ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bortezomib SUN 3,5 mg poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de poudre contient 3,5 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.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.

Poudre ou poudre agglomérée, blanc à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Bortezomib SUN, 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.

Bortezomib SUN, 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.

Bortezomib SUN, 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.

Bortezomib SUN, 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.

4.2 Posologie et mode d’administration

Le traitement par Bortezomib SUN doit être initié sous le contrôle d’un médecin expérimenté dans le traitement de patients atteints de cancer, néanmoins Bortezomib SUN peut être administré par un professionnel de santé expérimenté dans l’utilisation des agents chimiothérapeutiques. Bortezomib SUN doit être reconstitué par un professionnel de santé (voir rubrique 6.6).

Posologie pour le traitement du myélome multiple en progression (patients ayant reçu au moins un traitement antérieur)

Monothérapie
Bortezomib SUN est administré soit par injection intraveineuse soit par injection sous-cutanée à la posologie recommandée de 1,3 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. Il est recommandé que les patients reçoivent 2 cycles de Bortezomib SUN après confirmation de la réponse complète. Il est également recommandé que les patients répondeurs mais n'obtenant pas une rémission complète reçoivent un total de 8 cycles de traitement par Bortezomib SUN. Au moins 72 heures doivent s'écouler entre deux doses consécutives de Bortezomib SUN.

Ajustement de la posologie au cours d'un traitement et d'une réinitiation d'un traitement en monothérapie
Le traitement par Bortezomib SUNdoit 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 (voir également rubrique 4.4).
Après disparition des symptômes liés à la toxicité, le traitement par Bortezomib SUNpeut être réinitié à une dose réduite de 25 % (1,3 mg/m^2 réduit à 1,0 mg/m^2 ; 1,0 mg/m^2 réduit à 0,7 mg/m^2). En cas de persistance ou de récidive de la toxicité à la dose inférieure, l'arrêt du Bortezomib SUNdoit 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 (voir rubrique 4.4). Les patients présentant une neuropathie sévère préexistante peuvent être traités par Bortezomib SUN 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 le Bortezomib SUN à 1,0 mg/m^2 ou Modifier le rythme d'administration du Bortezomib SUN à 1,3 mg/m^2 une fois par semaine
Grade 2 avec douleur ou Grade 3 (symptômes sévères ; limitant l'autonomie selon l'échelle ADL***)	Interrompre le traitement par Bortezomib SUN jusqu'à disparition des symptômes. Réinstaurer alors le traitement par Bortezomib SUN 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 le Bortezomib SUN

* 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
Bortezomib SUN est administré soit par injection intraveineuse soit par injection sous-cutanée à la posologie recommandée de 1,3 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 Bortezomib SUN.
La doxorubicine liposomale pégylée est administrée à la dose de 30 mg/m^2 au jour 4 du cycle de traitement par Bortezomib SUN, en perfusion intraveineuse d'1 heure, après l'injection de Bortezomib SUN.
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
Bortezomib SUN est administré soit par injection intraveineuse soit par injection sous-cutanée à la posologie recommandée de 1,3 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 Bortezomib SUN.
La déxaméthasone 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 Bortezomib SUN.
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 du Bortezomib SUN au cours d'un traitement en association, suivre les recommandations de modification de dose décrites ci-dessus pour le traitement en monothérapie.

<u>Posologie pour les patients atteints de myélome multiple non traité au préalable, non éligibles à la greffe de cellules souches hématopoïétiques</u>
Traitement en association au melphalan et à la prednisone
Bortezomib SUN 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. Cette période de 3 semaines est considérée comme un cycle de traitement. Au cours des cycles 1 à 4, Bortezomib SUN est administré deux fois par semaine les jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 et 32. Au cours des cycles 5 à 9, Bortezomib SUN 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 Bortezomib SUN.
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 bortézomib.
Neuf cycles de traitement par cette association médicamenteuse sont administrés.

Tableau 2 : Schéma posologique recommandé du Bortezomib SUN en association au melphalan et à la prednisone

Bortezomib SUN deux fois par semaine (Cycles 1-4)												
Semaine	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
Bzmb (1,3 mg/m^2)	Jour 1	--	--	Jour 4	Jour 8	Jour 11	Période sans traitement	Jour 22	Jour 25	Jour 29	Jour 32	Période sans traitement
M (9 mg/m2)	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	--	--	Période sans traitement	--	--	--	--	Période sans traitement
Bortezomib SUN une fois par semaine (Cycles 5-9)												
Semaine	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
Bzmb (1,3 mg/m2)	Jour 1	--	--	--	Jour 8		Période sans traitement	Jour 22		Jour 29		Période sans traitement
M (9 mg/m2)	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	--		Période sans traitement	--				Période sans traitement

Bzmb = Bortezomib SUN; 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 ≥ 70 x 10^9/l et le taux de polynucléaires neutrophiles doit être ≥ 1,0 x 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 Bortezomib SUN en association au melphalan et à la prednisone

Toxicité	**Modification de la posologie 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 du Bortezomib SUN (autre que le jour 1), le taux de plaquettes est < 30 x 10^9/l ou le taux de polynucléaires neutrophiles est < 0,75 x 10^9/l	Le traitement par Bortezomib SUN doit être interrompu.
Si plusieurs doses de Bortezomib SUN 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 Bortezomib SUN sera réduite d'un niveau (de 1,3 mg/m^2 à 1 mg/m^2, ou de 1 mg/m^2 à 0,7 mg/m^2).

Toxicité non-hématologique de Grade ≥ 3	Le traitement par Bortezomib SUN doit être interrompu jusqu'à la réduction des symptômes de la toxicité au Grade 1 ou à l'état initial. Bortezomib SUN peut être ensuite réinstauré à une dose réduite d'un niveau (de 1,3 mg/m^2 à 1 mg/m^2, ou de 1 mg/m^2 à 0,7 mg/m^2). Pour les douleurs neuropathiques et/ou neuropathies périphériques liées au bortézomib, interrompre et/ou modifier la dose de Bortezomib SUN tel que décrit dans le Tableau 1.

Pour des informations supplémentaires concernant le melphalan et la prednisone, 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

Bortezomib SUN est administré soit par injection intraveineuse soit par injection sous-cutanée à la posologie recommandée de 1,3 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 Bortezomib SUN.

La déxaméthasone 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 Bortezomib SUN.

Quatre cycles de traitement par cette association médicamenteuse sont administrés.

Traitement en association à la dexaméthasone et au thalidomide

Bortezomib SUN est administré soit par injection intraveineuse soit par injection sous-cutanée à la posologie recommandée de 1,3 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 Bortezomib SUN.

La déxaméthasone 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 Bortezomib SUN.

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 médicamenteuse 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 Bortezomib SUN pour les patients atteints d'un myélome multiple non traité au préalable, éligibles à la greffe de cellules souches hématopoïétiques

Bzmb+ Dx	**Cycles 1 à 4**				
	Semaine	**1**	**2**	**3**	
	Bzmb (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	-	
Bzmb+Dx+T	**Cycle 1**				
	Semaine	**1**	**2**	**3**	**4**
	Bzmb (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]				
	Bzmb (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	-	-

Bzmb = Bortezomib SUN; 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 obtenu au moins une réponse partielle après 4 cycles.

Adaptation posologique chez les patients éligibles à la greffe
Pour les adaptations posologiques de Bortezomib SUN, les recommandations de modification de dose décrites pour le traitement en monothérapie doivent être suivies.
En outre, lorsque le Bortezomib SUN 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, au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone (BzmbR-CAP)
Bortezomib SUN est administré par injection intraveineuse ou sous-cutanée à la posologie recommandée de 1,3 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 Bortezomib SUN sont recommandés, bien que pour les patients ayant une première réponse documentée au cycle 6, deux cycles supplémentaires de Bortezomib SUN peuvent être administrés. Au moins 72 heures doivent s'écouler entre deux doses consécutives de Bortezomib SUN.

Les médicaments suivants sont administrés en perfusion intraveineuse au jour 1 de chaque cycle de traitement par Bortezomib SUN 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 prednisone 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 Bortezomib SUN.

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 ≥ 100 000 cellules/µl et le taux de polynucléaires neutrophiles doit être ≥ 1500 cellules/µl
- Le taux de plaquettes doit être ≥ 75 000 cellules/µl 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.

Le traitement par Bortezomib SUN doit être interrompu en cas d'apparition de toute toxicité non hématologique de Grade ≥ 3 liée à bortézomib (à l'exception des neuropathies) ou de toute toxicité hématologique de Grade ≥ 3 (voir également rubrique 4.4). 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	
- 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 Bortezomib SUN 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 ≥ 25 000 cellules/µl. - Si, après que Bortezomib SUN a été interrompu, la toxicité n'a pas disparu, comme définie ci-dessus, alors Bortezomib SUN 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 ≥ 25 000 cellules/µl, Bortezomib SUN peut être réinstauré à une dose réduite d'un niveau (de 1,3 mg/m^2 à 1 mg/m^2 ou de 1 mg/m^2 à 0,7 mg/m^2)
- Si le jour de l'administration du Bortezomib SUN (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 Bortezomib SUN doit être interrompu.
Toxicités non hématologiques de Grade ≥ 3 considérée comme étant liée à Bortezomib SUN	Le traitement par Bortezomib SUN doit être interrompu jusqu'à la réduction des symptômes de la toxicité au Grade 2 ou à l'état initial. Bortezomib SUN peut être ensuite réinstauré à une dose réduite d'un niveau (de 1,3 mg/m^2 à 1 mg/m^2 ou de 1 mg/m^2 à 0,7 mg/m^2). Pour les douleurs neuropathiques et/ou neuropathies périphériques liées au bortézomib, interrompre et/ou modifier la dose de Bortezomib SUN tel que décrit dans le Tableau 1.

En outre, lorsque Bortezomib SUN 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 du bortézomib 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 au bortézomib avaient entre 65-74 ans et ≥ 75 ans, respectivement. Chez les patients âgés de ≥ 75 ans, les deux protocoles de traitement, BzmbR-CAP ainsi que R-CHOP, ont été moins bien tolérés (voir rubrique 4.8).

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 Bortezomib SUN à une dose réduite de 0,7 mg/m^2 par injection pendant le premier cycle de traitement et une augmentation de la dose suivante à 1,0 mg/m^2 ou une diminution supplémentaire à 0,5 mg/m^2 pourront être envisagées en fonction de la tolérance du patient (voir Tableau 6 et rubriques 4.4 et 5.2).

Tableau 6 : Modifications recommandées des doses initiales de Bortezomib SUN 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	≤ 1,0 x LSN	> LSN	Aucune
	> 1,0 x - 1,5 x LSN	Indifférent	Aucune
Modérée	> 1,5 x – 3 x LSN	Indifférent	Réduire Bortezomib SUN 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.
Sévère	> 3x LSN	Indifférent	

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 m^2) ; 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 m^2) n'est pas connu. La dialyse pouvant réduire les concentrations de bortézomib, Bortezomib SUN doit être administré après la dialyse (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité du bortézomib chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir rubriques 5.1 et 5.2). Les données disponibles à ce jour sont décrites dans la rubrique 5.1 mais aucune recommandation relative à la posologie ne peut être faite.

Mode d'administration
Bortezomib SUN est disponible pour une administration intraveineuse ou sous-cutanée.

Bortezomib SUN ne doit pas être administré par d'autres voies. L'administration intrathécale a provoqué des décès.

Injection intraveineuse
La solution reconstituée de Bortezomib SUN est administrée par injection intraveineuse en bolus de 3 à 5 secondes dans un cathéter intraveineux périphérique ou central, suivie par un rinçage avec une solution de chlorure de sodium injectable à 9 mg/ml (0,9 %). Au moins 72 heures doivent s'écouler entre deux doses consécutives de Bortezomib SUN.

