

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bortezomib SUN 3,5 mg polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di polvere 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 liofilizzata o solido di colore da bianco a bianco crema.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Bortezomib SUN in monoterapia o in associazione con doxorubicina liposomiale pegilata 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 SUN 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 SUN 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 SUN 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 SUN deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento dei pazienti con tumore, tuttavia Bortezomib SUN può essere somministrato da un operatore sanitario esperto nell'uso di agenti chemioterapici. Bortezomib SUN deve essere ricostituito da un operatore sanitario (vedere paragrafo 6.6).

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

Monoterapia

Bortezomib SUN 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 è considerato un ciclo di trattamento. Si raccomanda che i pazienti ricevano la somministrazione di 2 cicli di Bortezomib SUN 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 Bortezomib SUN. Fra la somministrazione di due dosi consecutive di Bortezomib SUN devono trascorrere almeno 72 ore.

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

La terapia con Bortezomib SUN 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 SUN 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, nell'eventualità in cui si ripresentino a dosaggio ridotto, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con Bortezomib SUN, 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 SUN 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 SUN a 1,0 mg/m ² o Modificare lo schema posologico di Bortezomib SUN a 1,3 mg/m ² una volta alla settimana
Grado 2 con dolore o Grado 3 (gravi sintomi; limitazione dell'autonomia individuale nelle ADL***)	Sospendere Bortezomib SUN fino alla risoluzione della sintomatologia. Una volta risolti i sintomi della tossicità, riprendere la somministrazione di Bortezomib SUN riducendo la dose a 0,7 mg/m ² una volta alla settimana.
Grado 4 (conseguenze pericolose per la vita; è indicato un intervento urgente) e/o grave neuropatia autonoma	Interrompere Bortezomib SUN

* 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 pegilata

Bortezomib SUN 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 SUN devono trascorrere almeno 72 ore.

Doxorubicina liposomiale pegilata è somministrata alla dose di 30 mg/m² nel giorno 4 del ciclo di trattamento di Bortezomib SUN con una infusione endovenosa della durata di 1 ora dopo l'iniezione di Bortezomib SUN.

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 pegilata, fare riferimento al rispettivo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Associazione con desametasone

Bortezomib SUN 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 SUN 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 SUN.

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 SUN nella terapia in associazione seguire le raccomandazioni sulle modifiche della posologia descritte sopra nel paragrafo relativo alla monoterapia.

Posologia per il trattamento del mieloma multiplo precedentemente non trattato in pazienti non candidabili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche

Terapia in associazione con melfalan e prednisone

Bortezomib SUN è somministrato per via endovenosa o sottocutanea in associazione con melfalan orale e prednisone orale come indicato nella Tabella 2. Questo periodo di 6 settimane viene considerato un ciclo di trattamento. Nei cicli 1-4 Bortezomib SUN è somministrato 2 volte la settimana nei giorni 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 e 32. Nei cicli 5-9 Bortezomib SUN è somministrato una volta la settimana nei giorni 1, 8, 22 e 29. Fra la somministrazione di due dosi consecutive di Bortezomib SUN 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 SUN.

Sono somministrati 9 cicli di trattamento di questa terapia di associazione.

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

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

Bortezomib SUN monosettimanale (Cicli 5-9)											
Settimana	1				2	3	4		5		6
Bzmb (1,3 mg/m ²)	Giorno 1	--	--	--	Giorno 8	Periodo di riposo	Giorno 22		Giorno 29		Periodo di riposo
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4	--	Periodo di riposo	--		--		Periodo di riposo

Bzmb = Bortezomib SUN; 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 $\geq 70 \times 10^9/l$ e la conta assoluta dei neutrofili (Absolute Neutrophil Count, ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- le tossicità non ematologiche devono essersi ridotte al Grado 1 o al basale

Tabella 3: Variazioni della posologia durante i cicli successivi della terapia con Bortezomib SUN 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 $\leq 30 \times 10^9/l$ o di ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ nel giorno di somministrazione di Bortezomib SUN (diverso dal giorno 1)	Sospendere la somministrazione di Bortezomib SUN
- Nel caso in cui siano state saltate diverse dosi di Bortezomib SUN in un ciclo (≥ 3 dosi durante il trattamento bisettimanale o ≥ 2 dosi durante il trattamento monosettimanale)	Ridurre di un livello la dose di Bortezomib SUN (da 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² , o da 1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²)
Tossicità non ematologiche di Grado ≥ 3	Sospendere la somministrazione di Bortezomib SUN fino alla riduzione dei sintomi di tossicità al Grado 1 o al basale. Quindi è possibile riprendere il trattamento con Bortezomib SUN alla dose ridotta di un livello (da 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² , o da 1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²). In caso di dolore neuropatico e/o neuropatia periferica correlati a bortezomib, sospendere e/o modificare la dose di Bortezomib SUN 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 SUN 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 SUN 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 SUN.

Sono somministrati 4 cicli di trattamento di questa terapia di associazione.

Terapia in associazione a talidomide e desametasone

Bortezomib SUN 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 SUN 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 SUN.

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 SUN per il trattamento del mieloma multiplo precedentemente non trattato in pazienti candidabili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

Bzmb + Dx	Cicli da 1 a 4				
	Settimana	1	2	3	
	Bzmb (1,3 mg/m ²)	Giorno 1, 4	Giorno 8, 11	Periodo di riposo	
Dx 40 mg	Giorno 1, 2, 3, 4	Giorno 8, 9, 10, 11	-		
Bzmb + Dx + T	Ciclo 1				
	Settimana	1	2	3	4
	Bzmb (1,3 mg/m ²)	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				
	Bzmb (1,3 mg/m ²)	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	-	-

Bzmb = Bortezomib SUN; 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 SUN, devono essere seguite le linee guida per la modifica della dose descritte per la monoterapia.

