202	333	336
Maschi %	60	56	60
Età mediana, anni (range)	59 (34-84)	61 (33-84)	61 (27-86)
Caucasici	81 %	90 %	88 %
Karnofsky PS >80%	80	87%	84 %
Piastrine < 75.000/μl	21 %	6 %	4 %
Emoglobina < 100g/l	44 %	32 %	28 %
Clearance creatinina ml/min (valore mediano - range)	74 (14-221)	73,3 (15,6-170,7)	73,3 (15,3-261,1)
Mieloma IgG	60 %	60 %	59%
Mieloma IgA	24 %	23 %	24%
Mieloma catena leggera	14 %	12 %	13 %
Durata mediana dalla diagnosi (anni)	4,0	3,5	3,1
Anomalie cromosoma 13	15%	25,7%	25,0%
Mediana della β ₂ microglobulina mg/l (valore mediano)	3,5	3,7	3,6
Numero mediano delle precedenti linee di trattamento* (range)	6 (2-15)	2 (1-7)	2 (1-8)
1 precedente linea > 1 precedente linea	0	n=132(40%) n= 186 (60%)	n= 119 (35%) n= 194 (65%)

*Inclusi steroidi, agenti alchilanti, antracicline, talidomide e trapianto di cellule staminali.

Tabella 11: Esposizione al trattamento con VELCADE durante gli studi di Fase II e III

	Fase II Vc	Fase III Vc	Fase III Dex
Almeno 1 dose ricevuta	n= 202	n= 331	n= 332
4 cicli completati	62 %	69 %	
a) tutti i cicli iniziali (numero)	27 % (8 cicli)	29 % (8 cicli)	36 % (4 cicli)
b) terapia completa (numero)	NA	9% (11 cicli)	5 % (9 cicli)
c) estensione *	n = 63 pts (mediana 7 cicli) o mediana totale14 cicli (range 7-32)	NA	NA

*I pazienti potevano continuare il trattamento dopo aver completato gli 8 cicli se avevano ottenuto un beneficio.

NA = non applicabile

Nello studio di Fase III, in tutti i pazienti, compresi quelli che avevano ricevuto una sola linea precedente di terapia, il trattamento con VELCADE ha determinato un significativo allungamento del tempo alla progressione, un significativo prolungamento della sopravvivenza e un significativo aumento del tasso di risposta rispetto al trattamento con desametasone (vedere Tabella 12).

In base ai dati emersi dall'interim analysis pre-pianificata, il Comitato di Monitoraggio ha raccomandato l'interruzione del trattamento con desametasone a favore del trattamento con

VELCADE per tutti i pazienti randomizzati al trattamento con desametasone, indipendentemente dallo stato della malattia. A causa di questo precoce crossover, la durata mediana del follow-up dei pazienti vivi è di 8,3 mesi. Nel braccio di trattamento con VELCADE, la sopravvivenza globale è stata più lunga e il tasso di risposta è risultato più elevato sia nei pazienti refrattari alla loro ultima terapia che in quelli non lo erano.

Dei 669 pazienti arruolati, 245 (37%) avevano un'età uguale o superiore ai 65 anni. I parametri di risposta così come il TTP sono stati significativamente migliori per VELCADE indipendentemente dall'età. Tutti i parametri di efficacia (tempo alla progressione, sopravvivenza globale e tasso di risposta) sono risultati significativamente migliorati nel braccio di trattamento con VELCADE, indipendentemente dai livelli di β_2 -microglobulina al basale.

Nella popolazione refrattaria dello studio di Fase II, le risposte sono state valutate da un Comitato indipendente ed i criteri di risposta applicati sono quelli stabiliti dall'European Bone Marrow Transplant Group. La sopravvivenza media globale di tutti i pazienti arruolati nello studio è stata di 17 mesi (range <1 a +36 mesi). Questa sopravvivenza è risultata superiore alla sopravvivenza mediana pari a 6-9 mesi per una popolazione sovrapponibile, come indicato da ricercatori esperti nel settore. All'analisi multivariata la percentuale di risposta è risultata indipendente dal tipo di mieloma, dal Performance Status, dallo stato di delezione del cromosoma 13, o dal numero o tipo delle terapie precedenti. La percentuale di risposta dei pazienti già sottoposti a 2-3 oppure a più di 7 linee di trattamento è stato rispettivamente del 32% (10/32) e del 31% (21/67).

Tabella 12: Sintesi dei risultati di efficacia degli studi di Fase III e II

	Fase III		Fase III		Fase III		Fase II
	Tutti i pazienti		1 precedente linea di terapia		precedenti linee di terapia >1		precedenti linee ≥ 2
Eventi tempo correlati	Vc n=333 ^a	Dex n=336 ^a	Vc N=132 ^a	Dex n=119 ^a	Vc n=200 ^a	Dex n=217 ^a	Vc n=202 ^a
TTP, giorni [95% IC]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
Sopravvivenza ad 1 anno, % [95% IC]	80 ^d [74,85]	66 ^d [59,72]	89 ^d [82,95]	72 ^d [62, 83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Miglior risposta (%)	Vc n=315 ^c	Dex n=312 ^c	Vc n=128	Dex n=110	Vc n=187	Dex n=202	Vc n=193
CR	20 (6) ^b	2 (<1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10)**
CR+ nCR + PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR + nCR+ PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Durata mediana Giorni (mesi)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*

TEMPO ALLA RISPOSTA CR + PR (giorni)	43	43	44	46	41	27	38*
---	----	----	----	----	----	----	-----

^a Popolazione valutabile per l'analisi "Intent to Treat (ITT)"

^b p-value dal test log-rank stratificato; l'analisi per linea di terapia esclude la stratificazione per storia terapeutica; $p < 0,0001$

^c Popolazione valutabile per la risposta: include pazienti con malattia misurabile al basale e che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio.

^d p-value per l'analisi "Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test"aggiustato per i fattori di stratificazione; l'analisi per linea di terapia esclude la stratificazione per storia terapeutica

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

NA = non applicabile, NE = non valutato

IC = Intervallo di Confidenza

Nello studio di Fase II, i pazienti che non avevano ottenuto una risposta ottimale alla terapia con VELCADE in monoterapia, sono stati trattati con alte dosi di desametasone e VELCADE (vedere Tabella 9). Il protocollo consentiva ai pazienti che avevano ottenuto una risposta inferiore all'ottimale a VELCADE in monoterapia, di ricevere desametasone.

Un totale di 74 pazienti valutabili sono stati trattati con desametasone e VELCADE. Il trattamento combinato ha permesso di ottenere una risposta od un miglioramento della risposta (MR 11% o PR 7%) nel 18% dei pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione endovenosa in bolo della dose di 1,0 mg/m² e di 1,3 mg/m² a 11 pazienti con mieloma multiplo e valori di clearance della creatinina superiori a 50 ml/min, le massime concentrazioni plasmatiche medie di bortezomib alla prima dose sono state pari a 57 e 112 ng/ml rispettivamente. Alle dosi successive, le massime concentrazioni plasmatiche medie osservate erano comprese tra 67 e 106 ng/ml per la dose di 1,0 mg/m² e tra 89 e 120 ng/ml per la dose di 1,3 mg/m².

Distribuzione

In pazienti con mieloma multiplo, il volume medio di distribuzione (V_d) di bortezomib era compreso tra 1659 e 3294 l a seguito di somministrazioni singole o ripetute alla dose di 1,0 mg/m² o di 1,3 mg/m². Questo suggerisce che bortezomib si distribuisce ampiamente nei tessuti periferici. Ad un range di concentrazione di bortezomib compreso fra 0,01 e 1,0 µg/ml, il legame con le proteine plasmatiche umane *in vitro* si è attestato a una media di 82,9%. La frazione di bortezomib legata alle proteine plasmatiche non era dipendente dalla concentrazione.

Metabolismo

Studi *in vitro* su microsomi epatici umani e su isoenzimi del citocromo P450 espressi mediante c-DNA umano indicano che bortezomib subisce principalmente un metabolismo ossidativo attraverso gli enzimi del citocromo P450, 3A4, 2C19 e 1A2. La principale via metabolica è costituita dalla deboronazione che conduce a due metaboliti deboronati che successivamente vengono idrossilati a diversi metaboliti. I metaboliti deboronati di bortezomib sono inattivi come inibitori del proteosoma 26S.

Eliminazione

L'emivita media di eliminazione (t_{1/2}) di bortezomib durante il trattamento a dosi multiple è compresa tra 40 e 193 ore. Bortezomib è eliminato più rapidamente dopo la prima dose rispetto alle dosi seguenti. La clearance totale media è stata di 102 e 112 l/h dopo la prima dose di 1,0

mg/m² e 1,3 mg/m², rispettivamente, e compresa tra 15 e 32 l/h e tra 18 e 32 l/h per le successive a dosi di 1,0 mg/m² e 1,3 mg/m², rispettivamente.

Popolazioni speciali

Insufficienza epatica

Ad oggi non sono stati condotti studi specifici in pazienti affetti da grave compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4).

In assenza di dati, VELCADE è controindicato in pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza renale

E' stato condotto uno studio di farmacocinetica in pazienti con vari gradi di compromissione della funzionalità renale, che sono stati classificati in base ai valori di Clearance della Creatinina (CrCL) nei seguenti gruppi:

Normale (CrCL \geq 60 ml/min/1.73 m², n=12), Lieve (CrCL =40-59 ml/min/1.73 m², n=10), Moderata (CrCL=20-39 ml/min/1.73 m², n=9), e severa (CrCL < 20 ml/min/1.73 m², n=3). Nello studio sono stati inclusi anche pazienti in dialisi, a cui veniva somministrato il farmaco dopo la dialisi (n=8). Ai pazienti veniva somministrato VELCADE endovena a dosi comprese tra 0.7 e 1.3 mg/m² due volte alla settimana. L'esposizione a VELCADE (AUC e C_{max} normalizzate per dose) era simile in tutti i gruppi di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

A concentrazioni < 3,125 µg/ml (concentrazione più bassa valutata), bortezomib ha dimostrato un effetto clastogenico (aberrazioni cromosomiche strutturali) nel test *in vitro* su cellule ovariche di criceto cinese (CHO).

Bortezomib non ha mostrato genotossicità nel test di mutagenesi *in vitro* (test di Ames), né nel test del micronucleo *in vivo* effettuato nei topi.

In studi di tossicità sullo sviluppo condotti nel ratto e nel coniglio si è evidenziata una mortalità embrionofetale a dosaggi tossici per la madre, ma nessuna tossicità embrionofetale al di sotto della dose tossica per la madre. Non sono stati condotti studi sulla fertilità, tuttavia una valutazione dei tessuti riproduttivi è stata effettuata negli studi di tossicità generale. Nello studio condotto per sei mesi sui ratti sono stati riscontrati effetti degenerativi a carico sia dei testicoli, che delle ovaie. È quindi probabile che bortezomib possa avere un potenziale effetto sulla fertilità maschile e su quella femminile. Non sono stati condotti studi sullo sviluppo perinatale e postnatale.

Gli studi sulla tossicità con dosi multiple condotti nel ratto e nella scimmia, hanno rivelato che i principali organi bersaglio erano il tratto gastrointestinale, con conseguenti episodi di vomito e/o diarrea; i tessuti ematopoietici e linfatici, con conseguente citopenia nel sangue periferico, atrofia del tessuto linfatico e ipocellularità ematopoietica del midollo osseo; neuropatia periferica (osservata nelle scimmie, nei topi e nei cani) a carico degli assoni dei nervi sensoriali; e lievi modificazioni a livello renale. Dopo l'interruzione del trattamento, tutti questi organi bersaglio hanno evidenziato un recupero da parziale a completo.

Sulla base di studi negli animali, il passaggio di bortezomib attraverso la barriera ematoencefalica appare limitato e non è nota la rilevanza nell'uomo.

Studi preclinici di tossicità cardiovascolare condotti nella scimmia e nel cane mostrano che la somministrazione endovenosa di dosi in mg/mq da 2 a 3 volte superiori a quella clinicamente

raccomandata, provoca incremento della frequenza cardiaca, diminuzione della contrattilità cardiaca, ipotensione e morte.

Nel cane, la diminuzione della contrattilità cardiaca e l'ipotensione erano controllati dal trattamento in acuto con agenti inotropi positivi o vasopressori ed è stato osservato un leggero incremento nell'intervallo QT corretto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E 421)

Azoto

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Soluzione ricostituita:

La soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente dopo la preparazione.

