RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bortezomib medac 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 per uso sottocutaneo contiene 2,5 mg di bortezomib.
Dopo la ricostituzione, 1 ml di soluzione iniettabile per uso endovenoso contiene 1 mg di bortezomib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.
Polvere da bianca a biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Bortezomib medac in monoterapia o in associazione con doxorubicina liposomiale peghilata o desametasone è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo in progressione che abbiano già ricevuto almeno una precedente linea di trattamento e che siano già stati sottoposti o non siano candidabili a trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

Bortezomib medac in associazione con melfalan e prednisone è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo precedentemente non trattato non eleggibili a chemioterapia ad alte dosi con trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

Bortezomib medac in associazione con desametasone o con desametasone e talidomide è indicato per il trattamento di induzione di pazienti adulti con mieloma multiplo precedentemente non trattato eleggibili a chemioterapia ad alte dosi con trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

Bortezomib medac in associazione con rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma mantellare precedentemente non trattato non candidabili a trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con bortezomib deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento dei pazienti con tumore, tuttavia bortezomib può essere somministrato da un operatore sanitario esperto nell'uso di agenti chemioterapici. Bortezomib deve essere ricostituito da un operatore sanitario (vedere paragrafo 6.6).

<u>Posologia per il trattamento del mieloma multiplo in progressione (pazienti che hanno ricevuto almeno una precedente linea di trattamento)</u>

Monoterapia

Bortezomib polvere per soluzione iniettabile è somministrato per via endovenosa o sottocutanea alla dose raccomandata di 1,3 mg/m² dell'area della superficie corporea, due volte la settimana per due settimane nei giorni 1, 4, 8 e 11 in un ciclo di trattamento di 21 giorni. Questo periodo di 3 settimane viene considerato un ciclo di trattamento. Si raccomanda che i pazienti ricevano la somministrazione di 2 cicli di bortezomib dopo la conferma del raggiungimento di una risposta completa. Ai pazienti che rispondono al trattamento ma che non raggiungono una remissione completa, si raccomanda la somministrazione di un totale di 8 cicli di terapia con bortezomib. Fra la somministrazione di due dosi consecutive di bortezomib devono trascorrere almeno 72 ore.

Aggiustamenti della dose durante il trattamento e la sua ripresa in monoterapia
La terapia con bortezomib 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 bortezomib 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 bortezomib, a meno che i benefici della terapia non siano chiaramente superiori ai rischi.

Dolore neuropatico e /o neuropatia periferica
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 bortezomib 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 (asintomatica; perdita di riflessi tendinei profondi o parestesia) senza dolore o perdita di funzionalità	Nessuno
Grado 1 con dolore o Grado 2 (sintomi moderati; limitazione delle attività strumentali della vita quotidiana (ADL)**)	Ridurre bortezomib a 1,0 mg/m² o Modificare lo schema posologico di bortezomib a 1,3 mg/m² una volta alla settimana
Grado 2 con dolore o Grado 3 (gravi sintomi; limitazione dell'autonomia individuale nelle ADL***)	Sospendere bortezomib fino alla risoluzione dei sintomi di tossicità. Una volta risolti i sintomi della tossicità, riprendere la somministrazione di Bortezomib medac riducendo la dose a 0,7 mg/m² in una somministrazione settimanale.
Grado 4 (conseguenze pericolose per la vita; è indicato un intervento urgente) e/o grave neuropatia autonomica	Interrompere bortezomib

* Basate sulle modifiche della posologia negli studi clinici di Fase II e III condotti sul mieloma multiplo e sull'esperienza post-marketing. Classificazione basata sui "Criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi v4.0" (CTCAE; National Cancer Institute, NCI).
** *ADL (attività della vita quotidiana) strumentali:* si riferisce alla preparazione dei pasti, spesa per generi alimentari o vestiti, uso del telefono, gestione del denaro, ecc.;
*** *Autonomia individuale per ADL:* si riferisce a lavarsi, vestirsi e svestirsi, auto alimentarsi, usare la toilette, assumere medicinali e non essere costretti a letto.

Terapia in associazione con doxorubicina liposomiale peghilata

Bortezomib 3,5 mg polvere per soluzione iniettabile è somministrato per via endovenosa o sottocutanea alla dose raccomandata di 1,3 mg/m² dell'area della superficie corporea, due volte la settimana per due settimane nei giorni 1, 4, 8 e 11 in un ciclo di trattamento di 21 giorni. Questo periodo di 3 settimane viene considerato un ciclo di trattamento. Fra la somministrazione di due dosi consecutive di bortezomib devono trascorrere almeno 72 ore.
Doxorubicina liposomiale peghilata è somministrata alla dose di 30 mg/m² nel giorno 4 del ciclo di trattamento di bortezomib con una infusione endovenosa della durata di 1 ora dopo l'iniezione di bortezomib.
Possono essere somministrati fino a 8 cicli di questa terapia di associazione finché i pazienti non mostrano progressione e tollerano il trattamento. I pazienti che raggiungono una risposta completa possono continuare il trattamento per almeno 2 cicli dopo la prima evidenza di risposta completa, anche se questo richiede un trattamento per più di 8 cicli. I pazienti i cui livelli di paraproteina continuano a diminuire dopo gli 8 cicli possono proseguire la terapia fino a quando il trattamento è tollerato e continuano a mostrare una risposta.

Per ulteriori informazioni riguardanti doxorubicina liposomiale peghilata, fare riferimento al rispettivo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Associazione con desametasone
Bortezomib 3,5 mg polvere per soluzione iniettabile è somministrato per via endovenosa o sottocutanea alla dose raccomandata di 1,3 mg/m² dell'area della superficie corporea due volte la settimana per 2 settimane nei giorni 1, 4, 8 e 11 in un ciclo di trattamento di 21 giorni. Questo periodo di 3 settimane viene considerato un ciclo di trattamento. Fra la somministrazione di due dosi consecutive di bortezomib devono trascorrere almeno 72 ore.
Desametasone è somministrato per via orale alla dose di 20 mg nei giorni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 del ciclo di trattamento con bortezomib.
I pazienti che raggiungono una risposta o una stabilizzazione della malattia dopo 4 cicli di questa terapia di associazione possono continuare a ricevere la stessa associazione per un massimo di 4 cicli aggiuntivi.
Per ulteriori informazioni riguardanti desametasone, fare riferimento al rispettivo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Aggiustamento della dose per la terapia di associazione nei pazienti con mieloma multiplo in progressione
Per gli aggiustamenti della dose di bortezomib nella terapia in associazione seguire le raccomandazioni sulle modifiche della posologia descritte sopra nel paragrafo relativo alla monoterapia.

<u>Posologia per il trattamento del mieloma multiplo precedentemente non trattato in pazienti non candidabili a trapianto di cellule staminali ematopoietiche.</u>

Terapia in associazione con melfalan e prednisone
Bortezomib 3,5 mg polvere per soluzione iniettabile è somministrato per via endovenosa o sottocutanea in associazione con melfalan orale e prednisone orale come indicato nella Tabella 2. Un periodo di 6 settimane è considerato un ciclo di trattamento. Nei cicli da 1 a 4, bortezomib è somministrato 2 volte la settimana nei giorni 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 e 32. Nei cicli da 5 a 9, bortezomib è somministrato una volta la settimana nei giorni 1, 8, 22 e 29. Fra la somministrazione di due dosi consecutive di bortezomib devono trascorrere almeno 72 ore.
Melfalan e prednisone devono essere entrambi somministrati oralmente nei giorni 1, 2, 3 e 4 della prima settimana di ogni ciclo di trattamento con bortezomib.
Sono somministrati 9 cicli di trattamento di questa terapia di associazione.

Tabella 2: Schema della posologia raccomandata di bortezomib in associazione con melfalan e prednisone

Bortezomib bisettimanale (Cicli 1-4)												
Settimana	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
B (1,3 mg/m²)	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/m²) P (60 mg/m²)	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4	--	--	Periodo di riposo	--	--	--	--	Periodo di riposo
Bortezomib monosettimanale (Cicli 5-9)												
Settimana	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
B (1,3 mg/m²)	Giorno 1	--	--	--	Giorno 8		Periodo di riposo	Giorno 22		Giorno 29		Periodo di riposo
M (9 mg/m²) P (60 mg/m²)	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4	--		Periodo di riposo	--		--		Periodo di riposo

B = bortezomib; M = melfalan, P = prednisone

Aggiustamenti della dose durante il trattamento e la sua ripresa in associazione con melfalan e prednisone

Prima di iniziare un nuovo ciclo di terapia:

- la conta piastrinica deve essere ≥ 70 x 10^9/l e la conta assoluta dei neutrofili (Absolute Neutrophil Count, ANC) ≥ 1,0 x 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 della terapia con bortezomib in associazione con melfalan e prednisone

Tossicità	**Aggiustamento o posticipo della posologia**
Tossicità ematologica durante un ciclo: • 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.
• In caso di conta piastrinica ≤ 30 x 10^9/l o di ANC ≤ 0,75 x 10^9/l nel giorno di somministrazione di bortezomib (diverso dal giorno 1)	Sospendere la somministrazione di bortezomib.
Nel caso in cui siano state saltate diverse dosi di bortezomib in un ciclo (≥ 3 dosi durante il trattamento bisettimanale o ≥ 2 dosi durante il trattamento monosettimanale)	Ridurre di un livello la dose di bortezomib (da 1,3 mg/m² a 1 mg/m², o da 1 mg/m² a 0,7 mg/m²).
Tossicità non ematologiche di Grado ≥ 3	Sospendere la somministrazione di bortezomib fino alla riduzione dei sintomi di tossicità al Grado 1 o al basale. Quindi è possibile riprendere il trattamento con bortezomib 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 correlati a bortezomib, sospendere e/o modificare la dose di bortezomib come indicato nella Tabella 1.

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

Posologia per il trattamento del mieloma multiplo precedentemente non trattato in pazienti candidabili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (terapia di induzione).

Terapia in associazione a desametasone
Bortezomib 3,5 mg polvere per soluzione iniettabile è somministrato per via endovenosa o sottocutanea alla dose raccomandata di 1,3 mg/m² dell'area della superficie corporea due volte la settimana per due settimane nei giorni 1, 4, 8 e 11 in un ciclo di trattamento di 21 giorni. Questo periodo di 3 settimane viene considerato un ciclo di trattamento. Fra la somministrazione di due dosi consecutive di bortezomib devono trascorrere almeno 72 ore.
Desametasone è somministrato per via orale alla dose di 40 mg nei giorni 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 e 11 del ciclo di trattamento con bortezomib.
Sono somministrati 4 cicli di trattamento di questa terapia di associazione.

Terapia in associazione a desametasone e talidomide
Bortezomib 3,5 mg polvere per soluzione iniettabile è somministrato per via endovenosa o sottocutanea alla dose raccomandata di 1,3 mg/m² dell'area della superficie corporea due volte la settimana per due settimane nei giorni 1, 4, 8 e 11 in un ciclo di trattamento di 28 giorni. Questo periodo di 4 settimane viene considerato un ciclo di trattamento. Fra la somministrazione di due dosi consecutive di bortezomib devono trascorrere almeno 72 ore.
Desametasone è somministrato per via orale alla dose di 40 mg nei giorni 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 e 11 del ciclo di trattamento con bortezomib.
Talidomide è somministrata per via orale alla dose giornaliera di 50 mg nei giorni 1-14; se tollerata, la dose è aumentata a 100 mg nei giorni 15-28 e successivamente può essere ulteriormente aumentata fino a 200 mg al giorno dal ciclo 2 (vedere Tabella 4).
Sono somministrati 4 cicli di trattamento di questa terapia di associazione. Ai pazienti che raggiungono almeno una risposta parziale, si raccomanda la somministrazione di 2 cicli aggiuntivi di trattamento.

Tabella 4: Posologia della terapia in associazione con bortezomib per il trattamento del mieloma multiplo precedentemente non trattato in pazienti candidabili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

B+ Dx	**Cicli da 1 a 4**				
	Settimana	**1**		**2**	**3**
	B (1,3 mg/m²)	Giorno 1, 4		Giorno 8, 11	Periodo di riposo
	Dx 40 mg	Giorno 1, 2, 3, 4		Giorno 8, 9, 10, 11	-
B+Dx+T	**Ciclo 1**				
	Settimana	**1**	**2**	**3**	**4**
	B (1,3 mg/m²)	Giorno 1, 4	Giorno 8, 11	Periodo di riposo	Periodo di riposo
	T 50 mg	Giornaliero	Giornaliero	-	-
	T 100 mg[a]	-	-	Giornaliero	Giornaliero
	Dx 40 mg	Giorno 1, 2, 3, 4	Giorno 8, 9, 10, 11	-	-
	Cicli da 2 a 4[b]				

	B (1,3 mg/m²)	Giorno 1, 4	Giorno 8, 11	Periodo di riposo	Periodo di riposo
	T 200 mg[a]	Giornaliero	Giornaliero	Giornaliero	Giornaliero
	Dx 40 mg	Giorno 1, 2, 3, 4	Giorno 8, 9, 10, 11	-	-

B = bortezomib; Dx = desametasone; T = talidomide

[a] La dose di talidomide è aumentata a 100 mg a partire dalla settimana 3 del Ciclo 1 solo se sono tollerati i 50 mg, e a 200 mg dal Ciclo 2 in poi se sono tollerati 100 mg

[b] Possono essere somministrati fino a 6 cicli nei pazienti che hanno raggiunto almeno una risposta parziale dopo 4 cicli

Aggiustamento della dose per i pazienti candidabili al trapianto
Per l'aggiustamento della dose di bortezomib, devono essere seguite le linee guida per la modifica della dose descritte per la monoterapia.
In aggiunta, quando bortezomib è somministrato in associazione ad altri chemioterapici, in caso di tossicità deve essere considerata una appropriata riduzione della dose di questi medicinali in accordo alle raccomandazioni riportate nei relativi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto.

