

Aller plus loin avec Velcade®



PHDZ/VEL/0318/0001

VELCADE®
(bortezomib)

ALLER PLUS LOIN

VELCADE, en monothérapie ou en association à la doxorubicine liposomale pégylée ou à la dexaméthasone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en progression, ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

VELCADE, en association au melphalan et à la prednisone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple non traité au préalable, non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

VELCADE, en association à la dexaméthasone, ou à la dexaméthasone et au thalidomide, est indiqué pour le traitement d'induction des patients adultes atteints de myélome multiple non traité au préalable, éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

VELCADE, en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau non traité au préalable, pour lesquels une greffe de cellules souches hématopoïétiques est inadaptée.

Mentions légales: 21/02/2017

janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

VELCADE MENTIONS LEGALES REDUITES BASES SUR LE RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT EU RCP DU 21-02-2017

VELCADE, 1mg, 3,5 mg, poudre pour solution injectable Bortézomib

COMPOSITION : Chaque flacon contient 3,5 mg de bortézomib (sous forme d'ester boronique de mannitol). Chaque flacon contient 1 mg de bortézomib (sous forme d'ester boronique de mannitol). Après reconstitution, 1 ml de solution pour injection sous-cutanée contient 2,5 mg de bortézomib. Après reconstitution, 1 ml de solution pour injection intraveineuse contient 1 mg de bortézomib.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES : *VELCADE*, en monothérapie ou en association à la doxorubicine liposomale pégylée ou à la dexaméthasone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en progression, ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. *VELCADE*, en association au melphalan et à la prednisone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple non traité au préalable, non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. *VELCADE*, en association à la dexaméthasone, ou à la dexaméthasone et au thalidomide, est indiqué pour le traitement d'induction des patients adultes atteints de myélome multiple non traité au préalable, éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. *VELCADE*, en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau non traité au préalable, pour lesquels une greffe de cellules souches hématopoïétiques est inadaptée. **POSOLOGIE ET MODE ADMINISTRATION :** Le traitement par *VELCADE* doit être initié sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans le traitement de patients atteints de cancer, néanmoins *VELCADE* peut être administré par un professionnel de santé expérimenté dans l'utilisation des agents chimiothérapeutiques. *VELCADE* doit être reconstitué par un professionnel de santé Posologie pour le traitement du myélome multiple en progression (patients ayant reçu au moins un traitement antérieur) Monothérapie *VELCADE* 3,5 mg poudre pour solution injectable est administré soit par injection intraveineuse soit par injection sous-cutanée à la posologie recommandée de 1,3 mg/m² de surface corporelle deux fois par semaine pendant deux semaines les jours 1, 4, 8 et 11 d'un cycle de traitement de 21 jours. Cette période de 3 semaines est considérée comme un cycle de traitement. Il est recommandé que les patients reçoivent 2 cycles de *VELCADE* après confirmation de la réponse complète. Il est également recommandé que les patients répondent mais n'obtenant pas une rémission complète reçoivent un total de 8 cycles de traitement par *VELCADE*. Au moins 72 heures doivent s'écouler entre deux doses consécutives de *VELCADE*. Ajustement de la posologie au cours d'un traitement et d'une réinitiation d'un traitement en monothérapie Le traitement par *VELCADE* doit être interrompu en cas d'apparition de toute toxicité non hématologique de Grade 3 ou de toute toxicité hématologique de Grade 4, à l'exception des neuropathies discutées ci-après. Après disparition des symptômes liés à la toxicité, le traitement par *VELCADE* peut être réinitié à une dose réduite de 25 % (1,3 mg/m² réduit à 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² réduit à 0,7 mg/m²). En cas de persistance ou de récurrence de la toxicité à la dose inférieure, l'arrêt de *VELCADE* doit être envisagé, sauf si les bénéfices du traitement l'emportent nettement sur les risques. Douleur neuropathique et/ou neuropathie périphérique Les patients qui présentent une douleur neuropathique et/ou une neuropathie périphérique liée au bortézomib doivent être pris en charge selon le Tableau 1. Les patients présentant une neuropathie sévère préexistante peuvent être traités par *VELCADE* uniquement après une évaluation soigneuse du rapport risque/bénéfice.

Tableau 1 : Modifications recommandées* de la posologie en cas de neuropathie liée au bortézomib

Sévérité de la neuropathie	Modification de la posologie
Grade 1 (asymptomatique : perte des réflexes ostéotendineux ou paresthésie) sans douleur ou sans perte de fonction	Aucune
Grade 1 avec douleur ou Grade 2 (symptômes modérés ; limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne (Echelle ADL**))	Réduire <i>VELCADE</i> à 1,0 mg/m ² ou Modifier le rythme d'administration de <i>VELCADE</i> à 1,3 mg/m ² une fois par semaine
Grade 2 ou Grade 3 (symptômes sévères ; limitant l'autonomie selon l'échelle ADL***)	Interrompre le traitement par <i>VELCADE</i> jusqu'à disparition des symptômes. Ré-instaurer alors le traitement par <i>VELCADE</i> et réduire la dose à 0,7 mg/m ² une fois par semaine.
Grade 4 (conséquences sur le pronostic vital ; intervention urgente indiquée) et/ou neuropathie autonome sévère	Arrêter <i>VELCADE</i>

* Sur la base des modifications de posologie lors des études de Phase II et III dans le myélome multiple et de l'expérience après commercialisation. La graduation se base sur la version 4.0 de la classification « NCI Common Toxicity Criteria CTCAE ».

** Echelle instrumentale ADL fait référence à la préparation des repas, l'achat des courses alimentaires ou des vêtements, l'utilisation du téléphone, la gestion de son argent, etc;

*** Echelle d'autonomie ADL fait référence à la toilette, l'habillage et le déshabillage, se nourrir de façon autonome, l'utilisation des toilettes, la prise de ses médicaments et ne pas être alité.