Se la soluzione ricostituita non viene utilizzata immediatamente, è responsabilità dell'utilizzatore il rispetto delle condizioni e dei tempi di conservazione del medicinale prima del suo impiego.

Tuttavia, la stabilità chimico-fisica della soluzione ricostituita è stata dimostrata per 8 ore a 25°C, quando conservata prima della somministrazione nel flaconcino originale e/o in una siringa, con un massimo di 8 ore nella siringa.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 30°C.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flaconcino da 5 ml di vetro di Tipo I, con tappo in bromobutile grigio e sigillo in alluminio, con capsula di chiusura di colore verde.

Il flaconcino è contenuto in un blister trasparente formato da una vaschetta con coperchio.

Confezione da 1 flaconcino monouso.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni generali

Bortezomib è un agente citotossico. Pertanto è necessario prestare particolare attenzione durante la manipolazione e la preparazione di VELCADE. Si consiglia di indossare guanti e altri indumenti protettivi per impedire il contatto con la cute.

La manipolazione di VELCADE deve avvenire con stretta aderenza alle **tecniche asettiche** a causa dell'assenza di conservanti.

Istruzioni per la ricostituzione

Ogni flaconcino deve essere ricostituito con 1 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio da 9 mg/ml (0,9%). La dissoluzione della polvere liofilizzata avviene in meno di 2 minuti. Dopo ricostituzione, ogni ml di soluzione contiene 1 mg di bortezomib. La soluzione ricostituita è limpida e incolore, con un pH finale compreso fra 4 e 7. La soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente prima della somministrazione per controllare l'eventuale presenza di particolato o decolorazione. In presenza di particolato o decolorazione la soluzione ricostituita non deve essere utilizzata e deve essere eliminata.

Smaltimento

Prodotto monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL N.V.
Turnhoutseweg, 30 B – 2340 Beerse
Belgio

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/274/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 26 Aprile 2004
Data dell'ultimo rinnovo dell'autorizzazione: 26 Aprile 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VELCADE 3,5 mg polvere per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 3,5 mg di bortezomib (come estere boronico del mannitolo).

Dopo la ricostituzione, 1 ml di soluzione iniettabile contiene 1 mg di bortezomib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.

Polvere (anche compattata) di colore da bianco a bianco-crema.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

VELCADE in associazione con melfalan e prednisone è indicato per il trattamento di pazienti con mieloma multiplo precedentemente non trattato non candidabili a chemioterapia ad alte dosi con trapianto di midollo osseo.

VELCADE è indicato per il trattamento in monoterapia del mieloma multiplo in progressione in pazienti che abbiano già ricevuto almeno una precedente linea di trattamento e che siano già stati sottoposti o non siano candidabili a trapianto di midollo osseo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e somministrato sotto la supervisione di un medico specializzato ed esperto nell'uso di agenti chemioterapici.

Posologia per monoterapia

La dose iniziale raccomandata di bortezomib è pari a $1,3 \text{ mg/m}^2$ dell'area di superficie corporea da somministrare due volte la settimana per due settimane (nei giorni 1, 4, 8, e 11), seguita da un periodo di sospensione del trattamento di 10 giorni (giorni 12-21). Questo periodo di 3 settimane viene considerato un ciclo di trattamento. Fra la somministrazione di due dosi consecutive di VELCADE devono trascorrere almeno 72 ore.

Ai pazienti con risposta completa confermata, si raccomanda la somministrazione di altri 2 cicli di VELCADE.

Ai pazienti che rispondono al trattamento ma che non raggiungono una remissione completa, si raccomanda di somministrare un totale di 8 cicli di VELCADE.

Al momento, i dati relativi al ritrattamento con VELCADE sono limitati.

Aggiustamenti della dose durante il trattamento e la sua ripetizione in monoterapia

La terapia con VELCADE deve essere sospesa all'insorgenza di qualsiasi effetto tossico non ematologico di Grado 3 o di qualsiasi effetto tossico ematologico di Grado 4, esclusa la neuropatia, come di seguito indicato (vedere anche paragrafo 4.4). Una volta risolti i sintomi della tossicità, il trattamento con VELCADE può essere ripreso a un dosaggio inferiore del 25% (1,3 mg/m² ridotti a 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² ridotti a 0,7 mg/m²). Nel caso in cui i sintomi della tossicità non si siano risolti, o nell'eventualità in cui si ripresentino a dosaggio ridotto, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con VELCADE, a meno che i benefici della terapia non siano chiaramente superiori ai rischi.

I pazienti che manifestino dolore neuropatico e/o neuropatia periferica correlati alla somministrazione di bortezomib, devono essere gestiti in base a quanto riportato nella Tabella 1 (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti con neuropatia grave preesistente possono essere trattati con VELCADE solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Tabella 1: Modifiche della posologia raccomandata in caso di neuropatia correlata alla somministrazione di bortezomib*

Gravità della neuropatia	Aggiustamento della posologia (vedere paragrafo 4.4)
Grado 1 (parestesia, debolezza e/o perdita di riflessi) senza dolore o perdita di funzionalità	Nessun intervento
Grado 1 con dolore o Grado 2 (interferenza con la funzionalità, ma non con lo svolgimento delle attività quotidiane)	Riduzione a 1,0 mg/m ²
Grado 2 con dolore o Grado 3 (interferenza con lo svolgimento delle attività quotidiane)	Sospensione del trattamento con VELCADE fino alla risoluzione della sintomatologia. Una volta eliminata la tossicità, riprendere la somministrazione di VELCADE riducendo la dose a 0,7 mg/m ² e modificando lo schema terapeutico ad una somministrazione settimanale.
Grado 4 (neuropatia sensoriale disabilitante o neuropatia motoria che mette in pericolo la vita o che porta a paralisi) e/o grave neuropatia autonoma	Interruzione del trattamento con VELCADE

**Basato sulle modifiche della posologia negli studi clinici di Fase II e III condotti sul mieloma multiplo e sull'esperienza post-marketing.*

Pazienti pediatrici

L'uso di VELCADE non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Pazienti anziani

Non esistono prove cliniche che suggeriscano la necessità di un aggiustamento del dosaggio nei pazienti al di sopra dei 65 anni di età (vedere paragrafo 4.8).

Disfunzione renale

La farmacocinetica di bortezomib non subisce alterazioni in pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata (Clearance della creatinina (CrCL) > 20 ml/min/1,73 m²); perciò non sono necessari aggiustamenti di dose in questi pazienti. Non è noto se la farmacocinetica di bortezomib sia alterata in pazienti con compromissione della funzionalità renale di grado severo non in dialisi (CrCL < 20 mL/min/1.73 m²). Poiché la dialisi potrebbe ridurre le concentrazioni di bortezomib, VELCADE deve essere somministrato dopo la seduta dialitica (vedere paragrafo 5.2).

Disfunzione epatica

VELCADE non è stato sperimentato in pazienti con funzionalità epatica compromessa. La compromissione significativa della funzionalità epatica può avere un impatto sull'eliminazione di bortezomib e aumentare la probabilità di interazioni con altri medicinali. I pazienti con funzionalità epatica compromessa devono essere trattati con estrema cautela e deve essere presa in considerazione la possibilità di una riduzione della dose (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Posologia per terapia di associazione

VELCADE (bortezomib) è somministrato in associazione con melfalan e prednisone per via orale per nove cicli di trattamento da 6 settimane come indicato in tabella 2. Nei cicli 1-4 VELCADE è somministrato 2 volte alla settimana (giorni 1,4,8,11,22,25,29 e 32). Nei cicli 5-9 VELCADE è somministrato una volta alla settimana (giorni 1,8,22 e 29). Melfalan e prednisone devono essere entrambi somministrati ai giorni 1, 2, 3 e 4 della prima settimana di ogni ciclo.

Tabella 2: Schema della posologia raccomandata di VELCADE in associazione con melfalan e prednisone in pazienti con mieloma multiplo precedentemente non trattato

VELCADE bisettimanale (Cicli 1-4)												
Settimana	1				2		3	4		5		6
Vc (1.3 mg/m ²)	Giorno 1	--	--	Giorno 4	Giorno 8	Giorno 11	Periodo di riposo	Giorno 22	Giorno 25	Giorno 29	Giorno 32	Periodo di riposo
M(9 mg/m ²) P(60 mg/m ²)	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4	--	--	Periodo di riposo	--	--	--	--	Periodo di riposo
VELCADE monosettimanale (Cicli 5-9)												
Settimana	1				2	3	4	5	6			
Vc (1.3 mg/m ²)	Giorno 1	--	--	--	Giorno 8	Periodo di riposo	Giorno 22	Giorno 29	Periodo di riposo			
m(9 mg/m ²) p(60 mg/m ²)	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4	--	Periodo di riposo						

Vc = VELCADE; M = melfalan, P = prednisone

Aggiustamenti di dose nella terapia di associazione

Variazione di dose e ripresa del trattamento con VELCADE somministrato in associazione con melfalan e prednisone

Prima di iniziare un nuovo ciclo di terapia:

- la conta piastrinica deve essere $\geq 70 \times 10^9/L$ e la conta assoluta dei neutrofili (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- le tossicità non ematologiche devono essersi ridotte al Grado 1 o al basale

Tabella 3:Variazioni della posologia durante i cicli successivi:

Tossicità	Variazione o posticipo della posologia
<i>Tossicità ematologica durante un ciclo:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • In caso di prolungata neutropenia o trombocitopenia di Grado 4 o di trombocitopenia con sanguinamento osservata nel ciclo precedente 	Valutare la riduzione del 25% della dose di melfalan al ciclo successivo
<ul style="list-style-type: none"> • In caso di conta piastrinica $\leq 30 \times 10^9/l$ o di ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ nel giorno di somministrazione di VELCADE (diverso dal Giorno 1) 	Sospendere la somministrazione di VELCADE
<ul style="list-style-type: none"> • Nel caso in cui siano state saltate diverse dosi di VELCADE in un ciclo (≥ 3 dosi durante il trattamento bisettimanale o ≥ 2 dosi durante il trattamento monosettimanale) 	Ridurre di un livello la dose di VELCADE (da $1,3 \text{ mg/m}^2$ a 1 mg/m^2 , o da 1 mg/m^2 a $0,7 \text{ mg/m}^2$)
<i>Tossicità non ematologiche di Grado ≥ 3</i>	Sospendere la somministrazione di VELCADE fino alla riduzione dei sintomi di tossicità al Grado 1 o al basale. Quindi è possibile riprendere il trattamento con VELCADE alla dose ridotta di un livello (da $1,3 \text{ mg/m}^2$ a 1 mg/m^2 , o da 1 mg/m^2 a $0,7 \text{ mg/m}^2$). In caso di dolore neuropatico e/o neuropatia periferica correlate a VELCADE, sospendere e/o modificare la dose di VELCADE come indicato in tabella 1.

Per ulteriori informazioni riguardanti melfalan e prednisone, fare riferimento ai rispettivi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto.

Metodo di somministrazione

La soluzione ricostituita è somministrata per via endovenosa in bolo della durata di 3-5 secondi, mediante un catetere endovenoso periferico o centrale, seguita da un lavaggio con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio da 9 mg/ml (0,9%).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità verso bortezomib, boro o uno qualsiasi degli eccipienti.

Funzionalità epatica gravemente compromessa (vedere paragrafo 4.4).

Pneumopatia infiltrativa diffusa acuta e pericardiopatia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tossicità gastrointestinale

Gli effetti tossici gastrointestinali, compresa nausea, diarrea, vomito e stitichezza, sono molto comuni durante il trattamento con VELCADE. Non comunemente sono stati segnalati casi di ileo

paralitico (vedere paragrafo 4.8), pertanto i pazienti che manifestino costipazione devono essere monitorati attentamente.

Tossicità ematologica

Il trattamento con VELCADE è molto spesso associato a effetti tossici ematologici (trombocitopenia neutropenia e anemia). La trombocitopenia transitoria, rappresenta l'effetto tossico ematologico più comune. La conta piastrinica ha raggiunto i livelli più bassi al giorno 11 di ogni ciclo di trattamento con VELCADE. Non vi è stata evidenza di trombocitopenia cumulativa anche nella fase di prolungamento dello studio di Fase II. Il nadir del valore medio delle piastrine è stato pari a circa il 40% del valore basale.