Posologia per i pazienti con linfoma mantellare (MCL) precedentemente non trattato

Terapia di associazione con rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (BR-CAP)
Bortezomib 3,5 mg polvere per soluzione iniettabile è somministrato per via endovenosa o sottocutanea alla dose raccomandata di 1,3 mg/m² dell'area della superficie corporea due volte la settimana per due settimane nei giorni 1, 4, 8 e 11, seguito da un periodo di riposo di 10 giorni nei giorni 12-21. Questo periodo di 3 settimane è considerato un ciclo di trattamento. Sono raccomandati 6 cicli di trattamento con bortezomib, tuttavia ai pazienti con una prima risposta documentata al ciclo 6, possono essere somministrati 2 cicli aggiuntivi di bortezomib. Fra la somministrazione di due dosi consecutive di bortezomib devono trascorrere almeno 72 ore.
I seguenti medicinali sono somministrati come infusione endovenosa nel giorno 1 di ogni ciclo di trattamento di 3 settimane con bortezomib: rituximab alla dose di 375 mg/m², ciclofosfamide alla dose di 750 mg/m² e doxorubicina alla dose di 50 mg/m².
Prednisone è somministrato per via orale alla dose di 100 mg/m² nei giorni 1, 2, 3, 4 e 5 di ogni ciclo di trattamento con bortezomib.

Aggiustamento della dose durante il trattamento di pazienti con linfoma mantellare (MCL) precedentemente non trattato
- Prima di iniziare un nuovo ciclo di terapia:
- La conta delle piastrine deve essere ≥ 100.000 cell/µL e la conta assoluta dei neutrofili (ANC) deve essere ≥ 1.500 cell/µL
- La conta delle piastrine deve essere ≥ 75.000 cell/µL nei pazienti con infiltrazione del midollo osseo o sequestro splenico
- L'emoglobina deve essere ≥ 8 g/dL
- Le tossicità non ematologiche devono essere ridotte al Grado 1 o al basale.

Il trattamento con bortezomib deve essere sospeso all'insorgenza di qualsiasi tossicità non ematologica correlata a bortezomib di Grado ≥ 3 (escludendo la neuropatia) o tossicità ematologiche di Grado ≥ 3 (vedere anche paragrafo 4.4). Per l'aggiustamento della dose, vedere la Tabella 5 seguente.
In caso di tossicità ematologica possono essere somministrati fattori di crescita granulocitari in accordo alla pratica standard locale. In caso di ripetuti ritardi nella somministrazione dei cicli di terapia deve essere preso in considerazione l'uso preventivo dei fattori di crescita granulocitari. Quando clinicamente appropriato, deve essere presa in considerazione la trasfusione di piastrine per il trattamento della trombocitopenia.

Tabella 5: Aggiustamento della dose durante il trattamento di pazienti con linfoma mantellare precedentemente non trattato

Tossicità	Aggiustamento o posticipo della posologia
Tossicità ematologica	
• Neutropenia di Grado ≥ 3 con febbre, neutropenia di Grado 4 di durata superiore ai 7 giorni, una conta piastrinica < 10.000 cell/µL	La terapia con bortezomib deve essere sospesa per un massimo di 2 settimane fino a quando il paziente abbia una ANC ≥ 750 cell/µL e una conta piastrinica ≥ 25.000 cell/µL. • Se dopo la sospensione di bortezomib la tossicità non si è risolta, come definito sopra, bortezomib deve essere interrotto. • Se la tossicità si risolve e ad es. il paziente ha una ANC ≥ 750 cell/µL e una conta piastrinica ≥ 25.000 cell/µL, bortezomib può essere ripreso 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 conta piastrinica < 25.000 cell/µL o ANC < 750 cell/µL nel giorno di somministrazione di bortezomib (diverso dal giorno 1 di ogni ciclo)	Sospendere la somministrazione di bortezomib
Tossicità non ematologiche di Grado ≥ 3 considerate correlate a bortezomib	Sospendere la terapia con bortezomib fino alla riduzione dei sintomi di tossicità al Grado 2 o inferiore. Quindi è possibile riprendere il trattamento con bortezomib 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 correlati a bortezomib, sospendere e/o modificare la dose di bortezomib come indicato nella Tabella 1.

Inoltre, quando bortezomib è somministrato in associazione ad altri chemioterapici, deve essere presa in considerazione un'appropriata riduzione della dose di questi medicinali nel caso di tossicità, in accordo alle raccomandazioni riportate nei rispettivi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto.

Popolazioni speciali

Anziani
Non esistono evidenze che suggeriscano la necessità di un aggiustamento della dose in pazienti al di sopra dei 65 anni di età con mieloma multiplo o con linfoma mantellare.

Non ci sono studi sull'uso di bortezomib nei pazienti anziani con mieloma multiplo precedentemente non trattato che sono candidabili a chemioterapia ad alte dosi con trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Pertanto, in questa popolazione non può essere fatta nessuna raccomandazione sulla dose.

In uno studio nei pazienti con linfoma mantellare precedentemente non trattato, il 42,9% e il 10,4% dei pazienti esposti a bortezomib erano in un intervallo di 65-74 anni e ≥ 75 anni di età, rispettivamente. Nei pazienti con età ≥ 75 anni, entrambi i regimi, bortezomib in associazione con rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (BR-CAP) e rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone (R-CHOP), sono risultati meno tollerati (vedere paragrafo 4.8).

Compromissione epatica
I pazienti con compromissione epatica di grado lieve non richiedono alcun aggiustamento della dose e devono essere trattati con il dosaggio raccomandato. I pazienti con compromissione epatica di grado moderato o grave devono iniziare il trattamento con bortezomib alla dose ridotta di 0,7 mg/m² per iniezione durante il primo ciclo di trattamento, e un successivo incremento della dose a 1,0 mg/m² oppure una ulteriore riduzione della dose a 0,5 mg/m² possono essere presi in considerazione sulla base della tolleranza del paziente (vedere Tabella 6 e paragrafi 4.4 e 5.2).

Tabella 6: Modifiche raccomandate della posologia iniziale di bortezomib per i pazienti con compromissione epatica

Grado di compromissione epatica*	**Livelli di bilirubina**	**Livelli di SGOT (AST)**	**Aggiustamento della posologia iniziale**
Lieve	≤ 1,0 x LSN	> LSN	Nessuno
	> 1,0 x-1,5 x LSN	Qualsiasi	Nessuno
Moderata	> 1,5 x-3 x LSN	Qualsiasi	Ridurre bortezomib a 0,7 mg/m² nel primo ciclo di trattamento. Nei cicli successivi considerare un incremento della dose a 1,0 mg/m² o una ulteriore riduzione della dose a 0,5 mg/m² sulla base della tolleranza del paziente.
Grave	> 3 x LSN	Qualsiasi	

Abbreviazioni: SGOT = transaminasi glutammico-ossalacetica sierica; AST = aspartato aminotransferasi; LSN = limite superiore dell'intervallo di normalità.
* Basata sulla classificazione NCI Organ Dysfunction Working Group per categorizzare la compromissione epatica (lieve, moderata, grave).

Danno renale
La farmacocinetica di bortezomib non subisce alterazioni in pazienti con danno renale di grado da lieve a moderato (Clearance della creatinina [CrCL] > 20 ml/min/1,73 m²); perciò non sono necessari aggiustamenti della dose in questi pazienti. Non è noto se la farmacocinetica di bortezomib subisca alterazioni in pazienti con danno renale di grado grave non in dialisi (CrCL < 20 ml/min/1,73 m²). Poiché la dialisi potrebbe ridurre le concentrazioni di bortezomib, bortezomib deve essere somministrato dopo la seduta dialitica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di bortezomib in pazienti al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). I dati disponibili ad oggi sono descritti nel paragrafo 5.1 ma non possono essere fatte raccomandazioni sulla posologia.

Modo di somministrazione
Bortezomib medac 3,5 mg polvere per soluzione iniettabile è disponibile per la somministrazione endovenosa o sottocutanea.

Bortezomib medac non deve essere somministrato per altre vie. La somministrazione intratecale ha causato morte.

Iniezione endovenosa
La soluzione ricostituita di Bortezomib medac 3,5 mg 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 sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %). Devono trascorrere almeno 72 ore tra due dosi consecutive di Bortezomib medac.

Iniezione sottocutanea
La soluzione ricostituita di Bortezomib medac 3,5 mg è somministrata per via sottocutanea nelle cosce (destra o sinistra) o nell'addome (lato destro o sinistro). La soluzione deve essere iniettata sottocute con un angolo di 45-90 °. I siti di iniezione devono essere cambiati a rotazione nelle successive iniezioni.
Se si manifestano delle reazioni nel sito di iniezione dopo la somministrazione sottocutanea di Bortezomib medac, può essere somministrata per via sottocutanea una soluzione meno concentrata di Bortezomib medac (Bortezomib medac 3,5 mg ricostituito ad 1 mg/ml invece di 2,5 mg/ml) o è raccomandato il passaggio alla somministrazione per via endovenosa. Quando Bortezomib medac è somministrato in associazione ad altri medicinali, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di questi medicinali per le istruzioni relative alla somministrazione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, al boro o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Malattia polmonare infiltrativa diffusa acuta e malattia del pericardio.
Quando bortezomib viene somministrato in associazione ad altri medicinali, fare riferimento ai relativi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto per ulteriori controindicazioni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Quando bortezomib viene somministrato in associazione ad altri medicinali, devono essere consultati i relativi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto prima dell'inizio del trattamento con bortezomib. Quando viene somministrata talidomide è necessario prestare particolare attenzione al test di gravidanza e alle norme di prevenzione della gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Somministrazione intratecale
Si sono verificati casi di decesso in seguito alla somministrazione intratecale involontaria di bortezomib. Bortezomib 1 mg polvere per soluzione iniettabile è destinato solo per l'uso endovenoso, mentre bortezomib 3,5 mg polvere per soluzione iniettabile è destinato per l'uso endovenoso o sottocutaneo. Bortezomib non deve essere somministrato per via intratecale.

Tossicità gastrointestinale
Gli effetti tossici gastrointestinali, compresi nausea, diarrea, vomito e stitichezza, sono molto comuni durante il trattamento con bortezomib. Casi di ileo sono stati segnalati non comunemente (vedere paragrafo 4.8). Pertanto i pazienti che manifestino costipazione devono essere monitorati attentamente.

Tossicità ematologica
Il trattamento con bortezomib è molto spesso associato a effetti tossici ematologici (trombocitopenia, neutropenia e anemia). Negli studi condotti su pazienti con mieloma multiplo recidivato trattati con bortezomib e nei pazienti con MCL precedentemente non trattato, trattati con bortezomib in associazione con rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (BR-CAP), una delle tossicità ematologiche più comuni è stata la trombocitopenia transitoria. Le piastrine sono risultate al livello più basso al Giorno 11 di ogni ciclo di trattamento con bortezomib e si sono ristabilite ai livelli del basale solitamente al ciclo successivo. Non vi è stata evidenza di trombocitopenia cumulativa. Il nadir del valore medio delle piastrine è stato pari a circa il 40% del valore basale negli studi sul mieloma multiplo con bortezomib in monoterapia e del 50% nello studio sul MCL. In pazienti con mieloma avanzato la gravità della trombocitopenia era correlata ai valori piastrinici precedenti al trattamento: per valori piastrinici al basale < 75.000/µl, il 90% dei 21 pazienti ha raggiunto una conta piastrinica ≤ 25.000/µl durante lo studio, incluso un 14% di pazienti che ha raggiunto valori < 10.000/µl; al contrario, per valori piastrinici al basale > 75.000/µl, solo il 14% dei 309 pazienti ha mostrato una conta piastrinica ≤ 25.000/µl durante lo studio.

Nei pazienti con MCL (studio LYM-3002), si è avuta una più alta incidenza (56,7 % *versus* 5,8 %) di trombocitopenia di Grado ≥ 3 nel gruppo di trattamento con bortezomib (BR-CAP) rispetto al gruppo non trattato con bortezomib (rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone [R-CHOP]). I due gruppi di trattamento sono risultati simili sia per quanto riguarda l'incidenza complessiva di eventi di sanguinamento di tutti i gradi (6,3% nel gruppo BR-CAP e 5,0% nel gruppo R-CHOP) sia per gli eventi di sanguinamento di Grado 3 e maggiore (BR-CAP: 4 pazienti [1,7%]; R-CHOP: 3 pazienti [1,2%]). Nel gruppo BR-CAP, il 22,5% dei pazienti ha ricevuto una trasfusione di piastrine rispetto al 2,9% dei pazienti nel gruppo R-CHOP.

In associazione al trattamento con bortezomib sono stati riportati emorragia gastrointestinale e intracerebrale. Pertanto, i livelli piastrinici devono essere monitorati prima della somministrazione di ogni dose di bortezomib. La terapia con bortezomib deve essere sospesa quando la conta piastrinica raggiunga valori < 25.000 µl o, in caso di associazione con melfalan e prednisone, quando la conta piastrinica raggiunga valori ≤ 30.000/µl (vedere paragrafo 4.2). Il beneficio potenziale del trattamento deve essere accuratamente valutato rispetto ai rischi, particolarmente in caso di trombocitopenia da moderata a grave e in presenza di fattori di rischio emorragico.