Traitement en association à la doxorubicine liposomale pégylée *VELCADE* 3,5 mg poudre pour solution injectable est administré soit par injection intraveineuse

soit par injection sous-cutanée à la posologie recommandée de 1,3 mg/m² de surface corporelle deux fois par semaine pendant deux semaines les jours 1, 4, 8 et 11 d'un cycle de traitement de 21 jours. Cette période de 3 semaines est considérée comme un cycle de traitement. Au moins 72 heures doivent s'écouler entre deux Traitement en association à la doxorubicine liposomale pégylée *VELCADE* 3,5 mg poudre pour solution injectable est administré soit par injection intraveineuse soit par injection sous-cutanée à la posologie recommandée de 1,3 mg/m² de surface corporelle deux fois par semaine pendant deux semaines les jours 1, 4, 8 et 11 d'un cycle de traitement de 21 jours. Cette période de 3 semaines est considérée comme un cycle de traitement. Au moins 72 heures doivent s'écouler entre deux doses consécutives de *VELCADE*. La doxorubicine liposomale pégylée est administrée à la dose de 30 mg/m² au jour 4 du cycle de traitement par *VELCADE*, en perfusion intraveineuse d'1 heure, après l'injection de *VELCADE*. Jusqu'à 8 cycles de cette association médicamenteuse peuvent être administrés tant que le patient tolère le traitement et que sa maladie n'a pas progressé. Les patients ayant obtenu une réponse complète peuvent poursuivre le traitement pendant au moins 2 cycles après les premiers signes de réponse complète, même si cela implique un traitement de plus de 8 cycles. Les patients dont le taux de paraprotéine continue à diminuer après 8 cycles peuvent également poursuivre le traitement aussi longtemps qu'il est toléré et qu'ils continuent à y répondre. Pour des informations complémentaires concernant la doxorubicine liposomale pégylée, veuillez-vous référer à son Résumé des Caractéristiques du Produit. Traitement en association à la dexaméthasone *VELCADE* 3,5 mg poudre pour solution injectable est administré soit par injection intraveineuse soit par injection sous-cutanée à la posologie recommandée de 1,3 mg/m² de surface corporelle deux fois par semaine pendant deux semaines les jours 1, 4, 8 et 11 d'un cycle de traitement de 21 jours. Cette période de 3 semaines est considérée comme un cycle de traitement. Au moins 72 heures doivent s'écouler entre deux doses consécutives de *VELCADE*. La dexaméthasone est administrée par voie orale à la dose de 20 mg les jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 du cycle de traitement par *VELCADE*. Les patients ayant obtenu une réponse ou une stabilisation de leur maladie après 4 cycles de cette association médicamenteuse peuvent continuer à recevoir la même association pour un maximum de 4 cycles supplémentaires. Pour des informations complémentaires concernant la dexaméthasone, veuillez-vous référer à son Résumé des Caractéristiques du Produit. Adaptation posologique pour le traitement en association chez les patients atteints de myélome multiple en progression Pour les adaptations posologiques de *VELCADE* au cours d'un traitement en association, suivre les recommandations de modification de dose décrites ci-dessus pour le traitement en monothérapie. Posologie pour les patients atteints de myélome multiple non traité au préalable, non éligibles à la greffe de cellules souches hématopoïétiques Traitement en association au melphalan et à la prednisone *VELCADE* 3,5 mg poudre pour solution injectable est administré soit par injection intraveineuse soit par injection sous-cutanée en association au melphalan par voie orale et à la prednisone par voie orale, tel que décrit dans le Tableau 2. Une période de 6 semaines est considérée comme un cycle de traitement. Au cours des cycles 1 à 4, *VELCADE* est administré deux fois par semaine les jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 et 32. Au cours des cycles 5 à 9, *VELCADE* est administré une fois par semaine les jours 1, 8, 22 et 29. Au moins 72 heures doivent s'écouler entre deux doses consécutives de *VELCADE*. Le melphalan et la prednisone doivent être administrés par voie orale les jours 1, 2, 3 et 4 de la première semaine de chaque cycle de traitement par *VELCADE*. Neuf cycles de traitement par cette association médicamenteuse sont administrés.

Tableau 2 : Schéma posologique recommandé de *VELCADE* en association au melphalan et à la prednisone

VELCADE deux fois par semaine (Cycles 1-4)						
Semaine	1	2	3	4	5	6
Vc (1,3mg/m ²)	J1 -- -- J4	J8 J11	Période sans traitement	J22 J25	J29 J32	Période sans traitement
M(9mg/m ²) P(60mg/m ²)	J1 J2 J3 J4	-- --	Période sans traitement	-- --	-- --	Période sans traitement

VELCADE deux fois par semaine (Cycles 5-9)						
Semaine	1	2	3	4	5	6
Vc (1,3mg/m ²)	J1 -- -- --	J8	Période sans traitement	J22	J29	Période sans traitement
M(9mg/m ²) P(60mg/m ²)	J1 J2 J3 J4	--	Période sans traitement	--	--	Période sans traitement

Vc = *VELCADE* ; M = melphalan ; P = prednisone

Adaptation posologique pendant le traitement et lors de la reprise du traitement pour le traitement en association avec melphalan et prednisone

Avant d'initier un nouveau cycle de traitement :

- Le taux de plaquettes doit être $\geq 70 \times 10^9/l$ et le taux de polynucléaires neutrophiles doit être $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Les toxicités non-hématologiques doivent être réduites au Grade 1 ou à l'état initial

Tableau 3 : Modifications de la posologie au cours des cycles suivants de traitement par *VELCADE* en association au melphalan et à la prednisone

Toxicité	Modification ou report de dose
Toxicité hématologique au cours d'un cycle : En cas de neutropénie ou de thrombopénie prolongée de Grade 4, ou de thrombopénie avec saignement, observée au cours du cycle précédent	Envisager une réduction de la dose de melphalan de 25% lors du cycle suivant.
Si, le jour de l'administration de VELCADE (autre que le jour 1), le taux de plaquettes est $\leq 30 \times 10^9 / l$ ou le taux de polynucléaires neutrophiles est $\leq 0,75 \times 10^9 / l$	Le traitement par VELCADE doit être interrompu
Si plusieurs doses de VELCADE ne sont pas administrées lors d'un cycle (≤ 3 doses au cours d'une administration deux fois par semaine ou ≥ 2 doses au cours d'une administration hebdomadaire)	La dose de VELCADE sera réduite d'un niveau (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ à 1 mg/m^2 , ou de 1 mg/m^2 à $0,7 \text{ mg/m}^2$)
Toxicité non - hématologique de Grade ≥ 3	Le traitement par VELCADE doit être interrompu jusqu'à la réduction des symptômes de la toxicité au Grade I ou à l'état initial. VELCADE peut être ensuite ré-instauré à une dose réduite d'un niveau (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ à 1 mg/m^2 , ou de 1 mg/m^2 à $0,7 \text{ mg/m}^2$). Pour des douleurs neuropathiques et/ou une neuropathie périphérique liées à VELCADE , suspendre et/ou modifier la dose de VELCADE tel que décrit dans le Tableau 1.

