

⚠ NE JAMAIS ADMINISTRER PAR VOIE INTRATHECALE, l'administration intrathécale ayant provoqué des décès.

Un plan de minimisation des risques a été mis en place dans le cadre de l'AMM européenne pour réduire le **risque d'erreurs médicamenteuses** lié à **la co-existence des deux voies d'administration de Velcade®** (Celui-ci s'applique également dans le cadre de la RTU).

Janvier 2012 : Lettre aux professionnels de santé laboratoire **Janssen /ANSM**, concernant la voie d'administration du Velcade® <http://ansm.sante.fr/content/download/38171/501848/version/1/file/lp-120123-Velcade.pdf>

⚠ Velcade® et générique **1 mg** → Voie intraveineuse uniquement.
 Velcade® et génériques **3,5 mg** → Voies intraveineuse OU sous-cutanée

⚠ Les volumes de reconstitution du **Velcade® et génériques 3,5 mg** sont différents en fonction de la voie d'administration : Voie SC (Volume = 1,4 mL) < Voie IV (Volume= 3,5 mL)
La concentration en SC est donc plus élevée qu'en IV

Hybride : Bortezomib EG 3,5 mg/1,4ml → Voies intraveineuse OU sous-cutanée

⚠ Préparation du **Bortezomib EG 3,5 mg/1,4ml** différente en fonction de la voie d'administration :
 Voie SC : prêt à l'emploi
 Voie IV : dilution avec 2,1 ml de NaCl 0,9%
La concentration en SC est donc plus élevée qu'en IV

Classe pharmaco thérapeutique : Autres agents antinéoplasiques
 Code ATC : **L01XG01**

MAJ 03/2021 - EXTRAITS EPAR -Source EMA/Velcade® [révision 45 – 04/06/2021](#)
 RTU – Protocole de suivi (ANSM, Avril 2019 [version 3](#)) :

i Pour plus d'informations concernant les génériques et hybrides de ce médicament, se référer au document veille JP.

MODALITES DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I

- Réserve hospitalière
- Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie, hématologie.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
- RTU : Les patients ayant débuté le traitement par Velcade® avant l'entrée en vigueur de la RTU (02/04/2015), doivent également être suivis dans le cadre de cette RTU.

MODALITES DE PREPARATION/ADMINISTRATION ET POSOLOGIE

	Voie d'administration	Site d'injection	Reconstitution	Volume de reconstitution	Concentration finale
--	-----------------------	------------------	----------------	--------------------------	----------------------

Velcade® 1 mg	IV uniquement en bolus de 3 à 5 secondes	cathéter intraveineux périphérique ou central + rinçage avec solution de NaCl injectable à (0,9 %).	NaCl injectable à 9 mg/ml (0,9 %).	1 ml	1 mg/ml
Velcade® 3,5 mg	IV, en bolus de 3 à 5 secondes		La dissolution de la poudre lyophilisée est complète en moins de 2 minutes.	3,5 ml	1 mg/ml
	SC, avec un angle de 45-90°	Cuisses ou Abdomen	La solution reconstituée est claire et incolore, avec un pH final de 4 à 7.	1,4 ml	2,5 mg/ml¹

Aspect de la solution : Avant administration, inspecter visuellement la solution pour vérifier l'absence de particules ou un changement de couleur. Si un changement de couleur ou des particules sont observés, la solution doit être éliminée.

En cas de réaction locale au point d'injection par voie SC :

- soit utiliser une solution **moins concentrée** de Velcade® (Velcade® 3,5 mg reconstitué à la **concentration de 1 mg/ml** au lieu de 2,5 mg/ml) ;
- soit envisager **un passage** à l'injection IV.

Le traitement doit être **initié et administré** sous le contrôle d'un médecin qualifié et expérimenté dans l'utilisation des chimiothérapies.

Au moins **72 heures** doivent s'écouler entre 2 doses consécutives de Velcade®.