L'emocromo completo, con i conteggi differenziali e con inclusa la conta piastrinica, deve essere frequentemente monitorato nel corso del trattamento con bortezomib. Quando clinicamente appropriato, deve essere presa in considerazione la trasfusione di piastrine (vedere paragrafo 4.2).
Nei pazienti con MCL è stata osservata neutropenia transitoria reversibile tra i cicli di trattamento senza evidenza di neutropenia cumulativa. I neutrofili sono risultati al livello più basso al Giorno 11 di ogni ciclo di trattamento con bortezomib e solitamente sono ritornati ai valori basali nel ciclo successivo. Nello studio LYM-3002, il supporto con fattori di crescita è stato impiegato nel 78% dei pazienti nel braccio BR-CAP e nel 61% dei pazienti nel braccio R-CHOP. Poiché i pazienti con neutropenia sono esposti ad un maggior rischio di infezioni, questi devono essere monitorati per segni e sintomi di infezione e trattati tempestivamente. Fattori di crescita granulocitari possono essere somministrati per trattare la tossicità ematologica secondo la pratica standard locale. In caso di ripetuti ritardi nella somministrazione dei cicli di terapia deve essere preso in considerazione l'uso preventivo dei fattori di crescita granulocitari (vedere paragrafo 4.2).

<u>Riattivazione del virus Herpes zoster</u>
Nei pazienti in trattamento con bortezomib è raccomandata la somministrazione della profilassi antivirale. Nello studio di Fase III condotto in pazienti affetti da mieloma multiplo precedentemente non trattato, l'incidenza complessiva della riattivazione dell'herpes zoster è risultata più comune nei pazienti trattati con bortezomib + melfalan + prednisone rispetto ai pazienti trattati con melfalan + prednisone (rispettivamente 14% contro 4%).
Nei pazienti con MCL (studio LYM-3002), l'incidenza dell'infezione da herpes zoster è stata del 6,7% nel braccio BR-CAP e del 1,2% nel braccio R-CHOP (vedere paragrafo 4.8).

<u>Riattivazione e infezione da virus dell'epatite B (HBV)</u>
Quando rituximab è usato in associazione con bortezomib, nei pazienti a rischio di infezione da HBV deve essere sempre eseguito uno screening per l'HBV prima dell'inizio del trattamento. I portatori di epatite B e i pazienti con una storia di epatite B devono essere monitorati attentamente per segni clinici e di laboratorio di infezione attiva da HBV durante e dopo il trattamento di rituximab in associazione con bortezomib. Deve essere considerata una profilassi antivirale. Per ulteriori informazioni, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di rituximab.

<u>Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)</u>
Nei pazienti trattati con bortezomib sono stati riportati casi molto rari, con causalità non nota, di infezione da virus di John Cunningham (JC) risultanti in PML e morte. I pazienti con diagnosi di PML avevano assunto terapia immunosoppressiva in precedenza o la stavano assumendo in concomitanza. La maggior parte dei casi di PML sono stati diagnosticati entro 12 mesi dalla assunzione della prima dose di bortezomib. I pazienti devono essere monitorati ad intervalli regolari

per rilevare ogni sintomo o segno neurologico nuovo o in peggioramento che possa indicare PML tra le diagnosi differenziali dei problemi del sistema nervoso centrale. Qualora si sospetti diagnosi di PML, i pazienti devono essere indirizzati ad un medico specializzato nella gestione di PML e devono essere attuate misure diagnostiche appropriate per la PML. In caso di diagnosi confermata di PML il trattamento con bortezomib deve essere interrotto.

Neuropatia periferica

Il trattamento con bortezomib 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.

Nello studio clinico di Fase III di confronto tra bortezomib somministrato per via endovenosa verso la via sottocutanea, l'incidenza di eventi di neuropatia periferica di Grado ≥ 2 era del 24 % nel gruppo della somministrazione sottocutanea e 41 % nel gruppo della iniezione endovenosa ($p = 0,0124$). Si è verificata neuropatia periferica di Grado ≥ 3 nel 6 % dei pazienti del gruppo di trattamento per via sottocutanea rispetto al 16 % del gruppo in trattamento per via endovenosa ($p = 0,0264$). L'incidenza di tutti i gradi di neuropatia periferica con bortezomib somministrato per via endovenosa è stata più bassa nei precedenti studi in cui bortezomib veniva somministrato per via endovenosa rispetto allo studio MMY-3021.

Si raccomanda la valutazione neurologica nei pazienti che manifestano insorgenza o peggioramento della neuropatia periferica, per i quali può essere necessaria una modifica della dose o dello schema terapeutico di bortezomib, o un cambiamento della via di somministrazione passando alla via sottocutanea (vedere paragrafo 4.2). La neuropatia è stata gestita con terapie di supporto o di altra natura.

Deve essere preso in considerazione un monitoraggio precoce e regolare per i sintomi della neuropatia correlata al trattamento con una valutazione neurologica nei pazienti che ricevono bortezomib in associazione a medicinali che notoriamente sono associati a neuropatia (es. talidomide) e deve essere presa in considerazione una appropriata riduzione della dose o l'interruzione del trattamento.

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 a tali effetti indesiderati.

Convulsioni

Sono stati riportati non comunemente episodi di convulsioni in pazienti senza precedenti di convulsioni o epilessia. È richiesta particolare cura in caso di trattamento di pazienti a rischio di convulsioni.

Ipotensione

Il trattamento con bortezomib è comunemente associato a ipotensione ortostatica/posturale. La maggior parte delle reazioni avverse sono di grado da lieve a moderato e sono state osservate durante il trattamento. I pazienti che hanno sviluppato ipotensione ortostatica con bortezomib (iniettato per via endovenosa), non avevano riferito precedenti episodi di ipotensione ortostatica prima del trattamento con bortezomib. 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 bortezomib.

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 bortezomib possa aggravare una condizione preesistente, come la neuropatia diabetica o amiloidotica. Deve essere utilizzata 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.

Sindrome di encefalopatia posteriore reversibile (PRES)
Sono stati riportati casi di PRES in pazienti in trattamento con bortezomib. La PRES è una rara forma neurologica caratterizzata da evoluzione rapida, spesso reversibile che può manifestarsi con convulsioni, ipertensione, cefalea, letargia, confusione, cecità e altre alterazioni visive e neurologiche. La diagnosi è confermata da immagini radiologiche delle strutture cerebrali, preferibilmente ottenute con Risonanza Magnetica Nucleare (RMN). In pazienti che sviluppano PRES la terapia con bortezomib deve essere interrotta.

Insufficienza cardiaca
L'insorgenza acuta o l'aggravamento dell'insufficienza cardiaca congestizia, e/o lo sviluppo di riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra sono stati osservati durante il trattamento con bortezomib. La ritenzione idrica 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
Nei pazienti in trattamento con bortezomib sono stati riportati rari casi di malattia polmonare infiltrativa diffusa acuta ad eziologia sconosciuta, quali polmoniti, polmoniti interstiziali, infiltrazione polmonare e sindrome acuta da distress respiratorio (ARDS), (vedere paragrafo 4.8). Alcuni di questi episodi sono stati fatali. Si raccomanda l'esecuzione di una radiografia toracica prima del trattamento come riferimento basale per potenziali alterazioni polmonari successive al trattamento.

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

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

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

Compromissione epatica

Bortezomib viene metabolizzato dagli enzimi epatici. Nei pazienti affetti da compromissione epatica di grado moderato o grave l'esposizione a bortezomib risulta aumentata; tali pazienti devono essere trattati con un dosaggio ridotto di bortezomib e devono venire attentamente monitorati per osservare l'eventuale insorgenza di fenomeni di tossicità (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Reazioni epatiche
Rari casi di insufficienza epatica sono stati riportati in pazienti in trattamento con bortezomib e concomitanti terapie farmacologiche 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
È possibile osservare complicanze da sindrome da lisi tumorale in quanto bortezomib è una sostanza citotossica ed è quindi in grado di distruggere rapidamente le plasmacellule maligne e le cellule del MCL. I pazienti a rischio di sviluppo della sindrome da lisi tumorale, sono quelli che hanno evidenziato una elevata massa tumorale prima dell'inizio del trattamento. È necessario monitorare attentamente questi pazienti e prendere le dovute precauzioni.

Somministrazione concomitante di altri medicinali
I pazienti in trattamento concomitante con bortezomib e potenti inibitori del CYP3A4 devono essere attentamente monitorati. Deve essere prestata particolare attenzione in caso di co-somministrazione 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 eruzione cutanea e glomerulonefrite proliferativa, sono state riportate non comunemente. È necessario interrompere la somministrazione di bortezomib in caso di reazioni gravi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi *in vitro* indicano che bortezomib è un debole inibitore degli isoenzimi del citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4. 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 d'interazione farmaco-farmaco, basato sui dati provenienti da 12 pazienti, per verificare l'effetto del ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, sulla farmacocinetica di bortezomib (iniettato per via endovenosa) ha mostrato un aumento medio dell'AUC di bortezomib del 35% ($IC_{90\%}$ [1,032-1,772)]. Pertanto, i pazienti in trattamento concomitante con bortezomib e potenti inibitori del CYP3A4 (ad esempio ketoconazolo, ritonavir) devono essere attentamente monitorati.

In uno studio clinico d'interazione farmaco-farmaco, basato sui dati provenienti da 17 pazienti, per verificare l'effetto dell'omeprazolo, un potente inibitore del CYP2C19, sulla farmacocinetica di bortezomib (iniettato per via endovenosa) non si è evidenziato un effetto significativo sulla farmacocinetica di bortezomib.

Uno studio clinico d'interazione farmaco-farmaco, basato sui dati provenienti da 6 pazienti, per verificare l'effetto della rifampicina, un potente induttore di CYP3A4, sulla farmacocinetica di bortezomib (iniettato per via endovenosa) ha mostrato una riduzione media dell'AUC di bortezomib del 45%. Pertanto, non è raccomandato l'uso concomitante di bortezomib con potenti induttori di CYP3A4 (ad esempio rifampicina, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital ed Erba di San Giovanni), perché l'efficacia può essere ridotta.

Nello stesso studio clinico d'interazione farmaco-farmaco, sui dati provenienti da 7 pazienti, per verificare l'effetto del desametasone, un debole induttore di CYP3A4, sulla farmacocinetica di bortezomib (iniettato per via endovenosa) non si è evidenziato un effetto significativo sulla farmacocinetica di bortezomib.

Uno studio d'interazione farmaco-farmaco, basato sui dati provenienti da 21 pazienti, per valutare l'effetto di melfalan-prednisone sulla farmacocinetica di bortezomib (iniettato per via endovenosa), ha mostrato un aumento medio dell'AUC di bortezomib del 17%. 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 bortezomib, possono richiedere un attento monitoraggio della glicemia ed un aggiustamento del dosaggio dei farmaci antidiabetici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contraccezione negli uomini e nelle donne
Per via del potenziale genotossico di bortezomib (vedere paragrafo 5.3), le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci ed evitare la gravidanza durante il trattamento con bortezomib e per gli 8 mesi successivi alla fine del trattamento. I pazienti di sesso maschile devono attuare misure contraccettive efficaci e li si deve informare di non procreare durante l'assunzione di bortezomib e per i 5 mesi successivi alla fine del trattamento (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza
Non sono disponibili dati clinici relativi all'esposizione a bortezomib durante la gravidanza. 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 embriofetale nei ratti e nei conigli. Non sono stati condotti studi sugli animali per determinare gli eventuali effetti sul parto e sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Bortezomib non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della paziente ne richiedano l'utilizzo. Si deve informare la paziente dei rischi potenziali a carico del feto in caso di somministrazione di bortezomib in gravidanza, o se la paziente entrasse in stato di gravidanza durante il trattamento.

Talidomide è un noto principio attivo teratogeno nell'uomo e induce gravi malformazioni congenite, pericolose per la vita. Talidomide è controindicato durante la gravidanza e nelle donne potenzialmente fertili, a meno che non siano soddisfatte tutte le condizioni del programma di prevenzione della gravidanza di talidomide. I pazienti che ricevono bortezomib in associazione a talidomide devono aderire al Programma di Prevenzione della Gravidanza di talidomide. Per informazioni aggiuntive fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di talidomide.

Allattamento
Non è noto se bortezomib venga escreto nel latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse gravi di bortezomib sui neonati allattati al seno, l'allattamento al seno deve essere interrotto durante la terapia con bortezomib.

Fertilità
Non sono stati condotti studi sulla fertilità con bortezomib (vedere paragrafo 5.3). Per via del potenziale genotossico di bortezomib (vedere paragrafo 5.3), prima di sottoporsi al trattamento i pazienti di sesso maschile devono informarsi sulla conservazione del seme e le donne in età fertile devono informarsi circa la conservazione degli ovociti.

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

Bortezomib può influenzare moderatamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Bortezomib 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 la guida di veicoli o l'uso di macchinari e devono essere adeguatamente informati di non guidare o usare macchinari se manifestano questi sintomi (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse gravi non comunemente riportate durante il trattamento con bortezomib includono insufficienza cardiaca, sindrome da lisi tumorale, ipertensione polmonare, sindrome da encefalopatia posteriore reversibile, malattia polmonare infiltrativa diffusa acuta e raramente neuropatia autonomica.