Injection sous-cutanée
La solution reconstituée de Bortezomib SUN est administrée par voie sous-cutanée dans les cuisses (droite ou gauche) ou dans l'abdomen (droit ou gauche). La solution doit être injectée par voie sous-cutanée, avec un angle de 45-90°. Les sites d'injections doivent être alternés entre chaque injection successive.

Si une réaction locale au point d'injection survient après l'injection de Bortezomib SUN par voie sous-cutanée, soit une solution moins concentrée de Bortezomib SUN (bortézomib 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.

Si Bortezomib SUN est administré en association à d'autres médicaments, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de ces produits pour les modalités d'administration.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, au bore ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Pneumopathie infiltrante diffuse aiguë et atteinte péricardique.

Lorsque Bortezomib SUN est administré en association à d'autres médicaments, se référer aux Résumés des Caractéristiques du Produit de ces médicaments pour les contre-indications supplémentaires.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lorsque Bortezomib SUN 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 Bortezomib SUN. Lorsque thalidomide est utilisé, une attention particulière est nécessaire concernant les obligations liées aux tests de grossesse et aux mesures de prévention des grossesses (voir rubrique 4.6).

Administration intrathécale
Des cas mortels ont été rapportés suite à l'administration accidentelle de bortézomib par voie intrathécale. Bortezomib SUN est disponible pour une administration intraveineuse ou sous-cutanée. Bortezomib SUN 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 bortézomib. Des cas d'iléus paralytique ont été peu fréquemment rapportés (voir rubrique 4.8).
En conséquence, les patients présentant une constipation doivent être étroitement surveillés.

Toxicité hématologique
Le traitement par bortézomib 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 bortézomib et chez des patients atteints d'un LCM non traité au préalable et ayant reçu du bortézomib en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (BzmbR-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 bortézomib 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/µl, 90 % des 21 patients avaient un taux ≤ 25 000/µl au cours de l'étude, dont 14 % un taux < 10 000/µl ; à l'opposé, avec un taux de plaquettes initial > 75 000/µl, seulement 14 % des 309 patients avaient un taux ≤ 25 000/µl 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 bortézomib (BzmbR-CAP) comparée au bras non traité par bortézomib (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 BzmbR-CAP et 5,0 % dans le bras R-CHOP) et des saignements de grade 3 ou plus (BzmbR-CAP : 4 patients [1,7 %] ; R-CHOP : 3 patients [1,2 %]). Dans le bras traité par BzmbR-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 intracérébrales ont été rapportées avec le traitement par bortézomib. En conséquence, avant chaque administration de bortézomib, le taux de plaquettes devra être surveillé. Le traitement par bortézomib 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 ≤ 30 000/l (voir rubrique 4.2). 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 bortézomib. La transfusion de plaquettes doit être envisagée lorsqu'elle est cliniquement appropriée (voir rubrique 4.2).

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 bortézomib 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 BzmbR-CAP et à 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 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 (voir rubrique 4.2).

<u>Réactivation du zona</u>
Une prophylaxie antivirale est recommandée chez les patients traités par bortézomib. 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 bortézomib+melphalan+prednisone que chez les patients traités par melphalan+prednisone (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 BzmbR-CAP et de 1,2 % dans le bras R-CHOP (voir rubrique 4.8).

<u>Réactivation et infection par le virus de l'hépatite B (VHB)</u>
Lorsque le rituximab est utilisé en association au bortézomib, 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 au bortézomib.
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 bortézomib. 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 bortézomib. 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 le bortézomib si une LEMP est diagnostiquée.

Neuropathies périphériques
Le traitement par bortézomib 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 neuropathique doivent faire l'objet d'une surveillance particulière.

Dans l'étude de Phase III comparant bortézomib 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, quel que soit leur grade, avec le bortézomib administré par voie intraveineuse était plus faible dans les anciennes études où le bortézomib 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 (voir rubrique 4.2). 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, doit être envisagée chez les patients recevant du bortézomib 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 bortézomib 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 bortézomib (injecté par voie intraveineuse) ne présentaient pas de signes d'hypotension orthostatique avant le traitement par bortézomib. 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 bortézomib. 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 antihypertenseurs, une réhydratation ou l'administration de minéralo-corticoïdes 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.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)
Des cas de *SEPR* ont été rapportés chez des patients recevant du bortézomib. 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 résonnance magnétique (IRM), est réalisée pour confirmer le diagnostic. Le bortézomib 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 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 le bortézomib 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 bortézomib (voir rubrique 4.8). 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 bortézomib.

Lors d'un essai clinique, deux patients (sur deux) traités par cytarabine à haute dose (2 g/m^2 par jour) en perfusion continue sur 24 heures associée à la daunorubicine et au bortézomib suite à une rechute

d'une leucémie myéloïde aiguë, 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/m^2 par jour) en perfusion continue sur 24 heures n'est pas recommandé.

Insuffisance rénale
Les complications rénales sont fréquentes chez les patients atteints de myélome multiple. Les patients insuffisants rénaux doivent être étroitement surveillés (voir rubriques 4.2 et 5.2).

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 bortézomib à doses réduites et étroitement surveillés quant à la toxicité (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Réactions hépatiques
De rares cas d'insuffisance hépatique ont été rapportés chez des patients recevant du bortézomib 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 (voir rubrique 4.8).

Syndrome 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 (voir rubrique 4.5).

Une fonction hépatique normale doit être confirmée et la prudence devra être observée chez les patients recevant des hypoglycémiants oraux (voir rubrique 4.5).

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.

4.5 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 issues 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 issues 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 hypoglycémiants oraux. Les patients sous antidiabétiques oraux recevant du bortézomib peuvent nécessiter une surveillance étroite de leur glycémie, et une adaptation de la dose de leurs antidiabétiques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et femmes
En raison du potentiel génotoxique du bortézomib (voir rubrique 5.3), les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures de contraception efficaces et éviter de débuter une grossesse lorsqu’elles sont traitées par Bortezomib SUN et pendant les 8 mois suivant la fin du traitement. Les patients de sexe masculin tdoivent utiliser des mesures de contraception efficaces et être informés qu’ils ne doivent pas concevoir un enfant lorsqu’il sont traités par Bortezomib SUN et pendant les 5 mois suivant l’arrêt du traitement (voir rubrique 5.3).

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 fœtal, 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 (voir rubrique 5.3). Le bortézomib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec le bortézomib.
Si le bortézomib 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 fœtus.

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 du bortézomib 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
On ne sait pas si le bortézomib est excrété dans le lait maternel. Compte tenu du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités, l'allaitement doit être interrompu au cours d'un traitement par bortézomib.

Fertilité
Des études de fertilité n'ont pas été menées avec le bortézomib (voir rubrique 5.3). En raison du potentiel génotoxique du bortézomib (voir section 5.3), les patients de sexe masculin doivent demander conseils sur la conservation du sperme et les femmes en âge de procréer doivent demander conseils concernant la cryoconservation des ovocytes avant le début du traitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le bortézomib peut avoir influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le bortézomib 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 avertis de ne pas conduire ou utiliser de machines s'ils constatent ces symptômes (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance
Les effets indésirables graves rapportés peu fréquemment pendant le traitement par bortézomib incluent insuffisance cardiaque, syndrome de lyse tumorale, hypertension pulmonaire, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, pneumopathie infiltrante diffuse aiguë et plus rarement neuropathies autonomes. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement par bortézomib sont nausée, diarrhée, constipation, vomissement, fatigue, pyrexie, thrombopénie, anémie, neutropénie, neuropathie périphérique (y compris sensorielle), céphalée, paresthésie, diminution de l'appétit, dyspnée, rash, zona et myalgie.

Tableau résumé des effets indésirables

Myélome multiple
Les effets indésirables reportés dans le Tableau 7 ont été considérés par les investigateurs comme ayant au moins une relation causale possible ou probable avec le bortézomib. Ces effets indésirables, inclus dans le Tableau 7, sont basés sur des données intégrant un groupe de 5476 patients dont 3996 ont été traités par bortézomib à la dose de 1,3 mg/m^2.
Au total, le bortézomib a été administré pour le traitement du myélome multiple à 3974 patients.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous, groupés par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Le tableau 7 a été généré en utilisant la version 14.1 du dictionnaire MedDRA.
Les effets rapportés après commercialisation et non observés dans les essais cliniques sont également inclus.

Tableau 7 : Effets indésirables chez les patients atteints d'un myélome multiple traités par bortézomib dans les essais cliniques, et tout effet indésirable rapporté après la commercialisation quelque soit l'indication#

Classe de systèmes d'organes	**Fréquence**	**Effet indésirable**
Infections et infestations	Fréquent	Zona (y compris diffus & ophtalmique), Pneumonie*, Herpès*, Infection fongique*
	Peu Fréquent	Infection*, Infections bactériennes*, Infections virales*, Septicémie (incluant choc septique)*, Bronchopneumopathie, Infection à herpès virus*, Méningo-encéphalite herpétique#, Bactériémie (incluant staphylocoque), Orgelet, Grippe, Cellulite, Infection liée au dispositif, Infection cutanée*, Infection de l'oreille*, Infection à Staphylocoque, Infection dentaire*
	Rare	Méningite (y compris bactérienne), Infection par le virus d'Epstein-Barr, Herpès génital, Angine, Mastoïdite, Syndrome de fatigue post-virale
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Rare	Tumeur maligne, Leucémie à plasmocytes, Carcinome des cellules rénales, Masse, Mycosis fongoïde, Tumeur bénigne*
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très Fréquent	Thrombopénie*, Neutropénie*, Anémie*
	Fréquent	Leucopénie*, Lymphopénie*
	Peu Fréquent	Pancytopénie*, Neutropénie fébrile, Coagulopathie*, Hyperleucocytose*, Lymphadénopathie, Anémie hémolytique#
	Rare	Coagulation intravasculaire disséminée, Thrombocytose*, Syndrome d'hyperviscosité, Anomalies plaquettaires SAI, Microangiopathie thrombotique (dont purpura thrombocytopénique)#, Anomalies hématologiques SAI, Diathèse hémorragique, Infiltration lymphocytaire
Affections du système immunitaire	Peu Fréquent	Angio-œdème#, Hypersensibilité*
	Rare	Choc anaphylactique, Amylose, Réaction médiée par le complexe immun de type III
Affections endocriniennes	Peu Fréquent	Syndrome de Cushing*, Hyperthyroïdie*, Sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique
	Rare	Hypothyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très Fréquent	Diminution de l'appétit
	Fréquent	Déshydratation, Hypokaliémie*, Hyponatrémie*, Glycémie anormale*, Hypocalcémie*, Anomalie enzymatique*
	Peu Fréquent	Syndrome de lyse tumorale, Retard staturo-pondéral*, Hypomagnésémie*, Hypophosphatémie*, Hyperkaliémie*, Hypercalcémie*, Hypernatrémie*, Acide urique anormal*, Diabète*, Rétention hydrique
	Rare	Hypermagnésémie*, Acidose, Déséquilibre électrolytique*, Surcharge hydrique, Hypochlorémie*, Hypovolémie, Hyperchlorémie*, Hyperphosphatémie*, Trouble Métabolique, Carence en complexe vitaminique B, Carence en vitamine B12, Goutte, Augmentation de l'appétit, Intolérance à l'alcool