In pazienti con mieloma avanzato la severità della trombocitopenia era correlata ai valori piastrinici antecedenti al trattamento: per valori piastrinici al basale $< 75.000/\mu\text{l}$, il 90% dei 21 pazienti ha raggiunto una conta piastrinica $\leq 25.000/\mu\text{l}$ durante lo studio, incluso un 14% di pazienti che ha raggiunto valori $< 10.000/\mu\text{l}$; al contrario, per valori piastrinici al basale $> 75.000/\mu\text{l}$, solo il 14% dei 309 pazienti ha mostrato una conta piastrinica $\leq 25 \times 10^9/\text{l}$ durante lo studio. I livelli piastrinici devono essere monitorati prima della somministrazione di ogni dose di VELCADE. La terapia deve essere sospesa quando la conta piastrinica raggiunga valori $< 25.000/\mu\text{l}$ e ripresa a un dosaggio inferiore dopo la risoluzione dell'evento (vedere paragrafo 4.2). Il beneficio potenziale del trattamento deve essere accuratamente valutato rispetto ai rischi, particolarmente in caso di trombocitopenia da moderata a severa e in presenza di fattori di rischio emorragico.

Quindi l'emocromo completo, compresa la conta piastrinica, deve essere frequentemente monitorato nel corso del trattamento con VELCADE.

Neuropatia periferica

Il trattamento con VELCADE è molto spesso associato all'insorgenza di neuropatia periferica, principalmente sensoriale. Tuttavia, sono stati riportati casi di grave neuropatia motoria con o senza neuropatia sensoriale periferica.

L'incidenza di neuropatia periferica aumenta nella fase iniziale del trattamento e raggiunge il picco al ciclo 5.

Si consiglia di monitorare attentamente i pazienti per individuare i sintomi della neuropatia quali sensazione di bruciore, iperestesia, ipoestesia, parestesia, malessere, dolore neuropatico o debolezza. Si raccomanda la valutazione neurologica nei pazienti che manifestano insorgenza o peggioramento della neuropatia periferica, per i quali può essere necessario un aggiustamento della dose e dello schema terapeutico di VELCADE (vedere paragrafo 4.2). La neuropatia è stata gestita con terapie di supporto o di altra natura. Il miglioramento o la risoluzione della neuropatia periferica è stato riportato nel 51% nei pazienti con neuropatia periferica di Grado ≥ 2 nello studio di Fase III con VELCADE in monoterapia nel mieloma multiplo e nel 71% dei pazienti con neuropatia periferica di Grado 3 e 4 o con neuropatia periferica che ha portato alla sospensione del trattamento negli studi di Fase II.

Oltre alla neuropatia periferica, è possibile che la neuropatia del sistema autonomo contribuisca all'insorgenza di alcune reazioni avverse, quali ipotensione posturale e grave stitichezza da ileo. Sono ancora limitate le informazioni disponibili sulla neuropatia del sistema autonomo e sul suo contributo agli effetti indesiderati.

Convulsioni

In pazienti senza precedenti di convulsioni o epilessia non sono stati riportati comunemente episodi di convulsioni. E' richiesta particolare cura in caso di trattamento di pazienti a rischio di convulsioni.

Ipotensione

Il trattamento con VELCADE è comunemente associato a ipotensione ortostatica/posturale. La maggior parte degli eventi indesiderati sono di grado da lieve a moderato e sono stati osservati durante il trattamento. I pazienti che hanno sperimentato ipotensione ortostatica con VELCADE, non avevano riferito precedenti episodi di ipotensione ortostatica prima del trattamento. Nella maggior parte dei pazienti è stato necessario somministrare una terapia per il trattamento dell'ipotensione ortostatica. Una minoranza di pazienti con ipotensione ortostatica ha manifestato episodi di sincope. L'ipotensione ortostatica/posturale non è stata correlata in acuto all'infusione in bolo di VELCADE.

Il meccanismo di questo evento è sconosciuto, benché una componente possa essere determinata dalla neuropatia del sistema autonomo. La neuropatia del sistema autonomo può essere correlata a bortezomib oppure è possibile che il farmaco possa aggravare una condizione preesistente, come la neuropatia diabetica o amiloidotica. Deve essere utilizzata la massima cautela nel trattamento di pazienti con anamnesi positiva per sincope in terapia con farmaci noti per la loro correlazione con l'ipotensione, o di pazienti che evidenziano una disidratazione generata da diarrea o vomito ricorrenti. L'ipotensione ortostatica/posturale può essere trattata con l'aggiustamento del dosaggio dei farmaci antiipertensivi, la reidratazione o la somministrazione di mineralcorticosteroidi e/o farmaci simpaticomimetici. Ai pazienti deve essere suggerito di consultare il medico nel caso in cui si manifestino capogiri, sensazione di testa vuota o brevi episodi di svenimento.

Insufficienza cardiaca

L'insorgenza acuta o l'aggravamento dell'insufficienza cardiaca congestizia, e/o lo sviluppo di riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra è stata osservata durante il trattamento con bortezomib. Nello studio controllato e randomizzato di Fase III con VELCADE in monoterapia, l'incidenza di insufficienza cardiaca nel gruppo trattato con VELCADE è risultata simile a quella del gruppo trattato con desametasone. La ritenzione di fluidi potrebbe essere un fattore predisponente per segni e sintomi di insufficienza cardiaca. I pazienti con insufficienza cardiaca o con fattori di rischio per la stessa, devono essere attentamente controllati.

Indagini elettrocardiografiche

Negli studi clinici sono stati osservati casi isolati di prolungamento dell'intervallo QT, la cui causalità non è stata stabilita.

Alterazioni polmonari

Sono stati riportati rari casi di pneumopatia infiltrativa diffusa acuta ad eziologia sconosciuta, quali polmoniti, polmoniti interstiziali, infiltrazione polmonare e sindrome acuta da distress respiratorio (ARDS), nei pazienti in trattamento con VELCADE (vedere paragrafo 4.8). Alcuni di questi episodi sono stati fatali. Si raccomanda l'esecuzione di una radiografia toracica prima del trattamento per verificare l'eventuale necessità di ulteriori indagini diagnostiche e come riferimento basale per potenziali alterazioni polmonari post trattamento.

In caso di insorgenza o peggioramento di sintomi polmonari (tosse, dispnea), si deve procedere ad una tempestiva valutazione diagnostica del paziente e conseguente appropriato trattamento. Deve essere considerato il rapporto rischio/beneficio prima di continuare la terapia con VELCADE.

Durante uno studio clinico, due pazienti su due in trattamento con citarabina ad alte dosi ($2\text{g}/\text{m}^2$ al giorno) in infusione continua di 24 ore in associazione con daunorubicina e VELCADE per il trattamento della leucemia mieloide acuta recidivata sono deceduti a causa di ARDS nella fase iniziale della terapia, lo studio è stato interrotto. Questo specifico regime terapeutico di associazione con citarabina ad alte dosi ($2\text{g}/\text{m}^2$ al giorno) in infusione continua di 24 ore non è quindi raccomandato.

Compromissione della funzionalità renale

Le complicanze a livello renale sono frequenti nei pazienti affetti da mieloma multiplo. Tali pazienti devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Compromissione della funzionalità epatica

I pazienti con compromissione della funzionalità epatica devono essere trattati con estrema cautela e dovrebbe essere presa in considerazione la possibilità di una riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Reazioni epatiche

Rari casi di insufficienza epatica acuta sono stati riportati in pazienti in trattamento con concomitanti terapie farmacologiche plurime e con gravi malattie pre-esistenti. Sono state riportate altre reazioni epatiche quali incremento degli enzimi epatici, iperbilirubinemia ed epatite. Tali alterazioni possono essere reversibili dopo interruzione del trattamento con bortezomib (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome da lisi tumorale

Poiché bortezomib è una sostanza citotossica ed è quindi in grado di distruggere rapidamente le plasmacellule maligne, è possibile osservare complicanze da sindrome da lisi tumorale. I pazienti a rischio di sviluppo della sindrome da lisi tumorale, sono quelli che hanno evidenziato una elevata carica tumorale prima dell'inizio del trattamento. È necessario monitorare attentamente questi pazienti e prendere le dovute precauzioni.

Amiloidosi

Non essendo noto l'impatto dell'inibizione del proteosoma da parte di bortezomib sulle malattie da accumulo di proteine quali l'amiloidosi, si raccomanda cautela in tali pazienti.

Somministrazione concomitante di altri farmaci

I pazienti in trattamento concomitante con bortezomib e potenti inibitori del CYP3A4 devono essere attentamente monitorati. Deve essere prestata particolare attenzione in caso di cosomministrazione di bortezomib e substrati del CYP3A4 o del CYP2C19 (vedere paragrafo 4.5).

In pazienti in trattamento con ipoglicemizzanti orali deve essere confermata la normale funzionalità epatica e devono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni potenzialmente immuno-complesso mediate

Potenziati reazioni correlate agli immunocomplessi, come la malattia da siero, poliartrite con rash e glomerulonefrite proliferativa, sono state riportate non comunemente. È necessario interrompere la somministrazione di bortezomib in caso di eventi gravi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Studi *in vitro* indicano che bortezomib è un debole inibitore degli isoenzimi (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 del citocromo P450. Dato il limitato contributo (7%) dell'isoenzima CYP2D6 al metabolismo di bortezomib, si ritiene che tale fenotipo a bassa attività metabolizzante non incida sulla disponibilità complessiva di bortezomib.

Uno studio clinico di interazione per verificare l'effetto del ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, basato sui dati di 12 pazienti, ha mostrato un aumento medio del 35% (IC_{90%} [1,032-1,772]) dell'AUC di bortezomib. Pertanto, i pazienti in trattamento concomitante con bortezomib e potenti inibitori del CYP3A4 (quali ketoconazolo, ritonavir) devono essere attentamente monitorati.

In uno studio clinico di interazione per verificare l'effetto dell'omeprazolo, un potente inibitore del CYP2C19, basato sui dati di 17 pazienti, non si è evidenziato un significativo effetto sui parametri farmacocinetici di bortezomib.

I pazienti in trattamento concomitante con bortezomib e inibitori del CYP2C19 (quali fluoxetina) devono essere attentamente monitorati.

In assenza di studi clinici di interazione per valutare l'effetto degli induttori del CYP3A4 sulla farmacocinetica di bortezomib, i pazienti in trattamento concomitante con bortezomib e potenti induttori del CYP3A4 (quali rifampicina) devono essere attentamente monitorati.

Uno studio di interazione farmacologica eseguito per valutare l'attività di melfalan-prednisone su bortezomib, sulla base dei dati su 21 pazienti ha mostrato un incremento del 17% dell'AUC media di bortezomib.

Questo non è stato considerato clinicamente rilevante.

Nel corso degli studi clinici, è stata segnalata non comunemente ipoglicemia e comunemente iperglicemia nei pazienti diabetici in terapia con farmaci ipoglicemizzanti orali. I pazienti in terapia con antidiabetici orali in trattamento con VELCADE, possono richiedere un attento monitoraggio della glicemia ed un aggiustamento del dosaggio dei farmaci antidiabetici.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Il potenziale teratogeno di bortezomib non è stato completamente studiato.

Negli studi preclinici, la somministrazione di bortezomib alle massime dosi tollerate dalla madre, non ha mostrato alcun effetto sullo sviluppo embrionofetale nei ratti e nei conigli. Studi sugli animali per determinare gli eventuali effetti sul parto e sullo sviluppo post-natale non sono stati condotti (vedere paragrafo 5.3). VELCADE non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Per VELCADE non sono disponibili dati clinici relativi a esposizioni in gravidanza.

Uomini e donne in età fertile devono utilizzare adeguate misure contraccettive durante la somministrazione e nei 3 mesi successivi al trattamento con VELCADE.

Si deve informare la paziente dei rischi potenziali a carico del feto in caso di somministrazione di VELCADE in gravidanza, o se la paziente entrasse in stato di gravidanza durante il trattamento.

Non è noto se borteomib venga escreto nel latte materno. A causa dei potenziali effetti indesiderati gravi di VELCADE sui neonati allattati al seno, l'allattamento al seno deve essere interrotto durante la terapia con VELCADE.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

VELCADE potrebbe influenzare moderatamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

VELCADE può essere associato molto comunemente ad affaticamento, comunemente a capogiri, non comunemente a sincope, comunemente a ipotensione ortostatica/posturale, o visione offuscata. I pazienti devono prestare la massima attenzione durante l'uso di macchinari o la guida di veicoli (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati riportati sono quelli considerati dagli sperimentatori con una possibile o probabile relazione causale con VELCADE nel corso di 5 studi clinici di Fase II non controllati e uno studio controllato di Fase III, in cui VELCADE è stato confrontato con desametasone in 663 pazienti affetti da mieloma multiplo refrattario e recidivante, di cui 331 trattati con VELCADE in monoterapia.