Le reazioni avverse più comunemente riportate durante il trattamento con bortezomib sono nausea, diarrea, costipazione, vomito, affaticamento, piressia, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatia periferica (inclusa quella sensoriale), cefalea, parestesia, calo dell'appetito, dispnea, eruzione cutanea, herpes zoster e mialgia.

Riassunto delle reazioni avverse in forma tabulare

Mieloma Multiplo

Gli effetti indesiderati riportati in Tabella 7 sono quelli considerati dagli sperimentatori con una possibile o probabile relazione causale con bortezomib. Queste reazioni avverse sono basate su un insieme di dati integrati di 5.476 pazienti di cui 3.996 trattati con 1,3 mg/m^2 di bortezomib ed inclusi nella Tabella 7.

Bortezomib è stato somministrato complessivamente in 3.974 pazienti per il trattamento del mieloma multiplo.

Le reazioni avverse sono elencate qui di seguito per classificazione per sistemi e organi e per gruppi di frequenza. Le frequenze sono classificate come: Molto comune (≥1/10); Comune (≥1/100, <1/10); Non Comune (≥1/1.000, <1/100); Raro (≥1/10.000, <1/1.000); Molto raro (<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. La Tabella 7 è stata generata usando la versione 14.1 di MedDRA.

Sono state anche riportate le reazioni avverse derivanti da segnalazioni post-marketing non osservate durante gli studi clinici.

Tabella 7: Reazioni avverse in pazienti con mieloma multiplo trattati con bortezomib negli studi clinici e tutte le reazioni avverse riportate dopo la commercializzazione indipendentemente dall'indicazione[#]

Classificazione per sistemi e organi	**Incidenza**	**Reazione avversa**
Infezioni ed infestazioni	Comune	Herpes zoster (include disseminato e oftalmico), Polmonite*, Herpes simplex*, Infezione fungina*
	Non comune	Infezione*, Infezioni batteriche*, infezioni virali*, Sepsi* (incluso shock settico), Broncopolmonite, Infezione da herpes virus*, Meningoencefalite erpetica[#], Batteriemia

		(inclusa stafilococcica), Orzaiolo, Influenza, Cellulite, Infezioni associate al dispositivo, Infezione della cute*, Infezione dell'orecchio*, Infezione da Stafilococco*, Infezione ai denti*
	Raro	Meningite (inclusa batterica), Infezione da virus di Epstein-Barr, Herpes genitale, Tonsillite, Mastoidite, Sindrome da affaticamento post virale
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Raro	Tumori maligni, Leucemia plasmocitica, Carcinoma a cellule renali, Massa, Micosi fungoide, Tumori benigni*
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto Comune	Trombocitopenia*, Neutropenia*, Anemia*
	Comune	Leucopenia*, Linfopenia*
	Non Comune	Pancitopenia*, Neutropenia febbrile, Coagulopatia*, Leucocitosi*, Linfoadenopatia, Anemia emolitica[#]
	Raro	Coagulazione intravascolare disseminata, Trombocitosi*, Sindrome da iperviscosità, Patologia delle piastrine NOS, Microangiopatia trombotica (inclusa porpora trombocitopenica)[#], Patologia del sangue NOS, Diatesi emorragica, Infiltrazione linfocitica
Disturbi del sistema immunitario	Non Comune	Angioedema[#], Ipersensibilità*
	Raro	Shock anafilattico, Amiloidosi, Reazione immuno-complesso mediata di tipo III
Patologie endocrine	Non Comune	Sindrome di Cushing*, Ipertiroidismo*, Secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico
	Raro	Ipotiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto Comune	Riduzione dell'appetito
	Comune	Disidratazione, Ipokaliemia*, Iponatremia*, glucosio ematico anormale*, Ipocalcemia*, Anomalia enzimatica*
	Non Comune	Sindrome da lisi tumorale, Ritardo nella crescita*, Ipomagnesiemia*, Ipofostatemia*, Iperkaliemia*, Ipercalcemia*, Ipernatremia*, Livelli anormali di acido urico*, Diabete mellito*, Ritenzione idrica
	Raro	Ipermagnesiemia*, Acidosi, Squilibrio elettrolitico*, Sovraccarico di fluidi, Ipercloremia*, Ipovolemia, Ipocloremia*, Iperfosfatemia*, Disturbi metabolici, Carenza di vitamina del complesso B, Carenza di vitamina B12, Gotta, Aumento dell'appetito, Intolleranza all'alcool
Disturbi psichiatrici	Comune	Disturbi e anomalie dell'umore*, Disturbo ansioso*, Anomalie e disturbi del sonno*
	Non Comune	Disturbi mentali*, Allucinazioni*, Disturbi psicotici*, Confusione*, Irrequietezza
	Raro	Ideazione suicidaria*, Disturbo dell'adattamento, Delirio, Diminuzione della libido

Patologie del sistema nervoso	Molto Comune	Neuropatie*, Neuropatia sensoriale periferica, Disestesia*, Nevralgia*
	Comune	Neuropatia motoria*, Perdita di coscienza (inclusa sincope), Capogiri*, Disgeusia*, Letargia, Cefalea*
	Non Comune	Tremore, Neuropatia periferica sensomotoria, Discinesia*, Disturbi della coordinazione cerebellare e dell'equilibrio*, Perdita di memoria (esclusa demenza)*, Encefalopatia*, Sindrome di encefalopatia posteriore reversibile[#], Neurotossicità, Disturbi convulsivi*, Nevralgia post herpetica, Disturbi della parola*, Sindrome delle gambe senza riposo, Emicrania, Sciatica, Disturbo dell'attenzione, Riflessi alterati*, Parosmia
	Raro	Emorragia cerebrale*, Emorragia intracranica (inclusa sub-aracnoidea)*, Edema cerebrale, Attacco ischemico transitorio, Coma, Squilibrio del sistema nervoso autonomo, Neuropatia autonomica, Paralisi dei nervi cranici*, Paralisi*, Paresi*, Presincope, Sindrome del tronco encefalico, Disturbi cerebrovascolari, Lesione della radice nervosa, Iperattività psicomotoria, Compressione del midollo spinale, Disturbi cognitivi NOS, Disfunzione motoria, Disturbi del sistema nervoso NOS, Radicoliti, Perdita di saliva, Ipotonia, Sindrome di Guillain-Barré[#], Polineuropatia demielinizzante[#]
Patologie dell'occhio	Comune	Gonfiore oculare*, Visione alterata*, Congiuntivite*
	Non Comune	Emorragia oculare*, Infezione delle palpebre*, Calazio[#], Blefarite[#], Infiammazione oculare*, Diplopia, Secchezza oculare*, Irritazione oculare*, Dolore oculare, Aumento della lacrimazione, Secrezioni oculari
	Raro	Lesione della cornea*, Esoftalmo, Retinite, Scotoma, Disturbi dell'occhio (incluse le palpebre) NOS, Dacrioadenite acquisita, Fotofobia, Fotopsia, Neuropatia ottica[#], Diversi gradi di disabilità visiva (fino alla cecità)*
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Vertigini*
	Non Comune	Disacusia (incluso tinnito)*, Compromissione dell'udito (fino ed inclusa sordità), Fastidio all'orecchio*
	Raro	Emorragia dell'orecchio, Neuronite vestibolare, Disturbi dell'orecchio NOS
Patologie cardiache	Non Comune	Tamponamento cardiaco[#], Arresto cardiopolmonare*, Fibrillazione cardiaca (inclusa atriale), Insufficienza cardiaca (inclusa ventricolare destra e sinistra)*, Aritmia*, Tachicardia*, Palpitazioni, Angina pectoris, Pericardite (incluso versamento pericardico)*, Cardiomiopatia*, Disfunzione ventricolare*, Bradicardia
	Raro	Flutter atriale, Infarto del miocardio*, Blocco atrioventricolare*, Disturbi cardiovascolari (incluso shock cardiogeno), Torsione di punta, Angina instabile, Disturbi alle valvole cardiache*, Insufficienza coronarica arteriosa,

		Arresto sinusale
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione*, Ipotensione ortostatica, Ipertensione*
	Non Comune	Accidente cerebrovascolare[#], Trombosi venosa profonda*, Emorragia*, Tromboflebite (inclusa superficiale), Collasso circolatorio (incluso shock ipovolemico), Flebite, Vampate*, Ematoma (incluso perirenale)*, Scarsa circolazione periferica*, Vasculite, Iperemia (incluso oculare)*
	Raro	Embolia periferica, Linfoedema, Pallore, Eritromelalgia, Vasodilatazione, Alterazione del colore delle vene, Insufficienza venosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dispnea*, Epistassi, Infezione del tratto respiratorio superiore/inferiore*, Tosse*
	Non Comune	Embolia polmonare, Versamento pleurico, Edema polmonare (incluso acuto), Emorragia alveolare polmonare[#], Broncospasmo, Malattia polmonare ostruttiva cronica*, Ipossiemia*, Congestione del tratto respiratorio*, Ipossia, Pleurite*, Singhiozzo, Rinorrea, Disfonia, Sibilo
	Raro	Insufficienza respiratoria, Sindrome acuta da distress respiratorio, Apnea, Pneumotorace, Ateletassia, Ipertensione polmonare, Emottisi, Iperventilazione, Ortopnea, Polmonite, Alcalosi respiratoria, Tachipnea, Fibrosi polmonare, Disturbi bronchiali*, Ipocapnia*, Malattia interstiziale polmonare, Infiltrazione polmonare, Sensazione di costrizione alla gola, Gola secca, Aumento delle secrezione delle vie aeree superiori, Irritazione della gola, Sindrome della tosse delle vie respiratorie superiori
Patologie gastrointestinali	Molto Comune	Sintomi di nausea e vomito*, Diarrea*, Costipazione
	Comune	Emorragia gastrointestinale (incluso mucosale)*, Dispepsia, Stomatite*, Distensione addominale, Dolore orofaringeo*, Dolore addominale (incluso dolore gastrointestinale e splenico)*, Disturbi del cavo orale*, Flatulenza
	Non Comune	Pancreatite (inclusa cronica)*, Ematemesi, Gonfiore del labbro*,Ostruzione gastrointestinale (incluso ileo)*, Disturbi addominali, Ulcera orale*, Enterite*, Gastrite*, Sanguinamento gengivale, Malattia da reflusso gastroesofageo*, Colite (incluso colite da clostridium difficile)*, Colite ischemica[#], Infiammazione gastrointestinale*, Disfagia, Sindrome del colon irritabile, Disturbi gastrointestinali NOS, Lingua patinata, Disturbi della motilità gastrointestinale*, Disturbi delle ghiandole salivari*
	Raro	Pancreatite acuta, Peritonite*, Edema della lingua*, Ascite, Esofagite, Cheilite, Incontinenza fecale, Atonia dello sfintere anale, Fecaloma*, Ulcerazione e perforazione gastrointestinale*, Ipertrofia gengivale, Megacolon, Perdite rettali, Vescicole orofaringee*, Dolore al labbro, Periodontite, Ragade anale, Modifica delle abitudini

		intestinali, Proctalgia, Modificazioni delle feci
Patologie epatobiliari	Comune	Anomalia dei livelli enzimatici epatici*
	Non Comune	Epatotossicità (incluso disturbo epatico), Epatite*, Colestasi
	Raro	Insufficienza epatica, Epatomegalia, Sindrome di Budd-Chiari, Epatite da citomegalovirus, Emorragia epatica, Colelitiasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea*, Prurito*, Eritema, Pelle secca
	Non Comune	Eritema multiforme, Orticaria, Dermatosi neutrofilica febbrile acuta, Eruzione cutanea tossica, Necrolisi epidermica tossica [#], Sindrome di Stevens-Johnson[#], Dermatite*, Alterazione dei capelli*, Petecchie, Ecchimosi, Lesione cutanea, Porpora, Massa cutanea*, Psoriasi, Iperidrosi, Sudorazione notturna, Ulcera da decubito[#], Acne*, Vescicole*, Alterazione della pigmentazione*
	Raro	Reazione cutanea, Infiltrazione linfocitica di Jessner, Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare, Emorragia sottocutanea, Livedo reticularis, Inspessimento della cute, Papule, Reazioni di fotosensibilità, Seborrea, Sudore freddo, Disturbi della pelle NOS, Eritrosi, Ulcera della pelle, Patologia delle unghie
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto Comune	Dolore muscoloscheletrico*
	Comune	Spasmi muscolari*, Dolore agli arti, Debolezza muscolare
	Non Comune	Spasmi muscolari, Gonfiore articolare, Artrite*, Rigidità articolare, Miopatie*, Sensazione di pesantezza
	Raro	Rabdomiolisi, Sindrome dell'articolazione temporomandibolare, Fistola, Versamento articolare, Dolore alla mascella, Disturbo osseo, Infezioni ed infiammazione del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo*, Ciste sinoviale
Patologie renali e urinarie	Comune	Danno renale*
	Non Comune	Insufficienza renale acuta, Insufficienza renale cronica*, Infezione del tratto urinario*, Segni e sintomi al tratto urinario, Ematuria*, Ritenzione urinaria, Disturbi della minzione*, Proteinuria, Azotemia, Oliguria*, Pollachiuria
	Raro	Irritazione della vescica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non Comune	Emorragia vaginale, Dolore genitale*, Disfunzione erettile
	Raro	Disturbo testicolare*, Prostatite, Patologia della mammella della donna, Dolore all'epididimo, Epididimite, Dolore pelvico, Ulcera vulvare
Patologie congenite, familiari e genetiche	Raro	Aplasia, Malformazione gastrointestinale, Ittiosi
Patologie	Molto Comune	Piressia*, Affaticamento, Astenia

sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Edema (incluso periferico), Brividi, Dolore*, Malessere*
	Non Comune	Deterioramento dello stato di salute fisica generale*, Edema facciale*, Reazione nel sito di iniezione*, Disturbi della mucosa*, Dolore toracico, Alterazione dell'andatura, Sensazione di freddo, Stravaso*, Complicanze correlate al catetere*, Cambiamento della sensazione di sete*, Fastidio al torace, Sensazione di cambiamento della temperatura corporea*, Dolore nel sito di iniezione*
	Raro	Morte (inclusa improvvisa), Insufficienza multiorgano, Emorragia nel sito di iniezione*, Ernia (incluso iato) *, Guarigione incompleta*, Infiammazione, Flebite nel sito di iniezione*, Dolorabilità, Ulcera, Irritabilità, Dolore toracico non cardiaco, Dolore nel sito del catetere, Sensazione di corpo estraneo
Esami diagnostici	Comune	Diminuzione del peso corporeo
	Non Comune	Iperbilirubinemia*, Alterazione delle analisi delle proteine*, Aumento del peso corporeo, Esami del sangue anormale*, Aumento della proteina C-reattiva
	Raro	Livelli di gas nel sangue anormali*, Alterazione dell'elettrocardiogramma (incluso prolungamento dell'intervallo QT)*, Alterazione dell'INR (indice internazionale normalizzato)*, Diminuzione del pH gastrico, Aumento dell'aggregazione piastrinica, Aumento della troponina I, Identificazione del virus e sierologia*, Alterazione delle analisi delle urine*
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non Comune	Caduta, Contusione
	Raro	Reazione trasfusionale, Fratture*, Rigidità*, Lesioni facciali, Lesioni articolari*, Ustioni, Lacerazione, Dolore procedurale, Lesioni da radiazione*
Procedure mediche e chirurgiche	Raro	Attivazione macrofagica

NOS = non altrimenti specificato

* Raggruppamento di più di un termine preferenziale secondo MedDRA.

\# Reazione avversa osservata successivamente alla commercializzazione indipendentemente dall'indicazione

Linfoma mantellare (MCL)

Il profilo di sicurezza di bortezomib in 240 pazienti affetti da MCL trattati con bortezomib alla dose di 1,3 mg/m² in associazione con rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (BR-CAP) *versus* 242 pazienti trattati con rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone [R-CHOP] è risultato abbastanza simile a quello osservato nei pazienti con mieloma multiplo, e le principali differenze sono descritte di seguito. Le ulteriori reazioni avverse al medicinale identificate associate all'uso della terapia di combinazione (BR-CAP) sono state infezione da epatite B (< 1%) e ischemia del miocardio (1,3%). La simile incidenza di questi eventi in entrambi i bracci, indica che queste reazioni avverse al farmaco non sono attribuibili al solo bortezomib. Altre notevoli differenze osservate nello studio con pazienti con MCL rispetto ai pazienti con mieloma multiplo sono state una incidenza ≥ 5% più elevata di reazioni avverse ematologiche (neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, linfopenia), neuropatia sensoriale periferica, ipertensione, piressia, polmonite, stomatite e alterazioni dei capelli.

Le reazioni avverse al farmaco identificate con una incidenza ≥ 1%, con una incidenza simile o maggiore nel braccio BR-CAP e con almeno una possibile o probabile correlazione causale con un componente del braccio BR-CAP sono elencate nella Tabella 8 seguente. Questa include anche le reazioni avverse al medicinale identificate nel braccio BR-CAP considerate dagli sperimentatori aventi una possibile o probabile relazione causale con bortezomib sulla base dei dati storici provenienti dagli studi sul mieloma multiplo.

Le reazioni avverse sono elencate qui di seguito per classificazione per sistemi e organi e per gruppi di frequenza. Le frequenze sono classificate come: Molto comune (≥ 1/10); Comune (≥ 1/100, < 1/10); Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000); Molto raro (< 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. La Tabella 8 è stata generata usando la Versione 16 della terminologia MedDRA.

Tabella 8: Reazioni avverse in pazienti con linfoma mantellare trattati con BR-CAP in uno studio clinico

Classificazione per sistemi e organi	**Incidenza**	**Reazione avversa**
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Polmonite*
	Comune	Sepsi (incluso shock settico)*, Herpes zoster (incluso disseminato e oftalmico), Infezione da herpes virus*, Infezioni batteriche*, Infezione del tratto respiratorio superiore/inferiore*, Infezione fungina*, Herpes simplex*
	Non comune	Epatite B, Infezione*, Broncopolmonite
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Trombocitopenia*, Neutropenia febbrile, Neutropenia*, Leucopenia*, Anemia*, Linfopenia *
	Non comune	Pancitopenia*
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Ipersensibilità*
	Non comune	Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Riduzione dell'appetito
	Comune	Ipokaliemia*, glucosio ematico anormale *, Iponatremia*, Diabete mellito*, Ritenzione idrica
	Non comune	Sindrome da lisi tumorale
Disturbi psichiatrici	Comune	Disordini e disturbi del sonno*
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Neuropatia sensoriale periferica, Disestesia*, Nevralgia*
	Comune	Neuropatie*, Neuropatia motoria*, Perdita di coscienza (incluso sincope), Encefalopatia*, Neuropatia sensomotoria periferica, Capogiri*, Disgeusia*, Neuropatia autonomica
	Non comune	Squilibrio del sistema nervoso autonomo
Patologie dell'occhio	Comune	Visione alterata*

Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Disacusia (incluso tinnito)*
	Non comune	Vertigini*, Compromissione dell'udito (fino ed inclusa sordità)
Patologie cardiache	Comune	Fibrillazione cardiaca (inclusa atriale), Aritmia*, Insufficienza cardiaca (inclusa ventricolare destra e sinistra)*, Ischemia del miocardio, Disfunzione ventricolare*
	Non comune	Disturbi cardiovascolari (incluso shock cardiogeno)
Patologie vascolari	Comune	Ipertensione*, Ipotensione*, Ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dispnea*, Tosse*, Singhiozzo
	Non comune	Sindrome acuta da distress respiratorio, Embolia polmonare, Polmonite, Ipertensione polmonare, Edema polmonare (incluso acuto)
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Sintomi di nausea e vomito*, Diarrea*, Stomatite*, Costipazione
	Comune	Emorragia gastrointestinale (inclusa mucosale)*, Distensione addominale, Dispepsia, Dolore orofaringeo*, Gastrite*, Ulcera orale*, Disturbo addominale, Disfagia, Infiammazione gastrointestinale*, Dolore addominale (incluso dolore gastrointestinale e splenico)*, Disturbi del cavo orale*
	Non comune	Colite (incluso colite da clostridium difficile)*
Patologie epatobiliari	Comune	Epatotossicità (incluso disturbo epatico)
	Non comune	Insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Alterazione dei capelli*
	Comune	Prurito*, Dermatite*, Eruzione cutanea*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Spasmi muscolari*, Dolore muscoloscheletrico*, Dolore agli arti
Patologie renali e urinarie	Comune	Infezioni del tratto urinario*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Piressia*, Affaticamento, Astenia
	Comune	Edema (incluso periferico), Brividi, Reazione al sito di iniezione*, Malessere*
Esami diagnostici	Comune	Iperbilirubinemia*, Alterazione delle analisi delle proteine*, Riduzione del peso corporeo, Aumento del peso corporeo
* Raggruppamento di più di un termine preferenziale secondo MedDRA.		

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Riattivazione del virus Herpes zoster
Mieloma multiplo
La profilassi antivirale è stata adottata nel 26% dei pazienti per il braccio di trattamento bortezomib+melfalan+prednisone. L'incidenza di herpes zoster tra i pazienti del braccio bortezomib+melfalan+prednisone è stata del 17 % per i pazienti che non avevano ricevuto profilassi antivirale, rispetto al 3 % per i pazienti che avevano ricevuto tale profilassi.

Linfoma mantellare
La profilassi antivirale è stata somministrata a 137 su 240 pazienti (57%) nel braccio BR-CAP. L'incidenza dell'herpes zoster tra i pazienti nel braccio BR-CAP è stata del 10,7% per i pazienti ai quali non è stata somministrata la profilassi antivirale rispetto al 3,6% per i pazienti ai quali è stata somministrata la profilassi antivirale (vedere paragrafo 4.4).

Riattivazione e infezione da virus dell'epatite B (HBV)
Linfoma mantellare
L'infezione da HBV con esito fatale si è verificata nello 0,8 % (n = 2) dei pazienti non trattati con bortezomib (rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone; R-CHOP) e nello 0,4 % (n = 1) dei pazienti che hanno ricevuto bortezomib in associazione con rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (BR-CAP). L'incidenza globale dell'infezione da epatite B è stata simile nei pazienti trattati con BR-CAP o con R-CHOP (0,8 % vs 1,2 % rispettivamente).

Neuropatia periferica nei regimi in associazione
Mieloma multiplo
L'incidenza della neuropatia periferica nei regimi in associazione relativa agli studi clinici nei quali bortezomib è stato somministrato come trattamento di induzione in associazione a desametasone (studio IFM-2005-01), e a desametasone e talidomide (studio MMY-3010), è presentata nella tabella seguente:

Tabella 9: Incidenza della neuropatia periferica durante il trattamento di induzione per grado di tossicità ed interruzione del trattamento a causa della neuropatia periferica

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx	BDx	TDx	BTDx
	(N = 239)	(N = 239)	(N = 126)	(N = 130)
Incidenza di NP (%)				
NP di tutti i gradi	3	15	12	45
NP ≥ Grado 2	1	10	2	31
NP ≥ Grado 3	< 1	5	0	5
Interruzione a causa di NP (%)	< 1	2	1	5

VDDx = vincristina, doxorubicina, desametasone; BDx = bortezomib, desametasone; TDx = talidomide, desametasone; BTDx = bortezomib, talidomide, desametasone; NP = neuropatia periferica Nota: Neuropatia periferica include i termini preferenziali: neuropatia periferica, neuropatia periferica motoria, neuropatia periferica sensoriale e polineuropatia.

Linfoma mantellare
Nello studio LYM-3002 nel quale bortezomib è stato somministrato con rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (BR-CAP), l'incidenza di neuropatia periferica nei regimi di associazione dello studio è presentata nella tabella seguente:

Tabella 10: Incidenza della neuropatia periferica nello studio LYM-3002 per grado di tossicità ed interruzione del trattamento a causa della neuropatia periferica

	BR-CAP (N = 240)	R-CHOP (N = 242)
Incidenza di NP (%)		
NP di tutti i gradi	30	29
NP ≥ Grado 2	18	9
NP ≥ Grado 3	8	4
Interruzione a causa di NP (%)	2	< 1

BR-CAP = bortezomib, rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone; R-CHOP = rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone; NP = neuropatia periferica
Neuropatia periferica include i termini: neuropatia periferica sensoriale, neuropatia periferica, neuropatia periferica motoria e neuropatia sensomotoria periferica.

Pazienti anziani con MCL
Il 42,9% e il 10,4% dei pazienti nel braccio BR-CAP rientravano nell'intervallo 65-74 anni e ≥ 75 anni di età, rispettivamente. Sebbene nei pazienti di età ≥ 75 anni, sia BR-CAP sia R-CHOP sono risultati meno tollerati, la percentuale degli effetti indesiderati gravi nel gruppo BR-CAP è stato del 68%, rispetto al 42% nel gruppo R-CHOP.

Differenze rilevanti nel profilo di sicurezza di bortezomib in monoterapia somministrato per via sottocutanea rispetto alla via endovenosa
I pazienti che nello studio di Fase III hanno ricevuto bortezomib per via sottocutanea paragonati a quelli trattati con la somministrazione endovenosa hanno mostrato un'incidenza complessiva inferiore del 13% di reazioni avverse tossiche legate al trattamento di grado ≥ 3 o più elevato, e un'incidenza di interruzione del trattamento con bortezomib più bassa del 5 %. L'incidenza complessiva di diarrea, dolore gastrointestinale ed addominale, astenia, infezioni del tratto respiratorio superiore e neuropatie periferiche è risultata inferiore del 12 %-15 % nel gruppo con trattamento sottocutaneo rispetto al gruppo con trattamento endovenoso. In aggiunta, l'incidenza di neuropatie periferiche di grado ≥ 3 o più elevato è stata inferiore del 10 % e il tasso di interruzione del trattamento a causa di neuropatie periferiche è stato inferiore dell'8 % nel gruppo sottocutaneo rispetto al gruppo trattato per via endovenosa.

Il 6 % dei pazienti ha avuto una reazione avversa locale alla somministrazione sottocutanea, che è stata rappresentata nella maggior parte dei casi da arrossamento. I casi si sono risolti con una mediana di 6 giorni, ed è stato necessario ricorrere alla modifica del dosaggio per due pazienti. Due di questi pazienti (1 %) hanno avuto reazioni avverse gravi: un caso di prurito e un caso di rossore.

L'incidenza di decessi durante il trattamento era del 5 % nel gruppo con trattamento sottocutaneo e del 7 % nel gruppo con trattamento endovenoso. L'incidenza di morte da "Progressione della malattia" era del 18 % nel gruppo sottocutaneo e del 9 % nel gruppo endovenoso.