Incompatibilités : Velcade® ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

¹ Si une réaction locale au point d'injection survient après l'injection de Velcade® par voie sous-cutanée, soit une solution moins concentrée de (Velcade® 3,5 mg reconstitué à la concentration de 1 mg/ml au lieu de 2,5 mg/ml) peut être administrée par voie sous-cutanée soit un passage à l'injection intraveineuse est recommandé.

Indication(s) AMM			Protocole	Posologie Velcade® / Voie d'administration		Nb de cycles de traitement / Commentaires	
<p>Lymphome à cellules du manteau (LCM) non traité au préalable chez AD pour lesquels une greffe de CSH est inadaptée.</p>			<p>BR-CAP + rituximab (375 mg/m² à J1, en IV), + cyclophosphamide (750 mg/m² à J1, en IV) + doxorubicine (50 mg/m² à J1, en IV). + prednisone (100 mg/m² par VO, les jours 1, 2, 3, 4 et 5),</p>	<p>1,3 mg/m² de Surface corporelle, par voie IV ou SC</p> <p>2 fois/semaine pendant 2 semaines à J1, J4, J8 et J11</p> <p><i>NB2</i> : Au moins 72 h doivent s'écouler entre 2 doses consécutives</p>	<p>+ 10J sans traitement (J12 à J21) = 1 cycle de traitement de 21J</p>	<p>6 cycles + 2 cycles supplémentaires peuvent être administrés aux patients ayant une première réponse documentée au cycle 6.</p>	
<p>Myélome multiple (MM) en progression, chez adultes (AD) ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et inéligibles à une greffe de CSH ou en ayant déjà bénéficié.</p>			<p>En monothérapie</p>			<p>+ 10J sans traitement (J12 à J21) = 1 cycle de traitement de 21J</p>	<p>Après 1^{ers} signes de rémission complète (RC), poursuite du traitement pendant 2 cycles supplémentaires. Si réponse sans RC = on peut aller jusqu'à 8 cycles au total</p>
			<p>+ DLP (Caelyx®), 30 mg/m² à J4 en IV, 1 heure, après l'injection de Velcade®</p> <p><i>NB1</i> : l'administration à J4 des 2 produits peut être retardée jusqu'à 48 heures si médicalement nécessaire.</p>				<p>Après 1^{ers} signes de RC, poursuite du traitement pendant 2 cycles supplémentaires, même si cela implique un traitement de plus de 8 cycles.</p>
			<p>+ déxaméthasone (Dx) 20 mg par VO, les jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12</p>				<p>Si taux de paraprotéine continue à diminuer après 8 cycles, le traitement peut être poursuivi aussi longtemps qu'il est toléré et que les patients continuent à y répondre.</p>
<p>MM 1^{ère} ligne</p>	<p>Chez AD</p> <p>Eligibilité à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de CSH :</p>	<p>Oui</p>	<p>+ déxaméthasone (Dx) 40 mg par VO, les jours 1, 2, 3, 4 et 8, 9, 10 et 11</p>	<p>+ 17J sans traitement (J12 à J28) = 1 cycle de traitement de 28J</p>	<p>4 cycles</p> <p>Si réponse ou stabilisation de la maladie après 4 cycles de cette association → poursuite possible pour un maximum de 4 cycles supplémentaires.</p>		
		<p>Non</p>	<p>+ déxaméthasone 40 mg par VO, les jours 1, 2, 3, 4 et 8, 9, 10 et 11 + Thalidomide : 50 mg J1 à J14, Si bien toléré, 100 mg J15 à J28, Puis si bien toléré 200 mg/j à partir du cycle 2.</p>		<p>4 cycles</p> <p>Il est recommandé que les patients ayant au moins une réponse partielle reçoivent 2 cycles supplémentaires.</p>		
		<p>+ Melphalan /Prednisone (MP)</p>	<p>Protocole particulier (voir <i>Tableau1</i> ci-après)</p>		<p>1cycle = 6 semaines de traitement</p>	<p>9 cycles au total, Cycles 1 à 4= administration 2 fois/semaine Cycles 5 à 9 =administration une fois/semaine</p>	