In aggiunta, quando Bortezomib SUN è somministrato in associazione ad altri chemioterapici, in caso di tossicità deve essere considerata un'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 in associazione con rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (BzmbR-CAP)

Bortezomib SUN 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 viene considerato un ciclo di trattamento. Sono raccomandati 6 cicli di trattamento con Bortezomib SUN. Ai pazienti con una prima risposta documentata al ciclo 6, possono essere somministrati 2 cicli aggiuntivi di Bortezomib SUN. Fra la somministrazione di due dosi consecutive di Bortezomib SUN 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 SUN: 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 SUN.

Aggiustamento della dose durante il trattamento di pazienti con MCL precedentemente non trattato

Prima di iniziare un nuovo ciclo di terapia:

- La conta delle piastrine deve essere ≥ 100.000 cell/ μ l e la conta assoluta dei neutrofili (ANC) deve essere ≥ 1.500 cell/ μ l
- La conta delle piastrine deve essere ≥ 75.000 cell/ μ l nei pazienti con infiltrazione del midollo osseo o sequestro splenico
- L'emoglobina deve essere ≥ 8 g/dl
- Le tossicità non ematologiche devono essersi ridotte al Grado 1 o al basale.

Il trattamento con bortezomib deve essere sospeso all'insorgenza di qualsiasi tossicità non ematologica correlata a Bortezomib SUN 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 MCL precedentemente non trattato

Tossicità	Aggiustamento o posticipo della posologia
<i>Tossicità ematologica</i>	
- Neutropenia di Grado ≥ 3 con febbre, neutropenia di Grado 4 di durata superiore ai 7 giorni, una conta piastrinica < 10.000 cell/ μ l	La terapia con Bortezomib SUN deve essere sospesa per un massimo di 2 settimane fino a quando il paziente abbia una ANC ≥ 750 cell/ μ l e una conta piastrinica ≥ 25.000 cell/ μ l. - Se dopo la sospensione di Bortezomib SUN

	<p>la tossicità non si è risolta, come definito sopra, Bortezomib SUN deve essere interrotto.</p> <p>- 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 SUN 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).</p>
- In caso di conta piastrinica <25.000 cell/ μ l o ANC <750 cell/ μ l nel giorno di somministrazione di Bortezomib SUN (diverso dal giorno 1 di ogni ciclo)	Sospendere la somministrazione di Bortezomib SUN
<i>Tossicità non ematologiche di Grado ≥ 3 considerate correlate a Bortezomib SUN</i>	Sospendere la terapia con Bortezomib SUN fino alla riduzione dei sintomi di tossicità al Grado 2 o inferiore. Quindi è possibile riprendere il trattamento con Bortezomib SUN alla dose ridotta di un livello (da 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² , o da 1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²). In caso di dolore neuropatico e/o neuropatia periferica correlati a bortezomib, sospendere e/o modificare la dose di Bortezomib SUN come indicato nella Tabella 1.

Inoltre, quando Bortezomib SUN è somministrato in associazione ad altri chemioterapici, in caso di tossicità deve essere considerata un'adeguata riduzione della dose di questi medicinali in accordo alle raccomandazioni riportate nei relativi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non esistono prove cliniche 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 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, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisone (BzmbR-CAP) e rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisone (R-CHOP), sono risultati meno tollerati (vedere paragrafo 4.8).

Insufficienza epatica

I pazienti con insufficienza epatica di grado lieve non richiedono alcun aggiustamento della dose e devono essere trattati con il dosaggio raccomandato. I pazienti con insufficienza epatica di grado moderato o grave devono iniziare il trattamento con Bortezomib SUN 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 SUN per i pazienti con insufficienza epatica

Gravità dell'insufficienza epatica*	Livelli di bilirubina	Livelli di SGOT (AST)	Aggiustamento della posologia iniziale
Lieve	≤1,0x ULN	> ULN	Nessuno
	>1,0x - 1,5x ULN	Qualsiasi	Nessuno
Moderata	>1,5x - 3x ULN	Qualsiasi	Ridurre Bortezomib SUN a 0,7 mg/m ² nel primo ciclo di trattamento. Nei cicli successivi considerare un incremento della dose a 1,0 mg/m ² o un'ulteriore riduzione della dose a 0,5 mg/m ² sulla base della tolleranza del paziente.
Grave	>3x ULN	Qualsiasi	

Abbreviazioni: SGOT = transaminasi glutammico-ossalacetica sierica;

AST = aspartato aminotransferasi; ULN = limite superiore del valore normale.

* Basata sulla classificazione NCI Organ Dysfunction Working Group per categorizzare l'insufficienza epatica (lieve, moderata, grave).

Compromissione renale

La farmacocinetica di bortezomib non subisce alterazioni in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (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 insufficienza renale di grado grave non in dialisi (CrCL <20 ml/min/1,73 m²). Poiché la dialisi potrebbe ridurre le concentrazioni di bortezomib, Bortezomib SUN 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 al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1 ma non può essere definita nessuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Bortezomib SUN è utilizzabile per la somministrazione endovenosa o sottocutanea.

Bortezomib SUN non deve essere somministrato per altre vie. La somministrazione intratecale ha provocato decessi.

Iniezione endovenosa

La soluzione ricostituita di Bortezomib SUN 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%). Fra la somministrazione di due dosi consecutive di Bortezomib SUN devono trascorrere almeno 72 ore.