Ritrattamento dei pazienti con mieloma multiplo recidivante
In uno studio in cui il ritrattamento con bortezomib è stato somministrato a 130 pazienti con mieloma multiplo recidivante e che in precedenza avevano avuto una risposta, almeno parziale, al regime contenente bortezomib, gli eventi avversi più comuni di tutti i gradi che si sono verificati in almeno il 25% dei pazienti sono stati: trombocitopenia (55%), neuropatia (40%), anemia (37%), diarrea (35%) e costipazione (28%). Neuropatia periferica di tutti i gradi e neuropatia periferica di grado ≥ 3 erano osservate, rispettivamente, nel 40 % e nel 8,5 % dei pazienti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Nei pazienti trattati il sovradosaggio con una dose superiore al doppio di quella raccomandata, è stato associato all'insorgenza acuta di ipotensione sintomatica e trombocitopenia con esito fatale. Per gli studi 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 (come liquidi, vasocostrittori e/o 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: Farmaci antineoplastici, altri farmaci antineoplastici. Codice ATC: L01XG01.

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 valutati 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 $t_{½}$ di 20 minuti, dimostrando così che l'inibizione di bortezomib è reversibile.

L'inibizione del proteosoma mediata da bortezomib ha numerosi effetti sulle cellule cancerose, 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.

Dati *in vitro*, *ex-vivo* e in modelli animali suggeriscono che bortezomib incrementi la differenziazione e l'attività osteoblastica e inibisca la funzione osteoclastica. Questi effetti sono stati osservati in

pazienti con mieloma multiplo con malattia osteolitica avanzata e trattati con bortezomib.

Efficacia clinica nel mieloma multiplo precedentemente non trattato
È stato condotto uno studio clinico prospettico di Fase III (MMY-3002 VISTA), internazionale, randomizzato (1:1), in aperto condotto su 682 pazienti per valutare se bortezomib (B) (1,3 mg/m² iniettato per via endovenosa) in associazione con melfalan (M) (9 mg/m²) e prednisone (P) (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. Nello studio l'età mediana dei pazienti era di 71 anni, il 50% erano maschi, 88% erano Caucasici e il punteggio mediano del performance status di Karnofsky dei pazienti era di 80. I pazienti avevano mieloma di tipo IgG/IgA/Catena leggera nel 63%/25%/8% dei casi, una emoglobina mediana di 105 g/l e una conta piastrinica mediana di 221,5 x 10^9/l. Nei due gruppi era simile la percentuale di pazienti che avevano una clearance della creatinina ≤ 30 ml/min (3% in ogni braccio).
Al momento dell'*interim analysis* pianificata, l'endpoint primario, tempo alla progressione, era stato raggiunto e ai pazienti nel braccio M+P è stato offerto il trattamento B+M+P. Il follow-up mediano era 16,3 mesi. Dopo un follow-up mediano di 60,1 mesi è stato aggiornato il dato finale di sopravvivenza. Si è osservato un beneficio statisticamente significativo della sopravvivenza a favore del gruppo di trattamento B+M+P (HR = 0,695, p = 0,00043) nonostante le terapie successive includessero regimi a base di bortezomib. La sopravvivenza mediana nel gruppo di trattamento B+M+P era di 56,4 mesi rispetto ai 43,1 mesi nel gruppo di trattamento M+P. I risultati di efficacia sono riportati in Tabella 11.

Tabella 11: Risultati di efficacia dopo l'aggiornamento finale dei dati di sopravvivenza dello studio VISTA

Endpoint di efficacia	**B+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 (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediana[a] (95 % IC)	56,4 mesi (52,8; 60,9)	43,1 mesi (35,3; 48,3)

Hazard ratio[b] (95 % IC)	0,695 (0,567; 0,852)	
p-value[c]	0,00043	
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
≥ 90 % n (%)	151 (45)	34 (10)
Tempo alla prima risposta in CR + PR		
Mediano	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 (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediana[a] (95 % IC)	27,0 mesi (24,7; 31,1)	19,2 mesi (17,0; 21,0)
Hazard ratio[b] (95 % IC)	0,557 (0,462; 0,671)	
p-value[c]	≤ 0,000001	

[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 nominale 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] CR= Risposta completa; PR = Risposta parziale. Criteri EBMT
[g] Tutti i pazienti randomizzati con malattia secernente
* Aggiornamento della sopravvivenza ad un follow-up mediano di 60,1 mesi
IC = Intervallo di Confidenza

Pazienti candidabili per il trapianto di cellule staminali
Due studi clinici multicentrici di Fase III (IFM-2005-01, MMY-3010) randomizzati, in aperto sono stati condotti al fine di dimostrare la sicurezza e l'efficacia di bortezomib in doppia e triplice associazione con altri agenti chemioterapici come terapia di induzione prima del trapianto di cellule staminali in pazienti precedentemente non trattati per il mieloma multiplo.

Nello studio IFM-2005-01 bortezomib in associazione a desametasone [BDx, n = 240] è stato confrontato con vincristina- doxorubicina-desametasone [VDDx, n = 242]. I pazienti nel gruppo BDx hanno ricevuto quattro cicli da 21 giorni, ognuno dei quali consisteva in bortezomib (1,3 mg/m² somministrato per via endovenosa due volte alla settimana nei giorni 1, 4, 8 e 11) e desametasone orale (40 mg/giorno nei giorni da 1 a 4 e nei giorni da 9 a 12, nei cicli 1 e 2, e nei giorni da 1 a 4 nei cicli 3 e 4). Centonovantotto (198) pazienti (82 %) e 208 pazienti (87 %) nei gruppi VDDx e BDx, rispettivamente erano stati sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali; la maggior parte dei pazienti è stata sottoposta ad un singolo trapianto. Le caratteristiche demografiche dei pazienti e della malattia al basale erano simili tra i due gruppi di trattamento. Nello studio l'età mediana dei pazienti era 57 anni, 55% erano di sesso maschile e il 48% dei pazienti aveva alto rischio citogenetico. La durata mediana del trattamento è stata di 13 settimane per il gruppo VDDx e di 11 settimane per il gruppo BDx. Il numero mediano dei cicli ricevuti da entrambi i gruppi è stato di 4 cicli.
L'endpoint di efficacia primaria dello studio era il tasso di risposta (CR+nCR) post-induzione. Una differenza statisticamente significativa in CR+nCR è stata osservata a favore del gruppo bortezomib in associazione a desametasone. Gli endpoint secondari di efficacia includevano tassi di risposta (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR) post-trapianto, la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale. I principali risultati di efficacia sono presentati nella Tabella 12.

Tabella 12: Risultati di efficacia nello studio IFM-2005-01

Endpoint	**BDx**	**VDDx**	**OR; 95 % IC; P value[a]**
IFM-2005-01	N = 240 (popolazione ITT)	N = 242 (popolazione ITT)	
RR (Post-induzione) *CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95 % IC)	 14,6 (10,4; 19,7) 77,1 (71,2; 82,2)	 6,2 (3,5; 10,0) 60,7 (54,3; 66,9)	 2,58 (1,37; 4,85); 0,003 2,18 (1,46; 3,24); < 0,001
RR (Post-trapianto)[b] CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95 % IC)	 37,5 (31,4; 44,0) 79,6 (73,9; 84,5)	 23,1 (18,0; 29,0) 74,4 (68,4; 79,8)	 1,98 (1,33; 2,95); 0,001 1,34 (0,87; 2,05); 0,179

IC = intervallo di confidenza; CR = risposta completa; nCR = risposta quasi completa; ITT = *Intent to Treat*, RR = tasso di risposta; B = bortezomib; BDx = bortezomib, desametasone; VDDx = vincristina, doxorubicina, desametasone; VGPR = risposta parziale molto buona; PR = risposta parziale; OR = odds ratio
* endpoint primario
[a] OR per i tassi di risposta basati su Mantel-Haenszel stimati per l'odds ratio per tabelle stratificate; p-value per il test Cochran Mantel-Haenszel.
[b] Riferito al tasso di risposta dopo il secondo trapianto per i soggetti che hanno ricevuto un secondo trapianto (42/240 [18 %] nel gruppo BDx e 52/242 [21 %] nel gruppo VDDx).
Nota: Un OR > 1 indica un vantaggio per la terapia di induzione contenente B.

Nello studio MMY-3010 il trattamento di induzione con bortezomib in associazione a talidomide e desametasone [BTDx, n = 130] è stato confrontato con talidomide-desametasone [TDx, n = 127]. I pazienti nel gruppo BTDx hanno ricevuto sei cicli da 4 settimane, di cui ognuno consisteva di bortezomib (1,3 mg/m² somministrato due volte alla settimana nei giorni 1, 4, 8 e 11, seguito da un periodo di riposo di 17 giorni dal giorno 12 fino al giorno 28), desametasone (40 mg somministrato oralmente nei giorni da 1 a 4 e nei giorni da 8 fino a 11), e talidomide (50 mg giornalieri somministrati oralmente nei giorni 1-14, con dose aumentata fino a 100 mg nei giorni 15-28 e successivamente a 200 mg al giorno).
Centocinque (105) pazienti (81 %) e 78 pazienti (61 %) nei gruppi BTDx e TDx, rispettivamente, erano stati sottoposti a un singolo trapianto autologo di cellule staminali. Le caratteristiche demografiche dei pazienti e della malattia al basale erano simili tra i due gruppi di trattamento. I

pazienti nei gruppi BTDx e TDx, rispettivamente, avevano una età mediana di 57 e 56 anni, il 99 % e il 98 % dei pazienti era Caucasica; il 58 % e il 54 % era di sesso maschile. Nel gruppo BTDx 12 % dei pazienti erano citogeneticamente classificati come ad alto rischio rispetto a 16 % dei pazienti nel gruppo TDx. La durata mediana del trattamento è stata di 24,0 settimane e il numero mediano dei cicli di trattamento ricevuti era 6,0 ed era coerente tra i gruppi di trattamento.

Gli endpoint primari di efficacia dello studio erano i tassi di risposta (CR+nCR) post-induzione e post-trapianto. Una differenza statisticamente significativa in CR+nCR è stata osservata in favore del gruppo di trattamento con bortezomib in associazione a desametasone e talidomide. Gli endpoint secondari di efficacia includevano la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale. I risultati di efficacia principali sono presentati nella Tabella 13.

Tabella 13: Risultati di efficacia dallo studio MMY-3010

Endpoint	**BTDx**	**TDx**	**OR; 95 % IC; P value[a]**
MMY-3010	N = 130 (popolazione ITT)	N = 127 (popolazione ITT)	
**RR (Post-induzione)* CR+nCR CR+nCR +PR % (95 % IC)	 49,2 (40,4; 58,1) 84,6 (77,2; 90,3)	 17,3 (11,2; 25,0) 61,4 (52,4; 69,9)	 4,63 (2,61; 8,22); < 0,001[a] 3,46(1,90; 6,27); < 0,001[a]
**RR (Post-trapianto)* CR+nCR CR+nCR +PR % (95 % IC)	 55,4 (46,4; 64,1) 77,7 (69,6; 84,5)	 34,6 (26,4; 43,6) 56,7 (47,6; 65,5)	 2,34 (1,42; 3,87); 0,001[a] 2,66 (1,55; 4,57); < 0,001[a]

IC = intervallo di confidenza; CR = risposta completa; nCR = risposta quasi completa; ITT= *Intent to Treat*, RR = tasso di risposta; B = bortezomib; BTDx = bortezomib, talidomide, desametasone; TDx = talidomide, desametasone; PR = risposta parziale; OR = odds ratio

* Endpoint primario

[a] OR per i tassi di risposta basati su Mantel-Haenszel stimati per l'odds ratio per tabelle stratificate; p-value per il test Cochran Mantel-Haenszel.

Nota: Un OR > 1 indica un vantaggio per la terapia di induzione contenente B

Efficacia clinica in pazienti con mieloma multiplo recidivante o refrattario

I profili di sicurezza e di efficacia di bortezomib (iniettato per via endovenosa) sono stati valutati in due studi alla dose raccomandata di 1,3 mg/m²: uno studio di Fase III (APEX) randomizzato e controllato contro desametasone (Dex) condotto su 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 su 202 pazienti affetti da mieloma multiplo recidivante e refrattario, già sottoposti ad almeno due linee di trattamento precedenti e con progressione della malattia dopo l'ultima terapia.

Nello studio di Fase III, in tutti i pazienti, compresi quelli che avevano ricevuto una sola linea precedente di terapia, il trattamento con bortezomib 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 14).

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 bortezomib 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 bortezomib, la sopravvivenza globale è stata più lunga e il tasso di risposta è risultato più elevato sia nei pazienti refrattari alla loro ultima terapia sia in quelli che 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 bortezomib 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 bortezomib, 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 stata rispettivamente del 32% (10/32) e del 31% (21/67).