I dati cumulativi di sicurezza derivano da pazienti affetti da mieloma multiplo o Leucemia Linfatica Cronica a cellule B (LLC). I pazienti hanno ricevuto come trattamento VELCADE in monosomministrazione o in associazione con desametasone.

Le reazioni avverse sono elencate qui di seguito per classificazione sistemica organica e per gruppi di frequenza. La frequenza è classificata come:

Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non Comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto rara ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni raggruppamento, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 4: Effetti indesiderati in pazienti con mieloma multiplo recidivante/refrattario

Infezioni e infestazioni <i>Molto comuni:</i> herpes zoster (anche disseminato) <i>Comuni:</i> polmonite, bronchite, sinusite, rinofaringite, herpes simplex. <i>Non Comuni:</i> sepsi, batteriemia, polmonite pneumococcica, broncopolmonite, infezioni del tratto respiratorio superiore ed inferiore, infezione associata al catetere, infezione pleurica, infezione da haemophilus, infezione da citomegalovirus, influenza, infezione da mononucleosi, varicella, infezioni dal tratto urinario, gastroenterite, infezione da candida, infezione fungina, nevralgia postoperatoria, candidosi orale, blefarite, infezione.
Tumori benigni e maligni (cisti e polipi compresi) <i>Non Comuni:</i> sindrome da lisi tumorale (vedere paragrafo 4.4).
Patologie del sistema emolinfopoietico (vedere paragrafo 4.4) <i>Molto comuni:</i> trombocitopenia, neutropenia, anemia. <i>Comuni:</i> leucopenia, linfopenia. <i>Non Comuni:</i> pancitopenia, neutropenia febbrile, anemia emolitica, porpora trombocitopenica, linfadenopatia.

<p>Disturbi del sistema immunitario <i>Non Comuni:</i> ipersensibilità, ipersensibilità immuno-complesso mediata, potenziali reazioni correlate agli immunocomplessi, come la malattia da siero, poliartrite con rash e glomerulonefrite proliferativa (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Patologie endocrine <i>Non comuni:</i> secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico (ADH).</p>
<p>Disturbi del metabolismo e della nutrizione <i>Molto comuni:</i> inappetenza. <i>Comuni:</i> disidratazione, ipokaliemia, iperglicemia. <i>Non Comuni:</i> iperkaliemia, cachessia, ipercalcemia, ipocalcemia, ipernatriemia, iponatriemia, ipoglicemia, iperuricemia, carenza di vitamina B12, aumento dell'appetito, ipomagnesemia, ipofosfatemia.</p>
<p>Disturbi psichiatrici <i>Comuni:</i> confusione, depressione, insonnia, ansia. <i>Non Comuni:</i> agitazione, delirio, allucinazioni, irrequietezza, oscillazioni dell'umore, variazioni dello stato mentale, disturbi del sonno, irritabilità, sogni anomali.</p>
<p>Patologie del sistema nervoso (vedere paragrafi 4.4 e 4.7) <i>Molto comuni:</i> neuropatia periferica, neuropatia sensoriale periferica (vedere paragrafo 4.4), parestesia, cefalea. <i>Comuni:</i> polineuropatia, aggravamento della neuropatia periferica, disturbi dell'equilibrio (escluse vertigini), disgeusia, disestesia, ipoestesia, tremore. <i>Non Comuni:</i> paraplegia, emorragia intracranica, emorragia subaracnoidea, convulsioni (vedere paragrafo 4.4), neuropatia motoria sensoriale, sincope, paresi, disturbo dell'attenzione, iperattività, ageusia, sonnolenza, mal di testa, disordini cognitivi, crampi muscolari, disturbi dell'equilibrio ortostatico, sciatalgia, mononeuropatia, disturbi della parola, irrequietezza delle gambe.</p>
<p>Patologie dell'occhio <i>Comuni:</i> visione offuscata (vedere paragrafo 4.7), dolore oculare. <i>Non Comuni:</i> emorragia oculare, disturbi della visione, secchezza oculare, congiuntivite, secrezioni oculari, fotofobia, irritazione oculare, aumento della lacrimazione, iperemia congiuntivale, gonfiore oculare.</p>
<p>Patologie dell'orecchio e del labirinto <i>Comuni:</i> vertigini. <i>Non Comuni:</i> sordità, tinnito, ipoacusia, alterazione dell'udito.</p>
<p>Patologie cardiache <i>Non Comuni:</i> arresto cardiaco, shock cardiogeno, infarto miocardio, angina pectoris, angina instabile, sviluppo o aggravamento dell'insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4), insufficienza cardiaca, ipocinesia ventricolare, edema polmonare ed edema polmonare acuto, arresto sinusale, blocco atrioventricolare completo, tachicardia, tachicardia sinusale, tachicardia sopraventricolare, aritmia, fibrillazione atriale, palpitazioni. <i>Rare:</i> riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra.</p>
<p>Patologie vascolari <i>Comuni:</i> ipotensione, ipotensione ortostatica e posturale (vedere paragrafo 4.4 e 4.7), flebite, ematoma, ipertensione. <i>Non Comuni:</i> emorragia cerebrale, vasculite, accidente cerebrovascolare, ipertensione polmonare, petecchie, ecchimosi, porpora, discolorazione della vena, distensione della vena, ferite emorragiche, vampate, vampate di calore.</p>
<p>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche <i>Molto comuni:</i> dispnea</p>

<p><i>Comuni:</i> dispnea da sforzo, epistassi, tosse, rinorrea.</p> <p><i>Non Comuni:</i> arresto respiratorio, ipossia, congestione polmonare, versamento pleurico, asma, alcalosi respiratoria, tachipnea, dispnea sibilante, congestione nasale, disfonia, rinite, iperventilazione, ortopnea, dolore alla parete toracica, sinusite, sensazione di soffocamento, tosse grassa.</p>
<p>Patologie gastrointestinali (vedere paragrafo 4.4)</p> <p><i>Molto comuni:</i> vomito, diarrea, nausea, stitichezza.</p> <p><i>Comuni:</i> dolore addominale, stomatite, dispepsia, feci non formate, dolore al quadrante addominale superiore, flatulenza, distensione addominale, singhiozzo, ulcerazione del cavo orale, dolore faringo-laringeo, secchezza delle fauci.</p> <p><i>Non Comuni:</i> pancreatite acuta, ileo paralitico, colite associata ad antibiotici, colite, ematemesi, diarrea emorragica, emorragia gastrointestinale, emorragia rettale, enterite, disfagia, disturbi addominali, eruttazione, disturbo della motilità gastrointestinale, dolore nella cavità orale, conati di vomito, alterazioni dell'alvo, dolore alla milza, esofagite, gastrite, reflusso gastroesofageo, dolore gastrointestinale, sanguinamento gengivale, dolore gengivale, ernia iatale, sindrome del colon irritabile, petecchie della mucosa orale, ipersecrezione salivare, lingua impaniata, discolorazione della lingua, fecaloma.</p>
<p>Patologie epatobiliari (vedere paragrafo 4.4)</p> <p><i>Non Comuni:</i> epatite, emorragia epatica, ipoproteinemia, iperbilirubinemia.</p>
<p>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</p> <p><i>Molto comuni:</i> rash.</p> <p><i>Comuni:</i> edema periorbitale, orticaria, rash pruriginoso, prurito, eritema, aumento della sudorazione, cute secca, eczema.</p> <p><i>Non Comuni:</i> rash vascolare, rash eritematoso, reazioni di fotosensibilità, contusioni, prurito generalizzato, rash maculare, rash papulare, psoriasi, rash generalizzato, edema delle palpebre, edema facciale, dermatite, alopecia, alterazioni delle unghie, discolorazione cutanea, dermatite atopica, alterazioni della struttura pilifera, dermatosi da sudore, sudorazione notturna, piaga da pressione, ittiosi, nodulo cutaneo.</p>
<p>Patologie del sistema muscolo-scheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa</p> <p><i>Molto comuni:</i> mialgia.</p> <p><i>Comuni:</i> debolezza muscolare, dolore muscoloscheletrico, dolore degli arti, crampi muscolari, artralgia, dolore osseo, lombalgia, gonfiore periferico.</p> <p><i>Non Comuni:</i> spasmi muscolari, mioclonia muscolare o sensazione di pesantezza, rigidità muscolare, gonfiore articolare, rigidità articolare, dolore alle natiche, gonfiore, dolore mandibolare.</p>
<p>Patologie renali e urinarie</p> <p><i>Comuni:</i> compromissione della funzionalità renale, disuria.</p> <p><i>Non Comuni:</i> insufficienza renale acuta, insufficienza renale, oliguria, colica renale, ematuria, proteinuria, ritenzione urinaria, minzione frequente, difficoltà nella minzione, dolore lombare, incontinenza urinaria, senso di urgenza.</p>
<p>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</p> <p><i>Non comuni:</i> dolore ai testicoli, disfunzione erettile.</p>
<p>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</p> <p><i>Molto comuni:</i> affaticamento (vedere paragrafo 4.7), piressia.</p> <p><i>Comuni:</i> astenia, debolezza, letargia, rigidità, malessere, sindrome simil-influenzale, edema periferico, dolore toracico, dolore, edema.</p> <p><i>Non Comuni:</i> mancamento, emorragia delle mucose, infiammazione della mucosa, nevralgia, flebiti al sito di iniezione, infiammazione da stravasamento, sensibilizzazione, eritema al sito di iniezione, sensazione di freddo, sensazione di oppressione toracica, sensazione di fastidio</p>

toracico, dolore inguinale, oppressione toracica.

Esami diagnostici

Comuni: calo ponderale, incremento della concentrazione ematica di lattato deidrogenasi.

Non Comuni: incremento di alanina aminotransferasi, incremento di aspartato aminotransferasi, incremento della bilirubinemia, aumento della concentrazione ematica di fosfatasi alcalina, incremento della concentrazione ematica di creatinina, incremento della concentrazione ematica di urea, incremento del gamma GT, incremento della concentrazione ematica di amilasi, anomalie dei parametri di funzionalità epatica, diminuzione della conta eritrocitaria, diminuzione della conta leucocitaria, diminuzione della concentrazione ematica di bicarbonato, frequenza cardiaca irregolare, incremento della proteina C-reattiva, diminuzione ematica dei fosfati, aumento ponderale.

Traumatismo e, avvelenamento

Non Comuni: complicanze correlate al catetere, dolore post infusione, emorragia post infusione, bruciore.

Dati cumulativi di sicurezza in pazienti con mieloma multiplo precedentemente non trattato:

La tabella 5 che segue riporta dati di sicurezza di 340 pazienti con mieloma multiplo precedentemente non trattato che hanno ricevuto VELCADE (1.3 mg/m²) in associazione con melfalan (9 mg/m²) e prednisone (60 mg/m²) in uno studio prospettico di Fase III.

Complessivamente il profilo di sicurezza di pazienti trattati con VELCADE in monoterapia era simile a quello osservato in pazienti trattati con VELCADE in associazione con melfalan e prednisone.