Pour des informations supplémentaires concernant le melphalan et la prednison, voir les Résumés des Caractéristiques du Produit correspondants. **Posologie pour les patients atteints de myélome multiple non traité au préalable, éligibles à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (traitement d'induction) Traitement en association à la dexaméthasone** **VELCADE** 3,5 mg poudre pour solution injectable est administré soit par injection intraveineuse soit par injection sous-cutanée à la posologie recommandée de $1,3 \text{ mg/m}^2$ de surface corporelle deux fois par semaine pendant deux semaines les jours 1, 4, 8 et 11 d'un cycle de traitement de 21 jours. Cette période de 3 semaines est considérée comme un cycle de traitement. Au moins 72 heures doivent s'écouler entre deux doses consécutives de **VELCADE**. La dexaméthasone est administrée par voie orale à la dose de 40 mg les jours 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 et 11 du cycle de traitement par **VELCADE**. Quatre cycles de traitement par cette association médicament-teuse sont administrés. **Traitement en association à la dexaméthasone et au thalidomide** **VELCADE** 3,5 mg poudre pour solution injectable est administré soit par injection intraveineuse soit par injection sous-cutanée à la posologie recommandée de $1,3 \text{ mg/m}^2$ de surface corporelle deux fois par semaine pendant deux semaines les jours 1, 4, 8 et 11 d'un cycle de traitement de 28 jours. Cette période de 4 semaines est considérée comme un cycle de traitement. Au moins 72 heures doivent s'écouler entre deux doses consécutives de **VELCADE**. La dexaméthasone est administrée par voie orale à la dose de 40 mg les jours 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 et 11 du cycle de traitement par **VELCADE**. Le thalidomide est administré par voie orale à la dose quotidienne de 50 mg les jours 1 à 14 et s'il est bien toléré la dose est augmentée à 100 mg les jours 15 à 28, puis elle peut être ensuite de nouveau augmentée à 200 mg par jour à partir du cycle 2 (voir Tableau 4). Quatre cycles de traitement par cette association médicament-teuse sont administrés. Il est recommandé que les patients ayant au moins une réponse partielle reçoivent 2 cycles supplémentaires.

Tableau 4 : Posologie du traitement en association avec VELCADE pour les patients atteints d'un myélome multiple non traité au préalable, éligibles à la greffe de cellules souches hématopoïétiques

Vc+ Dx	Cycles 1 à 4			
	Semaine	1	2	3
Vc (1,3 mg/m ²)	Jour 1, 4	Jour 8, 11	Période sans traitement	
Dx 40 mg	Jour 1, 2, 3, 4	Jour 8, 9, 10, 11	-	
Vc+Dx+ T	Cycle 1			
	Semaine	1	2	3
Vc (1,3 mg/m ²)	Jour 1, 4	Jour 8, 11	Période sans traitement	Période sans traitement
T 50 mg	Quotidiennement	Quotidiennement	-	-
T 100 mg ^a	-	-	Quotidiennement	Quotidiennement
Dx 40 mg	Jour 1, 2, 3, 4	Jour 8, 9, 10, 11	-	-
Cycles 2 à 4 ^b				
Vc (1,3 mg/m ²)	Jour 1, 4	Jour 8, 11	Période sans traitement	Période sans traitement
T 200 mg ^a	Quotidiennement	Quotidiennement	Quotidiennement	Quotidiennement
Dx 40 mg	Jour 1, 2, 3, 4	Jour 8, 9, 10, 11	-	-

Vc = VELCADE ; Dx = dexaméthasone ; T = thalidomide

^a La dose de thalidomide est augmentée à 100 mg à partir de la semaine 3 du cycle 1 seulement si la dose de 50 mg est tolérée, puis à 200 mg à partir du cycle 2 si la dose de 100 mg est tolérée.

^b Jusqu'à 6 cycles peuvent être administrés aux patients ayant obtenus au moins une réponse partielle après 4 cycles.

Adaptation posologique chez les patients éligibles à la greffe Pour les adaptations posologiques de **VELCADE**, les recommandations de modification de dose décrites pour le traitement en monothérapie doivent être suivies. En outre, lorsque **VELCADE** est administré en association à d'autres médicaments chimiothérapeutiques, des diminutions posologiques appropriées pour ces produits doivent être envisagées en cas de toxicités, conformément aux recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit. **Posologie pour les patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau non traité au préalable (LCM) Traitement en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednison (VeR-CAP)** **VELCADE** 3,5 mg poudre pour solution injectable est administré par injection intraveineuse ou sous-cutanée à la posologie recommandée de $1,3 \text{ mg/m}^2$ de surface corporelle deux fois par semaine pendant deux semaines les jours 1, 4, 8 et 11, suivie d'une période d'arrêt de 10 jours les jours 12 à 21. Cette période de 3 semaines est considérée comme un cycle de traitement. Six cycles de traitement par **VELCADE** sont recommandés, bien que pour les patients ayant une première réponse documentée au cycle 6, deux cycles supplémentaires de **VELCADE** peuvent être administrés. Au moins 72 heures doivent s'écouler entre deux doses consécutives de **VELCADE**. Les médicaments suivants sont administrés en perfusion intraveineuse au jour 1 de chaque cycle de traitement par **VELCADE** de 3 semaines : rituximab à la dose de 375 mg/m^2 , cyclophosphamide à la dose de 750 mg/m^2 et doxorubicine à la dose de 50 mg/m^2 . La prednison est administrée par voie orale à la dose de 100 mg/m^2 les jours 1, 2, 3, 4 et 5 de chaque cycle de traitement par **VELCADE**. **Adaptation posologique pendant le traitement chez les patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau non traité au préalable** Avant d'initier un nouveau cycle de traitement :

- Le taux de plaquettes doit être $\geq 100\ 000$ cellules/ μl et le taux de polynucléaires neutrophiles doit être $\geq 1\ 500$ cellules/ μl
- Le taux de plaquettes doit être $\geq 75\ 000$ cellules/ μl chez les patients avec une infiltration de la moelle osseuse ou une séquestration splénique
- Le taux d'hémoglobine doit être $\geq 8 \text{ g/dL}$
- Les toxicités non-hématologiques doivent être réduites au Grade 1 ou à l'état initial.