Tabella 14: Sintesi dei risultati di efficacia degli studi di Fase III (APEX) e II

	Fase III		**Fase III**		**Fase III**		**Fase II**
	Tutti i pazienti		**1 precedente linea di terapia**		**> 1 precedente linea di terapia**		**≥ 2 linee precedenti di terapia**
Eventi tempo correlati	**B n = 333[a]**	**Dex n = 336[a]**	**B n = 132[a]**	**Dex n = 119[a]**	**B n = 200[a]**	**Dex n = 217[a]**	**B 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 (%)	**B n = 315[c]**	**Dex n = 312[c]**	**B n = 128**	**Dex n = 110**	**B n = 187**	**Dex n = 202**	**B 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 medicinale 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 valutabile
TTP = Tempo alla Progressione
IC = Intervallo di Confidenza
B = bortezomib; Dex = desametasone
CR = Risposta completa; nCR = Risposta quasi completa
PR = Risposta parziale; MR = Risposta minima

Nello studio di Fase II, i pazienti che non avevano ottenuto una risposta ottimale alla terapia con bortezomib in monoterapia, sono stati trattati con alte dosi di desametasone e bortezomib. Il protocollo consentiva ai pazienti che avevano ottenuto una risposta inferiore all'ottimale a bortezomib in monoterapia, di ricevere desametasone. Un totale di 74 pazienti valutabili sono stati trattati con desametasone e bortezomib. Il trattamento combinato ha permesso di ottenere una risposta od un miglioramento della risposta [MR 11% o PR 7%] nel 18% dei pazienti.

Efficacia clinica in pazienti con mieloma multiplo recidivante/refrattario con somministrazione sottocutanea di bortezomib
Uno studio clinico di Fase III di non inferiorità, in aperto e randomizzato ha comparato l'efficacia e la sicurezza della somministrazione sottocutanea di bortezomib rispetto alla somministrazione endovenosa. Questo studio ha incluso 222 pazienti con mieloma multiplo recidivante/refrattario, randomizzati in rapporto 2:1 per ricevere 1,3 mg/m² di bortezomib per via sottocutanea o endovenosa per 8 cicli. Per quei pazienti che non ottenevano dopo 4 cicli una risposta ottimale alla terapia con solo bortezomib (meno della Risposta Completa [CR]) era permesso ricevere 20 mg di desametasone il giorno della somministrazione di bortezomib e il giorno successivo. I pazienti con neuropatia periferica al basale di grado ≥ 2 o con conta piastrinica < 50.000/µl sono stati esclusi. Per l'analisi della risposta sono stati valutati 218 pazienti in totale.
Questo studio ha raggiunto l'obiettivo primario di non inferiorità valutato sul tasso di risposta (CR+PR) dopo 4 cicli di bortezomib in monoterapia per entrambe le vie di somministrazione sottocutanea ed endovenosa, facendo registrare un tasso di risposta del 42 % in entrambi i gruppi. Inoltre, gli endpoint secondari di efficacia correlati alla risposta e al tempo all'evento hanno mostrato risultati costanti sia per la via di somministrazione sottocutanea sia per quella endovenosa (Tabella 15).

Tabella 15: Riassunto delle analisi di efficacia confrontando le somministrazioni sottocutanea ed endovenosa di bortezomib

	Bortezomib braccio endovenoso (EV)		**Bortezomib braccio sottocutaneo (SC)**
Popolazione valutabile per la risposta	**n = 73**		**n = 145**
Tasso di risposta a 4 cicli n (%)			
ORR (CR+PR)	31 (42)		61 (42)
p-*value*[a]		0,00201	
CR n (%)	6 (8)		9 (6)
PR n (%)	25 (34)		52 (36)
nCR n (%)	4 (5)		9 (6)
Tasso di risposta a 8 cicli n (%)			

ORR (CR+PR)	38 (52)		76 (52)
p-*value*[a]		0,0001	
CR n (%)	9 (12)		15 (10)
PR n (%)	29 (40)		61 (42)
nCR n (%)	7 (10)		14 (10)
Popolazione Intent to Treat[b]	n = 74		n = 148
TTP, mesi	9,4		10,4
(95 % IC)	(7,6; 10,6)		(8,5;11,7)
Hazard ratio (IC 95 %)[c]		0,839 (0,564; 1,249)	
p-*value*[d]		0,38657	
Sopravvivenza libera da progressione, mesi	8,0		10,2
(95 % IC)	(6,7; 9,8)		(8,1; 10,8)
Hazard ratio (IC 95 %)[c]		0,824 (0,574; 1,183)	
p-*value*[d]		0,295	
Sopravvivenza complessiva ad 1 anno (%)[e]	76,7		72,6
(95 % IC)	(64,1; 85,4)		(63,1; 80,0)

[a] p-*value* è per l'ipotesi di non inferiorità che il braccio SC conserva almeno il 60 % del tasso di risposta nel braccio EV.

[b] 222 pazienti che sono stati arruolati nello studio; 221 pazienti sono stati trattati con bortezomib

[c] Stima dell'*Hazard ratio* basata sul modello di Cox aggiustato per i seguenti fattori di stratificazione: stadio ISS e numero di linee precedenti di trattamento.

[d] *Log rank test* aggiustato per i seguenti fattori di stratificazione: stadio ISS e numero di linee precedenti di trattamento.

[e] Durata mediana del follow-up di 11,8 mesi.

Trattamento con bortezomib in associazione con doxorubicina liposomiale peghilata (studio DOXIL-MMY-3001)

Uno studio multicentrico randomizzato di Fase III, a gruppi paralleli, in aperto, è stato condotto su 646 pazienti confrontando la sicurezza e l'efficacia di bortezomib più doxorubicina liposomiale peghilata rispetto a bortezomib in monoterapia nei pazienti con mieloma multiplo che avevano ricevuto almeno 1 terapia in precedenza e che non avevano mostrato progressione di malattia durante la terapia a base di antracicline. L'endpoint primario di efficacia era il tempo alla progressione (TTP) mentre gli endpoint secondari di efficacia erano la sopravvivenza globale (OS) e il tasso di risposta globale (ORR: (risposta completa + risposta parziale) usando i criteri dell'*European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT).

I risultati dell'*interim analysis* definita dal protocollo (sulla base di 249 eventi di TTP) hanno portato alla interruzione anticipata dello studio per efficacia. Questa analisi ad interim ha mostrato una riduzione del rischio di TTP del 45 % (95 % IC; 29-57 %, $p < 0,0001$) nei pazienti trattati con la terapia di associazione di bortezomib con doxorubicina liposomiale peghilata. La mediana di TTP è stata pari a 6,5 mesi nei pazienti che assumevano bortezomib in monoterapia rispetto a 9,3 mesi nei pazienti che assumevano la terapia di associazione bortezomib con doxorubicina liposomiale peghilata. Questi risultati, sebbene non maturi, hanno costituito l'analisi finale definita nel protocollo.

L'analisi finale per la sopravvivenza globale (OS) eseguita dopo un follow-up mediano di 8,6 anni non ha mostrato alcuna differenza significativa in termini di OS tra i due bracci di trattamento. L'OS mediana è stata di 30,8 mesi (95 % IC; 25,2-36,5 mesi) per i pazienti in monoterapia con bortezomib e 33,0 mesi (95 % IC; 28,9-37,1 mesi) per i pazienti in terapia di combinazione con bortezomib e doxorubicina liposomiale peghilata.

Trattamento con bortezomib in associazione con desametasone

In assenza di un confronto diretto tra bortezomib e bortezomib in associazione con desametasone nei pazienti con mieloma multiplo in progressione, è stata effettuata un'analisi statistica per dati appaiati al fine di confrontare i risultati del braccio non randomizzato di bortezomib in associazione con desametasone (studio di Fase II in aperto MMY-2045), con i risultati ottenuti nei bracci di trattamento con bortezomib in monoterapia da differenti studi randomizzati di Fase III (M34101-039 [APEX] e DOXIL MMY-3001) nella stessa indicazione.
L'analisi per dati appaiati (Matched-Pair Analysis) è un metodo statistico nel quale i pazienti nel gruppo di trattamento (ad es. bortezomib in associazione con desametasone) ed i pazienti nel gruppo di confronto (ad es. bortezomib) sono resi confrontabili rispetto ai fattori di confondimento attraverso l'appaiamento individuale dei soggetti in studio. Questa metodica riduce al minimo gli effetti dei fattori di confondimento osservati quando si stimano gli effetti del trattamento utilizzando dati non randomizzati.
Sono state identificate 127 coppie di pazienti appaiati. L'analisi ha dimostrato un miglioramento del tasso di risposta globale (ORR: CR+PR) (odds ratio 3,769; 95 % IC 2,045-6,947; $p < 0,001$), della progressione libera da malattia (PFS) (hazard ratio 0,511; 95 % IC 0,309-0,845; $p = 0,008$), del tempo alla progressione (TTP) (hazard ratio 0,385; 95 % IC 0,212-0,698; $p = 0,001$) per bortezomib in associazione con desametasone rispetto a bortezomib in monoterapia.

Le informazioni disponibili sul ritrattamento con bortezomib nel mieloma multiplo recidivante sono limitate.
Lo studio di Fase II MMY-2036 (RETRIEVE), a singolo braccio in aperto, è stato condotto per determinare l'efficacia e la sicurezza del ritrattamento con bortezomib. Centotrenta (130) pazienti (età ≥ 18 anni) con mieloma multiplo che in precedenza avevano avuto almeno una risposta parziale ad un regime contenente bortezomib sono stati ritrattati dopo progressione. Almeno 6 mesi dopo la precedente terapia è stato iniziato bortezomib all'ultima dose tollerata di 1,3 mg/m² (n = 93) o ≤ 1,0 mg/m² (n = 37) e somministrato ai giorni 1, 4, 8 e 11 ogni 3 settimane per un massimo di 8 cicli, sia come monoterapia sia in associazione a desametasone in accordo con lo standard di terapia. Desametasone è stato somministrato in associazione a bortezomib a 83 pazienti nel ciclo 1 ed ulteriori 11 pazienti hanno ricevuto desametasone nel corso dei seguenti cicli di ritrattamento con bortezomib. L'endpoint primario era la migliore risposta confermata al ritrattamento in accordo ai criteri EBMT. Il miglior tasso di risposta globale (CR+PR) per il ritrattamento nei 130 pazienti è stato 38,5 % (95 % IC: 30,1; 47,4).

Efficacia clinica nei pazienti con linfoma mantellare (MCL) precedentemente non trattati
LYM-3002 è uno studio di Fase III, randomizzato, in aperto che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza dell'associazione di bortezomib, rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (BR-CAP; n = 243) a quelle di rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone (R-CHOP; n = 244) in pazienti adulti con MCL precedentemente non trattati (Stadio II, III o IV). I pazienti nel braccio di trattamento BR-CAP hanno ricevuto bortezomib (1,3 mg/m²; nei giorni 1, 4, 8, 11, periodo di riposo giorni 12-21), rituximab 375 mg/m² IV al giorno 1; ciclofosfamide 750 mg/m² IV al giorno 1; doxorubicina 50 mg/m² IV al giorno 1 e prednisone 100 mg/m² per via orale dal giorno 1 al giorno 5 del ciclo di trattamento con bortezomib di 21 giorni. Ai pazienti con una prima risposta documentata al ciclo 6, sono stati somministrati due ulteriori cicli di trattamento.
L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da progressione basata sulla valutazione di un Comitato Indipendente di Revisione (IRC). Gli endpoint secondari includevano, tempo alla progressione (TTP), tempo al successivo trattamento anti-linfoma (TNT), durata dell'intervallo senza trattamento (TFI), tasso di risposta globale (ORR) e tasso di risposta completa (CR/CRu), sopravvivenza globale (OS) e durata della risposta.
La demografia e le caratteristiche al basale della patologia sono risultate generalmente ben bilanciate tra i due bracci di trattamento: l'età mediana dei pazienti era di 66 anni, 74% erano maschi, 66% erano caucasici e 32 % Asiatici, il 69 % dei pazienti mostrava un aspirato del midollo osseo positivo e/o una biopsia del midollo osseo positiva per MCL, 54 % dei pazienti aveva un punteggio dell'International Prognostic Index (IPI) ≥ 3 ed il 76 % aveva la patologia allo Stadio IV. La durata del trattamento (mediana = 17 settimane) e la durata del follow-up (mediana = 40 mesi) erano confrontabili in

entrambi i bracci di trattamento. I pazienti di entrambi i bracci di trattamento hanno ricevuto una mediana di 6 cicli con il 14 % dei soggetti nel gruppo BR-CAP e il 17 % dei pazienti nel gruppo R-CHOP che hanno ricevuto i 2 cicli aggiuntivi. La maggior parte dei pazienti in entrambi i gruppi ha completato il trattamento, 80 % nel gruppo BR-CAP e 82 % nel gruppo R-CHOP. I risultati di efficacia sono presentati nella Tabella 16:

Tabella 16: Risultati di efficacia dallo studio LYM-3002

Endpoint di efficacia	**BR-CAP**	**R-CHOP**	
n: ITT pazienti	243	244	
Sopravvivenza libera da progressione (IRC)[a]			
Eventi n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR[b] (IC 95 %) = 0,63 (0,50; 0,79) p-value[d] < 0,001
Mediana[c] (IC 95 %) (mesi)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	
Tasso di risposta			
n: pazienti risposta valutabile	229	228	
Risposta completa globale (CR+CRu)[f] n(%)	122 (53,3 %)	95 (41,7 %)	OR[e] (IC 95 %) = 1,688 (1,148; 2,481)
Risposta globale (CR+CRu+PR)[h] n(%) 211 (92,1 %)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	OR[e] (IC 95 %) = 1,428 (0,749; 2,722) p-value[g] = 0,275

[a] Basata sulla valutazione (delle sole indagini radiologiche) da parte del Comitato Indipendente di Revisione

[b] La stima dell'hazard ratio è basata sul modello di Cox stratificato per classe di rischio IPI e stadio della malattia. Un hazard ratio < 1 indica un vantaggio a favore di BR-CAP.