Tabella 5: Reazioni avverse da farmaco insorte durante il trattamento riportate in ≥ 10% dei pazienti trattati con VELCADE in associazione con melfalan e prednisone

<i>Classificazione sistemica organica secondo MedDRA</i>	<i>----- Vc+M+P -----</i> (n=340)			<i>----- M+P -----</i> (n=337)		
	Totale n (%)	Grado di Tossicità, n (%)		Totale n (%)	Grado di Tossicità, n (%)	
Termine preferito		3	≥4		3	≥4
<i>Infezioni ed infestazioni</i>						
Herpes Zoster	39 (11)	11 (3)	0	9 (3)	4 (1)	0
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>						
Trombocitopenia	164 (48)	60 (18)	57 (17)	140 (42)	48 (14)	39 (12)
Neutropenia	160 (47)	101 (30)	33 (10)	143 (42)	77 (23)	42 (12)
Anemia	109 (32)	41 (12)	4 (1)	156 (46)	61 (18)	18 (5)
Leucopenia	108 (32)	64 (19)	8 (2)	93 (28)	53 (16)	11 (3)
Linfopenia	78 (23)	46 (14)	17 (5)	51 (15)	26 (8)	7 (2)
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>						
Anoressia	64 (19)	6 (2)	0	19 (6)	0	0
<i>Disturbi psichiatrici</i>						
Insomnia	35 (10)	1 (<1)	0	21 (6)	0	0
<i>Patologie del sistema nervoso</i>						
Neuropatia periferica	156 (46)	42 (12)	2 (1)	4 (1)	0	0

<i>Classificazione sistemica organica secondo MedDRA</i>	Vc+M+P (n=340)			M+P (n=337)		
	Totale n (%)	Grado di Tossicità, n (%)		Totale n (%)	Grado di Tossicità, n (%)	
Termine preferito		3	≥4		3	≥4
Nevralgia	117 (34)	27 (8)	2 (1)	1 (<1)	0	0
<i>Patologie gastrointestinali</i>						
Nausea	134 (39)	10 (3)	0	70 (21)	1 (<1)	0
Diarrea	119 (35)	19 (6)	2 (1)	20 (6)	1 (<1)	0
Vomito	87 (26)	13 (4)	0	41 (12)	2 (1)	0
Stitichezza	77 (23)	2 (1)	0	14 (4)	0	0
Dolore al quadrante addominale superiore	34 (10)	1 (<1)	0	20 (6)	0	0
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>						
Rash	38 (11)	2 (1)	0	7 (2)	0	0
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>						
Affaticamento	85 (25)	19 (6)	2 (1)	48 (14)	4 (1)	0
Astenia	54 (16)	18 (5)	0	23 (7)	3 (1)	0
Piressia	53 (16)	4 (1)	0	19 (6)	1 (<1)	1 (<1)

Riattivazione del virus Herpes zoster

La profilassi antivirale deve essere presa in considerazione per i pazienti trattati con VELCADE. Nello studio di Fase III in pazienti con mieloma multiplo precedentemente non trattato, l'incidenza complessiva dell'attivazione del virus herpes zoster è stata più comune nei pazienti trattati con Vc+M+P rispetto a M+P (14% vs 4% rispettivamente). La profilassi antivirale è stata adottata nel 26% dei pazienti per il braccio di trattamento Vc+M+P. L'incidenza di herpes zoster tra i pazienti del braccio Vc+M+P è stata del 17% per i pazienti che non avevano ricevuto profilassi antivirale, rispetto al 3% per i pazienti che avevano ricevuto tale profilassi.

Esperienza Post-marketing

Le reazioni avverse clinicamente significative sono riportate in tabella 6, se osservate durante l'uso post autorizzativo di VELCADE e potrebbero essere o non essere già state segnalate durante gli studi clinici. La loro frequenza non è nota.

Tabella 6: Effetti indesiderati durante l'esperienza post-marketing

Infezioni ed infestazioni	
<i>Non noto:</i>	Meningoencefalite erpetica, shock settico
Disturbi del sistema immunitario	
<i>Non noto:</i>	Angioedema
Patologie del sistema nervoso	
<i>Non noto:</i>	Encefalopatia, neuropatia autonoma

Patologie dell'occhio	
<i>Non noto:</i>	Herpes oftalmico
Patologie cardiache	
<i>Non noto:</i>	Tamponamento cardiaco, pericardite, arresto cardiaco e cardiopolmonare, aritmia ventricolare, blocco atrioventricolare completo, fibrillazione atriale, tachicardia, tachicardia sinusale e ventricolare
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche (vedere paragrafo 4.4)	
<i>Non noto:</i>	Polmonite infettiva, polmonite, polmonite interstiziale, sindrome acuta da distress respiratorio (ARDS), pneumopatia infiltrativa diffusa acuta, ipertensione polmonare, insufficienza respiratoria, emorragia alveolare polmonare, edema polmonare acuto, edema polmonare, embolia polmonare, embolia periferica.
Patologie gastrointestinali	
<i>Non noto:</i>	Colite ischemica
Patologie epatobiliari	
<i>Non noto:</i>	Insufficienza epatica
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>	
<i>Non noto:</i>	Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi tossica epidermica

4.9 Sovradosaggio

Nei pazienti trattati con una dose doppia a quella raccomandata, il sovradosaggio ha determinato l'insorgenza acuta di ipotensione sintomatica e trombocitopenia con esito fatale. Per gli studi sui dati preclinici di tossicità cardiovascolare, vedere paragrafo 5.3.

Non è noto un antidoto specifico per il sovradosaggio di bortezomib. In caso di sovradosaggio, le funzioni vitali del paziente devono essere monitorate e deve essere istituita una adeguata terapia di supporto (fluidi, vasopressori e agenti inotropi) per il controllo della pressione sanguigna e della temperatura corporea (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci antineoplastici
Codice ATC: L01XX32

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che per motivi scientifici non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile sul medicinale e questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

Meccanismo di azione

Bortezomib è un inibitore del proteosoma. È specificatamente indicato per inibire l'attività chimotripsino-simile del proteosoma 26S nelle cellule dei mammiferi. Il proteosoma 26S è un grande complesso polipeptidico, responsabile della degradazione delle proteine ubiquinate. La via metabolica ubiquitina-proteosoma svolge un ruolo essenziale nel controllo del ricambio di specifiche proteine, mantenendo quindi l'omeostasi nelle cellule. L'inibizione del proteosoma 26S impedisce questa proteolisi mirata e influisce sulla trasmissione del segnale all'interno della cellula, che si traduce nella morte della cellula cancerosa.

Bortezomib è altamente selettivo per il proteosoma. A concentrazioni di 10 µM, bortezomib non inibisce nessuno dei numerosi recettori e delle proteasi valutate ed è oltre 1.500 volte più selettivo per il proteosoma rispetto al secondo enzima target. La cinetica di inibizione del proteosoma è stata valutata *in vitro* e bortezomib si dissocia dal proteosoma con un $t_{1/2}$ di 20 minuti, dimostrando così che l'inibizione di bortezomib è reversibile.

L'inibizione del proteosoma mediata da bortezomib ha numerosi effetti sulle cellule cancerogene, tra cui, ma non solo, l'alterazione delle proteine regolatrici che controllano la progressione del ciclo cellulare e l'attivazione del fattore nucleare kB (NF-kB). L'inibizione del proteosoma comporta l'arresto del ciclo cellulare e apoptosi.

NF-kB è un fattore della trascrizione la cui attivazione è richiesta in molte fasi della cancerogenesi, comprese la crescita e la sopravvivenza cellulare, l'angiogenesi, l'interazione fra cellule e metastasi. Nel mieloma, bortezomib influisce sulla capacità delle cellule mielomatose d'interagire con il microambiente del midollo osseo.

Alcune sperimentazioni hanno dimostrato che bortezomib è citotossico verso numerosi tipi di cellule cancerose e che tali cellule sono molto più sensibili agli effetti proapoptotici dell'inibizione del proteosoma rispetto a quelle normali. Bortezomib provoca la riduzione della crescita tumorale *in vivo* in molti modelli tumorali preclinici, compreso il mieloma multiplo.

Efficacia clinica nel mieloma multiplo precedentemente non trattato

È stato condotto uno studio clinico prospettico di Fase III, internazionale (VISTA), randomizzato (1:1), in aperto in 682 pazienti per valutare se VELCADE (1.3 mg/m²) in associazione con melfalan (9 mg/m²) e prednisone (60 mg/m²) migliorasse il tempo alla progressione (TTP) rispetto a melfalan (9 mg/m²) e prednisone (60 mg/m²) in pazienti con mieloma multiplo precedentemente non trattato. Il trattamento veniva somministrato per un massimo di 9 cicli (circa 54 settimane) e veniva sospeso anticipatamente in caso di progressione di malattia o tossicità inaccettabile. I dati demografici e le caratteristiche dei pazienti al basale sono sintetizzati nella tabella 7.

Tabella 7: Caratteristiche dei pazienti e della malattia al basale nello studio VISTA

Caratteristiche dei pazienti	Vc+M+P n=344	M+P n=338
Età mediana in anni (range)	71,0 (57, 90)	71,0 (48, 91)
Sesso: uomini/donne	51% / 49%	49% / 51%
Razza: Caucasica/asiatica/nera/altro	88% / 10% / 1% / 1%	87% / 11% / 2% / 0%
Punteggio del Karnofsky performance status ≤70	35%	33%
Emoglobina <100 g/l	37%	36%
Conta Piastrinica <75 x 10 ⁹ /l	<1%	1%

Caratteristiche della malattia		
Tipo di mieloma (%): IgG/IgA/Catene Leggere	64% / 24% / 8%	62% / 26% / 8%
β_2 -microglobulina mediana (mg/l)	4,2	4,3
Albumina mediana (g/l)	33,0	33,0
Clearance della creatinina ≤ 30 mL/min [n (%)]	20 (6%)	16 (5%)

Vc = VELCADE; M = melfalan, P=prednisone

Al momento della interim analysis pianificata, l'endpoint primario, tempo alla progressione, era stato raggiunto e ai pazienti nel braccio M+P è stato offerto il trattamento Vc+M+P. La valutazione della sopravvivenza è continuata oltre l'interim analysis. Il follow-up mediano era 16,3 mesi. I risultati di efficacia sono riportati in tabella 8:

Tabella 8: Sintesi dell'analisi di efficacia dello studio VISTA

Endpoint di efficacia	Vc+M+P n=344	M+P n=338
Tempo alla progressione		
Eventi n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediano ^a (95% IC)	20,7 mesi (17,6, 24,7)	15,0 mesi (14,1, 17,9)
Hazard ratio ^b (95% IC)	0,54 (0,42, 0,70)	
p-value ^c	0,000002	
Sopravvivenza libera da progressione		
Eventi n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediana ^a (95% IC)	18,3 mesi (16,6, 21,7)	14,0 mesi (11,1, 15,0)
Hazard ratio ^b (95% IC)	0,61 (0,49, 0,76)	
p-value ^c	0,00001	
Sopravvivenza globale		
Eventi (decessi) n (%)	45 (13)	76 (23)
Hazard ratio ^b (95% IC)	0,61 (0,42, 0,88)	
p-value ^c	0,00782	
Tasso di risposta popolazione^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-value ^d	<10 ⁻¹⁰	
Riduzione della proteina M sierica popolazione^g n=667	n=336	n=331
$\geq 90\%$ n (%)	151 (45)	34 (10)
Tempo alla prima risposta in CR + PR		
Median	1,4 mesi	4,2 mesi
Durata mediana della risposta^a		
CR ^f	24,0 mesi	12,8 mesi
CR + PR ^f	19,9 mesi	13,1 mesi

Endpoint di efficacia	Vc+M+P n=344	M+P n=338
Tempo alla terapia successiva		
Eventi n (%)	73 (21)	127 (38)
Mediano ^a (95% IC)	NV (26,1, NV)	20,8 mo (18,3, 28,5)
Hazard ratio ^b (95% IC)	0,52 (0,39, 0,70)	
p-value ^c	0,000009	

^a Stima secondo Kaplan-Meier

^b Stima dell'Hazard ratio basata sul modello Cox proportional-hazard aggiustato per fattori di stratificazione: β_2 -microglobulina, albumina e paese. Un hazard ratio inferiore a 1 indica un vantaggio per VMP

^c valore p basato sul test log-rank aggiustato per fattori di stratificazione: β_2 -microglobulina, albumina e Paese

^d valore p per il tasso di risposta (CR + PR) dal test Cochran-Mantel-Haenszel chi-square aggiustato per i fattori di stratificazione

^e La popolazione valutata per la risposta comprende pazienti con malattia misurabile al basale
^f criteri EBMT

^g Tutti i pazienti randomizzati con malattia secernente

NV: Non Valutabile

Vc = VELCADE; M = melfalan, P = prednisone

IC = Intervallo di Confidenza

Efficacia clinica in pazienti con mieloma multiplo recidivante o refrattario

I profili di sicurezza e di efficacia di VELCADE sono stati valutati in due studi alla dose raccomandata di 1,3 mg/m²: Uno studio di Fase III randomizzato e controllato verso desametasone (Dex) condotto in 669 pazienti affetti da mieloma multiplo recidivante e refrattario, già sottoposti da 1a a 3 precedenti linee di trattamento e uno studio di Fase II a singolo braccio, condotto in 202 pazienti affetti da mieloma multiplo recidivante e refrattario, già sottoposti ad almeno due linee di trattamento precedenti con progressione della malattia dopo l'ultima terapia (vedere tabelle 9, 10 e 11).