Indication(s) AMM JUSTE PRESCRIPTION (AMM miralis) He de France	Denomination Commune Internationale : BORTEZOMIB Protocole Nom commercial : VELCADE®	Posologie Velcade® / Voie d'administration	Version : 26	Nb de cycles de traitement / Commentaires
			Durée cycle Création : Octobre 2005 Révision : Mai 2020	
MM en rechute et/ou réfractaire (voir RCP Farydak®)	+ panobinostat 20mg par voie orale, les jours 1, 3, 5, 8, 10, 12 + dexaméthasone 20mg par administration (voir tableaux 2 et 3 ci-après pour le schéma d'administration)	1,3mg/m ² (voir tableaux 2 et 3 ci-après pour le schéma d'administration)	1 cycle=21 jours	Traitement initial=8 cycles. Si bénéfique clinique, poursuivre le traitement pendant 8 cycles supplémentaires.
Amylose systémique à chaînes légères (voir RCP Darzalex SC®)	+ Daratumumab : 1800 mg en injection SC Semaines 1 à 8 : hebdomadaire (8 doses au total). Semaines 9 à 24^a : toutes les 2 semaines (8 doses au total). A partir de la semaine 25 , jusqu'à progression de la maladie ^b : toutes les 4 semaines . + Cyclophosphamide : 300 mg/m ² par voie orale ou IV (dose maximale à 500 mg) J1, 8, 15 et 22 tous les 28 jours pendant 6 cycles	1,3 mg/m ² par voie SC J1, 8, 15 et 22 tous les 28 jours	1 cycle = 28 jours	6 cycles
MM ≥ L2 (voir RCP Darzalex®) ²	+ daratumumab : 16 mg/kg en IV une fois par semaine de S1 à S9 puis toutes les 3 semaines de S10 à S24 puis toutes les 4 semaines partir de S25 jusqu'à progression de la maladie + dexaméthasone 20mg par voie orale, les jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 de chacun des 8 cycles de traitement par bortézomib (soit 80mg/semaine sur deux des trois semaines du cycle de traitement par le bortézomib) OU Dose réduite de 20mg/semaine chez les patients >75 ans et ceux avec un IMC<18,5 , ayant un diabète mal contrôlé ou des antécédents d'intolérance aux corticoïdes + Prémédication : voir RCP Darzalex®	1,3mg/m² de surface corporelle, par voie IV ou SC 2 fois/semaine pendant 2 semaines à J1, J4, J8 et J11	1 cycle=21 jours	8 cycles
MM en L1 si inéligibilité à une greffe de CSH ³ (voir RCP Darzalex®) et étude MMY3004	Traitement initial + lénalidomide : 25mg/jour de J1 à J14 + dexaméthasone 20mg par voie orale à J1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12	1,3mg/m² de surface corporelle, par voie SC 2 fois/semaine pendant 2 semaines à J1, J4, J8 et J11	1 cycle=21 jours	8 cycles
SMR insuffisant. Cf. Avis HAS-CT du 01/04/2020.	Poursuite de traitement + lénalidomide : 25mg/jour de J1 à J21 + dexaméthasone : 40mg par voie orale à J1, 8, 15, 22	Page 4 sur 12 Sans bortézomib	1 cycle = 28 jours	Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale :

BORTEZOMIB

Nom commercial :

VELCADE®

OMEDIT IDF 2020

Version : 26

Création : Octobre 2005

Révision : Mai 2020

Tableau 1 : Schéma posologique recommandé de Velcade®, utilisé en association au melphalan et à la prednisone, chez des patients atteints de MM non traité au préalable

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

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

Vc = VELCADE ; M = melphalan, P = prednisone

Tableau 2 : Calendrier recommandé pour l'administration de l'association panobinostat, bortézomib et dexaméthasone (Cycles 1 à 8)

Cycles 1 à 8 (cycles de 3 semaines)	Semaine 1 Jours						Semaine 2 Jours						Semaine 3
	Farydak	1		3		5		8		10		12	
Bortézomib	1			4			8			11			Période de repos
Dexaméthasone	1	2		4	5		8	9		11	12		Période de repos