Le traitement par **VELCADE** doit être interrompu en cas d'apparition de toute toxicité non hématologique de Grade ≥ 3 liée à **VELCADE** (à l'exception des neuropathies) ou de toute toxicité hématologique de Grade ≥ 3 . Pour les adaptations posologiques, se référer au Tableau 5 ci-dessous. Des facteurs de croissance granulocytaires peuvent être administrés pour les toxicités hématologiques conformément aux standards de pratique locale. L'utilisation prophylactique de facteurs de croissance granulocytaires doit être envisagée en cas de retard répété dans l'administration des cycles. Une transfusion de plaquettes pour le traitement d'une thrombopénie doit être envisagée lorsqu'elle est cliniquement appropriée.

Tableau 5 : Adaptation posologique pendant le traitement chez les patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau non traité au préalable

Toxicité	Modification de la posologie ou report de dose
Toxicité hématologique	
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropénie de Grade ≥ 3 accompagnée de fièvre, neutropénie de Grade 4 durant plus de 7 jours, taux de plaquettes $< 10\ 000$ cellules/μl 	Le traitement par VELCADE doit être interrompu jusqu'à 2 semaines jusqu'à ce que le patient ait un taux de polynucléaires neutrophiles ≥ 750 cellules/ μl et un taux de plaquettes $\geq 25\ 000$ cellules/ μl . <ul style="list-style-type: none"> • Si, après que VELCADE ait été interrompu, la toxicité n'a pas disparu, comme définie ci-dessus, alors VELCADE doit être arrêté. • Si la toxicité disparaît, c'est-à-dire si le patient a un taux de polynucléaires neutrophiles ≥ 750 cellules/μl et un taux de plaquettes $\geq 25\ 000$ cellules/μl, VELCADE peut être ré-instauré à une dose réduite d'un niveau (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ à 1 mg/m^2 ou de 1 mg/m^2 à $0,7 \text{ mg/m}^2$)
<ul style="list-style-type: none"> • Si le jour de l'administration de VELCADE (autre que le jour 1 du cycle), le taux de plaquettes est $< 25\ 000$ cellules/μl ou le taux de polynucléaires neutrophiles est < 750 cellules/μl 	Le traitement par VELCADE doit être interrompu.
Toxicités non hématologiques de Grade ≥ 3 considérée comme étant liée à VELCADE	Le traitement par VELCADE doit être interrompu jusqu'à la réduction des symptômes de la toxicité au Grade 2 ou moins. VELCADE peut être ensuite ré-instauré à une dose réduite d'un niveau (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ à 1 mg/m^2 ou de 1 mg/m^2 à $0,7 \text{ mg/m}^2$). Pour les douleurs neuropathiques et/ou neuropathies périphériques liées à VELCADE , interrompre et/ou modifier la dose de VELCADE tel que décrit dans le Tableau 1.

En outre, lorsque **VELCADE** est administré en association à d'autres médicaments chimiothérapeutiques, des diminutions posologiques appropriées pour ces produits doivent être envisagées en cas de toxicités, conformément aux recommandations de leur Résumé des Caractéristiques du Produit respectif. **Populations particulières Sujets âgés** Il n'existe aucun élément suggérant que des adaptations de posologie soient nécessaires chez les patients âgés de plus de 65 ans atteints d'un myélome multiple ou d'un lymphome à cellules du manteau. Il n'existe aucune étude sur l'utilisation de **VELCADE** chez les patients âgés atteints de myélome multiple non traité au préalable, éligibles à la chimiothérapie intensive

accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être faite dans cette population. Dans une étude conduite chez des patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau non traité au préalable, 42,9 % et 10,4 % des patients exposés à **VELCADE** avaient entre 65-74 ans et ≥ 75 ans, respectivement. Chez les patients âgés de ≥ 75 ans, les deux protocoles de traitement, VcR-CAP ainsi que R-CHOP, ont été moins bien tolérés. **Insuffisance hépatique** Les patients présentant une insuffisance hépatique légère ne nécessitent pas d'adaptation posologique et doivent être traités à la dose recommandée. Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère doivent commencer **VELCADE** à une dose réduite de 0,7 mg/m² par injection pendant le premier cycle de traitement et une augmentation de la dose suivante à 1,0 mg/m² ou une diminution supplémentaire à 0,5 mg/m² pourront être envisagées en fonction de la tolérance du patient.

Tableau 6 : Modifications recommandées des doses initiales de VELCADE chez les patients présentant une insuffisance hépatique

Grade de l'insuffisance hépatique*	Taux de bilirubine	Taux de SGOT (ASAT)	Modification de la dose initiale
Légère	$\leq 1,0 \times$ LSN	> LSN	Aucune
	$> 1,0 \times - 1,5 \times$ LSN	Indifférent	Aucune
Modérée	$> 1,5 \times - 3 \times$ LSN	Indifférent	
Sévère	$> 3 \times$ LSN	Indifférent	Réduire VELCADE à 0,7 mg/m ² pendant le premier cycle de traitement. Envisager une augmentation de la dose à 1,0 mg/m ² ou une réduction supplémentaire de dose à 0,5 mg/m ² pour les cycles ultérieurs, en fonction de la tolérance du patient.

Abréviations: SGOT transaminase glutamique oxaloacétique sérique

ASAT = Aspartate aminotransférase sérique ; LSN=Limite supérieure de la normale

* Basées sur la classification du groupe de travail du dysfonctionnement d'organe NCI pour la catégorisation de l'insuffisance hépatique (légère, modérée, sévère).