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections psychiatriques	Fréquent	Troubles et altération de l'humeur*, Troubles anxieux*, Troubles et altération du sommeil*
	Peu Fréquent	Trouble mental*, Hallucination*, Trouble psychotique*, Confusion*, Impatience
	Rare	Idées suicidaires*, Trouble d'adaptation, Délire, Diminution de la libido
Affections du système nerveux	Très Fréquent	Neuropathies*, Neuropathie sensitive périphérique, Dysesthésie*, Névralgie*
	Fréquent	Neuropathie motrice*, Perte de conscience (incluant syncope), Sensation de vertige*, Dysgueusie*, Léthargie, Céphalée*
	Peu Fréquent	Tremblement, Neuropathie périphérique sensori-motrice, Dyskinésie*, Troubles de la coordination et de l'équilibre d'origine cérébelleuse*, Perte de mémoire (excluant démence)*, Encéphalopathie*, Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible[#], Neurotoxicité, Troubles convulsifs*, Névralgie post-herpétique, Troubles de l'élocution*, Syndrome des jambes sans repos, Migraine, Sciatique, Troubles de l'attention, Réflexes anormaux*, Parosmie
	Rare	Hémorragie cérébrale*, Hémorragie intracrânienne (y compris sous-arachnoïdienne)*, Œdème cérébral, Accident ischémique transitoire, Coma, Déséquilibre du système nerveux autonome, Neuropathie autonome, Paralysie cérébrale*, Paralysie*, Parésie*, Pré-syncope, Syndrome du tronc cérébral, Trouble cérébrovasculaire, Lésion de la racine des nerfs, Hyperactivité psychomotrice, Compression de la moelle épinière, Trouble cognitif SAI, Dysfonctionnement moteur, Troubles du système nerveux SAI, Radiculite, Salivation, Hypotonie, Syndrome de Guillain-Barré[#], Polyneuropathie démyélinisante[#]
Affections oculaires	Fréquent	Gonflement oculaire*, Vision anormale*, Conjonctivite*
	Peu Fréquent	Hémorragie oculaire*, Infection de la paupière*, Chalazion[#], Blépharite[#], Inflammation oculaire*, Diplopie, Sécheresse oculaire*, Irritation oculaire*, Douleur oculaire, Augmentation de la sécrétion lacrymale, Ecoulement oculaire
	Rare	Lésion cornéenne*, Exophtalmie, Rétinite, Scotome, Trouble oculaire (incluant la paupière) SAI, Dacryoadénite acquise, Photophobie, Photopsie, Neuropathie optique[#], Différents degrés de déficience visuelle (allant jusqu'à la cécité)*
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Vertige*
	Peu Fréquent	Dysacousie (incluant acouphènes)*, Altération de l'audition (jusqu'à et incluant surdité), Gêne auditive*
	Rare	Hémorragie de l'oreille, Névrite vestibulaire, Affection de l'oreille SAI
Affections cardiaques	Peu Fréquent	Tamponnade cardiaque[#], Arrêt cardiorespiratoire*, Fibrillation cardiaque (y compris auriculaire), Insuffisance cardiaque (incluant ventriculaire gauche et

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
		droite)*, Arythmie*, Tachycardie*, Palpitations, Angor, Péricardite (incluant épanchement péricardique)*, Cardiomyopathie*, Dysfonction ventriculaire*, Bradycardie
	Rare	Flutter auriculaire, Infarctus du myocarde*, Bloc auriculo-ventriculaire*, Trouble cardiovasculaire (incluant choc cardiogénique), Torsade de pointes, Angor instable, Troubles des valves cardiaques*, Insuffisance coronarienne, Arrêt sinusal
Affections vasculaires	Fréquent	Hypotension*, Hypotension orthostatique, Hypertension*
	Peu Fréquent	Accident vasculaire cérébral[#], Thrombose veineuse profonde*, Hémorragie*, Thrombophlébite (y compris superficielle), Collapsus circulatoire (incluant choc hypovolémique), Phlébite, Bouffée vasomotrice*, Hématome (y compris péri-rénale)*, Insuffisance circulatoire périphérique*, Vascularite, Hyperémie (y compris oculaire)*
	Rare	Embolie périphérique, Lymphœdème, Pâleur, Erythromélalgie, Vasodilatation, Dyschromie veineuse, Insuffisance veineuse
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée*, Epistaxis, Infection des voies respiratoires supérieures/inférieures*, Toux*
	Peu Fréquent	Embolie pulmonaire, Epanchement pleural, Œdème pulmonaire (y compris aigu), Hémorragie alvéolaire pulmonaire[#], Bronchospasme, Broncho-pneumopathie chronique obstructive*, Hypoxémie*, Congestion du tractus respiratoire*, Hypoxie, Pleurésie*, Hoquet, Rhinorrhée, Dysphonie, Respiration sifflante
	Rare	Insuffisance respiratoire, Syndrome de détresse respiratoire aiguë, Apnée, Pneumothorax, Atélectasie, Hypertension pulmonaire, Hémoptysie, Hyperventilation, Orthopnée, Pneumopathie inflammatoire, Alcalose respiratoire, Tachypnée, Fibrose pulmonaire, Trouble bronchique*, Hypocapnie*, Pneumopathie interstitielle, Infiltration pulmonaire, Constriction de la gorge, Gorge sèche, Augmentation des sécrétions des voies aériennes supérieures, Irritation de la gorge, Syndrome de toux des voies aériennes supérieures
Affections gastro-intestinales	Très Fréquent	Symptômes de nausées et vomissements*, Diarrhées*, Constipation
	Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale (y compris de la muqueuse)*, Dyspepsie, Stomatite*, Distension abdominale, Douleur oropharyngée*, Douleur abdominale (y compris douleur gastro-intestinale et splénique)*, Affection buccale*, Flatulence
	Peu Fréquent	Pancréatite (y compris chronique)*, Hématémèse, Gonflement labial*, Obstruction gastro-intestinale (y obstruction de l'intestin grêle,compris iléus)*, Gêne abdominale, Ulcération orale*, Entérite*, Gastrite*, Saignement gingival, Reflux gastro-œsophagien*, Colite (incluant colite à Clostridium difficile)*, Colite

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
		ischémique[#], Inflammation gastro-intestinale*, Dysphagie, Syndrome du côlon irritable, Affections gastro-intestinales SAI, Langue chargée, Trouble de la motilité gastro-intestinale*, Trouble d'une glande salivaire*
	Rare	Pancréatite aiguë, Péritonite*, Œdème de la langue*, Ascites, Œsophagite, Chéilite, Incontinence fécale, Atonie du sphincter anal, Fécalome*, Ulcération et perforation gastro-intestinale*, Hypertrophie gingivale, Mégacôlon, Ecoulement rectal, Vésicules oropharyngées*, Douleur labiale, Parodontite, Fissure anale, Modification du transit intestinal, Proctalgie, Fécès anormales
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Anomalie des enzymes hépatiques*
	Peu Fréquent	Hépatotoxicité (incluant trouble hépatique), Hépatite*, Cholestase
	Rare	Insuffisance hépatique, Hépatomégalie, Syndrome de Budd-Chiari, Hépatite à cytomégalovirus, Hémorragie hépatique, Cholélithiase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Eruption cutanée*, Prurit*, Erythème, Sécheresse cutanée
	Peu Fréquent	Erythème multiforme, Urticaire, Dermatose aiguë fébrile neutrophilique, Toxidermie, Nécrolyse épidermique toxique[#], Syndrome de Stevens-Johnson[#], Dermatite*, Troubles de la pilosité*, Pétéchie, Ecchymose, Lésion cutanée, Purpura, Masse cutanée*, Psoriasis, Hyperhidrose, Sueurs nocturnes, Ulcère de décubitus[#], Acné*, Ampoule*, Troubles de la pigmentation*
	Rare	Réaction cutanée, Infiltration lymphocytaire de Jessner, Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, Hémorragie sous-cutanée, Livedo réticulaire, Induration cutanée, Papule, Réaction de photosensibilisation, Séborrhée, Sueurs froides, Troubles cutanés SAI, Erythrose, Ulcère cutané, Trouble inguéal
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très Fréquent	Douleur musculo-squelettique*
	Fréquent	Spasmes musculaires*, Douleur aux extrémités, Faiblesse musculaire
	Peu Fréquent	Contractions fasciculaires, Gonflement articulaire, Arthrite*, Raideur articulaire, Myopathies*, Sensation de lourdeur
	Rare	Rhabdomyolyse, Syndrome de l'articulation temporo-mandibulaire, Fistule, Epanchement articulaire, Douleur dans la mâchoire, Troubles osseux, Infections et inflammations musculo-squelettiques et systémiques*, Kyste synovial
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Atteinte rénale*
	Peu Fréquent	Insuffisance rénale aiguë, Insuffisance rénale chronique*, Infection des voies urinaires*, Signes et symptômes des voies urinaires*, Hématurie*, Rétention urinaire, Trouble de la miction*, Protéinurie, Azotémie, Oligurie*,

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
		Pollakiurie
	Rare	Irritation vésicale
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu Fréquent	Hémorragie vaginale, Douleur génitale*, Dysfonctionnement érectile
	Rare	Trouble testiculaire*, Prostatite, Affections des seins chez la femme, Sensibilité épididymaire, Epididymite, Douleur pelvienne, Ulcération vulvaire
Affections congénitales, familiales et génétiques	Rare	Aplasie, Malformation gastro-intestinale, Ichtyose
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent	Pyrexie*, Fatigue, Asthénie
	Fréquent	Œdème (y compris périphérique), Frissons, Douleur*, Malaise*
	Peu Fréquent	Altération de l'état général*, Œdème du visage*, Réaction au point d'injection*, Affection des muqueuses*, Douleur thoracique, Troubles de la démarche, Sensation de froid, Extravasation*, Complication liée au cathéter*, Modification de la soif*, Gêne thoracique, Sensation de changement de la température corporelle*, Douleur au point d'injection*,
	Rare	Décès (y compris soudain), Défaillance multi-viscérale, Hémorragie au point d'injection*, Hernie (y compris hiatale)*, Retard à la cicatrisation*, Inflammation, Phlébite au point d'injection*, Sensibilité au toucher, Ulcère, Irritabilité, Douleur thoracique non cardiaque, Douleur au niveau du cathéter, Sensation de corps étranger
Investigations	Fréquent	Perte de poids
	Peu Fréquent	Hyperbilirubinémie*, Analyses des protéines anormales*, Prise de poids, Test sanguins anormaux*, Augmentation de la protéine C réactive
	Rare	Gaz du sang anormaux*, Anomalies à l'électrocardiogramme (incluant prolongation du QT)*, INR (International normalised ratio) anormal*, Diminution du pH gastrique, Augmentation de l'agrégation plaquettaire, Augmentation de la troponine I, Identification et sérologie virale*, Analyse urinaire anormale*
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu Fréquent	Chute, Contusion
	Rare	Réaction transfusionnelle, Fractures*, Frissons*, Lésion faciale, Lésion articulaire*, Brûlures, Lacération, Douleur liée à la procédure, Lésions radiques*
Actes médicaux et chirurgicaux	Rare	Activation des macrophages

SAI = Sans autre indication
* Regroupement de plus d'un « preferred term » MedDRA
# Effet indésirable rapporté après commercialisation quelque soit l'indication

Lymphome à cellules du manteau (LCM)
Le profil de sécurité du bortézomib chez 240 patients atteints d'un LCM traités par bortézomib à la dose de 1,3 mg/m^2 en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (BzmbR-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 effets indésirables supplémentaires identifiés avec l'utilisation de l'association BzmbR-CAP ont été l'infection par le virus de l'hépatite B (<1 %) et l'ischémie myocardique (1,3 %). Les fréquences similaires de ces événements dans les deux bras de traitement indiquent que ces effets indésirables ne sont pas attribuables au bortézomib seul. 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 la pilosité.
Les effets indésirables identifiés comme ceux ayant une fréquence ≥ 1 %, une fréquence similaire ou supérieure dans le bras BzmbR-CAP et avec au moins une relation causale possible ou probable avec les médicaments utilisés dans le bras BzmbR-CAP, sont listés dans le Tableau 8 ci-dessous. Sont également inclus les effets indésirables identifiés dans le bras BzmbR-CAP considérés par les investigateurs comme ayant au moins une relation causale possible ou probable avec le bortézomib sur la base des données historiques des études conduites dans le myélome multiple.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous, groupés par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Le Tableau 8 a été généré en utilisant la version 16 du dictionnaire MedDRA.