Tableau 3 : Calendrier recommandé pour l'administration de l'association panobinostat, bortézomib et dexaméthasone (Cycles 9 à 16)

Cycles 9 à 16 (cycles de 3 semaines)	Semaine 1 Jours						Semaine 2 Jours						Semaine 3
	Farydak	1		3		5		8		10		12	
Bortézomib	1						8						Période de repos
Dexaméthasone	1	2					8	9					Période de repos

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale :

BORTEZOMIB

Nom commercial :

VELCADE®

OMEDIT IDF 2020

Version : 26

Création : Octobre 2005

Révision : Mai 2020

Indication(s) RTU	Posologie Velcade® / Voie d'administration	Nb de cycles de traitement /Commentaires
Maladie de Randall	<p>1,3 mg/m² par voie IV ou SC à J1, J8, J15 et J22 d'un cycle de traitement de 28 à 35 jours</p>	<p>Les référentiels de traitement préconisés en association avec le bortezomib sont disponibles auprès du centre de référence de l'amylose AL et des autres maladies de dépôts d'immunoglobulines monoclonales - CHU de Limoges (Téléphone : 05 55 05 86 37).</p>
Amylose AL non IgM		

ADAPTATIONS POSOLOGIQUES

❖ **POPULATIONS PARTICULIERES**

Populations	Posologie		Adaptation posologique
Insuffisance hépatique* <i>(métabolisation par les enzymes hépatiques)</i>	Légère	Bilirubine ≤ 1,0 x LSN et ASAT > LSN	Aucune
		Bilirubine > 1,0 à 1,5 x LSN et ASAT : Indifférent	
	Modérée	Bilirubine > 1,5 à 3 x LSN et ASAT : Indifférent	Aucune
	Sévère	Bilirubine > 3 x LSN et ASAT : Indifférent	Dose réduite à 0,7 mg/m² pendant le 1 ^{er} cycle Puis en fonction de la tolérance envisager Soit une ↑ de la dose suivante à 1,0 mg/m² Soit une ↓ supplémentaire à 0,5 mg/m²
Insuffisance rénale	Légère à modérée	CLCr > 20 ml/min/1,73 m ²	Aucune Pharmacocinétique non modifiée
	Sévère	CLCr < 20 ml/min/1,73 m ² , ne nécessitant pas de dialyse	MM : surveillance étroite fonction rénale La dialyse pouvant réduire les concentrations de Velcade®, qui doit être administré après la dialyse.
Population pédiatrique < 18 ans	Sécurité et efficacité non encore établies		
Sujets âgés ≥ 65 ans	Dans une étude conduite chez des patients atteints d'un LCM non traité au préalable, les patients âgés de ≥ 75 ans ont moins bien toléré les deux protocoles de traitement BR-CAP ainsi que R-CHOP (voir RCP).		Aucune, dans l'état actuel des connaissances

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).

❖ EN CAS DE TOXICITE:

Ajustement posologique en cas de douleur neuropathique et/ou de neuropathie périphérique liée au bortezomib quelle que soit l'indication

Les patients présentant une neuropathie sévère préexistante peuvent être traités par bortezomib uniquement après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque.

Toxicité	Sévérité	Conduite à tenir / Adaptation posologique
Douleur neuropathique et/ou neuropathie périphérique⁴ NB : Si neuropathie sévère préexistante, traitement uniquement après une évaluation du rapport risque/bénéfice	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) ⁵	Modifier le rythme d'administration de Velcade® à 1,3 mg/m² une fois/semaine Ou Réduire la dose à 1,0 mg/m²
	Grade 2 avec douleur ou Grade 3 symptômes sévères ; limitant l'autonomie selon l'échelle ADL ⁶	Suspendre le traitement par Velcade® jusqu'à disparition des symptômes. Ré-initier le traitement à dose réduite (0,7 mg/m²). Rythme d'administration = 1fois/semaine
	Grade 4 = conséquences sur le pronostic vital ; intervention urgente indiquée et/ou neuropathie autonome sévère	Arrêter Velcade®