[c] Basata sul metodo Kaplan-Meier

[d] Basata su Log rank test stratificato per classe di rischio IPI e stadio della malattia.

[e] Per realizzare le tabelle stratificate è stata impiegata la stima dei rischi comuni di Mantel-Haenszel, impiegando come fattori di stratificazione la classe di rischio IPI e lo stadio della malattia. Un odds ratio (OR) > 1 indica un vantaggio per BR-CAP.

[f] Include tutte le CR+ CRu, confermate dal IRC da valutazione del midollo osseo e dell'LDH

[g] p-value calcolato con il Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test, impiegando come fattori di stratificazione la classe di rischio IPI e lo stadio della malattia.

[h] Include tutte le CR+CRu+PR radiologiche confermate dal IRC indipendentemente dalla verifica di conferma basata sulla valutazione del midollo osseo e dell'LDH

CR = risposta completa; CRu = risposta completa non confermata; PR = risposta parziale; CI = intervallo di confidenza, HR = Hazard Ratio; OR = Odds Ratio; ITT = Intent to Treat

La PFS mediana come stabilito dallo sperimentatore è stata di 30,7 mesi nel gruppo BR-CAP e 16,1 mesi nel gruppo R-CHOP (Hazard Ratio [HR] = 0,51; p < 0,001). Un beneficio statisticamente significativo in favore del gruppo di trattamento BR-CAP rispetto al gruppo R-CHOP è stato osservato per TTP (mediana 30,5 contro 16,1 mesi), TNT (mediana 44,5 contro 24,8 mesi) e TFI (mediana 40,6 contro 20,5 mesi). La durata mediana della risposta completa è stata di 42,1 mesi nel gruppo BR-CAP rispetto a 18 mesi nel gruppo R-CHOP. La durata della risposta globale è stata di 21,4 mesi più lunga nel gruppo BR-CAP (mediana 36,5 mesi contro 15,1 mesi nel gruppo R-CHOP). Ad una durata mediana del follow-up di 40 mesi, la sopravvivenza globale (OS) mediana è risultata a favore di BR-CAP (56,3 mesi nel gruppo R-CHOP e non raggiunta nel gruppo BR-CAP), (stima HR = 0,80; p = 0,173). È stata rilevata una tendenza verso una sopravvivenza globale prolungata a favore del gruppo BR-CAP; la percentuale di sopravvivenza a 4 anni stimata è stata del 53,9 % nel gruppo R-CHOP e del 64,4 % nel gruppo BR-CAP.

Pazienti con Amiloidosi a catene leggere (AL) precedentemente trattata

È stato condotto uno studio in aperto di Fase I/II non randomizzato per determinare la sicurezza e l'efficacia di bortezomib in pazienti con amiloidosi a catene leggere (AL) precedentemente trattata. Non sono state osservate nuove problematiche di sicurezza durante lo studio e, in particolare, bortezomib non ha determinato un peggioramento del danno d'organo (cuore, rene e fegato). In una

analisi esplorativa dell'efficacia, per le due coorti di dosaggio associate, è stato riportato un tasso di risposta del 67,3 % (di cui 28,6 % di risposta completa) in termini di risposta ematologica (proteina M), nei 49 pazienti valutabili trattati con le massime dosi permesse di 1,6 mg/m² una volta alla settimana e 1,3 mg/m² due volte alla settimana. Per le due coorti di dosaggio associate, la sopravvivenza a 1 anno è risultata dell'88,1 %.

Popolazione pediatrica
L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con bortezomib in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica con mieloma multiplo e linfoma mantellare (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Uno studio di Fase II di attività, efficacia, sicurezza e farmacocinetica, a singolo braccio, condotto dal *Children's Oncology Group*, ha valutato l'attività dell'aggiunta di bortezomib ad un regime polichemioterapico di re-induzione in pazienti pediatrici e giovani adulti affetti da neoplasie linfoidi (leucemia linfoblastica acuta [ALL] a cellule pre-B, ALL a cellule T e linfoma linfoblastico [LL] a cellule T). Un regime chemioterapico di re-induzione multifarmaco di nota efficacia è stato somministrato in 3 blocchi diversi di trattamento. Bortezomib è stato somministrato solo nei Blocchi 1 e 2 al fine di evitare potenziali tossicità da accumulo con i farmaci co-somministrati nel Blocco 3.

La risposta completa (CR) è stata valutata alla fine del trattamento del Blocco 1. Nei pazienti con B-ALL con recidiva entro 18 mesi dalla diagnosi (n = 27) la percentuale di CR è stata del 67 % (95 % IC: 46, 84); la percentuale di sopravvivenza libera da eventi a 4 mesi è stata del 44 % (95 % IC: 26, 62). Nei pazienti con B-ALL con recidiva a 18-36 mesi dalla diagnosi (n = 33) la percentuale di CR è stata del 79 % (95 % IC: 61, 91) e la percentuale di sopravvivenza libera da eventi a 4 mesi è stata del 73 % (95 % IC: 54, 85). La percentuale di CR nei pazienti con ALL a cellule T in prima recidiva (n = 22) è stata del 68 % (95 % IC: 45, 86) e la percentuale di sopravvivenza libera da eventi a 4 mesi è stata del 67 % (95 % IC: 42, 83). I dati di efficacia riportati sono stati considerati inconclusivi (vedere paragrafo 4.2).

I soggetti affetti da ALL o LL arruolati nello studio e valutabili per la sicurezza sono 140, con età mediana pari a 10 anni (range da 1 a 26). Non sono state osservate nuove problematiche di sicurezza quando bortezomib è stato aggiunto ad uno schema chemioterapico standard di trattamento per i pazienti pediatrici con ALL a cellule pre-B. Le seguenti reazioni avverse (Grado ≥ 3) sono state osservate con una maggiore incidenza quando è stato utilizzato il regime di trattamento contenente bortezomib rispetto a quanto osservato in uno studio storico di controllo in cui il regime chemioterapico di base è stato somministrato da solo: nel Blocco 1 neuropatia sensoriale periferica (3 % contro 0 %); ileo (2,1 % contro 0 %); ipossia (8 % contro 2 %). In questo studio non era disponibile nessuna informazione sulle possibili conseguenze o sui tassi di risoluzione della neuropatia periferica. Inoltre, è stata notata un'incidenza più elevata di infezioni con neutropenia Grado ≥ 3 (24 % contro 19 % nel Blocco 1 e 22 % contro 11 % nel Blocco 2), incremento delle ALT (17 % contro 8 % nel Blocco 2), ipokaliemia (18 % rispetto a 6 % nel Blocco 1 e 21 % rispetto a 12 % nel Blocco 2) e iponatriemia (12 % contro 5 % nel Blocco 1 e 4 % rispetto a 0 nel Blocco 2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
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.

Dopo somministrazione tramite bolo endovenoso o iniezione sottocutanea di una dose di 1,3 mg/m² in pazienti con mieloma multiplo (n = 14 nel gruppo endovenoso, n = 17 nel gruppo sottocutaneo),

l'esposizione sistemica totale al farmaco (AUC_{last}) è risultata equivalente per le vie di somministrazione sottocutanea ed endovenosa. La C_{max} dopo somministrazione sottocutanea (20,4 ng/ml) era più bassa rispetto a quella endovenosa (223 ng/ml). Il rapporto medio geometrico AUC_{last} era di 0,99 e gli intervalli di confidenza al 90 % erano 80,18 %-122,80 %.

Distribuzione

In pazienti con mieloma multiplo, il volume medio di distribuzione (V_d) di bortezomib era compreso tra 1.659 e 3.294 L a seguito di somministrazioni endovenose 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 *in vitro* si è attestato a una media di 82,9 % nel plasma umano. La frazione di bortezomib legata alle proteine plasmatiche non era dipendente dalla concentrazione.

Biotrasformazione
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 quelle successive a dosi di 1,0 mg/m² e 1,3 mg/m², rispettivamente.

Popolazioni speciali
Compromissione epatica
L'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di bortezomib è stato studiato, nel primo ciclo di trattamento, in uno studio clinico di Fase I condotto su 61 pazienti affetti primariamente da tumori solidi con compromissione epatica di vario grado e trattati con dosaggi di bortezomib compresi tra 0,5 e 1,3 mg/m^2.
La compromissione epatica di grado lieve non ha alterato l'AUC di bortezomib normalizzata per il dosaggio quando confrontata con quella osservata nei pazienti con funzione epatica normale. Ad ogni modo, i valori medi dell'AUC normalizzati per il dosaggio risultavano aumentati di circa il 60% nei pazienti affetti da compromissione epatica di grado moderato o grave. Nei pazienti con compromissione epatica di grado moderato o grave si raccomanda una dose iniziale più bassa, e tali pazienti devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.2, Tabella 6).

Danno renale
È stato condotto uno studio di farmacocinetica su pazienti con vari gradi di danno 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 Grave (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 bortezomib endovena a dosi comprese tra 0,7 e 1,3 mg/m² due volte alla settimana. L'esposizione a bortezomib (AUC e C_{max} normalizzate per dose) era simile in tutti i gruppi di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Età
La farmacocinetica di bortezomib è stata valutata in 104 pazienti pediatrici (2-16 anni) con leucemia

linfoblastica acuta (ALL) o leucemia mieloide acuta (AML) dopo somministrazione in bolo endovenoso due volte la settimana di una dose pari a 1,3 mg/m². Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, la *clearance* di bortezomib è risultata aumentare con l'incremento della superficie corporea (BSA). La media geometrica della *clearance* (% CV) è stata pari a 7,79 (25 %) L/h/m², il volume di distribuzione allo *steady-state* è stato pari a 834 (39 %) L/m², e l'emivita di eliminazione è stata pari a 100 (44 %) ore. Dopo aver corretto per l'effetto della BSA, altri dati demografici come l'età, il peso corporeo e il sesso non hanno mostrato effetti clinicamente significativi sulla *clearance* di bortezomib. La *clearance* di bortezomib BSA-normalizzata riportata nei pazienti pediatrici è risultata simile a quella osservata negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Bortezomib ha mostrato potenziale genotossico. A concentrazioni a partire da 3,125 μg/ml, che è stata la concentrazione più bassa valutata, bortezomib ha dimostrato un effetto clastogenico (aberrazioni cromosomiche strutturali) nel test *in vitro* delle aberrazioni cromosomiche su cellule ovariche di criceto cinese (CHO). Bortezomib non ha mostrato positività 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 embriofetale a dosi tossiche per la madre, ma nessuna tossicità embriofetale 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. E' 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 generale con cicli multipli condotti nel ratto e nella scimmia, hanno rivelato che i principali organi bersaglio sono stati: 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, se presente, e non è nota la rilevanza nell'uomo.

Studi farmacologici di sicurezza cardiovascolare condotti nella scimmia e nel cane mostrano che la somministrazione endovenosa di dosi in mg/m^2 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 rispondevano al 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)

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto
3 anni

Soluzione ricostituita
La stabilità chimico-fisica è stata dimostrata per 8 giorni a 25 °C/60 % RH o 15 giorni a 5+/- 3 °C al buio, sia nel flaconcino sia in una siringa di polipropilene.

Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, è responsabilità dell'utilizzatore il rispetto delle condizioni e dei tempi di conservazione del medicinale prima del suo impiego. Di norma, il medicinale non deve essere conservato per più di 24 ore a 2 °C-8 °C, a meno che la ricostituzione/diluizione (ecc.) non sia avvenuta in condizioni di asepsi controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Bortezomib medac 3,5 mg è confezionato in un flaconcino di vetro incolore di Tipo I 10R (volume nominale 10 ml), con tappo in gomma bromobutilica e capsula di chiusura a strappo di colore blu.

Ogni confezione contiene 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 Bortezomib medac. Si consiglia di indossare guanti e altri indumenti protettivi per impedire il contatto con la cute.

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

Si sono verificati casi di decesso in seguito alla somministrazione intratecale involontaria di bortezomib. Bortezomib medac 1 mg polvere per soluzione iniettabile è destinato al solo uso endovenoso, mentre Bortezomib medac 3,5 mg polvere per soluzione iniettabile è destinato per l'uso endovenoso o sottocutaneo. Bortezomib medac non deve essere somministrato per via intratecale.

Istruzioni per la ricostituzione
Bortezomib medac deve essere ricostituito da un operatore sanitario.

Iniezione endovenosa
Ogni flaconcino 10R (volume nominale 10 ml) di Bortezomib medac deve essere ricostituito con attenzione con 3,5 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %), usando una siringa appropriata e senza rimuovere il tappo del flaconcino. 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 di cambiamento di colore. In presenza di particolato o di cambiamento di colore la soluzione ricostituita deve essere eliminata.

Iniezione sottocutanea
Ogni flaconcino 10R (volume nominale 10 ml) di Bortezomib medac deve essere ricostituito con attenzione con 1,4 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %), usando una siringa appropriata e senza rimuovere il tappo del flaconcino. La dissoluzione della polvere liofilizzata avviene in meno di 2 minuti. Dopo la ricostituzione, ogni ml di soluzione contiene 2,5 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 di cambiamento di colore. In presenza di particolato o di cambiamento di colore la soluzione ricostituita deve essere eliminata.

Smaltimento
Bortezomib medac è 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

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 046001020 - "3,5 mg polvere per soluzione iniettabile" 1 flaconcino in vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 agosto 2018
Data del rinnovo dell'autorizzazione: 23 aprile 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

06/2025