Iniezione sottocutanea

La soluzione ricostituita di Bortezomib SUN viene somministrata sottocute nelle cosce (destra o sinistra) o nell'addome (destro o sinistro). La soluzione deve essere iniettata sottocute con un angolo di 45-90°. Nelle successive somministrazioni è necessario cambiare a rotazione il sito di iniezione.

Se si manifestano delle reazioni nel sito di iniezione dopo la somministrazione sottocutanea di Bortezomib SUN, può essere somministrata per via sottocutanea una soluzione meno concentrata di Bortezomib SUN (bortezomib 3,5 mg ricostituito a 1 mg/ml invece di 2,5 mg/ml) o è raccomandato il passaggio alla somministrazione per via endovenosa.

Quando Bortezomib SUN 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. Pneumopatia infiltrativa diffusa acuta e pericardiopatia.

Quando Bortezomib SUN 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 d'impiego

Quando Bortezomib SUN viene somministrato in associazione ad altri medicinali, devono essere consultati i relativi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto prima dell'inizio del trattamento con Bortezomib SUN. 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 SUN è per uso endovenoso o sottocutaneo. Bortezomib SUN non deve essere somministrato per via intratecale.

Tossicità gastrointestinale

Gli effetti tossici gastrointestinali, compresa nausea, diarrea, vomito e stitichezza, sono molto comuni durante il trattamento con bortezomib. Non comunemente sono stati segnalati casi di ileo (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 in 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 (BzmbR-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 impiegato come 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 $<75.000/\mu\text{l}$, il 90% dei 21 pazienti ha raggiunto una conta piastrinica $\leq 25.000/\mu\text{l}$ durante lo studio, incluso un 14% di pazienti che ha raggiunto valori $<10.000/\mu\text{l}$; al contrario, per valori piastrinici al basale $>75.000/\mu\text{l}$, solo il 14% dei 309 pazienti ha mostrato una conta piastrinica $\leq 25.000/\mu\text{l}$ durante lo studio.

Nei pazienti con MCL (studio LYM-3002), si è manifestata una più alta incidenza (56,7% *versus* 5,8%) di trombocitopenia di Grado ≥ 3 nel gruppo di trattamento con bortezomib (BzmbR-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 BzmbR-CAP e 5,0% nel gruppo R-CHOP) sia per gli eventi di sanguinamento di Grado 3 e maggiore (BzmbR-CAP: 4 pazienti [1,7%]; R-CHOP: 3 pazienti [1,2%]). Nel gruppo BzmbR-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 è stata riportata 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 $<25.000/\mu\text{l}$ o, in caso di associazione con melfalan e prednisone, quando la conta piastrinica raggiunga valori $\leq 30.000/\mu\text{l}$ (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 senza evidenza di neutropenia cumulativa, è stata osservata neutropenia transitoria reversibile tra i cicli di trattamento. 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 BzmbR-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. 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 (vedere paragrafo 4.2).

Riattivazione del virus Herpes zoster

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 BzmbR-CAP e dell'1,2% nel braccio R-CHOP (vedere paragrafo 4.8).

Riattivazione e infezione da virus dell'epatite B (HBV)

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.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)

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 dall'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 di 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 dell'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 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 un'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

In pazienti senza precedenti di convulsioni o epilessia sono stati riportati non comunemente episodi di convulsioni.

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 sperimentato ipotensione ortostatica con bortezomib (iniettato per via endovenosa), non avevano riferito precedenti episodi di ipotensione ortostatica prima del trattamento. Nella maggior parte dei pazienti è stato necessario somministrare una terapia per il trattamento dell'ipotensione ortostatica. Una minoranza di pazienti con ipotensione ortostatica ha manifestato episodi di sincope. L'ipotensione ortostatica/posturale non è stata correlata in acuto all'infusione in bolo di 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 medicinale possa peggiorare una condizione preesistente, come la neuropatia diabetica o amiloidotica. Deve essere utilizzata la massima cautela nel trattamento di pazienti con anamnesi positiva per sincope in terapia con medicinali 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 medicinali antiipertensivi, la reidratazione o la somministrazione di mineralcorticosteroidi e/o medicinali 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, mal di testa, letargia, confusione mentale, 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 il peggioramento 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

Sono stati riportati rari casi di pneumopatia infiltrativa diffusa acuta ad eziologia sconosciuta, quali polmoniti, polmoniti interstiziali, infiltrazione polmonare e sindrome acuta da distress respiratorio (ARDS), nei pazienti in trattamento con bortezomib (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, 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.

Insufficienza renale

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

Insufficienza epatica

Bortezomib viene metabolizzato dagli enzimi epatici. Nei pazienti affetti da insufficienza epatica di grado moderato o grave l'esposizione a bortezomib aumenta; 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 preesistenti. Sono state riportate altre reazioni epatiche quali incremento degli enzimi epatici, iperbilirubinemia ed epatite. Tali alterazioni possono essere reversibili dopo l'interruzione del trattamento con bortezomib (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome da lisi tumorale

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

Co-somministrazione di altri medicinali

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

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

Reazioni potenzialmente immuno-complesso mediate

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

Uno studio clinico d'interazione farmaco-farmaco, basato sui dati provenienti da 12 pazienti, per verificare l'effetto del ketoconazolo, un inibitore potente del CYP3A4, sulla farmacocinetica di bortezomib (iniettato per via endovenosa) ha mostrato un aumento medio dell'AUC di bortezomib del 35% (IC90% [1,032-1,772]). Pertanto, i pazienti in trattamento concomitante con bortezomib e inibitori potenti 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 inibitore potente 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 induttore potente del 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 induttori potenti del 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 induttore debole del 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 incremento medio dell'AUC di borteomib 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 medicinali ipoglicemizzanti orali. I pazienti in terapia con antidiabetici orali in trattamento con borteomib, possono richiedere un attento monitoraggio della glicemia ed un aggiustamento del dosaggio dei medicinali antidiabetici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione negli uomini e nelle donne

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

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici relativi all'esposizione a borteomib durante la gravidanza. Il potenziale teratogeno di borteomib non è stato completamente studiato.