Ajustement posologique en cas de toxicité hématologique ou non hématologique dans le :

- MM en progression (patients ayant reçu au moins un traitement antérieur) en monothérapie ou en association (doxorubicine liposomale pégylée ou dexaméthasone)⁵
- MM non traité au préalable, chez patient éligible à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (traitement d'induction) ; association à la dexaméthasone ou à la dexaméthasone+thalidomide⁷

Toxicité NON hématologique <i>à l'exception des neuropathies</i>	Grade ≥ 3	Arrêt du traitement jusqu'à disparition des symptômes Après disparition des symptômes : Ré-initier Velcade® à une dose réduite de 25% (1,3 mg/m ² → 1mg/m ² // 1 mg/m ² → 0,7 mg/m ²) En cas de persistance ou de récurrence, à la dose inférieure : arrêt du traitement à envisager, après évaluation du rapport bénéfice/risque
Toxicité hématologique	Grade 4	Arrêt du traitement jusqu'à résolution. Ré-initier Velcade® à une dose réduite de 25% (1,3 mg/m ² → 1mg/m ² // 1 mg/m ² → 0,7 mg/m ²) En cas de persistance ou de récurrence, à la dose inférieure : Arrêt du traitement doit être envisagé,

⁴ Sur la base des modifications de posologie lors des études de Phase II et III dans le MM et de l'expérience après commercialisation. La graduation se base sur la v4.0 de la NCI CTCAE ».

⁵ 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 ;

⁶ 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.

⁷ Des diminutions posologiques appropriées pour les produits associés doivent être envisagées en cas de toxicité

après évaluation du rapport bénéfice/risque

Ajustement posologique en cas de toxicité hématologique ou non hématologique dans le :

- MM non traité au préalable, chez patient non éligibles à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (association bortézomib-melphalan-prednisone)⁸

Avant d'initier un nouveau cycle de traitement :

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

Toxicité NON hématologique <i>à l'exception des neuropathies</i>	Grade ≥ 3	Arrêt du traitement jusqu'à réduction de la toxicité au Grade 1 ou retour à l'état initial Ré-initier Velcade® à une dose réduite de 25% (1,3 mg/m ² → 1mg/m ² // 1 mg/m ² → 0,7 mg/m ²)
Toxicité hématologique	Neutropénie ou thrombopénie prolongée de Grade 4, ou thrombopénie avec saignement	Envisager une réduction de la dose de melphalan de 25% lors du cycle suivant
	Si le jour d'administration (autre que J1) : Plaquettes $\leq 30 \times 10^9/l$ ou PNN $\leq 0,75 \times 10^9/l$.	Ne pas administrer le Velcade®
	Si plusieurs doses non administrées lors d'un cycle (≥ 3 doses, si administration 2 fois/semaine ou ≥ 2 doses, si administration hebdomadaire)	La posologie de Velcade® sera réduite d'un niveau (1,3 mg/m ² → 1mg/m ² // 1 mg/m ² → 0,7 mg/m ²)

Ajustement posologique en cas de toxicité hématologique ou non hématologique dans le :

- LCM non traité au préalable, association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone⁶

Avant d'initier un nouveau cycle de traitement :

- Le taux de plaquettes doit être $\geq 100 \times 10^9/L$ et le taux de PNN $\geq 1,5 \times 10^9/L$
- Le taux de plaquettes doit être $\geq 75 \times 10^9/L$ chez les patients avec une infiltration de la moelle osseuse ou une séquestration splénique
- Le taux d'hémoglobine doit être ≥ 8 g/dL
- Les toxicités non-hématologiques doivent être réduites au grade 1 ou à l'état initial.