Tabella 9: Piano di trattamento negli studi di Fase II e III

Fase	Schedula di trattamento	Dosaggio	Regime
II	Vc: giorno 1, 4, 8, 11, (riposo giorni 12-21)	1,3 mg/m ² (bolo endovenoso)	Ogni 3 settimane x 8 cicli (estensione**)
III	Vc* a) giorni 1, 4, 8, 11, (Riposo giorni 12-21) b) giorno 1, 8, 15, 22	1,3 mg/m ² (bolo endovenoso)	a) Ogni 3 settimane x 8 cicli, seguito da b) Ogni 5 settimane x 3 cicli
III	Dex a) giorni 1-4, 9-12, 17-20b) giorni 1-4	40 mg (orale)	a) Ogni 5 settimane x 4 b) Ogni 4 settimane x 5
II	Aggiunta Dex***	20 mg (orale) (Giorni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12)	Ogni 3 settimane

* a) trattamento iniziale. a) e b) rappresentano tutta la durata del trattamento

**Uno studio di estensione ha permesso ai pazienti che avevano ottenuto un beneficio dal trattamento di continuare la terapia con VELCADE

*** I pazienti che mostravano progressione di malattia o malattia stabile, potevano ricevere desametasone dopo 2 o 4 cicli di VELCADE rispettivamente

Tabella 10: Caratteristiche dei pazienti negli studi di Fase II e III

	Fase II Vc	Fase III Vc	Fase III Dex
Numero pazienti, analisi ITT	202	333	336
Maschi %	60	56	60
Età mediana, anni (range)	59 (34-84)	61 (33-84)	61 (27-86)
Caucasici	81 %	90 %	88 %
Karnofsky PS >80%	80	87%	84 %
Piastrine < 75.000/ μ l	21 %	6 %	4 %
Emoglobina < 100g/l	44 %	32 %	28 %
Clearance creatinina ml/min (valore mediano - range)	74 (14-221)	73,3 (15,6-170,7)	73,3 (15,3-261,1)
Mieloma IgG	60 %	60 %	59%
Mieloma IgA	24 %	23 %	24%
Mieloma catena leggera	14 %	12 %	13 %
Durata mediana dalla diagnosi (anni)	4,0	3,5	3,1
Anomalie cromosoma 13	15%	25,7%	25,0%
Mediana della β_2 microglobulina mg/l (valore mediano)	3,5	3,7	3,6
Numero mediano delle precedenti linee di trattamento* (range)	6 (2-15)	2 (1-7)	2 (1-8)
1 precedente linea	0	n=132(40%)	n= 119 (35%)
> 1 precedente linea		n= 186 (60%)	n= 194 (65%)

*Inclusi steroidi, agenti alchilanti, antracicline, talidomide e trapianto di cellule staminali.

Tabella 11: Esposizione al trattamento con VELCADE durante gli studi di Fase II e III

	Fase II Vc	Fase III Vc	Fase III Dex
Almeno 1 dose ricevuta	n= 202	n=331	n= 332
4 cicli completati	62 %	69%	
a) tutti i cicli iniziali (numero)	27% (8 cicli)	29 % (8 cicli)	36 % (4 cicli)
b) terapia completa (numero)	NA	9% (11 cicli)	5 % (9 cicli)
c) estensione *	n = 63 pts (mediana 7 cicli) o mediana totale14 cicli (range 7-32)	NA	NA

*I pazienti potevano continuare il trattamento dopo aver completato gli 8 cicli se avevano ottenuto un beneficio.

NA = non applicabile

Nello studio di Fase III, in tutti i pazienti, compresi quelli che avevano ricevuto una sola linea precedente di terapia, il trattamento con VELCADE ha determinato un significativo allungamento del tempo alla progressione, un significativo prolungamento della sopravvivenza e un

significativo aumento del tasso di risposta rispetto al trattamento con desametasone (vedere Tabella 12).

In base ai dati emersi dall'interim analysis pre-pianificata, il Comitato di Monitoraggio ha raccomandato l'interruzione del trattamento con desametasone a favore del trattamento con VELCADE per tutti i pazienti randomizzati al trattamento con desametasone, indipendentemente dallo stato della malattia. A causa di questo precoce crossover, la durata mediana del follow-up dei pazienti vivi è di 8,3 mesi. Nel braccio di trattamento con VELCADE, la sopravvivenza globale è stata più lunga e il tasso di risposta è risultato più elevato sia nei pazienti refrattari alla loro ultima terapia che in quelli non lo erano.

Dei 669 pazienti arruolati, 245 (37%) avevano un'età uguale o superiore ai 65 anni. I parametri di risposta così come il TTP sono stati significativamente migliori per VELCADE indipendentemente dall'età. Tutti i parametri di efficacia (tempo alla progressione, sopravvivenza globale e tasso di risposta) sono risultati significativamente migliorati nel braccio di trattamento con VELCADE, indipendentemente dai livelli di β_2 -microglobulina al basale.

Nella popolazione refrattaria dello studio di Fase II, le risposte sono state valutate da un Comitato indipendente ed i criteri di risposta applicati sono quelli stabiliti dall'European Bone Marrow Transplant Group. La sopravvivenza media globale di tutti i pazienti arruolati nello studio è stata di 17 mesi (range <1 a +36 mesi). Questa sopravvivenza è risultata superiore alla sopravvivenza mediana pari a 6-9 mesi per una popolazione sovrapponibile, come indicato da ricercatori esperti nel settore. All'analisi multivariata la percentuale di risposta è risultata indipendente dal tipo di mieloma, dal Performance Status, dallo stato di delezione del cromosoma 13, o dal numero o tipo delle terapie precedenti. La percentuale di risposta dei pazienti già sottoposti a 2-3 oppure a più di 7 linee di trattamento è stato rispettivamente del 32% (10/32) e del 31% (21/67).

Tabella 12: Sintesi dei risultati di efficacia degli studi di Fase III e II

	Fase III		Fase III		Fase III		Fase II
	Tutti i pazienti		1 precedente linea di terapia		precedenti linee di terapia >1		precedenti linee ≥ 2
Eventi tempo correlati	Vc n=333 ^a	Dex n=336 ^a	Vc n=132 ^a	Dex n=119 ^a	Vc n=200 ^a	Dex n=217 ^a	Vc n=202 ^a
TTP, giorni [95% IC]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
Sopravvivenza ad 1 anno, % [95% IC]	80 ^d [74,85]	66 ^d [59,72]	89 ^d [82,95]	72 ^d [62, 83]	73 [64,82]	62 [53, 71]	60
Miglior risposta (%)	Vc n=315 ^c	Dex n=312 ^c	Vc n=128	Dex n=110	Vc n=187	Dex n=202	Vc n=193
CR	20 (6) ^b	2 (<1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10)**
CR+ nCR + PR	121 (38) ^b	56	57 (45) ^d	29	64 (34) ^b	27	(27)**

		(18) ^b		(26) ^d		(13) ^b	
CR + nCR+ PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Durata mediana Giorni (mesi)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
TEMPO ALLA RISPOSTA CR + PR (giorni)	43	43	44	46	41	27	38*

^a Popolazione valutabile per l'analisi "Intent to Treat (ITT)"

^b p-value dal test log-rank stratificato; l'analisi per linea di terapia esclude la stratificazione per storia terapeutica; p<0,0001

^c Popolazione valutabile per la risposta: include pazienti con malattia misurabile al basale e che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio.

^d p-value per l'analisi "Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test"aggiustato per i fattori di stratificazione; l'analisi per linea di terapia esclude la stratificazione per storia terapeutica

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

NA = non applicabile, NE = non valutato

IC = Intervallo di Confidenza

Nello studio di Fase II, i pazienti che non avevano ottenuto una risposta ottimale alla terapia con VELCADE in monoterapia, sono stati trattati con alte dosi di desametasone e VELCADE (vedere Tabella 9). Il protocollo consentiva ai pazienti che avevano ottenuto una risposta inferiore all'ottimale a VELCADE in monoterapia, di ricevere desametasone.

Un totale di 74 pazienti valutabili sono stati trattati con desametasone e VELCADE. Il trattamento combinato ha permesso di ottenere una risposta od un miglioramento della risposta (MR 11% o PR 7%) nel 18% dei pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione endovenosa in bolo della dose di 1,0 mg/m² e di 1,3 mg/m² a 11 pazienti con mieloma multiplo e valori di clearance della creatinina superiori a 50 ml/min, le massime concentrazioni plasmatiche medie di bortezomib alla prima dose sono state pari a 57 e 112 ng/ml rispettivamente. Alle dosi successive, le massime concentrazioni plasmatiche medie osservate erano comprese tra 67 e 106 ng/ml per la dose di 1,0 mg/m² e tra 89 e 120 ng/ml per la dose di 1,3 mg/m².

Distribuzione

In pazienti con mieloma multiplo, il volume medio di distribuzione (V_d) di bortezomib era compreso tra 1659 e 3294 l a seguito di somministrazioni singole o ripetute alla dose di 1,0 mg/m² o di 1,3 mg/m². Questo suggerisce che bortezomib si distribuisce ampiamente nei tessuti periferici. Ad un range di concentrazione di bortezomib compreso fra 0,01 e 1,0 µg/ml, il legame con le proteine plasmatiche umane *in vitro* si è attestato a una media di 82,9%. La frazione di bortezomib legata alle proteine plasmatiche non era dipendente dalla concentrazione.

Metabolismo

Studi *in vitro* su microsomi epatici umani e su isoenzimi del citocromo P450 espressi mediante c-DNA umano indicano che bortezomib subisce principalmente un metabolismo ossidativo attraverso gli enzimi del citocromo P450, 3A4, 2C19 e 1A2. La principale via metabolica è costituita dalla deboronazione che conduce a due metaboliti deboronati che successivamente vengono idrossilati a diversi metaboliti. I metaboliti deboronati di bortezomib sono inattivi come inibitori del proteosoma 26S.

Eliminazione

L'emivita media di eliminazione ($t_{1/2}$) di bortezomib durante il trattamento a dosi multiple è compresa tra 40 e 193 ore. Bortezomib è eliminato più rapidamente dopo la prima dose rispetto alle dosi seguenti. La clearance totale media è stata di 102 e 112 l/h dopo la prima dose di 1,0 mg/m² e 1,3 mg/m², rispettivamente, e compresa tra 15 e 32 l/h e tra 18 e 32 l/h per le successive a dosi di 1,0 mg/m² e 1,3 mg/m², rispettivamente.

Popolazioni speciali

Insufficienza epatica

Ad oggi non sono stati condotti studi specifici in pazienti affetti da grave compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4).

In assenza di dati, VELCADE è controindicato in pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza renale

È stato condotto uno studio di farmacocinetica in pazienti con vari gradi di compromissione della funzionalità renale, che sono stati classificati in base ai valori di Clearance della Creatinina (CrCL) nei seguenti gruppi: Normale (CrCL ≥ 60 ml/min/1.73 m², n=12), Lieve (CrCL =40-59 ml/min/1.73 m², n=10), Moderata (CrCL=20-39 ml/min/1.73 m², n=9), e Severa (CrCL < 20 ml/min/1.73 m², n=3). Nello studio sono stati inclusi anche pazienti in dialisi, a cui veniva somministrato il farmaco dopo la dialisi (n=8). Ai pazienti veniva somministrato VELCADE endovena a dosi comprese tra 0.7 e 1.3 mg/m² due volte alla settimana. L'esposizione a VELCADE (AUC e C_{max} normalizzate per dose) era simile in tutti i gruppi di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

A concentrazioni < 3,125 µg/ml (concentrazione più bassa valutata), Bortezomib ha dimostrato un effetto clastogenico (aberrazioni cromosomiche strutturali) nel test *in vitro* su cellule ovariche di criceto cinese (CHO).

Bortezomib non ha mostrato genotossicità nel test di mutagenesi *in vitro* (test di Ames), né nel test del micronucleo *in vivo* effettuato nei topi.

In studi di tossicità sullo sviluppo condotti nel ratto e nel coniglio si è evidenziata una mortalità embrionofetale a dosaggi tossici per la madre, ma nessuna tossicità embrionofetale al di sotto della dose tossica per la madre. Non sono stati condotti studi sulla fertilità, tuttavia una valutazione dei tessuti riproduttivi è stata effettuata negli studi di tossicità generale. Nello studio condotto per sei mesi sui ratti sono stati riscontrati effetti degenerativi a carico sia dei testicoli, che delle ovaie. È quindi probabile che bortezomib possa avere un potenziale effetto sulla fertilità maschile e su quella femminile. Non sono stati condotti studi sullo sviluppo perinatale e postnatale.

Gli studi sulla tossicità con dosi multiple condotti nel ratto e nella scimmia, hanno rivelato che i principali organi bersaglio erano il tratto gastrointestinale, con conseguenti episodi di vomito e/o diarrea; i tessuti ematopoietici e linfatici, con conseguente citopenia nel sangue periferico, atrofia

del tessuto linfatico e ipocellularità ematopoietica del midollo osseo; neuropatia periferica (osservata nelle scimmie, nei topi e nei cani) a carico degli assoni dei nervi sensoriali; e lievi modificazioni a livello renale. Dopo l'interruzione del trattamento, tutti questi organi bersaglio hanno evidenziato un recupero da parziale a completo.