Negli studi preclinici, la somministrazione di borteomib alle massime dosi tollerate dalla madre, non ha mostrato alcun effetto sullo sviluppo embrionico nei ratti e nei conigli. Non sono stati condotti studi sugli animali per determinare gli eventuali effetti sul parto e sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Borteomib 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 borteomib in gravidanza, o se la paziente entrasse in stato di gravidanza durante il trattamento.

Talidomide è un potente agente 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 borteomib in associazione a talidomide devono aderire al Programma di Prevenzione della Gravidanza di talidomide. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di talidomide per informazioni aggiuntive.

Allattamento

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

Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla fertilità con borteomib (vedere paragrafo 5.3).

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

Borteomib potrebbe influenzare moderatamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Borteomib 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 di encefalopatia posteriore reversibile, pneumopatia infiltrativa diffusa acuta e raramente neuropatia autonoma. Le reazioni avverse più comunemente riportate durante il trattamento con bortezomib sono nausea, diarrea, costipazione, vomito, affaticamento, ipertensione, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatia periferica (inclusa quella sensoriale), mal di testa, parestesia, riduzione dell'appetito, dispnea, rash, herpes zoster e mialgia.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

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/m² 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 secondo la classificazione per organi e sistemi e in base alla frequenza. La frequenza è classificata come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); 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*, Sepsis* (incluso shock settico), Broncopolmonite, Infezione da herpes virus*, Meningoencefalite erpetica [#] , Batteriemia (inclusa stafilococcica), Orzaiolo, Influenza, Cellulite, Infezioni associate al catetere, Infezione della pelle*, Infezione dell'orecchio*, Infezione da Stafilococco*, Infezione ai denti*
	Rara	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)	Rara	Tumori maligni, Leucemia plasmocitaria, Carcinoma cellulare renale, Massa, Micosi fungoide, Tumori benigni*
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Trombocitopenia*, Neutropenia*, Anemia*
	Comune	Leucopenia*, Linfopenia*
	Non comune	Pancitopenia*, Neutropenia febbrile, Coagulopatia*,

Classificazione per sistemi e organi	Incidenza	Reazione avversa
		Leucocitosi*, Linfadenopatia, Anemia emolitica [#]
	Rara	Coagulazione intravascolare disseminata, Trombocitosi*, Sindrome da iperviscosità, Patologia delle piastrine NAS, Microangiopatia trombotica (inclusa porpora trombocitopenica) [#] , Patologia del sangue NAS, Diatesi emorragica, Infiltrazione linfocitica
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Angioedema [#] , Ipersensibilità*
	Rara	Shock anafilattico, Amiloidosi, Reazione immuno-complesso mediata di tipo III
Patologie endocrine	Non comune	Sindrome di Cushing*, Ipertiroidismo*, Secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico
	Rara	Ipotiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Riduzione dell'appetito
	Comune	Disidratazione, Ipocaliemia*, Iponatremia*, Alterazione del livello di glucosio nel sangue*, Ipocalcemia*, Alterazione enzimatica*
	Non comune	Sindrome da lisi tumorale, Ritardo della crescita*, Ipomagnesiemia*, Ipfostatemia*, Ipercaliemia*, Ipercalcemia*, Ipernatremia*, Livelli anormali di acido urico*, Diabete mellito*, Ritenzione idrica
	Rara	Ipermagnesiemia*, Acidosi, Squilibrio elettrolitico*, Sovraccarico di fluidi, Ipcloremia*, Ipoolemia, Ipercloremia*, Iperfosfatemia*, Disturbo metabolico, Carenza di vitamine del complesso B, Carenza di vitamina B12, Gotta, Aumento dell'appetito, Intolleranza all'alcool
Disturbi psichiatrici	Comune	Disordini e disturbi dell'umore*, Ansia*, Insonnia e disturbi del sonno*
	Non comune	Disturbi mentali*, Allucinazioni*, Disturbi psicotici*, Confusione*, Irrequietezza
	Rara	Ideazione suicidaria*, Disturbo dell'adattamento, Delirio, Diminuzione della libido
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Neuropatie*, Neuropatia sensoriale periferica, Disestesia*, Neuralgia*
	Comune	Neuropatia motoria*, Perdita di coscienza (incluso sincope), Capogiri*, Disgeusia*, Letargia, Mal di testa*
	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*, Neuralgia post herpetica, Disturbi della parola*, Sindrome della gambe senza risposo, Emicrania, Sciatalgia, Disturbo dell'attenzione, Riflessi alterati*, Parosmia
	Rara	Emorragia cerebrale*, Emorragia intracranica (inclusa sub-aracnoidea)*, Edema cerebrale, Attacco ischemico transitorio, Coma, Squilibrio del sistema nervoso autonomo, Neuropatia autonoma, Paralisi dei nervi cranici*, Paralisi*, Paresi*, Presincope, Sindrome del tronco cerebrale, Disturbi cerebrovascolari, Lesione della