Tableau 8 : Effets indésirables chez les patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau traités par BzmbR-CAP dans un essai clinique.

Classe de systèmes d'organes	**Fréquence**	**Effet indésirable**
Infections et infestations	Très fréquent	Pneumonie*
	Fréquent	Septicémie (incluant choc septique)*, Zona (y compris diffus et ophtalmique), Infection à herpès virus*, Infections bactériennes*, Infection des voies respiratoires supérieures/inférieures*, Infection fongique*, Herpès*
	Peu Fréquent	Hépatite B, Infection*, Bronchopneumonie
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Thrombopénie*, Neutropénie fébrile, Neutropénie*, Leucopénie*, Anémie*, Lymphopénie*
	Peu Fréquent	Pancytopénie*
Affections du système immunitaire	Fréquent	Hypersensibilité*
	Peu Fréquent	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très Fréquent	Diminution de l'appétit
	Fréquent	Hypokaliémie*, Glycémie anormale*, Hyponatrémie*, Diabète*, Rétention hydrique
	Peu Fréquent	Syndrome de lyse tumorale
Affections psychiatriques	Fréquent	Troubles et altération du sommeil*
Affections du système nerveux	Très Fréquent	Neuropathie périphérique sensitive, Dysesthésie*, Névralgie*
	Fréquent	Neuropathies*, Neuropathie motrice*, Perte de conscience (incluant syncope), Encéphalopathie*, Neuropathie périphérique sensori-motrice, Sensation de vertige*, Dysgueusie*, Neuropathie autonome
	Peu Fréquent	Déséquilibre du système nerveux autonome

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections oculaires	Fréquent	Vision anormale*
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Dysacousie (incluant acouphènes)*
	Peu Fréquent	Vertige*, Altération de l'audition (jusqu'à et incluant surdité)
Affections cardiaques	Fréquent	Fibrillation cardiaque (y compris auriculaire), Arythmie*, Insuffisance cardiaque (incluant ventriculaire gauche et droite)*, Ischémie myocardique, Dysfonction ventriculaire*
	Peu Fréquent	Trouble cardiovasculaire (incluant choc cardiogénique)
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension*, Hypotension*, Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée*, Toux*, Hoquet
	Peu Fréquent	Syndrome de détresse respiratoire aiguë, Embolie pulmonaire, Pneumopathie inflammatoire, Hypertension pulmonaire, Œdème pulmonaire (y compris aigu)
Affections gastro-intestinales	Très Fréquent	Symptômes de nausées et vomissements*, Diarrhées*, Stomatite*, Constipation
	Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale (y compris de la muqueuse)*, Distension abdominale, Dyspepsie, Douleur oropharyngée*, Gastrite*, Ulcération orale*, Gêne abdominale, Dysphagie, Inflammation gastro-intestinale*, Douleur abdominale (y compris douleur gastro-intestinale et splénique)*, Affection buccale*
	Peu Fréquent	Colite (incluant colite à Clostridium difficile)*
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Hépatotoxicité (incluant troubles hépatiques)
	Peu Fréquent	Insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très Fréquent	Trouble de la pilosité*
	Fréquent	Prurit*, Dermatite*, Rash*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Spasmes musculaires*, Douleur musculo-squelettique*, Douleur aux extrémités
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Infection des voies urinaires*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent	Pyrexie*, Fatigue, Asthénie
	Fréquent	Œdème (y compris périphérique), Frissons, Douleur au point d'injection*, Malaise*
Investigations	Fréquent	Hyperbilirubinémie*, Analyse des protéines anormales*, Perte de poids, Prise de poids

* Regroupement de plus d'un « preferred term » MedDRA

Description d'effets indésirables particuliers

Réactivation du zona

Myélome multiple

Une prophylaxie antivirale a été administrée chez 26 % des patients du bras Bzmb+M+P. La fréquence de réactivation du zona chez les patients du bras Bzmb+M+P était de 17 % pour les patients n'ayant pas reçu de prophylaxie antivirale, contre 3 % pour ceux ayant bénéficié d'une prophylaxie antivirale.

Lymphome à cellules du manteau

Une prophylaxie antivirale a été administrée à 137 des 240 patients (57 %) du bras BzmbR-CAP. La fréquence de réactivation du zona chez les patients du bras BzmbR-CAP était de 10,7 % pour les patients n'ayant pas reçu de prophylaxie antivirale, contre 3,6 % pour les patients ayant bénéficié d'une prophylaxie antivirale (voir rubrique 4.4).

Réactivation et infection par le virus de l'hépatite B (VHB)
Lymphome à cellules du manteau
Une infection par le VHB d'évolution fatale est survenue chez 0,8 % (n = 2) des patients du bras non traité par bortézomib (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone : R-CHOP) et chez 0,4 % (n = 1) des patients ayant reçu du bortézomib en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (BzmbR-CAP). La fréquence globale d'infection par le virus de l'hépatite B était similaire chez les patients traités par BzmbR-CAP ou par R-CHOP (0,8 % vs 1,2 % respectivement).

Neuropathie périphérique avec les traitements en association
Myélome multiple
Dans les essais dans lesquels le bortézomib était administré comme traitement d'induction en association à la dexaméthasone (étude IFM-2005-01), et à la dexaméthasone-thalidomide (étude MMY-3010), la fréquence des neuropathies périphériques avec les traitements en association est présentée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 9 : Fréquence des neuropathies périphériques pendant le traitement d'induction en fonction de la sévérité et fréquence des arrêts de traitement liés à une neuropathie périphérique

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N = 239)	BzmbDx (N = 239)	TDx (N = 126)	BzmbTDx (N = 130)
Fréquence des NP (%)				
NP, tout grade	3	15	12	45
NP de Grade 2	1	10	2	31
NP de Grade 3	< 1	5	0	5
Arrêt lié aux NP (%)	< 1	2	1	5

VDDx = vincristine, doxorubicine, dexaméthasone ; BzmbDx = bortézomib, dexaméthasone ; TDx = thalidomide, dexaméthasone ; BzmbDx = bortézomib, thalidomide, dexaméthasone ; NP = neuropathie périphérique
Remarque : Neuropathie périphérique incluait les « preferred terms » : neuropathie périphérique, neuropathie périphérique motrice, neuropathie périphérique sensitive et polyneuropathie.

Lymphome à cellules du manteau
Dans l'étude LYM-3002 dans laquelle le bortézomib a été administré en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (R-CAP), la fréquence des neuropathies périphériques par groupe de traitement est présentée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 10 : Fréquence des neuropathies périphériques dans l'étude LYM-3002 par toxicité et fréquence d'arrêt de traitement lié aux neuropathies périphériques

	BzmbR-CAP (N = 240)	R-CHOP (N = 242)
Fréquence des NP (%)		
NP, tout grade	30	29
NP de Grade 2	18	9
NP de Grade 3	8	4
Arrêt lié aux NP (%)	2	< 1

BzmbR-CAP = bortézomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone ; R-CHOP = rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone ; NP = neuropathie périphérique
Neuropathie périphérique incluait les « preferred terms » : neuropathie périphérique sensitive, neuropathie périphérique, neuropathie périphérique motrice et neuropathie périphérique sensori-motrice.

Patients âgés atteints d'un LCM
42,9 % et 10,4 % des patients du bras BzmbR-CAP avaient entre 65-74 ans et ≥ 75 ans, respectivement. Bien que chez les patients âgés de ≥ 75 ans, BzmbR-CAP et R-CHOP aient été moins bien tolérés, le taux d'événements indésirables graves était de 68 % dans le bras BzmbR, comparé à 42 % dans le bras R-CHOP.

Différences notables dans le profil de tolérance du bortézomib administré en monothérapie par voie d'administration sous-cutanée versus voie intraveineuse
Dans l'étude de phase III, la fréquence globale d'apparition d'effets indésirables liés au traitement, de toxicité de Grade 3 ou plus était 13 % plus faible chez les patients ayant reçu du bortézomib par voie sous-cutanée que chez ceux l'ayant reçu par voie intraveineuse. De même, la fréquence d'arrêt du traitement par bortézomib était 5 % plus faible. La fréquence globale des diarrhées, douleurs gastro-intestinales et abdominales, affections asthéniques, infections des voies respiratoires supérieures et neuropathies périphériques était 12 à 15 % plus faible dans le bras sous-cutané que dans le bras intraveineux. De plus, la fréquence des neuropathies périphériques de Grade 3 ou plus était 10 % plus faible, et le taux d'arrêt de traitement lié aux neuropathies périphériques était 8 % plus faible dans le bras sous-cutané que dans le bras intraveineux.

Six pour cent des patients ont eu un effet indésirable local suite à une administration par voie sous-cutanée, principalement des rougeurs. Les cas se sont résolus avec une médiane de 6 jours, une modification de la dose a été nécessaire chez deux patients. Deux (1 %) des patients ont eu des effets indésirables graves : 1 cas de prurit et 1 cas de rougeur.

La fréquence des décès sous traitement était de 5 % dans le bras sous-cutané et de 7 % dans le bras intraveineux. La fréquence des décès liés à « une progression de la maladie » était de 18 % dans le bras sous-cutané et de 9 % dans le bras intraveineux.

Retraitement des patients ayant un myélome multiple en rechute
Dans une étude dans laquelle 130 patients avec un myélome multiple en rechute, ayant eu précédémment au moins une réponse partielle à un traitement comprenant bortézomib, ont été retraités par bortézomib, les effets indésirables de tout grade les plus fréquents survenant chez au moins 25 % des patients étaient thrombopénie (55 %), neuropathie (40 %), anémie (37 %), diarrhées (35 %), et constipation (28 %). Les neuropathies périphériques de tout grade et celles de grade ≥ 3 ont été observées chez 40 % et 8,5 % des patients respectivement.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Chez les patients, des surdosages à des doses plus de deux fois supérieures à la dose recommandée ont été associés à une survenue brutale d'hypotension symptomatique et à des thrombopénies d'évolution fatale. Pour les essais pharmacologiques précliniques de tolérance cardiovasculaire, voir rubrique 5.3.

Il n'y a pas d'antidote spécifique connu en cas de surdosage par bortézomib. Dans l'éventualité d'un surdosage, les signes vitaux du patient doivent être surveillés et des traitements de soutien appropriés doivent être administrés afin de maintenir la pression artérielle (solutés de remplissage, agents vasopresseurs et/ou inotropes) et la température corporelle (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, Code ATC : L01XG01.

Mécanisme d'action
Le bortézomib est un inhibiteur du protéasome. Il est spécifiquement conçu pour inhiber l'activité chymotrypsine-like du protéasome 26S des cellules des mammifères. Le protéasome 26S est un large complexe protéique qui dégrade les protéines sur lesquelles est fixée l'ubiquitine. La voie ubiquitine - protéasome joue un rôle essentiel dans la régulation du renouvellement des protéines spécifiques, maintenant ainsi l'homéostasie à l'intérieur des cellules. L'inhibition du protéasome 26S empêche cette protéolyse ciblée et affecte de multiples cascades de signaux à l'intérieur de la cellule, entraînant finalement la mort de la cellule cancéreuse.