Insuffisance rénale La pharmacocinétique du bortézomib n'est pas influencée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [CLCr] > 20 ml/min/1,73 m²) ; par conséquent, des adaptations de dose ne sont pas nécessaires chez ces patients. L'impact sur les caractéristiques pharmacocinétiques du bortézomib chez les patients insuffisants rénaux sévères ne nécessitant pas de dialyse (CLCr < 20 ml/min/1,73 m²) n'est pas connu. La dialyse pouvant réduire les concentrations de bortézomib, **VELCADE** doit être administré après la dialyse. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de **VELCADE** chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données disponibles à ce jour sont décrites dans la rubrique Propriétés pharmacodynamiques mais aucune recommandation relative à la posologie ne peut être faite. **Mode d'administration Adultes et personnes âgées :** **VELCADE** 1 mg poudre pour solution injectable est disponible uniquement pour l'administration intraveineuse. **VELCADE** 3,5 mg poudre pour solution injectable est disponible pour administration intraveineuse ou sous-cutanée. **VELCADE** ne doit pas être donné par une autre voie d'administration. L'administration intrathécale a entraîné la mort. Voie intraveineuse : la solution reconstituée contient 1 mg/ml et est administrée sous forme de bolus intraveineux de 3 à 5 secondes. Voie Sous-cutanée : La solution reconstituée contient 2,5 mg/ml et l'administration se fait au niveau des cuisses ou de l'abdomen. Les sites d'injection doivent être alternés pour les injections successives. Au moins 72 heures devraient s'écouler entre deux doses consécutives. La dose initiale recommandée est de 1,3 mg/m² de surface corporelle. ***Pour une information complète, se reporter au RCP. CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité au principe actif, au bore ou à l'un des excipients. Pneumopathie infiltrative diffuse aiguë et atteinte péricardique. Lorsque **VELCADE** est administré en association à d'autres médicaments, se référer aux Résumés des Caractéristiques du Produit de ces médicaments pour les contre-indications supplémentaires. **MISE EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :** Lorsque **VELCADE** est administré en association à d'autres médicaments, le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces autres médicaments doit être consulté avant l'instauration du traitement par **VELCADE**. Lorsque thalidomide est utilisé, une attention particulière est nécessaire concernant les obligations liées aux tests de grossesse et aux mesures de prévention des grossesses. **Administration intrathécale** Des cas mortels ont été rapportés suite à l'administration accidentelle de **VELCADE** par voie intrathécale. **VELCADE** 1 mg poudre pour solution injectable doit être utilisé par voie intraveineuse uniquement, alors que **VELCADE** 3,5 mg poudre pour solution injectable peut être utilisé par voie intraveineuse ou sous-cutanée. **VELCADE** ne doit pas être administré par voie intrathécale. **Toxicité gastro-intestinale** Une toxicité gastro-intestinale, telle que nausées, diarrhées, vomissements et constipation, est très fréquente pendant le traitement par **VELCADE**. Des cas d'iléus paralytique ont été peu fréquemment rapportés. En conséquence, les patients présentant une constipation doivent être étroitement surveillés. **Toxicité hématologique** Le traitement par **VELCADE** est très fréquemment associé à des toxicités hématologiques (thrombopénie, neutropénie et anémie). Dans les études conduites chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute traités par **VELCADE** et chez des patients atteints d'un LCM non traité au préalable et ayant reçu **VELCADE** en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (VcR-CAP), une des toxicités hématologiques les plus fréquentes était la thrombopénie transitoire. Le taux de plaquettes était au plus bas au jour 11 de chaque cycle de traitement par **VELCADE** et est habituellement revenu à son taux initial au cycle suivant. Il n'y avait pas de preuve de thrombopénie cumulative. La moyenne des nadirs des taux de plaquettes mesurés était d'approximativement 40 % la valeur initiale dans les études conduites dans le myélome multiple traité en monothérapie et 50 % la valeur initiale dans l'étude conduite dans le LCM. Chez les patients atteints de myélome à un stade avancé, la sévérité de la