Classificazione per sistemi e organi	Incidenza	Reazione avversa
		radice nervosa, Iperattività psicomotoria, Compressione del midollo spinale, Disturbi cognitivi NAS, Disfunzione motoria, Disturbi del sistema nervoso NAS, Radicoliti, Perdita di saliva, Ipotonia, Sindrome di Guillain-Barrè [#] , 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
	Rara	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*
	Rara	Emorragia dell'orecchio, Neuronite vestibolare, Disturbi dell'orecchio NAS
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
	Rara	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)*
	Rara	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
	Rara	Insufficienza respiratoria, Sindrome acuta da distress respiratorio, Apnea, Pneumotorace, Atelettasia, Ipertensione polmonare, Emottisi, Iperventilazione,

Classificazione per sistemi e organi	Incidenza	Reazione avversa
		Ortopnea, Polmonite, Alcalosi respiratoria, Tachipnea, Fibrosi polmonare, Disturbi bronchiali*, Ipcapnia*, 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, Tumefazione delle labbra*, Ostruzione gastrointestinale (incluso ostruzione dell'intestino tenue, ileo)*, Fastidio addominale, 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 NAS, Lingua patinata, Disturbi della motilità gastrointestinale*, Disturbi delle ghiandole salivari*
	Rara	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, Vesciche orofaringee*, Dolore alle labbra, Periodontite, Ragade anale, Modifica delle abitudini intestinali, Proctalgia, Alterazioni fecali
Patologie epatobiliari	Comune	Alterazione dei livelli enzimatici epatici*
	Non comune	Epatotossicità (incluso disturbo epatico), Epatite*, Colestasi
	Rara	Insufficienza epatica, Epatomegalia, Sindrome di Budd-Chiari, Epatite da citomegalovirus, Emorragia epatica, Colelitiasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Rash*, Prurito*, Eritema, Pelle secca
	Non comune	Eritema multiforme, Orticaria, Dermatosi neutrofila 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*, Vesciche*, Alterazione della pigmentazione*
	Rara	Reazione cutanea, Infiltrazione linfocitica di Jessner, Sindrome da eritrodiseptesia palmo-plantare, Emorragia sottocutanea, Livedo reticularis, Indurimento della cute, Papule, Reazioni di fotosensibilità, Seborrea, Sudore freddo, Disturbi della pelle NAS, Eritrosi, Ulcera della pelle, Alterazione delle unghie

Classificazione per sistemi e organi	Incidenza	Reazione avversa
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico*
	Comune	Spasmi muscolari*, Dolore alle estremità, Debolezza muscolare
	Non comune	Contrazioni muscolari, Gonfiore articolare, Artrite*, Rigidità articolare, Miopatie*, Sensazione di pesantezza
	Rara	Rabdomiolisi, Sindrome dell'articolazione temporomandibolare, Fistola, Versamento articolare, Dolore alla mascella, Patologia ossea, Infezioni ed infiammazione del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*, Ciste sinoviale
Patologie renali e urinarie	Comune	Compromissione 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
	Rara	Irritazione della vescica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Emorragia vaginale, Dolore genitale*, Disfunzione erettile
	Rara	Patologia del testicolo*, Prostatite, Patologia della mammella della donna, Dolorabilità dell'epididimo, Epididimite, Dolore pelvico, Ulcera vulvare
Patologie congenite, familiari e genetiche	Rara	Aplasia, Malformazione gastrointestinale, Ittiosi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Piressia*, Affaticamento, Astenia
	Comune	Edema (incluso periferico), Brividi, Dolore*, Malessere*
	Non comune	Peggioramento generale della salute fisica*, Edema facciale*, Reazione nel sito di iniezione*, Patologie della mucosa*, Dolore al petto, Alterazione dell'andatura, Sensazione di freddo, Stravasamento*, Complicanze correlate al catetere*, Cambiamento della sensazione di sete*, Fastidio al torace, Sensazione di cambiamento della temperatura corporea*, Dolore al sito di iniezione*
	Rara	Morte (inclusa improvvisa), Insufficienza multiorgano, Emorragia nel sito di iniezione*, Ernia (incluso iato)*, Difficoltà di cicatrizzazione*, 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, Alterazione degli esami del sangue, Aumento della proteina C-reattiva
	Rara	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

Classificazione per sistemi e organi	Incidenza	Reazione avversa
		sierologia*, Alterazione delle analisi delle urine*
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	Caduta, Contusione
	Rara	Reazione trasfusionale, Fratture*, Rigidità*, Lesioni facciali, Lesioni articolari*, Ustioni, Lacerazione, Dolore procedurale, Lesioni da radiazione*
Procedure mediche e chirurgiche	Rara	Attivazione macrofagica

NAS = non altrimenti specificato

* Raggruppamento di più di un termine MedDRA.

Reazione avversa osservata successivamente alla commercializzazione indipendentemente dall'indicazione

Linfoma mantellare (MCL)

Il profilo di sicurezza di bortezomib in 240 pazienti con MCL trattati con bortezomib alla dose di 1,3 mg/m² in associazione con rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (BzmbR-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 reazioni avverse al farmaco identificate associate all'uso della terapia di combinazione (BzmbR-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 $\geq 5\%$ più elevata di reazioni avverse ematologiche (neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, limfopenia), neuropatia sensoriale periferica, ipertensione, piressia, polmonite, stomatite e alterazioni dei capelli.

Le reazioni avverse al farmaco identificate con un'incidenza $\geq 1\%$, con un'incidenza simile o maggiore nel braccio BzmbR-CAP e con almeno una possibile o probabile correlazione causale con un componente del braccio BzmbR-CAP sono elencate nella Tabella 8 seguente. Questa include anche le reazioni avverse al farmaco identificate nel braccio BzmbR-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. La frequenza è classificata come: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non Comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto rara ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni raggruppamento, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente. La Tabella 8 è stata generata usando la Versione 16 della terminologia MedDRA.