Le bortézomib inhibe très sélectivement le protéasome. À des concentrations de 10 µM, le bortézomib n'exerce aucune inhibition sur une large variété de récepteurs et de protéases sélectionnées, et il est plus de 1500 fois plus sélectif pour le protéasome que pour l'enzyme présentant l'affinité la plus proche. La cinétique de l'inhibition du protéasome a été évaluée *in vitro*, et il a été montré que le bortézomib se dissociait du protéasome avec un $t_{1/2}$ de 20 minutes, démontrant ainsi que l'inhibition du protéasome par le bortézomib est réversible.

L'inhibition du protéasome par le bortézomib affecte les cellules cancéreuses de nombreuses façons, incluant, mais de manière non limitative, l'altération des protéines régulatrices, qui contrôlent la progression du cycle cellulaire et l'activation du facteur nucléaire kappa B (NF-kB). L'inhibition du protéasome entraîne un arrêt du cycle cellulaire et une apoptose. Le NF-kB est un facteur de transcription dont l'activation est nécessaire dans de nombreux aspects de la genèse tumorale, notamment la croissance et la survie cellulaires, l'angiogenèse, les interactions entre cellules, et les métastases. Dans le myélome, le bortézomib affecte la capacité des cellules myélomateuses à interagir avec le micro-environnement de la moelle osseuse.

Des expérimentations ont démontré que le bortézomib est cytotoxique sur divers types de cellules cancéreuses, et que les cellules cancéreuses étaient plus sensibles aux effets pro-apoptotiques de l'inhibition du protéasome que les cellules normales. Le bortézomib entraîne une réduction de la croissance tumorale *in vivo* dans de nombreux modèles précliniques de tumeurs, dont le myélome multiple.

Les données d'études *in vitro, ex vivo* et sur modèles animaux avec le bortézomib suggèrent une augmentation de la différenciation et de l'activité ostéoblastique et une inhibition de la fonction ostéoclastique. Ces effets ont été observés chez des patients atteints de myélome multiple avec ostéolyse avancée et traités par le bortézomib.

Efficacité clinique dans le myélome multiple non traité au préalable

Une étude clinique (MMY-3002 VISTA) prospective de phase III, internationale, randomisée (1:1), ouverte, chez 682 patients atteints de myélome multiple non traité au préalable, a été menée afin de déterminer si le bortézomib (1,3 mg/m^2 injecté par voie intraveineuse) en association au melphalan (9 mg/m^2) et à la prednisone (60 mg/m^2) entraînait une amélioration du temps jusqu'à progression (TTP) comparé au melphalan (9 mg/m^2) et à la prednisone (60 mg/m^2). Le traitement a été administré sur un maximum de 9 cycles (54 semaines environ), et était arrêté prématurément en cas de progression de la maladie ou de toxicité majeure. L'âge médian des patients dans l'étude était de 71 ans, 50 % étaient des hommes, 88 % étaient caucasiens et l'indice de performance de Karnofsky médian des patients était 80. Les patients avaient un myélome à IgG/IgA/Chaîne légère dans 63 %/25 %/8 % des cas, une hémoglobine médiane de 105 g/l, et une numération plaquettaire médiane de 221,5 x 10^9/l. Les proportions de patients ayant une clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min étaient similaires entre les 2 bras (3 % dans chaque bras).

Lors d'une analyse intermédiaire prévue, l'objectif principal, à savoir le temps jusqu'à progression, était atteint et un traitement par Bzmb+M+P a été proposé aux patients du bras M+P. La durée médiane de suivi était de 16,3 mois. L'actualisation finale des données de survie a été réalisée avec une durée médiane de suivi de 60,1 mois. Un bénéfice de survie statistiquement significatif en faveur du groupe traité par Bzmb+M+P a été observé (HR = 0,695 ; p = 0,00043) malgré l'utilisation de thérapies ultérieures incluant du bortézomib. La survie médiane du groupe traité par Bzmb+M+P était de 56,4 mois comparée à 43,1 mois pour le groupe traité par M+P. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 11 :

Tableau 11 : Résultats d'efficacité après l'actualisation finale des données de survie de l'étude VISTA

Critère d'efficacité	**Bzmb+M+P** **n = 344**	**M+P** **n = 338**
Temps jusqu'à progression – Événements n (%)	101 (29)	152 (45)
Médiane[a] (IC à 95 %)	20,7 mo (17,6, 24,7)	15,0 mo (14,1, 17,9)
Hazard ratio[b] (IC à 95 %)	0,54 (0,42, 0,70)	
valeur de p [c]	0,000002	
Survie sans progression Événements n (%)	135 (39)	190 (56)
Médiane[a] (IC à 95 %)	18,3 mo (16,6, 21,7)	14,0 mo (11,1, 15,0)
Hazard ratio[b] (IC à 95 %)	0,61 (0,49, 0,76)	
valeur de p [c]	0,00001	
Survie globale* Événements (décès) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Médiane[a] (IC à 95 %)	56,4 mo (52,8, 60,9)	43,1 mo (35,3, 48,3)
Hazard ratio[b] (IC à 95 %)	0,695 (0,567, 0,852)	
valeur de p [c]	0,00043	
Taux de réponse population[e] n = 668	n = 337	n = 331
RC[f] n (%)	102 (30)	12 (4)
RP[f] n (%)	136 (40)	103 (31)
nRC n (%)	5 (1)	0
RC+RP[f] n (%)	238 (71)	115 (35)
valeur de p[d]	< 10-^{10}	

Critère d'efficacité	Bzmb+M+P n = 344	M+P n = 338
Réduction du taux sérique de la protéine M population[g] n = 667	n = 336	n = 331
> = 90 % n (%)	151 (45)	34 (10)
Temps jusqu'à première réponse, RC + RP		
Médiane (mois)	1,4 mo	4,2 mo
Durée médiane[a] de la réponse		
RC[f]	24,0 mo	12,8 mo
RC+RP[f]	19,9 mo	13,1 mo
Temps jusqu'au traitement suivant Événements n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Médiane[a] (IC à 95 %)	27,0 mo (24,7, 31,1)	19,2 mo (17,0, 21,0)
Hazard ratio[b] (IC à 95 %)	0,557 (0,462, 0,671)	
valeur de p [c]	< 0,000001	

[a] Estimation de Kaplan-Meier.
[b] Le Hazard ratio a été estimé selon un modèle des risques proportionnels de Cox, ajusté sur des facteurs de stratification : β_2-microglobuline, albumine, et région géographique. Un Hazard ratio inférieur à 1 indique un avantage pour le VMP
[c] Valeur nominale de p calculée selon le test de log-rank, ajusté sur des facteurs de stratification : à savoir β_2-microglobuline, albumine et région géographique
[d] Valeur de p pour le taux de réponse (RC+RP) selon le test du Chi-deux de Cochran-Mantel-Haenszel, ajusté sur les facteurs de stratification
[e] La population évaluable pour la réponse inclut les patients avec une maladie initiale mesurable
[f] RC = Réponse Complète ; RP = Réponse Partielle. Critères EBMT
[g] Tous les patients randomisés ayant un myélome sécrétant
* Actualisation des données de survie sur la base d'une durée médiane de suivi de 60,1 mois
mo : mois
IC = Intervalle de Confiance

Patients éligibles à la greffe de cellules souches
Deux essais de phase III, multicentriques, en ouvert, randomisés (IFM-2005-01, MMY-3010) ont été conduits afin de démontrer la tolérance et l'efficacité du bortézomib, en double et triple associations avec d'autres agents chimiothérapeutiques, comme traitement d'induction avant la greffe de cellules souches chez les patients atteints de myélome multiple non traité au préalable.

Dans l'étude IFM-2005-01, le bortézomib associé à la dexaméthasone [BzmbDx, n = 240] a été comparé à la vincristine-doxorubicine-dexaméthasone [VDDx, n = 242]. Les patients du bras BzmbDx ont reçu quatre cycles de 21 jours, comprenant chacun du bortézomib (1,3 mg/m^2 administré par voie intraveineuse deux fois par semaine les jours 1, 4, 8 et 11) et dexaméthasone orale (40 mg/jour les jours 1 à 4 et les jours 9 à 12 au cours des cycles 1 et 2, et les jours 1 à 4 au cours des cycles 3 et 4).
Les auto-greffes de cellules souches ont été reçues par 198 (82 %) patients et 208 (87 %) patients des bras VDDx et BzmbDx respectivement ; la majorité des patients n'ont subi qu'une seule greffe. Les caractéristiques démographiques des patients et de la maladie à l'inclusion étaient similaires entre les bras de traitement. L'âge médian des patients dans l'étude était de 57 ans, 55 % étaient des hommes et 48 % des patients étaient à haut risque cytogénétique. La durée médiane de traitement était de 13 semaines pour le bras VDDx et de 11 semaines pour le bras BzmbDx. Le nombre médian de cycles reçus par les deux bras était de 4 cycles. Le critère principal d'efficacité de l'étude était le taux de réponse post-induction (RC+nRC). Une différence statistiquement significative de RC+nRC a été observée en faveur du bras recevant du bortézomib associé à la dexaméthasone. Les critères

d'efficacité secondaires incluaient les taux de réponse post-greffe (RC+nRC, RC+nRC+TBRP+RP), la survie sans progression et la survie globale. Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Résultats d'efficacité de l'étude IFM-2005-01

Critères	**BzmbDx**	**VDDx**	**OR ; IC à 95 % ; valeur de p** [a]
IFM-2005-01	N = 240 (population ITT)	N = 242 (population ITT)	
Taux de réponse (Post-induction) *RC+nRC RC+nRC, TBRP+RP % (IC à 95 %)	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
Taux de réponse (Post-greffe)[b] RC+nRC RC+nRC, TBRP+RP % (IC à 95 %)	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 = intervalle de confiance ; RC = réponse complète ; nRC = réponse presque complète ; ITT = intention de traiter ; Bzmb = bortézomib ; BzmbDx = bortézomib, dexaméthasone ; VDDx = vincristine, doxorubicine, dexaméthasone ; TBRP = très bonne réponse partielle ; RP = réponse partielle, OR = odds ratio ;
* Critère principal
[a] OR pour les taux de réponse selon les estimations de l'odds ratio de Mantel-Haenszel pour les tableaux stratifiés ; valeurs de p selon le test de Cochran Mantel-Haenszel
[b] Correspond au taux de réponse après une seconde greffe chez les patients ayant reçu une seconde greffe (42/240 [18 %] dans le bras BzmbDx et 52/242 [21 %] dans le bras VDDx).
Remarque : Un OR > 1 indique un avantage pour le traitement d'induction comprenant Bzmb.