thrombopénie était liée au taux de plaquettes avant traitement : pour un taux de plaquettes initial $< 75 000/\mu\text{l}$, 90 % des 21 patients avaient un taux $\leq 25 000/\mu\text{l}$ au cours de l'étude, dont 14 % un taux $< 10 000/\mu\text{l}$; à l'opposé, avec un taux de plaquettes initial $> 75 000/\mu\text{l}$, seulement 14 % des 309 patients avaient un taux $\leq 25 000/\mu\text{l}$ au cours de l'étude. Chez les patients ayant un LCM (étude LYM-3002), la fréquence des thrombopénies de Grade ≥ 3 était plus grande (56,7 % versus 5,8 %) dans le bras traité par **VELCADE** (VcR-CAP) comparée au bras non traité par **VELCADE** (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone [R-CHOP]). Les deux bras de traitement étaient similaires concernant la fréquence globale des saignements de tout grade (6,3 % dans le bras VcR-CAP et 5,0 % dans le bras R-CHOP) et des saignements de grade 3 ou plus (VcR-CAP : 4 patients [1,7 %]; R-CHOP : 3 patients [1,2 %]). Dans le bras traité par VcR-CAP, 22,5 % des patients ont reçu des transfusions de plaquettes comparé à 2,9 % des patients dans le bras R-CHOP. Des hémorragies gastro-intestinales et intracrâniennes ont été rapportées avec le traitement par **VELCADE**. En conséquence, avant chaque administration de **VELCADE**, le taux de plaquettes devra être surveillé. Le traitement par **VELCADE** devra être interrompu lorsque le taux de plaquettes est $< 25 000/l$, ou, dans le cas d'une association à la prednisone et au melphalan, lorsque le taux de plaquettes est $\leq 30 000/l$. Le bénéfice potentiel du traitement doit être soigneusement pesé par rapport aux risques, particulièrement en cas de thrombopénie modérée à sévère et de facteurs de risque de saignement. Les numérations de la formule sanguine (NFS), incluant une numération plaquettaire, doivent être fréquemment contrôlées pendant le traitement par **VELCADE**. La transfusion de plaquettes doit être envisagée lorsqu'elle est cliniquement appropriée. Chez les patients atteints d'un LCM, une neutropénie transitoire, réversible entre les cycles, a été observée, sans preuve de neutropénie cumulative. Les neutrophiles étaient au plus bas au jour 11 de chaque cycle de traitement par **VELCADE** et sont habituellement revenus à leur valeur initiale au cycle suivant. Dans l'étude LYM-3002, des facteurs de croissance ont été administrés à 78 % des patients du bras VcR-CAP et 61 % des patients du bras R-CHOP. Les patients avec une neutropénie ayant un risque augmenté d'infections, ces derniers doivent être surveillés afin de déceler tout signe et symptôme d'infection et être traités sans délai. Des facteurs de croissance granulocytaires peuvent être administrés pour une toxicité hématologique conformément aux standards de pratique locale. L'utilisation prophylactique de facteurs de croissance granulocytaires doit être envisagée en cas de retard répété dans l'administration des cycles). **Réactivation du zona** Une prophylaxie antivirale est recommandée chez les patients traités par **VELCADE**. Dans l'étude de phase III conduite chez des patients atteints d'un myélome multiple non traité au préalable, la fréquence globale de réactivation du zona était plus importante chez les patients traités par **VELCADE**+Melpha-lan+Prednisone que chez les patients traités par Melphalan+Pre-dnisone (14 % versus 4 % respectivement). Chez les patients atteints d'un LCM (étude LYM-3002), la fréquence d'infection par le zona était de 6,7 % dans le bras VcR-CAP et de 1,2 % dans le bras R-CHOP. **Réactivation et infection par le virus de l'hépatite B (VHB)** Lorsque le rituximab est utilisé en association à **VELCADE**, un dépistage du VHB doit toujours être réalisé avant l'initiation du traitement chez les patients à risque d'infection par le VHB. Les patients porteurs de l'hépatite B et les patients ayant un antécédent d'hépatite B doivent être étroitement surveillés pour déceler tout signe clinique et biologique d'une infection active par le VHB pendant et après le traitement par rituximab associé à **VELCADE**. Une prophylaxie antivirale doit être envisagée. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du rituximab pour plus d'information. **Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)** De très rares cas d'infection par le virus de John Cunningham (JC) sans lien de causalité connu, ayant entraîné une LEMP et le décès, ont été rapportés chez les patients traités par **VELCADE**. Les patients diagnostiqués avec une LEMP avaient un traitement immunosuppresseur antérieur ou concomitant. La plupart des cas de LEMP ont été diagnostiqués dans les 12 mois suivant la première dose de **VELCADE**. Les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de tout symptôme ou signe neurologique évocateur d'une LEMP dans le cadre d'un diagnostic différentiel des troubles du SNC. Si le diagnostic d'une LEMP est suspecté, les patients doivent être orientés vers un spécialiste des LEMP et des mesures de diagnostic appropriées doivent être initiées. Arrêter **VELCADE** si une LEMP est diagnostiquée. **Neuropathies périphériques** Le traitement par **VELCADE** est très fréquemment associé à des neuropathies périphériques, principalement sensitives. Cependant des cas de neuropathie motrice sévère associée ou non à une neuropathie périphérique sensitive ont été rapportés. La fréquence des neuropathies périphériques augmente dès le début du traitement et atteint un pic au cours du cycle 5. Les symptômes de neuropathie, tels que sensation de brûlure, hyperesthésie, hypoesthésie, paresthésie, gêne, douleur ou faiblesse neuropathiques doivent faire l'objet d'une surveillance particulière. Dans l'étude de Phase III comparant **VELCADE** administré par voie intraveineuse versus voie sous-cutanée, la fréquence des neuropathies périphériques de Grade ≥ 2 était de 24 % pour le bras en injection sous-cutanée et de 41 % pour le bras en injection intraveineuse ($p = 0,0124$). Une neuropathie périphérique de Grade ≥ 3 est survenue chez 6 % des patients du bras sous-cutané contre 16 % pour le bras intraveineux ($p = 0,0264$). La fréquence des neuropathies périphériques, quelque soit leur grade, avec **VELCADE** administré par voie intraveineuse était plus faible dans les anciennes études où **VELCADE** était administré par voie intraveineuse que dans l'étude MMY-3021. Les patients présentant une neuropathie périphérique nouvelle ou aggravée doivent bénéficier d'une évaluation neurologique et peuvent nécessiter une modification de la posologie ou du schéma thérapeutique ou un changement de la voie d'administration vers la voie sous-cutanée. Les neuropathies ont été prises en charge à l'aide de traitements symptomatiques et d'autres thérapies. Une surveillance précoce et régulière des symptômes de neuropathies apparues sous traitement avec une évaluation neurologique doivent être envisagées chez les patients recevant **VELCADE** avec d'autres médicaments connus pour être associés à des neuropathies (par exemple, thalidomide) et une diminution posologique appropriée ou un arrêt de traitement doit être envisagé. Outre les neuropathies périphériques, les atteintes du système nerveux autonome peuvent contribuer à des effets indésirables comme l'hypotension orthostatique et la constipation sévère avec iléus paralytique. Les informations disponibles sur les atteintes du système nerveux autonome et leur rôle dans ces effets indésirables sont limitées. **Crises convulsives** Des crises convulsives ont été peu fréquemment rapportées chez des patients sans antécédents de convulsions ou d'épilepsie. Une attention particulière est nécessaire au cours du traitement pour les patients présentant des facteurs de risque de convulsions. **Hypotension** Le traitement par **VELCADE** est fréquemment associé à une hypotension orthostatique/posturale. La plupart de ces effets indésirables sont de sévérité légère à modérée, et sont observés à tout moment au cours du traitement. Les patients qui ont développé une hypotension orthostatique sous **VELCADE** (injecté par voie intraveineuse) ne présentaient pas de