Tabella 8: Reazioni avverse in pazienti con linfoma mantellare trattati con BzmbR-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*

Classificazione per sistemi e organi	Incidenza	Reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Ipersensibilità*
	Non comune	Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Riduzione dell'appetito
	Comune	Ipocaliemia*, Alterazione del livello di glucosio nel sangue*, 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*, Neuralgia*
	Comune	Neuropatie*, Neuropatia motoria*, Perdita di coscienza (incluso sincope), Encefalopatia*, Neuropatia sensomotoria periferica, Capogiro*, Disgeusia*, Neuropatia autonoma
	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	Iperensione*, Ipotensione*, Ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dispnea*, Tosse*, Singhiozzo
	Non comune	Sindrome acuta da distress respiratorio, Embolia polmonare, Polmonite, Iperensione 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*, Rash*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Spasmi muscolari*, Dolore muscoloscheletrico*, Dolore alle estremità
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

Classificazione per sistemi e organi	Incidenza	Reazione avversa
		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 MedDRA.

Descrizione delle 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 BzmbR-CAP. L'incidenza dell'herpes zoster tra i pazienti nel braccio BzmbR-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 (BzmbR-CAP). L'incidenza globale dell'infezione da epatite B è stata simile nei pazienti trattati con BzmbR-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 (N=239)	BzmbDx (N=239)	TDx (N=126)	BzmbTDx (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; BzmbDx=bortezomib, desametasone; TDx=talidomide, desametasone; BzmbTDx=bortezomib, talidomide, desametasone; NP=neuropatia periferica

Nota Neuropatia periferica include i termini: 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 (R-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

	BzmbR-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

BzmbR-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 BzmbR-CAP rientravano nell'intervallo 65-74 anni e ≥75 anni di età, rispettivamente. Sebbene nei pazienti di età ≥75 anni, sia BzmbR-CAP sia R-CHOP sono risultati meno tollerati, la percentuale degli effetti indesiderati gravi nel gruppo BzmbR-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 delle reazioni avverse tossiche di Grado ≥3 legate al trattamento più bassa del 13% e un'incidenza di interruzione del trattamento con bortezomib più bassa del 5%. Complessivamente l'incidenza 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 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 nella maggior parte dei casi 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.

Ritratamento dei pazienti con mieloma multiplo recidivante

In uno studio in cui il ritratamento 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%). Sono state osservate neuropatia periferica di tutti i gradi e neuropatia periferica di grado ≥3, rispettivamente nel 40% e nell'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 riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Nei pazienti trattati con una dose superiore al doppio di quella raccomandata, il sovradosaggio ha determinato l'insorgenza acuta di ipotensione sintomatica e trombocitopenia con esito fatale. Per gli studi preclinici di farmacologia sulla sicurezza 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 un'adeguata terapia di supporto (liquidi, vasopressori 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 d'azione

Bortezomib è un inibitore del proteosoma. È specificamente 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 $t_{1/2}$ di 20 minuti, dimostrando così che l'inibizione di bortezomib è reversibile.

L'inibizione del proteosoma mediata da bortezomib ha numerosi effetti sulle cellule cancerogene, tra cui, ma non solo, l'alterazione delle proteine regolatrici che controllano la progressione del ciclo cellulare e l'attivazione del fattore nucleare kB (NF-kB). L'inibizione del proteosoma comporta l'arresto del ciclo cellulare e apoptosi. NF-kB è un fattore della trascrizione la cui attivazione è richiesta in molte fasi della cancerogenesi, comprese la crescita e la sopravvivenza cellulare, l'angiogenesi, l'interazione fra cellule e metastasi. Nel mieloma, bortezomib influisce sulla capacità delle cellule mielomatose d'interagire con il microambiente del midollo osseo.

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

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 su 682 pazienti per valutare se bortezomib (1,3 mg/m² iniettato per via endovenosa) in associazione con melfalan (9 mg/m²) e prednisone (60 mg/m²) migliorasse il tempo alla progressione (TTP) rispetto a melfalan (9 mg/m²) e prednisone (60 mg/m²) in pazienti con mieloma multiplo precedentemente non trattato. Il trattamento veniva somministrato per un massimo di 9 cicli (circa 54 settimane) e veniva sospeso anticipatamente in caso di progressione di malattia o tossicità inaccettabile. 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, un'emoglobina mediana di 105 g/l e una conta piastrinica mediana di 221,5 x 10⁹/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 Bzmb+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 Bzmb+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 Bzmb+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	Bzmb+M+P n=344	M+P n=338
Tempo alla progressione		
Eventi n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediano ^a (IC 95%)	20,7 mesi (17,6 / 24 /7)	15,0 mesi (14,1 / 17,9)
Hazard ratio ^b (IC 95%)	0,54 (0,42 / 0,70)	
p-value ^c	0,000002	
Sopravvivenza libera da progressione		
Eventi n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediano ^a (IC 95%)	18,3 mesi (16,6 / 21,7)	14,0 mesi (11,1 / 15,0)
Hazard ratio ^b (IC 95%)	0,61 (0,49 / 0,76)	
p-value ^c	0,00001	
Sopravvivenza globale*		
Eventi (decessi) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediana ^a (IC 95%)	56,4 mesi (52,8; 60,9)	43,1 mesi (35,3; 48,3)
Hazard ratio ^b (IC 95%)	0,695 (0,567 / 0,852)	
p-value ^c	0,00043	
Tasso di risposta	n=337	n=331