Dans l'étude MMY-3010, le traitement d'induction par bortézomib associé au thalidomide et à la dexaméthasone [BzmbTDx, n = 130] a été comparé au thalidomide-dexaméthasone [TDx, n = 127]. Les patients du bras BzmbTDx ont reçu six cycles de 4 semaines, comprenant chacun du bortézomib (1,3 mg/m^2 administré deux fois par semaine les jours 1, 4, 8 et 11, suivie d'une période de 17 jours sans traitement des jours 12 à 28), dexaméthasone (40 mg administrés par voie orale les jours 1 à 4 et les jours 8 à 11) et thalidomide (administré par voie orale à la dose quotidienne de 50 mg les jours 1 à 14, augmentée à 100 mg les jours 15 à 28 et ensuite à 200 mg quotidiennement).
Une seule auto-greffe de cellules souches a été reçue par 105 (81 %) patients et 78 (61 %) patients des bras BzmbTDx et TDx respectivement. Les caractéristiques démographiques des patients et de la maladie à l'inclusion étaient similaires entre les bras de traitement. Les patients des bras BzmbTDx et TDx avaient respectivement un âge médian de 57 versus 56 ans, 99 % versus 98 % étaient caucasiens, et 58 % versus 54 % étaient des hommes. Dans le bras BzmbTDx, 12 % des patients étaient classés à haut risque cytogénétique versus 16 % dans le bras TDx. La durée médiane du traitement était de 24,0 semaines et le nombre médian de cycles de traitement reçus était de 6,0, et était cohérent entre les bras de traitement.
Les critères principaux d'efficacité de l'étude étaient les taux de réponse post-induction et post-greffe (RC+nRC). Une différence statistiquement significative de RC+nRC a été observée en faveur du bras recevant du bortézomib associé à la dexaméthasone et au thalidomide. Les critères d'efficacité secondaires incluaient la survie sans progression et la survie globale. Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Résultats d'efficacité de l'étude MMY-3010

Critères	**BzmbTDx**	**TDx**	**OR ; IC à 95 % ; valeur de p** [a]
MMY-3010	N = 130 (population ITT)	N = 127 (population ITT)	
**Taux de réponse*	49,2 (40,4, 58,1)	17,3 (11,2, 25,0)	4,63 (2,61, 8,22) ; < 0,001[a]

(Post-induction) RC+nRC RC+nRC+RP (IC à 95 %)	84,6 (77,2, 90,3)	61,4 (52,4, 69,9)	3,46 (1,90, 6,27) ; < 0,001[a]
**Taux de réponse (Post-greffe)* RC+nRC RC+nRC+RP (IC à 95 %)	55,4 (46,4, 64,1) 77,7 (69,6, 84,5)	34,6 (26,4, 43,6) 56,7 (47,6, 65,5)	2,34 (1,42, 3,87) ; 0,001[a] 2,66 (1,55, 4,57) ; < 0,001[a]

IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète ; nRC = réponse presque complète ; ITT = intention de traiter ; Bzmb = bortézomib ; BzmbTDx = bortézomib, thalidomide, dexaméthasone ; TDx = thalidomide, dexaméthasone ; RP = réponse partielle ; OR = odds ratio

* Critère principal

[a] OR pour les taux de réponse selon les estimations de l'odds ratio de Mantel-Haenszel pour les tableaux stratifiés ; valeurs de p selon le test de Cochran Mantel-Haenszel.

Remarque : Un OR > 1 indique un avantage pour le traitement d'induction comprenant Bzmb.

Efficacité clinique dans le myélome multiple en rechute ou réfractaire

La tolérance et l'efficacité du bortézomib (injecté par voie intraveineuse) ont été évaluées dans 2 études à la dose recommandée de 1,3 mg/m^2 : une étude de phase III (APEX), randomisée, comparative, versus dexaméthasone (Dex), portant sur 669 patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire, ayant reçu 1 à 3 lignes de traitements antérieurs, et une étude de phase II à bras unique, portant sur 202 patients atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins 2 lignes de traitements antérieurs et présentant une progression au cours de leur dernier traitement.

Dans l'étude de phase III, le traitement par bortézomib a conduit à un temps sans progression significativement plus long, une survie significativement prolongée et un taux de réponse significativement plus élevé comparé au traitement avec la dexaméthasone (voir Tableau 14), chez tous les patients, aussi bien chez ceux qui ont reçu une seule ligne de traitement antérieur. Selon les résultats de l'analyse intermédiaire prévue, le bras dexaméthasone a été suspendu sur la recommandation du comité de surveillance des données et tous les patients randomisés à la dexaméthasone ont alors reçu du bortézomib quel que soit le stade de la maladie. Du fait de ce changement précoce, la durée médiane de suivi des patients survivants est de 8,3 mois. À la fois chez les patients réfractaires à leur dernier traitement antérieur et ceux qui étaient non réfractaires, la survie globale était significativement plus longue et le taux de réponse était significativement plus important dans le bras recevant du bortézomib.

Parmi les 669 patients inclus, 245 (37 %) avaient 65 ans ou plus. Les paramètres de réponse comme le temps sans progression sont restés significativement meilleurs pour le bortézomib indépendamment de l'âge. Quel que soit le taux initial de β_2-microglobuline, tous les paramètres d'efficacité (temps sans progression, survie globale et le taux de réponse) étaient significativement améliorés dans le bras recevant du bortézomib.

Dans la population réfractaire de l'étude de phase II, les réponses ont été revues par un comité indépendant et les critères de réponse ont été ceux de l'EBMT (European Bone Marrow Transplant Group). La survie médiane de tous les patients inclus a été de 17 mois (intervalle : < 1 à + 36 mois). Cette survie a été supérieure à la survie médiane de six à neuf mois prévue par les investigateurs cliniques consultants pour une population similaire de patients. En analyse multivariée, le taux de réponse a été indépendant du type de myélome, du score de performances, de la délétion du chromosome 13 ou du nombre ou du type de traitements antérieurs. Les patients ayant reçu 2 à 3 lignes de traitements antérieurs ont présenté un taux de réponse de 32 % (10/32), et les patients ayant reçu plus de 7 lignes de traitements antérieurs ont eu un taux de réponse de 31 % (21/67).

Tableau 14 : Résumé de l'évolution de la maladie des études de Phase II et de Phase III (APEX)

	Phase III		Phase III		Phase III		Phase II
	Tous les patients		**1 ligne de traitement antérieure**		**> 1 ligne de traitement antérieure**		**≥ 2 lignes antérieures**
Événements liés au temps	**Bzmb n = 333[a]**	**Dex n = 336[a]**	**Bzmb n = 132[a]**	**Dex n = 119[a]**	**Bzmb n = 200a**	**Dex n = 217[a]**	**Bzmb n = 202[a]**
TTP, jours [IC à 95 %]	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]
Survie à un 1 an (%) [IC à 95 %]	80[d] [74, 85]	66[d] [59, 72]	89[d] [82, 95]	72[d] [62, 83]	73 [64, 82]	62 [53, 71]	60
Meilleure réponse (%)	**Bzmb n = 315[c]**	**Dex n = 312[c]**	**Bzmb n = 128**	**Dex n = 110**	**Bzmb n = 187**	**Dex n = 202**	**Bzmb n = 193**
RC	20 (6)[b]	2 (< 1)[b]	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
RC+nRC	41 (13)[b]	5 (2)[b]	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
RC+nRC+RP	121 (38)[b]	56 (18)[b]	57 (45)[d]	29 (26)[d]	64 (34)[b]	27 (13)[b]	(27)**
RC+nRC+RP+RM	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Durée médiane Jours (mois)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Délais de réponse RC+RP (jours)	43	43	44	46	41	27	38*

[a] Population en intention de traiter (ITT)
[b] Valeur de p issue du test de log-rank stratifié ; l'analyse par ligne de traitement exclut la stratification de l'historique des traitements reçus ; p < 0,0001
[c] La population des répondeurs inclut les patients qui avaient une tumeur mesurable à l'inclusion et avaient reçu au moins une dose du médicament de l'étude..
[d] La valeur de p selon le test du Chi deux de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté pour les facteurs de stratification ; l'analyse par ligne de traitement exclut la stratification de l'historique des traitements reçus.
* RC+RP+RM **RC = RC, (IF-) ; nRC = RC(IF+)
NA = non applicable, NE = non estimé
TTP = Temps jusqu'à progression
IC = Intervalle de Confiance
Bzmb = bortézomib ; Dex = dexaméthasone
RC = Réponse Complète ; nRC = Réponse Presque Complète
RP = Réponse Partielle ; RM = Réponse Minimale

Dans l'étude de phase II, les patients qui n'ont pas obtenu une réponse optimale au traitement par bortézomib en monothérapie ont pu recevoir des doses élevées de dexaméthasone en association au bortézomib. Le protocole a permis aux patients de recevoir de la dexaméthasone s'ils avaient eu une réponse qui n'était pas optimale sous bortézomib seul. Au total, 74 patients évaluables ont reçu de la dexaméthasone en association au bortézomib. Dix-huit pour cent des patients ont répondu ou ont présenté une réponse améliorée [RM (11 %) ou RP (7 %)] avec l'association des traitements.

Efficacité clinique de l'administration sous-cutanée du bortézomib chez les patients ayant un myélome multiple en rechute ou réfractaire
Une étude de non infériorité, de phase III, ouverte, randomisée a comparé l'efficacité et la tolérance de l'administration sous-cutanée de bortézomib versus l'administration intraveineuse. Cette étude incluait 222 patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire, ayant été randomisés selon un ratio 2:1 afin de recevoir 1,3 mg/m^2 de bortézomib soit par voie sous-cutanée soit par voie intraveineuse pendant 8 cycles. Les patients n'ayant pas obtenu de réponse suffisante (réponse inférieure à une Réponse Complète [RC]) au traitement par bortézomib en monothérapie après

4 cycles ont pu recevoir 20 mg de dexaméthasone quotidiennement le jour et le lendemain de l'administration de bortézomib. Les patients ayant une neuropathie périphérique de grade ≥ 2 ou une numération plaquettaire < 50 000/µl à l'inclusion ont été exclus. Un total de 218 patients était évaluable pour la réponse.

L'étude a atteint son objectif principal de non-infériorité pour le taux de réponse (RC+RP) après 4 cycles de monothérapie par bortézomib pour la voie sous-cutanée et pour la voie intraveineuse, 42 % dans les deux bras. De plus, les critères d'efficacité secondaires relatifs à la réponse et au temps jusqu'à événement ont montré des résultats cohérents entre l'administration sous-cutanée et l'administration intraveineuse (Tableau 15).

Tableaux 15 : Résumé des analyses d'efficacité comparant l'administration sous-cutanée et l'administration intraveineuse de bortézomib

	Bortézomib dans le bras d'administration intraveineuse	**Bortézomib dans le bras d'administration sous-cutanée**
Population avec une réponse évaluable	**n = 73**	**n = 145**
Taux de réponses à 4 cycles n (%)		
Taux de réponse globale (RC+RP)	31 (42)	61 (42)
valeur de p[a]	0,00201	
RC n (%)	6 (8)	9 (6)
RP n (%)	25 (34)	52 (36)
nRC n(%)	4 (5)	9 (6)
Taux de réponse à 8 cycles n (%)		
Taux de réponse globale (RC+RP)	38 (52)	76 (52)
valeur de p[a]	0,0001	
RC n (%)	9 (12)	15 (10)
RP n (%)	29 (40)	61 (42)
nRC n(%)	7 (10)	14 (10)
Population en intention de traiter[b]	**n = 74**	**n = 148**
TTP, mois	9,4	10,4
(IC à 95 %)	(7,6, 10,6)	(8,5, 11,7)
Hazard ratio (IC à 95 %)[c]	0,839 (0,564, 1,249)	
valeur de p[d]	0,38657	
Survie sans progression, mois	8,0	10,2
(IC à 95 %)	(6,7, 9,8)	(8,1, 10,8)
Hazard ratio (IC à 95 %)[c]	0,824 (0,574, 1,183)	
valeur de p[d]	0,295	
Survie globale à 1 an (%)[e]	76,7	72,6
(IC à 95 %)	(64,1, 85,4)	(63,1, 80,0)

a La valeur de p concerne l'hypothèse de non-infériorité selon laquelle le bras SC conserve au moins 60 % du taux de réponse du bras IV.
b 222 sujets ont été recrutés dans l'étude ; 221 sujets ont été traités par bortézomib
c Le Hazard ratio a été estimé selon un modèle de Cox, ajusté sur des facteurs de stratification : Stade ISS et nombre de lignes de traitement antérieurs.
d Test de log-rank ajusté sur des facteurs de stratification : Stade ISS et nombre de lignes de traitement antérieurs.
e La durée médiane de suivi est de 11,8 mois