signes d'hypotension orthostatique avant le traitement par **VELCADE**. Un traitement de l'hypotension orthostatique a été instauré chez la plupart des patients. Une minorité de patients ayant une hypotension orthostatique ont présenté des syncopes. L'hypotension orthostatique/posturale n'était pas liée à l'injection en bolus de **VELCADE**. Le mécanisme de cet effet est inconnu, bien qu'une composante puisse être due à une atteinte du système nerveux autonome. L'atteinte du système nerveux autonome peut être liée au bortézomib ou le bortézomib peut aggraver une affection sous-jacente telle qu'une neuropathie diabétique ou amyloïde. La prudence est conseillée lors du traitement des patients présentant des antécédents de syncopes au cours d'un traitement par des médicaments connus pour être associés à une hypotension ou qui sont déshydratés à cause de diarrhées ou de vomissements récurrents. La prise en charge de l'hypotension orthostatique/posturale peut inclure l'ajustement de médicaments anti-hypertenseurs, une réhydratation ou l'administration de minéralocorticoïdes et/ou de sympathomimétiques. Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin s'ils présentent des sensations de vertiges, étourdissements ou des épisodes de syncopes. **Syndrôme d'Encéphalopathie Postérieure Réversible (SEPR)** Des cas de SEPR ont été rapportés chez des patients recevant **VELCADE**. Le SEPR est une affection neurologique rare, souvent réversible, évoluant rapidement, qui peut se manifester par des convulsions, une hypertension, une céphalée, une léthargie, une confusion, une cécité et d'autres troubles visuels et neurologiques. Une imagerie cérébrale, de préférence une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), est réalisée pour confirmer le diagnostic. **VELCADE** doit être arrêté chez les patients développant un SEPR. **Insuffisance cardiaque** L'installation aiguë ou l'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive et/ou une poussée de diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche a/ont été rapportée(s) durant le traitement par le bortézomib. Une rétention hydrique peut être un facteur favorisant l'apparition de signes et de symptômes d'insuffisance cardiaque. Les patients ayant des facteurs de risque cardiaque ou une cardiopathie existante doivent être étroitement surveillés. **Examens électrocardiographiques** Des cas isolés d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés au cours des essais cliniques. La relation de causalité avec **VELCADE** n'a pas été établie. **Troubles pulmonaires** De rares cas de pathologie pulmonaire aiguë infiltrante diffuse d'étiologie indéterminée, telle qu'inflammations pulmonaires, pneumopathies interstitielles, infiltrats pulmonaires et syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ont été rapportés chez des patients traités par **VELCADE**. Certains de ces événements ont été fatals. Une radiographie pulmonaire est recommandée avant l'instauration du traitement afin d'avoir un cliché de référence pour détecter de potentiels changements après le traitement. En cas d'apparition ou d'aggravation de signes pulmonaires (ex: toux, dyspnée), un diagnostic rapide devra être réalisé et ces patients traités de manière adéquate. Le rapport bénéfice/risque devra alors être réévalué avant la poursuite éventuelle du traitement par **VELCADE**. Lors d'un essai clinique, deux patients (sur deux) traités par cytarabine à haute dose (2 g/m² par jour) en perfusion continue sur 24 heures associée à la daunorubicine et à **VELCADE** suite à une rechute d'une leucémie aiguë myéloïde, sont décédés d'un SDRA précocement après le début du traitement et l'étude a été arrêtée. Par conséquent, ce protocole spécifique d'association concomitante à la cytarabine à haute dose (2 g/m² par jour) en perfusion continue sur 24 heures n'est pas recommandée. **Insuffisance rénale** Les complications rénales sont fréquentes chez les patients atteints de myélome multiple. Les patients insuffisants rénaux doivent être étroitement surveillés. **Insuffisance hépatique** Le bortézomib est métabolisé par les enzymes hépatiques. L'exposition au bortézomib est accrue chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère ; ces patients doivent être traités par **VELCADE** à doses réduites et étroitement surveillés quant à la toxicité. **Réactions hépatiques** De rares cas d'insuffisance hépatique ont été rapportés chez des patients recevant **VELCADE** avec des traitements concomitants et ayant un mauvais état général sous-jacent. D'autres réactions hépatiques rapportées incluent des augmentations des enzymes hépatiques, hyperbilirubinémie et hépatite. De telles modifications peuvent être réversibles à l'arrêt du bortézomib. **Syndrôme de lyse tumorale** Dans la mesure où le bortézomib est un agent cytotoxique et peut rapidement tuer les plasmocytes malins et les cellules du LCM, les complications d'un syndrome de lyse tumorale peuvent survenir. Les patients à risque de syndrome de lyse tumorale sont ceux ayant une forte masse tumorale avant le traitement. Ces patients doivent être surveillés étroitement et des précautions appropriées doivent être prises. **Traitements concomitants** Les patients qui reçoivent du bortézomib en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 doivent être étroitement surveillés. Des précautions doivent être prises lorsque le bortézomib est associé à des substrats du CYP3A4 ou du CYP2C19. Une fonction hépatique normale doit être confirmée et la prudence devra être observée chez les patients recevant des hypoglycémisants oraux. **Réactions potentiellement médiées par les complexes immuns** Des réactions potentiellement médiées par les complexes immuns, telles que réactions à type de maladie sérique, polyarthrite avec éruption et glomérulonéphrite proliférative ont été rapportées de façon peu fréquente. Le bortézomib doit être arrêté si des réactions graves surviennent. **EFFETS INDÉSIRABLES** : Les effets indésirables graves rapportés peu fréquemment pendant le traitement par **VELCADE** incluent une insuffisance cardiaque, syndrome de lyse tumorale, hypertension pulmonaire, syndrome de l'encéphalopathie postérieure réversible, pneumopathies infiltratives diffuses aiguës et plus rarement neuropathies autonomes. **Très fréquent** : Thrombopénie, neutropénie, anémie, diminution de l'appétit, neuropathies, neuropathie sensitive périphérique, dysesthésie, névralgie, Symptômes de nausées et vomissements, diarrhées, constipation, douleurs abdominales, éruption cutanée, douleur musculo-squelettique, fatigue, Pyrexie, asthénie. **Fréquent** : Zona (y compris diffus et ophtalmique) - considérer une prophylaxie anti-virale, pneumonie, infection, herpès simplex, infection fongique, lymphopénie, déséquilibre électrolytique, déshydratation, anomalies enzymatiques, hyperuricémie, troubles et altérations de l'humeur, trouble anxieux, trouble et altération du sommeil, Neuropathie motrice, perte de conscience (incluant syncope), vertiges, dysgueusia, léthargie, gonflement oculaire, vision anormale, conjonctivite, oeil sec, vertige, insuffisance cardiaque, tachycardie, hypotension, hypotension orthostatique, hypertension, dyspnée, épistaxis, infections des voies respiratoires supérieures/inférieures, toux, hémorragie gastro-intestinale (y compris de la muqueuse), dyspepsie, stomatite, distension abdominale, douleur oropharyngée, distension abdominale, affection buccale, flatulences, anomalie des enzymes hépatiques, urticaire, prurit, érythème, dermatite, sécheresse cutanée, spasmes musculaires, douleurs à l'extrémité, Faiblesse musculaire, insuffisance rénale, insuffisance rénale chronique, oedème (y compris périphérique), frissons, douleur, réaction au site d'injection, malaise, perte de poids. Veuillez-vous reporter au RCP pour les autres effets indésirables. Le profil de sécurité de **VELCADE** chez 240 patients atteints d'un LCM traités par **VELCADE** à la dose de 1,3 mg/m² en association avec rituximab,

cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (VcR CAP), versus 242 patients traités par rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone [R CHOP] était relativement similaire à celui observé chez les patients atteints d'un myélome multiple, avec comme principales différences celles décrites ci-dessous. Les différences notables dans la population de patients atteints d'un LCM par rapport aux patients inclus dans les études conduites dans le myélome multiple ont été une fréquence plus élevée d'au moins 5% des effets indésirables hématologiques (neutropénie, thrombopénie, leucopénie, anémie, lymphopénie), des neuropathies périphériques sensitives, de l'hypertension, des pyrexies, des pneumonies, des stomatites et des troubles de pilosité. D'autres réactions indésirables identifiées et associées à l'utilisation de la thérapie combinée (VcR CAP) étaient : une infection à l'hépatite B (<1%) et une ischémie myocardique (1,3%). L'incidence similaire de ces événements dans les deux bras de traitement a indiqué que ces réactions indésirables n'étaient pas attribuables uniquement au **VELCADE**.

*Pour une information complète, se reporter au RCP.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT : **Grossesse** Aucune donnée clinique n'est disponible pour le bortézomib concernant l'exposition durant la grossesse. Le potentiel tératogène du bortézomib n'a pas été complètement étudié. Dans les études précliniques, le bortézomib n'a eu aucun effet sur le développement embryonnaire et foetal, chez le rat et le lapin, aux plus fortes doses tolérées par les mères. Aucune étude n'a été conduite chez l'animal pour déterminer les effets du bortézomib sur la mise bas et le développement post-natal. **VELCADE** ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse à moins que l'état clinique de la femme nécessite un traitement par **VELCADE**. Si **VELCADE** est utilisé au cours de la grossesse, ou si la patiente devient enceinte au cours d'un traitement par ce médicament, il est nécessaire que celle-ci soit informée des risques potentiels pour le foetus. Le thalidomide est un agent tératogène humain connu pour provoquer des anomalies congénitales graves potentiellement létales chez l'enfant à naître. Le thalidomide est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer à moins que toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse du thalidomide ne soient remplies. Les patients recevant **VELCADE** en association au thalidomide doivent se conformer au programme de prévention de la grossesse du thalidomide. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du thalidomide pour plus d'information. **Allaitement** Il n'a pas été établi si le bortézomib est excrété dans le lait humain. Compte tenu du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités, l'allaitement doit être interrompu au cours d'un traitement par **VELCADE**.

EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES : **VELCADE** peut avoir une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. **VELCADE** peut être associé très fréquemment à de la fatigue, fréquemment à des sensations de vertiges, peu fréquemment à des syncopes et fréquemment à une hypotension orthostatique/posturale ou à une vision trouble. Par conséquent, les patients doivent être prudents lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines et doivent être avisés de ne pas conduire ou utiliser de machines s'ils constatent ces symptômes.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS : Des études in vitro indiquent que le bortézomib est un faible inhibiteur des isoenzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 du cytochrome P450 (CYP). En se basant sur la contribution limitée (7 %) du CYP2D6 au métabolisme du bortézomib, le phénotype de métaboliseur lent du CYP2D6 ne semble pas devoir affecter le devenir général du bortézomib. Une étude d'interaction évaluant l'effet du kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, sur la pharmacocinétique du bortézomib (injecté par voie intraveineuse), a montré une augmentation moyenne de l'ASC du bortézomib de 35 % (IC 90 % [1,032 à 1,772]), sur la base de données issues de 12 patients. Par conséquent, les patients qui reçoivent du bortézomib en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ex: kétoconazole, ritonavir) doivent être étroitement surveillés. Dans une étude d'interaction évaluant l'effet de l'oméprazole, un puissant inhibiteur du CYP2C19, sur la pharmacocinétique du bortézomib (injecté par voie intraveineuse), il n'y a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du bortézomib, sur la base de données issue de 17 patients. Une étude d'interaction évaluant l'effet de la rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4, sur la pharmacocinétique du bortézomib (injecté par voie intraveineuse), a montré une réduction moyenne de l'ASC du bortézomib de 45 %, sur la base de données issues de 6 patients. L'utilisation concomitante du bortézomib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital et millepertuis) n'est donc pas recommandée, son efficacité pouvant être réduite. Au cours de la même étude d'interaction évaluant l'effet de la dexaméthasone, un inducteur plus faible du CYP3A4, sur la pharmacocinétique du bortézomib (injecté par voie intraveineuse), il n'y a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du bortézomib, sur la base de données issue de 7 patients. Une étude d'interaction évaluant l'effet de melphalan-prednisone sur la pharmacocinétique du bortézomib (injecté par voie intraveineuse), a montré une augmentation moyenne de l'ASC du bortézomib de 17 %, à partir des données de 21 patients. Ceci n'est pas considéré comme cliniquement pertinent. Au cours des essais cliniques, des hypoglycémies et hyperglycémies ont été peu fréquemment et fréquemment rapportées chez des patients diabétiques recevant des hypoglycémisants oraux. Les patients sous antidiabétiques oraux recevant **VELCADE** peuvent nécessiter une surveillance étroite de leur glycémie, et une adaptation de la dose de leurs antidiabétiques.

NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : 09/05 G 147/095

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Janssen Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse Belgique.

CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE LISTE I

DATE DECISION D'ENREGISTREMENT EN ALGERIE : 19 Octobre 2009 I

INFORMATION MEDICALE ET PHARMACOVIGILANCE
Service Clients Janssen

Téléphone : + 33 1 55 00 40 03

E-mail : medisource@its.jnj.com

Date de création des mentions légales : 04-06-2017

Basée sur la version du EU RCP du : 21-02-2017

*Pour une information complète, se reporter au RCP.