Endpoint di efficacia	Bzmb+M+P n=344	M+P n=338
popolazione ^c n=668		
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR + PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
p-value ^d	<10 ⁻¹⁰	
Riduzione della proteina M sierica	n=336	n=331
popolazione ^g n=667		
>=90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Tempo alla prima risposta in CR + PR		
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 (IC 95%)	27,0 mesi (24,7; 31,1)	19,2 mesi (17,0;21,0)
Hazard ratio ^b (IC 95%)	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 [BzmbDx, n=240] è stato confrontato con vincristina- doxorubicina-desametasone [VDDx, n=242]. I pazienti nel gruppo BzmbDx 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 BzmbDx, 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 BzmbDx. 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 dallo studio IFM-2005-01

Endpoint	BzmbDx	VDDx	OR; 95% IC; valore P ^a
IFM-2005-01	N=240 (popolazione ITT)	N=242 (popolazione ITT)	
<i>RR (Post-induzione)</i> *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
<i>RR (Post-trapianto)^b</i> 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; Bzmb=bortezomib; BzmbDx=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; valore-p 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 BzmbDx e 52/242 [21%] nel gruppo VDDx).

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

Nello studio MMY-3010 bortezomib in associazione a talidomide e desametasone [BzmbTDx, n=130] è stato confrontato con talidomide-desametasone [TDx, n=127]. I pazienti nel gruppo BzmbTDx hanno ricevuto sei cicli da 4 settimane, ognuno dei quali consisteva in 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 BzmbTDx 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 BzmbTDx e TDx, rispettivamente, avevano una età mediana di 57 e 56 anni, il 99% e 98% dei pazienti era Caucasica; il 58% e 54% era di sesso maschile. Nel gruppo BzmbTDx il 12% dei pazienti erano citogeneticamente classificati come ad alto rischio rispetto al 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 a favore del gruppo 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	BzmbTDx	TDx	OR; 95% IC; valore P ^a
MMY-3010	N=130 (popolazione ITT)	N=127 (popolazione ITT)	

	ITT)	ITT)	
*RR (Post-induzione)			
CR+nCR	49,2 (40,4; 58,1)	17,3 (11,2; 25,0)	4,63 (2,61; 8,22); <0,001 ^a
CR+nCR+PR% (95% IC)	84,6 (77,2; 90,3)	61,4 (52,4; 69,9)	3,46 (1,90; 6,27); <0,001 ^a
*RR (Post-trapianto)			
CR+nCR	55,4 (46,4; 64,1)	34,6 (26,4; 43,6)	2,34 (1,42; 3,87); 0,001 ^a
CR+nCR+PR% (95% IC)	77,7 (69,6; 84,5)	56,7 (47,6; 65,5)	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; Bzmb=bortezomib; BzmbTDx=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; valore-p per il test Cochran Mantel-Haenszel.

Nota Un OR >1 indica un vantaggio per la terapia di induzione contenente Bzmb.

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 verso desametasone (Dex) condotto in 669 pazienti affetti da mieloma multiplo recidivante e refrattario, già sottoposti da 1 a 3 precedenti linee di trattamento e uno studio di Fase II a singolo braccio, condotto in 202 pazienti affetti da mieloma multiplo recidivante e refrattario, già sottoposti ad almeno due linee di trattamento precedenti con progressione della malattia dopo l'ultima terapia.

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 pari 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 linea precedente di terapia		≥2 linee precedenti di terapia
Eventi tempo correlati	Bzmb n=333 ^a	Dex n=336 ^a	Bzmb n=132 ^a	Dex n=119 ^a	Bzmb n=200 ^a	Dex n=217 ^a	Bzmb 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 (%)	Bzmb n=315^c	Dex n=312^c	Bzmb n=128	Dex n=110	Bzmb n=187	Dex n=202	Bzmb 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 valutato

TTP = Tempo alla Progressione

IC = Intervallo di Confidenza

Bzmb = bortezomib; Dx = 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 $< 50.000/\mu\text{l}$ 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 coerenti 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) n=73	Bortezomib braccio sottocutaneo (SC) n=145
Popolazione valutabile per la risposta		
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
(IC 95%)	(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
(IC 95%)	(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
(IC 95%)	(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 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 pegilata (studio DOXIL-MMY-3001)

Uno studio multicentrico randomizzato di Fase III, a gruppi paralleli, in aperto, è stato condotto in 646 pazienti confrontando la sicurezza e l'efficacia di bortezomib più doxorubicina liposomiale pegilata 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 all'interruzione anticipata dello studio per efficacia. Questa analisi ad interim ha mostrato una riduzione del rischio di TTP del 45% (IC 95%; 29-57%, $p < 0,0001$) nei pazienti trattati con la terapia di associazione di bortezomib con doxorubicina liposomiale pegilata. 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 pegilata. 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 pegilata.

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 studiato (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; IC 95% 2,045-6,947; $p < 0,001$), della progressione libera da malattia (PFS) (hazard ratio 0,511; IC 95% 0,309-0,845; $p = 0,008$), del tempo alla progressione (TTP) (hazard ratio 0,385; IC 95% 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 $\leq 1,0$ 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% (IC 95%: 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 (BzmbR-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 BzmbR-CAP hanno ricevuto bortezomib (1,3 mg/m²; nei giorni 1, 4, 8, 11, periodo di riposo 12-21), rituximab 375 mg/m² per via endovenosa al giorno 1; ciclofosfamide 750 mg/m² per via endovenosa al giorno 1; doxorubicina 50 mg/m² per via endovenosa 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, il 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 BzmbR-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 BzmbR-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	BzmbR-CAP	R-CHOP	
n: pazienti ITT	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)
Mediana ^c (IC 95%) (mesi)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	p-value ^d <0,001
Tasso di risposta			
n: pazienti con 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) p-value ^g =0,007
Risposta globale (CR+CRu+PR) ^h n (%)	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 BzmbR-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 la 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 BzmbR-CAP.