Traitement par bortézomib en association à la doxorubicine liposomale pégylée (étude DOXIL-MMY-3001)

Une étude de phase III, multicentrique, en ouvert, randomisée, en groupes parallèles a été conduite chez 646 patients afin de comparer la sécurité et l'efficacité de l'association bortézomib + doxorubicine liposomale pégylée versus celles du bortézomib en monothérapie chez les patients

atteints de myélome multiple ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et n'ayant pas progressé sous un traitement à base d'anthracycline. Le critère principal d'efficacité était le temps jusqu'à progression et les critères secondaires d'efficacité étaient la survie globale et le taux de réponse globale (RC + RP) selon les critères de l'EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation).
Une analyse intermédiaire prévue par le protocole (basée sur 249 événements de temps jusqu'à progression) a déclenché l'arrêt précoce de l'étude, l'efficacité ayant été démontrée. Cette analyse intermédiaire a montré une réduction du risque de 45 % sur le critère du temps jusqu'à progression (IC à 95 %, 29-57 %, p<0,0001) chez les patients traités par bortézomib en association à la doxorubicine liposomale pégylée. Le temps jusqu'à progression médian était de 6,5 mois pour les patients traités par bortézomib en monothérapie comparé à 9,3 mois pour les patients traités par bortézomib en association à la doxorubicine liposomale pégylée. Ces résultats, bien que précoces, ont constitué l'analyse finale prévue par le protocole.
L'analyse finale de la survie globale réalisée après une durée médiane de suivi de 8,6 ans n'a montré aucune différence significative en termes de survie globale entre les deux bras de traitement. La médiane de survie globale était de 30,8 mois (IC à 95 % ; 25,2-36,5 mois) chez les patients traités par bortézomib en monothérapie et de 33,0 mois (IC à 95 % ; 28,9-37,1 mois) chez les patients traités par l'association bortézomib + doxorubicine liposomale pegylée.

Traitement par bortézomib en association à la dexaméthasone
En l'absence de comparaison directe entre le bortézomib et le bortézomib associé à la dexaméthasone chez les patients atteints de myélome multiple en progression, une analyse statistique sur données appariées a été conduite pour comparer les résultats du bras non randomisé recevant du bortézomib associé à la dexaméthasone (étude MMY-2045 en ouvert de phase II) aux résultats obtenus dans les bras recevant du bortézomib en monothérapie dans différentes études randomisées de phase III (M34101-039 [APEX] et DOXIL-MMY-3001) conduites dans la même indication.
L'analyse sur données appariées est une méthode statistique dans laquelle les patients du groupe de traitement (par exemple, bortézomib en association à la dexaméthasone) et les patients du groupe comparateur (par exemple, bortézomib) sont rendus comparables en tenant compte des facteurs de confusion et en appariant individuellement les sujets de l'étude. Ceci minimise les effets des facteurs confusion observés lors de l'estimation des effets du traitement avec des données non-randomisées. Cent vingt-sept paires de patients ont été identifiées. L'analyse a montré une amélioration du taux de réponse globale (RC+RP) (Odds ratio 3,769 ; IC à 95 % 2,045-6,947 ; p < 0,001), de la survie sans progression (hazard ratio 0,511 ; IC à 95 % 0,309-0,845 ; p = 0,008) et du temps jusqu'à progression (hazard ratio 0,385 ; IC à 95 % 0,212-0,698 ; p = 0,001) pour le bortézomib associé à la dexaméthasone comparé au bortézomib en monothérapie.

Les données disponibles concernant le retraitement par bortézomib du myélome multiple en rechute sont limitées.
L'étude de phase II MMY-2036 (RETRIEVE), en ouvert, à bras unique a été conduite pour déterminer l'efficacité et la tolérance d'un retraitement par bortézomib. Cent trente patients (≥ 18 ans) atteints d'un myélome multiple, ayant eu précédemment au moins une réponse partielle avec un traitement comprenant du bortézomib, ont été retraités dès progression. Au moins 6 mois après le traitement précédent, le bortézomib a été initié à la dernière dose tolérée, de 1,3 mg/m^2 (n = 93) ou 1,0 mg/m^2 (n = 37), et a été administré les jours 1, 4, 8 et 11 toutes les 3 semaines pendant 8 cycles au maximum soit en monothérapie soit en association à la dexaméthasone conformément au standard de traitement. La dexaméthasone a été administrée en association au bortézomib à 83 patients au cycle 1, et à 11 patients supplémentaires au cours des cycles de retraitement par bortézomib.
Le critère primaire était la meilleure réponse confirmée au retraitement évaluée selon les critères de l'EBMT. Le meilleur taux de réponse globale (CR+PR) au retraitement chez 130 patients était de 38,5 % (IC à 95 % : 30,1, 47,4).

<u>Efficacité clinique dans le lymphome à cellules du manteau (LCM) non traité au préalable</u>
L'étude LYM-3002 était une étude de phase III, randomisée, en ouvert comparant l'efficacité et la sécurité de l'association bortézomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone

(BzmbR-CAP ; n = 243) à celles de l'association rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (R-CHOP ; n = 244) chez les patients adultes atteints d'un LCM non traité au préalable (Stade II, III ou IV). Les patients du bras de traitement BzmbR-CAP ont reçu bortézomib (1,3 mg/m^2 ; les jours 1, 4, 8, 11, période d'arrêt du traitement les jours 12 à 21), rituximab 375 mg/m^2 par voie intraveineuse au jour 1 ; cyclophosphamide 750 mg/m^2 par voie intraveineuse au jour 1 ; doxorubicine 50 mg/m^2 par voie intraveineuse au jour 1 et prednisone 100 mg/m^2 par voie orale les jours 1 à 5 d'un cycle de traitement par bortézomib de 21 jours. Pour les patients ayant une première réponse documentée au cycle 6, deux cycles de traitement supplémentaires ont été administrés.
Le critère principal d'efficacité était la survie sans progression basée sur l'évaluation d'un Comité de Revue Indépendant (IRC). Les critères secondaires incluaient le temps jusqu'à progression (TTP), le temps jusqu'au prochain traitement contre le lymphome (TNT), la durée de l'intervalle sans traitement (TFI), le taux de réponse globale (ORR) et le taux de réponse complète (RC/RCu), la survie globale (OS) et la durée de la réponse.

Les caractéristiques démographiques de la maladie à l'inclusion étaient généralement bien équilibrées entre les deux bras de traitement. L'âge médian des patients était de 66 ans, 74 % étaient des hommes, 66 % étaient caucasiens et 32 % asiatiques, 69 % des patients avaient une analyse de la ponction et/ou de la biopsie de la moelle osseuse positive pour le LCM, 54 % des patients avaient un score IPI (International Prognostic Index) ≥ 3 et 76 % avaient une maladie de stade IV. La durée du traitement (médiane = 17 semaines) et la durée du suivi (médiane = 40 mois) étaient comparables entre les deux bras de traitement. Une médiane de 6 cycles a été reçue par les patients dans les deux bras de traitement, 14 % des sujets du bras BzmbR-CAP et 17 % des patients du bras R-CHOP ayant reçu 2 cycles supplémentaires. La majorité des patients des deux bras ont terminé le traitement, 80 % dans le bras BzmbR-CAP et 82 % dans le bras R-CHOP. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 16.

Tableau 16 : Résultats d'efficacité de l'étude LYM-3002

Critère d'efficacité	BzmbR-CAP	R-CHOP	
n : patients en ITT	243	244	
Survie sans progression (IRC)[a]			
Événements n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	HR[b] (IC à 95 %) = 0,63 (0,50 ; 0,79) valeur de p[d] < 0,001
Médiane[c] (IC à 95 %) (mois)	24,7 (19,8 ; 31,8)	14,4 (12 ; 16,9)	
Taux de réponse			
n : patients avec une réponse évaluable	229	228	
Réponse complète globale (CR+CRu)[f] n(%)	122 (53,3 %)	95 (41,7 %)	OR[e](IC à 95 %) = 1,688 (1,148 ; 2,481) valeur de p[g] = 0,007
Réponse globale (RC+RCu+RP)[h] n(%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	OR[e](IC à 95 %) = 1,428 (0,749 ; 2,722) valeur de p[g] = 0,275

[a] Sur la base de l'évaluation (données radiologiques uniquement) d'un Comité de Revue Indépendant (IRC).
[b] Hazard ratio estimé sur la base d'un modèle de Cox stratifié par le risque IPI et le stade de la maladie. Un hazard ratio < 1 indique un avantage pour BzmbR-CAP
[c] Sur la base des estimations de Kaplan-Meier.
[d] Sur la base du test de log-rank stratifié par le risque IPI et le stade de la maladie.
[e] L'estimation de l'odds ratio de Mantel-Haenszel pour les tableaux stratifiés est utilisée, avec comme facteurs de stratification le risque IPI et le stade de la maladie. Un odds ratio (OR) > 1 indique un avantage pour BzmbR-CAP.
[f] Inclut toutes les CR + CRu, évaluées par l'IRC, avec une vérification de la moelle osseuse et du taux de LDH.
[g] Valeur de p selon le test du Chi-deux de Cochran Mantel-Haenszel, avec le score IPI et le stade de la maladie comme facteurs de stratification.
[h] Inclut toutes les CR+CRu+PR confirmées par radiologie et revues par l'IRC, indépendamment de la vérification de la moelle osseuse et du taux de LDH.
CR = Réponse Complète ; CRu = Réponse complète non confirmée ; PR = Réponse partielle ; IC = Intervalle de confiance, HR = Hazard Ratio ; OR = Odds Ratio ; ITT = Intention de traiter

La médiane de la survie sans progression, évaluée par l'investigateur, était de 30,7 mois dans le bras BzmbR-CAP et de 16,1 mois dans le bras R-CHOP (Hazard Ratio [HR] = 0,51 ; p < 0,001). Un bénéfice statistiquement significatif (p<0,001) en faveur du bras BzmbR-CAP comparé au bras R-CHOP a été observé pour le TTP (médiane de 30,5 mois versus 16,1 mois), le TNT (médiane de 44,5 mois versus 24,8 mois) et le TFI (médiane de 40,6 mois versus 20,5 mois). La durée médiane de la réponse complète était de 42,1 mois dans le bras BzmbR-CAP contre 18 mois dans le bras R-CHOP. La durée de la réponse globale était plus longue de 21,4 mois dans le bras BzmbR-CAP (médiane de 36,5 mois versus 15,1 mois dans le bras R-CHOP). L'analyse finale de la survie globale (OS) a été réalisée après une durée médiane de suivi de 82 mois. La médiane d'OS était de 90,7 mois pour le bras VcR-CAP, contre 55,7 mois pour le bras R-CHOP (HR = 0,66 ; p = 0,001). La différence médiane finale observée en terme de survie globale entre les 2 bras de traitement était de 35 mois.

Patients précédemment traités pour une amylose à chaîne légère (AL)
Une étude en ouvert, non randomisée de Phase I/II a été conduite afin de déterminer la sécurité et l'efficacité du bortézomib chez des patients précédemment traités pour une amylose à chaîne légère. Aucune nouvelle crainte concernant la sécurité n'a été observé pendant l'étude, et en particulier le bortézomib n'a pas aggravé les lésions des organes cibles (cœur, rein et foie). Lors d'une analyse exploratoire d'efficacité, un taux de réponse de 67,3 % (incluant un taux de RC de 28,6 %), mesuré par la réponse hématologique (Protéine-M), a été rapporté chez 49 patients évaluables traités par les doses maximales autorisées de 1,6 mg/m^2 par semaine et 1,3 mg/m^2 deux fois par semaine. Pour ces cohortes de posologie, le taux de survie combiné à un an était de 88,1 %.