Toxicité NON hématologique <i>à l'exception des neuropathies</i>	Grade ≥ 3	Arrêt du traitement jusqu'à réduction de la toxicité au grade 2 ou moins Après disparition des symptômes : Ré-initier Velcade® à une dose réduite de 25% (1,3 mg/m ² → 1mg/m ² // 1 mg/m ² → 0,7 mg/m ²)
--	----------------------------------	---

⁸ Des diminutions posologiques appropriées pour les médicaments associés doivent être envisagées en cas de toxicité

Toxicité hématologique	Neutropénie de Grade ≥ 3 accompagnée de fièvre, neutropénie de Grade 4 durant plus de 7 jours, taux de plaquettes $< 10 \times 10^9/l$	<p>Interruption du traitement (jusqu'à 2 semaines) jusqu'à réduction de la toxicité <i>Des facteurs de croissance granulocytaires peuvent être administrés selon aux standards de pratique locale)</i> <i>L'utilisation prophylactique de facteurs de croissance granulocytaires doit être envisagée en cas de retard répété dans l'administration des cycles</i></p> <p>Si amélioration (Plaquettes $\geq 25 \times 10^9/l$ ou PNN $\geq 0,75$ $\times 10^9/l$)</p> <p>Ré-initier Velcade® à une dose réduite de 25% ($1,3 \text{ mg/m}^2 \rightarrow 1 \text{ mg/m}^2$ // $1 \text{ mg/m}^2 \rightarrow 0,7 \text{ mg/m}^2$)</p> <p>Si pas d'amélioration après interruption comme défini ci-dessus → Arrêt définitif</p>
	Si le jour d'administration (autre que J1): plaquettes $< 25 \times 10^9/l$ ou PNN $< 0,75 \times 10^9/l$.	Le traitement par Velcade® ne sera pas administré <i>Une transfusion de plaquettes pour le traitement d'une thrombopénie doit être envisagée, si cliniquement appropriée.</i>

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

- Lorsque **thalidomide** est utilisé, une attention particulière est nécessaire concernant les **obligations liées aux tests de grossesse et aux mesures de prévention des grossesses.**

Précautions d'emploi	Conduite à tenir	Remarques particulières
Toxicité gastro-intestinale	Surveiller étroitement les patients présentant une constipation.	Nausées, diarrhées, vomissements et constipation : Des cas d'iléus ont été observés
Réactivation et infection par le virus de l'hépatite B (VHB), lorsque le rituximab est utilisé en association avec VELCADE	- Dépistage obligatoire du VHB avant initiation du traitement, chez les patients à risque d'infection par le VHB. - Surveillance étroite des patients porteurs du VHB et les patients ayant un antécédent d'hépatite B, pour déceler tout signe clinique et biologique d'une infection active par le VHB pendant et après le traitement. - Une prophylaxie antivirale doit être envisagée.	
Réactivation du zona	Prophylaxie antivirale	
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)	Surveillance à intervalles réguliers pour détection symptôme ou signe évocateur d'une LEMP Arrêt traitement si LEMP diagnostiquée	
Neuropathies périphériques	Surveillance précoce et régulière des symptômes de neuropathies apparues avec évaluation neurologique.	Peut nécessiter des modifications de la posologie et du schéma thérapeutique (Voir ci-dessus)
Crises convulsives	Surveillance particulière nécessaire pour patients avec facteurs de risque	
Hypotension	Prudence conseillée lors du traitement des patients présentant des antécédents de syncopes	Hypotension orthostatique/posturale fréquente

Syndrome d'encéphalopathie Postérieure Réversible (SEPR)	IRM pour confirmer le diagnostic. Si SEPR : Arrêt du traitement	
Insuffisance cardiaque	Surveillance étroite pour patients à risque	
Examens électrocardiographiques	Cas isolés d'allongement de l'intervalle QT	
Troubles pulmonaires.	Radiographie pulmonaire recommandée avant instauration du traitement Si apparition ou aggravation de signes pulmonaires, rapport bénéfice /risque à réévaluer	
Syndrome de lyse tumorale	Surveillance étroite : des précautions appropriées doivent être prises	Les patients à risque = Ceux ayant une forte masse tumorale avant le traitement
Réactions potentiellement médiées par les complexes immuns	Arrêt du traitement si réactions graves	Des réactions à type de maladie sérique, polyarthrite avec éruption et glomérulonéphrite proliférative ont été observées.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

❖ **PROFIL DE METABOLISME :**

- Faible inhibiteur des isoenzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 du cytochrome P450 (CYP) (études *in vitro*).
- En se basant sur la contribution limitée du CYP2D6 au métabolisme du bortézomib, le phénotype de **métaboliseur lent** par le CYP2D6 **ne semble pas devoir affecter** le devenir général du bortézomib.