^f Include tutte le CR + CRu, confermate dall'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 dall'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 BzmbR-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 BzmbR-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 BzmbR-CAP rispetto a 18 mesi nel gruppo R-CHOP. La durata della risposta globale è stata di 21,4 mesi più lunga nel gruppo BzmbR-CAP (mediana 36,5 mesi contro 15,1 mesi nel gruppo R-CHOP). L'analisi finale della sopravvivenza globale (OS) è stata effettuata dopo un follow-up mediano di 82 mesi. La OS mediana è stata di 90,7 mesi per il gruppo VcR-CAP rispetto a 55,7 mesi per il gruppo R-CHOP (HR=0,66; p=0,001). La differenza mediana finale osservata per la OS tra i 2 gruppi di trattamento è stata di 35 mesi.

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 un'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 per i 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.

CR è stata valutata alla fine del trattamento del Blocco 1. Nei pazienti con BALL 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 pazienti affetti da ALL o LL arruolati nello studio e valutabili per la sicurezza erano 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 su i 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), ipopotassiemia (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, la media delle concentrazioni plasmatiche massime 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 ripetuta di 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 plasmatiche umane *in vitro* si è attestato a una media di 82,9%. La frazione di bortezomib legata alle proteine plasmatiche non era dipendente dalla concentrazione.

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

Insufficienza epatica

L'effetto dell'insufficienza 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 insufficienza epatica di vario grado e trattati con dosaggi di bortezomib compresi tra 0,5 e 1,3 mg/m².

L'insufficienza 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 insufficienza epatica di grado moderato o grave. Nei pazienti con insufficienza 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).

Insufficienza renale

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

Normale (CrCL ≥ 60 ml/min/1,73 m², n=12), Lieve (CrCL =40-59 ml/min/1,73 m², n=10), Moderata (CrCL=20-39 ml/min/1,73 m², n=9) e 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 pediatriche (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 pediatriche è risultata simile a quella osservata negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

A concentrazioni <3,125 µg/ml (concentrazione più bassa valutata), bortezomib ha dimostrato un effetto clastogenico (aberrazioni cromosomiche strutturali) nel *testin vitro* su cellule ovariche di criceto cinese (CHO). Bortezomib non ha mostrato genotossicità nel test di mutagenesi *in vitro* (test di Ames), né nel test del micronucleo *in vivo* effettuato nei topi.

In studi di tossicità sullo sviluppo condotti nel ratto e nel coniglio si è evidenziata una mortalità 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. È quindi probabile che bortezomib possa avere un potenziale effetto sulla fertilità maschile e su quella femminile. Non sono stati condotti studi sullo sviluppo perinatale e postnatale.

Gli studi sulla tossicità generale con cicli multipli condotti sul ratto e sulla 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 sugli animali, il passaggio di bortezomib attraverso la barriera ematoencefalica appare limitato e non è nota la rilevanza nell'uomo.

Studi farmacologici di sicurezza cardiovascolare condotti sulla scimmia e sul cane mostrano che la somministrazione endovenosa di dosi in mg/mq da 2 a 3 volte superiori a quella clinicamente raccomandata, provoca incremento della frequenza cardiaca, diminuzione della contrattilità cardiaca, ipotensione e morte. Nel cane, la diminuzione della contrattilità cardiaca e l'ipotensione erano controllate dal trattamento in acuto con agenti inotropi positivi o vasopressori ed è stato osservato un leggero incremento nell'intervallo QT corretto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)

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

Dal punto di vista microbiologico, la soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente dopo la preparazione. Se non viene utilizzata immediatamente, è responsabilità dell'utilizzatore il rispetto delle condizioni e dei tempi di conservazione del medicinale prima del suo impiego. Tuttavia, la stabilità chimico-fisica della soluzione ricostituita è stata dimostrata per 8 ore a 25 °C, quando conservata nel flaconcino originale e/o in una siringa. Il tempo totale di conservazione del medicinale ricostituito prima della somministrazione non deve eccedere le 8 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 10 ml tubolare incolore in vetro Tipo 1 con tappo in gomma bromobutilica di colore grigio e sigillo a strappo in alluminio di colore verde chiaro, contenente 3,5 mg di bortezomib. Il flaconcino è contenuto in un blister trasparente formato da una vaschetta con coperchio. Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

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 SUN. Si consiglia di indossare guanti e altri indumenti protettivi, per impedire il contatto con la pelle.

La manipolazione di Bortezomib SUN 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 SUN è per uso endovenoso o sottocutaneo. Bortezomib SUN non deve essere somministrato per via intratecale.

Istruzioni per la ricostituzione

Bortezomib SUN deve essere ricostituito da un operatore sanitario.

Iniezione endovenosa

Ogni flaconcino da 10 ml contenente Bortezomib SUN 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 polvere liofilizzata si discioglie completamente 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 non deve essere utilizzata e deve essere eliminata.

Iniezione sottocutanea

Ogni flaconcino da 10 ml contenente Bortezomib SUN 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 polvere liofilizzata si discioglie completamente 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 non deve essere utilizzata e deve essere eliminata.

Smaltimento

Bortezomib SUN è monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Paesi Bassi

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

EU/1/16/1102/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 Luglio 2016
Data del rinnovo più recente: 22 Giugno 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH HOOFFDORP
PAESI BASSI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).