Sulla base di studi negli animali, il passaggio di bortezomib attraverso la barriera ematoencefalica appare limitato e non è nota la rilevanza nell'uomo.

Studi preclinici di tossicità cardiovascolare condotti nella scimmia e nel cane mostrano che la somministrazione endovenosa di dosi in mg/mq da 2 a 3 volte superiori a quella clinicamente raccomandata, provoca incremento della frequenza cardiaca, diminuzione della contrattilità cardiaca, ipotensione e morte.

Nel cane, la diminuzione della contrattilità cardiaca e l'ipotensione erano controllati dal trattamento in acuto con agenti inotropi positivi o vasopressori ed è stato osservato un leggero incremento nell'intervallo QT corretto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E 421)

Azoto

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Soluzione ricostituita:

La soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente dopo la preparazione.

Se la soluzione ricostituita non viene utilizzata immediatamente, è responsabilità dell'utilizzatore il rispetto delle condizioni e dei tempi di conservazione del medicinale prima del suo impiego.

Tuttavia, la stabilità chimico-fisica della soluzione ricostituita è stata dimostrata per 8 ore a 25°C, quando conservata prima della somministrazione nel flaconcino originale e/o in una siringa, con un massimo di 8 ore nella siringa.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 30°C. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flaconcino da 10 ml di vetro di Tipo I, con tappo in bromobutile grigio e sigillo in alluminio, concapsula di chiusura di colore blu royal.

Il flaconcino è contenuto in un blister trasparente formato da una vaschetta con coperchio.

Confezione da 1 flaconcino monouso.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni generali

Bortezomib è un agente citotossico. Pertanto è necessario prestare particolare attenzione durante la manipolazione e la preparazione di VELCADE. Si consiglia di indossare guanti e altri indumenti protettivi per impedire il contatto con la cute.

La manipolazione di VELCADE deve avvenire con stretta aderenza alle **tecniche asettiche** a causa dell'assenza di conservanti.

Istruzioni per la ricostituzione

Ogni flaconcino deve essere ricostituito con 3,5 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio da 9 mg/ml (0,9%). La dissoluzione della polvere liofilizzata avviene in meno di 2 minuti. Dopo la ricostituzione, ogni ml di soluzione contiene 1 mg di bortezomib. La soluzione ricostituita è limpida e incolore, con un pH finale compreso fra 4 e 7. La soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente prima della somministrazione per controllare l'eventuale presenza di particolato o decolorazione. In presenza di particolato o decolorazione la soluzione ricostituita non deve essere utilizzata e deve essere eliminata.

Smaltimento

Prodotto monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL N.V.
Turnhoutseweg, 30 B – 2340 Beerse
Belgio

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/274/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 26 Aprile 2004

Data dell'ultimo rinnovo dell'autorizzazione: 26 Aprile 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- C. OBBLIGHI SPECIFICI PER IL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Janssen Pharmaceutica N.V.
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgio

**B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE
AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente

• **ALTRE CONDIZIONI**

Piano di Gestione del Rischio (Risk Management Plan, RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritti nel piano di farmacovigilanza, come concordato nella versione {n.} del RMP incluso nel Modulo 1.8.2 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

In accordo con la linea guida del CHMP sui "Sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano", il RMP aggiornato deve essere presentato contemporaneamente alla presentazione del successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta dell'EMA.

PSUR

Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio depositerà ogni 6 mesi lo PSUR, se non diversamente specificato dal CHMP.

**C. OBBLIGHI SPECIFICI PER IL TITOLARE
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve completare entro i tempi stabiliti il seguente programma di studi, i cui risultati formeranno la base del riesame annuale del rapporto rischio/beneficio.

Area	Descrizione	Data completamento
Aspetti clinici	<p>In aggiunta allo studio di farmacocinetica (PK) compreso nel trial in corso di fase III, il titolare condurrà uno studio di PK in 24 pazienti con mieloma multiplo trattati con bortezomib alle dosi di 1,0 mg/m² e 1,3 mg/m² somministrate due volte la settimana per due settimane, seguite da un periodo di sospensione.</p> <p>Lo scopo di questo studio è di valutare:</p> <ul style="list-style-type: none"> la PK di bortezomib dopo somministrazione singola e multipla; i meccanismi coinvolti nella variabilità dei parametri PK di bortezomib dopo somministrazione ripetuta; qualsiasi fattore intrinseco, clinicamente plausibile, che possa spiegare o ridurre la variabilità; la relazione tra peso corporeo/superficie corporea/peso massa magra e parametri PK poiché il regime di dose è basato sull'area di superficie corporea; la relazione tra concentrazione e inibizione del proteosoma utilizzando un modello PK/PD (farmacodinamica). 	<p>Riesame annuale Riassunto degli studi di PK sottoindicati entro il 31 dicembre 2010 .</p> <p>Studio funzionalità epatica compromessa Report finale dello studio previsto per il 31 dicembre 2010</p>
Aspetti clinici	<p>Il titolare presenterà i risultati del trial di Fase I/II pianificato (protocollo in revisione al NCI) che ha lo scopo di escludere la possibilità che, conseguentemente all'inibizione del proteosoma, il trattamento con bortezomib possa aumentare il rischio di amiloidosi e/o possa avere un impatto negativo sulla sua progressione e sulle sue manifestazioni d'organo. Qualora questo trial non dovesse iniziare o non dovesse dare risposta ai quesiti rilevanti, il titolare si impegna a ridiscutere e a concordare con il CHMP la possibilità di condurre un trial randomizzato controllato (o concordare un disegno alternativo) nei pazienti con amiloidosi.</p>	<p>Riesame annuale Report finale dello studio previsto per il 4Q 2008</p>

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO
SCATOLA ESTERNA, VELCADE 1 mg**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VELCADE 1 mg polvere per soluzione iniettabile

Bortezomib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI
PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni flaconcino contiene 1 mg di bortezomib (come estere boronico del mannitolo).
Dopo ricostituzione, 1 ml di soluzione iniettabile contiene 1 mg di bortezomib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo (E 421), azoto

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

polvere per soluzione iniettabile
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo

Uso endovenoso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL
MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Prodotto CITOTOSSICO. Istruzioni speciali per la manipolazione.
Prodotto monouso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL N.V.
Turnhoutseweg, 30 B – 2340 Beerse
Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/274/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FLACONCINO di VETRO (5 ml) VELCADE 1 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

VELCADE 1 mg polvere iniettabile

Bortezomib

Uso EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

SCATOLA ESTERNA, VELCADE 3,5 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VELCADE 3,5 mg polvere per soluzione iniettabile

Bortezomib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaconcino contiene 3,5 mg di bortezomib (come estere boronico del mannitolo).
Dopo ricostituzione, 1 ml di soluzione iniettabile contiene 1 mg di bortezomib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo (E 421), azoto

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

polvere per soluzione iniettabile
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo
Uso endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Prodotto CITOTOSSICO. Istruzioni particolari per la manipolazione.
Prodotto monouso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C .
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL N.V.
Turnhoutseweg, 30 B – 2340 Beerse
Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/274/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FLACONCINO di VETRO (10 ml) VELCADE 3,5 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

VELCADE 3,5 mg polvere per soluzione iniettabile

Bortezomib

Uso endovenoso.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3,5 mg

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

VELCADE 1 mg polvere per soluzione iniettabile
VELCADE 3,5 mg polvere per soluzione iniettabile
Bortezomib

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi altro effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è VELCADE e a che cosa serve
2. Prima di usare VELCADE
3. Come usare VELCADE
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare VELCADE
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È VELCADE E A CHE COSA SERVE

VELCADE contiene il principio attivo bortezomib, un cosiddetto “inibitore del proteosoma”. I proteosomi hanno un ruolo importante nel controllo delle funzioni e della crescita della cellula. Interferendo con la loro funzione, bortezomib può uccidere le cellule tumorali.

VELCADE è utilizzato nel trattamento del mieloma multiplo (un tipo di neoplasia maligna del midollo osseo) negli adulti:

- in associazione con altri medicinali contenenti melfalan e prednisone è rivolto ai pazienti con mieloma multiplo non trattato in precedenza e che non possono ricevere alte dosi di chemioterapia con il trapianto di midollo osseo.
- da solo (monoterapia) per pazienti con malattia in peggioramento (progressiva) dopo aver ricevuto almeno un precedente trattamento o in cui il trapianto di midollo osseo non ha avuto successo o non è fattibile.

2. PRIMA DI USARE VELCADE

Non deve usare VELCADE

- in caso di allergia (ipersensibilità) al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti di VELCADE
- in caso di gravi problemi al fegato
- in caso di gravi problemi polmonari o cardiaci

Faccia particolare attenzione con VELCADE

Informi il medico in caso di:

- basso numero di globuli rossi o globuli bianchi
- problemi di sanguinamento e/o basso numero di piastrine nel sangue

- diarrea, stitichezza, nausea o vomito
- precedenti esperienze di svenimento, capogiro o sensazione di testa vuota
- problemi a livello renale
- problemi a livello del fegato
- precedenti disturbi quali intorpidimento, formicolio o dolore alle mani o ai piedi (neuropatia).
- disturbo cardiaco o di pressione sanguigna.
- una patologia chiamata amiloidosi.
- respiro corto o tosse.

Dovrà eseguire regolarmente degli esami del sangue prima e durante la terapia con VELCADE, per controllare costantemente i valori delle cellule del sangue. VELCADE non deve essere utilizzato in bambini ed adolescenti in quanto l'esperienza è limitata.

Assunzione di VELCADE con altri farmaci

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

In particolare, informi il medico se sta usando medicinali contenenti una delle seguenti sostanze attive:

- ketoconazolo, usato per trattare le infezioni fungine
- fluoxetina, usata per trattare la depressione
- rifampicina e antibiotici, usati per trattare le infezioni batteriche
- antidiabetici orali

Gravidanza e allattamento

Non deve usare VELCADE se è in gravidanza, se non strettamente necessario.

Uomini e donne in terapia con VELCADE devono utilizzare un efficaci metodi contraccettivi durante e fino a 3 mesi dopo il trattamento. Se, nonostante tali precauzioni, si verifica una gravidanza, informi immediatamente il medico.

Non deve allattare durante l'assunzione di VELCADE. Discuta con il medico sul momento più opportuno per ricominciare ad allattare dopo il termine della terapia.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

VELCADE può provocare affaticabilità, capogiri, svenimento o visione offuscata.

Non si metta alla guida di automobili, né utilizzi macchinari qualora avvertisse uno di questi sintomi. Presti particolare attenzione anche nel caso in cui non si manifestino questi effetti.

3. COME USARE VELCADE

Il medico calcherà la dose di VELCADE in proporzione alla sua altezza ed al suo peso. La dose standard iniziale è 1,3 mg/m² di superficie corporea. Il medico potrà cambiare la dose ed il numero totale dei cicli in funzione della sua risposta al trattamento e all'insorgenza di alcuni effetti indesiderati.

Monoterapia

Quando VELCADE viene somministrato da solo, un ciclo di trattamento con VELCADE consiste nella somministrazione complessiva di 4 dosi. Le dosi sono iniettate nei giorni 1, 4, 8 e 11. Segue

un periodo “di pausa” di 10 giorni senza trattamento. Quindi la durata di un ciclo di trattamento è di 21 giorni (3 settimane).

Terapia di associazione

Se non è mai stato trattato prima d’ora per il mieloma multiplo, riceverà VELCADE insieme ad altri due medicinali contenenti melfalan e prednisone.

In questo caso, il trattamento consiste di un totale di 9 cicli (54 settimane).

- Nei cicli 1-4, VELCADE è somministrato due volte alla settimana (giorni 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 e 32).
- Nei cicli 5-9, VELCADE è somministrato una volta alla settimana (giorni 1, 8, 22 e 29). Melfalan e prednisone sono somministrati per bocca nei giorni 1, 2, 3 e 4 della prima settimana di ogni ciclo.

Come viene somministrato VELCADE

Riceverà VELCADE in una unità medica specialistica, sotto la supervisione di un operatore sanitario con esperienza sull’utilizzo di medicinali citotossici.

La polvere di VELCADE deve essere sciolta prima della somministrazione. Ciò sarà effettuato da un operatore sanitario. La soluzione risultante viene poi iniettata rapidamente in una vena, in un periodo di tempo da 3 a 5 secondi.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, VELCADE può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Alcuni di questi effetti possono essere gravi.