❖ **Tableaux récapitulatifs des IAM :**

- ❖ **Source Thesaurus ANSM (Version [10/2020](#)) et EMA/EPAR**

+ Vaccins vivants atténués (<i>bcg, rotavirus, virus de la fièvre jaune, virus de la rougeole, virus des oreillons, virus rubéoleux, virus varicelle-zona, virus vivant atténué de la grippe</i>) (<i>Thésaurus IAM</i>)	
Risque de maladie généralisée éventuellement mortelle	CONTRE-INDICATION - Et, pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie - Et, à l'exception de l'hydroxycarbamide dans son indication chez le patient drépanocytaire
+Crizotinib (<i>Thésaurus IAM</i>)	
Risque de majoration de la toxicité de ces molécules par diminution de leur métabolisme et/ou augmentation de leur biodisponibilité par le crizotinib	Association DECONSEILLEE
+Idélalisib (<i>Thésaurus IAM</i>)	
Augmentation des concentrations plasmatiques du substrat par diminution de son métabolisme hépatique par l'idélalisib	Association DECONSEILLEE
+ Olaparib (<i>Thésaurus IAM</i>)	
Risque de majoration de l'effet myélosuppresseur du cytotoxique	Association DECONSEILLEE
+Phénythoïne (et, par extrapolation, fosphénythoïne) (<i>Thésaurus IAM</i>)	
Risque de survenue de convulsion par diminution de l'absorption digestive de la seule phénythoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte	Association DECONSEILLEE

d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne	
+Antivitamine K (Thésaurus IAM)	
Augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les AVK et la chimiothérapie	Précaution d'emploi Contrôle plus fréquent de l'INR
+ Hypoglycémiant/Antidiabétiques oraux (EMA/EPAR)	
Au cours des essais cliniques, hypoglycémies (peu fréquentes) et hyperglycémies (fréquentes) rapportées chez des patients diabétiques	Précaution d'emploi surveiller étroitement la glycémie et adapter la dose d'antidiabétiques chez ces patients
+Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ex : azolés antifongique : kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole), inhibiteurs de la protéase : ritonavir, nelfinavir, certains macrolides : clarithromycine, érythromycine, télichromycine) (Thésaurus IAM)	
Risque de majoration des effets indésirables, notamment neurologiques, du bortézomib par diminution de son métabolisme	Précaution d'emploi Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du bortézomib pendant la durée du traitement par l'inhibiteur enzymatique
+Flucytosine (Thésaurus IAM)	
Risque de majoration de la toxicité hématologique	A prendre en compte
+Immunosuppresseurs (Thésaurus IAM)	
Immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif	A prendre en compte
+Inducteurs enzymatiques (ex : rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital et millepertuis) (
Diminution des concentrations du cytotoxique par augmentation de son métabolisme par l'inducteur, avec risque de moindre efficacité	Association non recommandée (EPAR) A prendre en compte (Thésaurus IAM)

FECONDITE GROSSESSE ALLAITEMENT

	Conduite à tenir	Niveau de preuve
Contraception	Mise en place chez les femmes et les hommes de méthodes de contraception efficaces pendant et durant les 3 mois qui suivent le traitement. Les patientes recevant Velcade® + thalidomide doivent se conformer au Programme de Prévention de la Grossesse du thalidomide .	
Grossesse	NE PAS UTILISER au cours de la grossesse à moins que l'état clinique de la femme nécessite un traitement.	Risques potentiels pour le fœtus
Allaitement	L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement.	Il n'a pas été établi si le bortézomib est excrété dans le lait humain.
Fécondité	Pas d'études	