Il trattamento con VELCADE può causare molto comunemente una diminuzione del numero dei globuli rossi e bianchi e delle piastrine del sangue. Perciò dovrà regolarmente effettuare esami del sangue prima e durante il trattamento con VELCADE, per controllare regolarmente la conta delle cellule del sangue. Potrà manifestare una riduzione del numero di:

- piastrine, che potrebbe renderla più soggetto a formazione di lividi o sanguinamento senza evidente lesione (per esempio sanguinamento dell’intestino, dello stomaco, bocca e gengive, o emorragia cerebrale o del fegato).
- globuli rossi, che può causare anemia, con sintomi come affaticamento e pallore
- globuli bianchi, che può maggiormente predisporla ad infezioni o sintomi simil – influenzali.

Gli effetti indesiderati possono manifestarsi con determinate frequenze, che sono di seguito definite:

- molto comune: interessa più di 1 utilizzatore su 10
- comune: interessa da 1 a 10 utilizzatori su 100
- non comune: interessa da 1 a 10 utilizzatori su 1.000
- raro: interessa da 1 a 10 utilizzatori su 10.000
- molto raro: interessa meno di 1 utilizzatore su 10.000
- non noto: la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili

Effetti indesiderati molto comuni

- Sensibilizzazione, intorpidimento, formicolio o sensazione di bruciore della pelle, o dolore alle mani o ai piedi, dovuti a danno dei nervi.
- Riduzione nel numero dei globuli rossi e/o bianchi (vedi sopra)

- Febbre, brividi
- Respiro affannoso anche senza attività fisica
- Senso di nausea o vomito, perdita di appetito
- Stitichezza con o senza eccesso di gas intestinali (può essere grave)
- Diarrea: se capita è importante che beva molta più acqua del solito. Il medico può prescrivere dei farmaci per controllare la diarrea
- Dolore muscolare
- Stanchezza
- Cefalea
- Infezione da *Herpes zoster* (inclusa infezione disseminata)

Effetti indesiderati comuni

- Improvviso abbassamento della pressione sanguigna quando si è in piedi che può portare a svenimento
- Depressione anche grave, stato confusionale
- Gonfiore attorno a occhi, o volto (che può raramente essere dovuto ad una grave reazione allergica) o gonfiore alle caviglie, polsi, braccia o gambe
- Sensazione di malessere generale, stanchezza eccessiva, affaticamento, capogiri, sensazione di testa vuota o senso di debolezza
- Variazioni di potassio nel sangue, troppo zucchero nel sangue
- Dolore toracico o tosse con catarro, difficoltà di respiro durante l'attività fisica
- Diversi tipi di rash e /o prurito, noduli sulla pelle o pelle secca
- Arrossamento della pelle o rossore e dolore nel sito di iniezione
- Disidratazione
- Bruciore di stomaco, gonfiore, eruttazioni, presenza di gas e dolore allo stomaco
- Irritazione della bocca o delle labbra, secchezza della bocca, ulcere della cavità orale o mal di gola
- Perdita di peso, perdita del gusto
- Crampi muscolari, dolore alle ossa, dolore a braccia e gambe o alla schiena
- Visione offuscata
- Emorragia nasale
- Alterazioni del sonno, sudorazione, ansia
- Eccessiva stanchezza (affaticamento)

Effetti indesiderati non comuni

- Palpitazioni (sensazione di rapido o irregolare battito del cuore), variazioni del battito del cuore, insufficienza cardiaca, attacco di cuore, dolore toracico, disturbi al torace o alterazione della funzionalità cardiaca
- Sanguinamento intestinale o gastrico, sangue nelle feci, sanguinamento cerebrale, sanguinamento epatico o sanguinamento delle mucose (per esempio della bocca)
- Paralisi, convulsioni
- Respiro superficiale, difficoltoso o necessità di fermarsi, fiato corto (dispnea), difficoltà nel respirare, tosse schiumosa con tracce di sangue o tosse con sangue.
- Aumento o diminuzione della produzione di urina (danno a livello renale), urinare con dolore o presenza di sangue/proteine nelle urine
- Ingiallimento degli occhi e della pelle (ittero)
- Perdita di attenzione, irrequietezza o agitazione, alterazioni dello stato mentale, cambiamenti di umore
- Rossore al volto o rottura dei capillari
- Perdita dell'udito, sordità o ronzio alle orecchie
- Alterazione nei livelli ematici di calcio, sodio, magnesio e fosfati, diminuita glicemia

- Alterazioni ormonali con interessamento del riassorbimento di sali e acqua
- Occhi irritati, occhi eccessivamente umidi o asciutti; secrezioni oculari, disturbi della visione, infezioni agli occhi (compreso herpes zoster), sanguinamento degli occhi o fotofobia
- Ingrossamento dei linfonodi
- Rigidità articolare o muscolare, spasmi muscolari o contratture, dolore ai glutei.
- Perdita dei capelli
- Reazioni allergiche
- Dolore alla bocca, conati di vomito
- Dolore addominale
- Aumento di peso

Non noto

- Infiammazione della membrana che circonda il cuore
- Gravi reazioni della pelle, che possono manifestarsi con vescicole e interessare bocca, gola, occhi e organi genitali, potenzialmente fatali (Sindrome di Stevens Johnson e necrolisi tossica epidermica).

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi immediatamente il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE VELCADE

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C. Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.

Non utilizzare dopo la data di scadenza indicata sulla confezione e sul flaconcino dopo scad.

La soluzione ricostituita deve essere usata immediatamente dopo la preparazione. Se la soluzione ricostituita non è usata immediatamente, condizioni e tempi di utilizzo sono di responsabilità del preparatore. Comunque, la soluzione ricostituita è stabile per 8 ore a 25°C prima della somministrazione nel flaconcino originale e/o in una siringa, con un massimo di 8 ore nella siringa.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene VELCADE

- Il principio attivo è bortezomib. Ogni flaconcino contiene 1 mg o 3,5 mg di bortezomib (come estere boronico del mannitolo). Dopo ricostituzione, 1 ml di soluzione iniettabile contiene 1 mg di bortezomib.
- Gli eccipienti sono mannitolo (E 421) e azoto.

Descrizione dell'aspetto di VELCADE e contenuto della confezione

VELCADE 1 mg o 3.5 mg polvere per soluzione iniettabile è una polvere di colore da bianco a bianco-crema.

Ogni confezione di VELCADE 1 mg contiene 1 flaconcino di vetro con capsula di chiusura di colore verde, contenuto in un blister trasparente.

Ogni confezione di VELCADE 3,5 mg contiene 1 flaconcino di vetro con capsula di chiusura di colore blu royal, contenuto in un blister trasparente.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL N.V.

Turnhoutseweg, 30 B-2340 Beerse

Belgio

Produttore

Janssen Pharmaceutica N.V.

Turnhoutseweg, 30

B-2340 Beerse

Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.
Roderveldlaan 1
B-2600 Berchem
Tél/Tel: + 32 3 280 54 11

Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.
Roderveldlaan 1
B-2600 Berchem
Belgique/Belgien
Tél: +32 3 280 54 11

България

Johnson & Johnson d.o.o.
Бизнес Парк София,
Младост 4, сграда 4, етаж 3
София 1715
Тел.: +359 2 489 94 00

Magyarország

JANSSEN-CILAG Kft.
H-2045 Törökbálint, Tó Park
Tel: +36 23-513-800

Česká republika

JANSSEN-CILAG s.r.o.
Karla Engliše 3201/6
CZ-15000 Praha 5- Smíchov
Česká republika
Tel: +420 227 012 222

Malta

A.M. Mangion Ltd.
Mangion Building
Triq ġdida fi triq Valletta
Luqa LQA 6000
Malta
TEL: 00356 2397 6000/6412

Danmark

JANSSEN-CILAG A/S
Hammerbakken 19
Postboks 149
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Nederland

JANSSEN-CILAG B.V.
Postbus 90240
NL-5000 LT Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1D-41470 Neuss
Tel: +49 2137-955-0

Norge

JANSSEN-CILAG A.S.
Drammensveien 288
N-0283 Oslo
Tlf: + 47 24 12 65 00

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp.zo.o
Eesti filiaal
I.1.1.1 Lõdtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Österreich

JANSSEN-CILAG Pharma
Pfarrgasse 75
A-1232 Wien
Tel:+43 1 610 300

Ελλάδα

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη
Αθήνα
Τηλ: +30 210 61 40 061

Polska

JANSSEN-CILAG POLSKA SP. Z O.O.,
WIŚNIOWY BUSINESS PARK
BUILDING "F"
UL. IŁŻECKA 24
02-135 WARSAW
POLAND Tel.: + 48 22 -237 60 00

España

JANSSEN-CILAG, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
Campo de las Naciones
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

JANSSEN-CILAG
1, rue Camille Desmoulins
TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux
Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / + 33 1 55 00 44 44

Ireland

JANSSEN-CILAG Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 567

Ísland

JANSSEN-CILAG
c/o Vistor
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

JANSSEN-CILAG SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02/2510.1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
7 Ανδροκλέους
CY-1060 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 755 214

Latvija

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o. filiāle
Latvijā
Matrožu iela 15, LV-1048, Rīga
Tāl. +371 678 93561

Portugal

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA, LDA.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
P-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson d.o.o.
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj
013714 București, ROMANIA
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000, Ljubljana
Tel. +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
Plynárenská 7/B
SK- 824 78 Bratislava 26
Tel: +421 233 552 600

Suomi/Finland

JANSSEN-CILAG OY
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FIN-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 20 753

Sverige

JANSSEN-CILAG AB
Box 7073
S-192 07 Sollentuna
Tel +46 8 626 50 00

United Kingdom

JANSSEN-CILAG Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
Tel: +44 1 494 567 567

Lietuva

UAB 'Johnson & Johnson'

Geležinio Vilko g. 18ALT-08104 Vilnius

Tel: +370 5 278 68 88

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il:

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione in "circostanze eccezionali". Ciò significa che per motivi scientifici non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione sul medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

LE INFORMAZIONI SEGUENTI SONO DESTINATE ESCLUSIVAMENTE AI MEDICI O AGLI OPERATORI SANITARI

1. RICOSTITUZIONE

Nota: VELCADE è un agente citotossico. Conseguentemente, è necessario prestare particolare attenzione durante la manipolazione e la preparazione. Si consiglia di indossare guanti e altri indumenti protettivi, per impedire il contatto con la pelle.

DATA L'ASSENZA DI QUALSIASI TIPO DI CONSERVANTE, DURANTE LA MANIPOLAZIONE DI VELCADE DEVONO ESSERE RISPETTATE LE NORME DI TECNICA ASETTICA.

1.1

a) Preparazione del flaconcino da 1 mg:

aggiungere 1 ml di soluzione sterile iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) al flaconcino contenente la polvere di VELCADE.

b) Preparazione del flaconcino da 3,5 mg:

aggiungere 3,5 ml di soluzione sterile iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) al flaconcino contenente la polvere di VELCADE.

La concentrazione della soluzione ottenuta è pari a 1 mg/ml. La soluzione sarà limpida e incolore con un pH finale tra 4 e 7. Non è necessario controllare il pH della soluzione.

1.2. La soluzione deve essere ispezionata visivamente prima della somministrazione per controllare l'eventuale presenza di particolato o decolorazione. In presenza di particolato o decolorazione la soluzione non deve essere utilizzata e deve essere eliminata.

1.3. Il prodotto ricostituito è privo di conservanti e dovrebbe essere utilizzato immediatamente dopo la preparazione pur essendo chimicamente e fisicamente stabile per 8 ore a 25°C nel flaconcino originale e/o in una siringa prima della somministrazione, con un massimo di 8 ore nella siringa. Se la soluzione ricostituita non viene utilizzata immediatamente dopo la preparazione, è responsabilità dell'utilizzatore il rispetto delle condizioni e dei tempi di conservazione del prodotto prima dell'utilizzo.

Non è necessario proteggere dalla luce il prodotto ricostituito.

2. SOMMINISTRAZIONE

- Controllare la dose nella siringa.
- Iniettare la soluzione per via endovenosa in bolo della durata di 3-5 secondi, mediante un catetere endovenoso periferico o centrale.
- Lavare il catetere endovenoso con 9 mg/ml (0,9%) di soluzione sterile di cloruro di sodio.

3. SMALTIMENTO

Il flaconcino è monouso e la soluzione rimanente deve essere eliminata.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