Population pédiatrique
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le bortézomib dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le myélome multiple et dans le lymphome à cellules du manteau (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Un essai d'efficacité, de sécurité et de pharmacocinétique, de phase II, à bras unique, a été conduit par le « Children's Oncology Group » afin d'évaluer l'activité de l'ajout du bortézomib à une polychimiothérapie de réinduction chez les enfants et les jeunes adultes atteints d'hémopathies malignes lymphoïdes (leucémie aiguë lymphoblastique [LAL] pré-B, LAL de la lignée T et lymphome lymphoblastique à cellules T). Un protocole efficace de polychimiothérapie de réinduction a été administré au cours de 3 blocs. Bortézomib a été administré seulement dans les blocs 1 et 2 afin d'éviter une potentielle accumulation des toxicités avec les médicaments co-administrés dans le bloc 3.

RC a été évaluée après la fin du bloc 1. Chez les patients en rechute d'une LAL de la lignée B dans les 18 mois suivant le diagnostic (n = 27), le taux de RC était de 67 % (IC à 95 % : 46, 84) ; le taux de survie sans événement à 4 mois était de 44 % (IC à 95 % : 26, 62). Chez les patients en rechute d'une LAL de la lignée B dans les 18 à 36 mois après le diagnostic (n = 33), le taux de RC était de 79 % (IC à 95 % : 61, 91) et le taux de survie sans événement à 4 mois était de 73 % (IC à 95 % : 54, 85). Le taux de RC chez les patients en première rechute d'une LAL de la lignée T (n = 22) était de 68 % (IC à 95 % : 45, 86) et le taux de survie sans événement à 4 mois était de 67 % (IC à 95 % : 42, 83). Les données d'efficacité rapportées sont considérées peu concluantes (voir rubrique 4.2).

140 patients avec une LAL ou un lymphome lymphoblastique ont participé à l'étude et ont fait l'objet d'une évaluation concernant la sécurité ; l'âge médian était de 10 ans (intervalle allant de 1 à 26). Aucun nouveau problème de sécurité n'a été observé quand bortézomib a été ajouté au traitement de chimiothérapie standard de la LAL pré-B chez l'enfant. Les effets indésirables suivants (grade ≥ 3) ont été observés avec une fréquence plus élevée dans le protocole de traitement contenant bortézomib comparé à l'étude contrôle historique dans laquelle le protocole de référence était donné seul : dans le bloc 1, neuropathie périphérique sensitive (3 % versus 0 %) ; iléus (2,1 % versus 0 %) ; hypoxie (8 % versus 2 %). Aucune information sur de possibles séquelles ou sur les taux de résolution de neuropathies périphériques ne sont disponibles dans cette étude. Des fréquences plus élevées ont

également été observées concernant les infections associées à une neutropénie de grade ≥ 3 (24 % versus 19 % dans le bloc 1 et 22 % versus 11 % dans le bloc 2), l'augmentation du taux d'ALAT (17 % versus 8 % dans le bloc 2), l'hypokaliémie (18 % versus 6 % dans le bloc 1 et 21 % versus 12 % dans le bloc 2) et l'hyponatrémie (12 % versus 5 % dans le bloc 1 et 4 % versus 0 dans le bloc 2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration en bolus intraveineux d'une dose de 1,0 mg/m^2 et 1,3 mg/m^2 à 11 patients ayant un myélome multiple et une clairance de la créatinine supérieure à 50 ml/min, les pics plasmatiques moyens après la première injection de bortézomib étaient de 57 et 112 ng/ml respectivement. Après les injections suivantes, les pics plasmatiques moyens observés variaient de 67 à 106 ng/ml à la dose de 1,0 mg/m^2 et de 89 à 120 ng/ml à la dose de 1,3 mg/m^2.

Après un bolus intraveineux ou une injection sous-cutanée d'une dose de 1,3 mg/m^2 à des patients atteints d'un myélome multiple (n = 14 dans le bras intraveineux, n = 17 dans le bras sous-cutané), l'exposition systémique totale après une administration répétée de dose ($ASC_{\text{dernier point quantifiable}}$) était équivalente que l'administration soit sous-cutanée ou intraveineuse. La C_{max} après l'administration par voie sous-cutanée (20,4 ng/ml) était plus faible que pour la voie intraveineuse (223 ng/ml). Le rapport moyen géométrique de l'$ASC_{\text{dernier point quantifiable}}$ était 0,99 et l'intervalle de confiance à 90 % était 80,18 %-122,80 %.

Distribution

Le volume de distribution moyen (Vd) du bortézomib variait de 1,659 l à 3,294 l après une injection unique ou des injections répétées par voie intraveineuse de 1,0 mg/m^2 ou 1,3 mg/m^2 chez des patients ayant un myélome multiple. Ceci suggère que le bortézomib se distribue largement dans les tissus périphériques. Sur un intervalle de concentrations de bortézomib compris entre 0,01 et 1,0 µg/ml, la liaison aux protéines *in vitro* atteignait en moyenne 82,9 % dans le plasma humain. Le pourcentage de bortézomib lié aux protéines plasmatiques n'était pas concentration-dépendant.

Biotransformation

Des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains et sur des iso-enzymes du cytochrome P450 issus de l'ADNc humain indiquent que le bortézomib est métabolisé principalement par les voies oxydatives via les enzymes du cytochrome P450, 3A4, 2C19 et 1A2. La voie métabolique principale est la déboronisation pour former deux métabolites déboronisés qui subissent ensuite une hydroxylation en plusieurs métabolites. Les métabolites déboronisés du bortézomib sont inactifs en tant qu'inhibiteur du protéasome 26S.

Élimination

La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) moyenne du bortézomib après administrations multiples variait de 40 à 193 heures. Le bortézomib est éliminé plus rapidement après la première injection par rapport aux injections suivantes. Les moyennes de clairance corporelle totale étaient de 102 et 112 l/h après la première injection pour des doses de 1,0 mg/m^2 et 1,3 mg/m^2 respectivement et variaient de 15 à 32 l/h et de 18 à 32 l/h après les injections suivantes pour des doses de 1,0 mg/m^2 et 1,3 mg/m^2 respectivement.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

L'effet d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du bortézomib a été évalué au cours d'une étude de phase I pendant le premier cycle de traitement, incluant 61 patients atteints principalement de tumeurs solides et présentant des degrés variables d'insuffisance hépatique, traités à des doses de bortézomib allant de 0,5 à 1,3 mg/m^2.

En comparaison avec les patients présentant une fonction hépatique normale, une insuffisance hépatique légère n'a pas entraîné d'altération de l'ASC du bortézomib normalisée en fonction de la dose. Cependant, les valeurs moyennes de l'ASC normalisée en fonction de la dose ont été augmentées d'environ 60 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère. Une dose initiale plus faible est recommandée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, et ceux-ci doivent être étroitement surveillés (voir rubrique 4.2, Tableau 6).

Insuffisance rénale
Une étude pharmacocinétique a été menée chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale classés en fonction de leurs valeurs de la clairance de la créatinine (CLCr) dans les groupes suivants :
normale (CLCr ≥ 60 ml/min/1,73 m^2, n = 12), légère (CLCr = 40 à 59 ml/min/1,73 m^2, n = 10), modérée (CLCr = 20 à 39 ml/min/1,73 m^2, n = 9), et sévère (CLCr < 20 ml/min/1,73 m^2, n = 3). Un groupe de patients dialysés ayant reçu des doses après la dialyse a également été inclus dans l'étude (n = 8). Les patients ont reçu par voie intraveineuse des doses de 0,7 à 1,3 mg/m^2 de bortézomib deux fois par semaine. L'exposition au bortézomib (dose normalisée ASC et C_{max}) était comparable entre tous les groupes (voir rubrique 4.2).

Age
La pharmacocinétique du bortézomib a été caractérisée après l'administration par bolus intraveineux de dose de 1,3 mg/m^2, 2 fois par semaine, chez 104 enfants (entre 2 et 16 ans) ayant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) ou une leucémie aiguë myéloïde (LAM). D'après l'analyse pharmacocinétique de population, la clairance du bortézomib a augmenté en fonction de l'augmentation de la surface corporelle. La moyenne géométrique (% CV) de la clairance était de 7,79 (25 %) L/h/m^2, le volume de distribution à l'état d'équilibre était de 834 (39 %) L/m^2 et la demi-vie d'élimination était de 100 (44 %) heures. Après correction de l'effet de la surface corporelle, les autres données démographiques telles que l'âge, le poids et le sexe n'ont pas eu d'effets cliniques significatifs sur la clairance du bortézomib. La clairance du bortézomib normalisée en fonction de la surface corporelle chez les enfants était similaire à celle observée chez les adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le bortézomib a montré un potentiel génotoxique. Le bortézomib était positif sur l'activité clastogène (aberrations chromosomiques structurelles) dans le test d'aberrations chromosomiques *in vitro* utilisant des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) à des concentrations aussi faibles que 3,125 µg/ml, qui était la plus faible concentration évaluée. Le bortézomib n'était pas positif au test de mutagénicité *in vitro* (test d'Ames) et au test du micro-nucleus *in vivo* chez la souris.

Les études de toxicité du développement chez le rat et le lapin ont montré une létalité embryo-fœtale à des doses toxiques chez la mère, mais aucune toxicité embryo-fœtale directe en dessous des doses toxiques chez la mère. Les études de fertilité n'ont pas été effectuées, mais l'évaluation des tissus reproducteurs a été réalisée dans les études de toxicité générale. Dans l'étude de 6 mois chez le rat, des effets dégénératifs sur les testicules et les ovaires ont été observés. Il est par conséquent vraisemblable que le bortézomib puisse avoir un effet potentiel sur la fertilité du mâle ou de la femelle. Des études de développement péri et postnatal n'ont pas été conduites.

Dans des études de toxicité générale conduites sur plusieurs cycles chez le rat et le singe, les principaux organes cibles incluaient le tractus gastro-intestinal, entraînant vomissements et/ou diarrhée ; les tissus hématopoïétiques et le système lymphatique, entraînant cytopénies dans le sang périphérique, atrophie du tissu lymphoïde et réduction du nombre des cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse ; des neuropathies périphériques (observée chez le singe, la souris et le chien) affectant les axones des nerfs sensitifs ; et les reins (changements légers). Tous ces organes cibles ont montré une récupération partielle à complète après l'interruption du traitement.

Sur la base d'études animales, le passage du bortézomib à travers la barrière hémato-encéphalique, s'il existe, apparaît limité et la pertinence chez l'homme est inconnue.

Des études pharmacologiques de tolérance cardiovasculaire effectuées chez le singe et le chien ont montré que les doses intraveineuses approximativement égales à 2 à 3 fois les doses recommandées en clinique en mg/m^2 sont associées à une augmentation de la fréquence cardiaque, une diminution de la contractilité, une hypotension et la mort. Chez les chiens, la diminution de la contractilité cardiaque et l'hypotension ont répondu à une administration immédiate d'agents inotropes positifs ou vasopresseurs.
De plus, dans les études chez le chien, une légère augmentation de l'intervalle QT corrigé a été observée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol (E 421)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert
3 ans.

Solution reconstituée
D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement après sa préparation. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur. Toutefois la stabilité physico-chimique de la solution reconstituée lors de l'utilisation a été démontrée pendant 8 heures à 25°C dans le flacon d'origine et/ou dans une seringue. La durée de conservation totale du médicament reconstitué ne doit pas dépasser 8 heures avant administration.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type 1, tubulaire et transparent, de 10 ml, avec un bouchon gris en bromobutyle, scellé avec une capsule amovible en aluminium vert clair, contenant 3,5 mg de bortézomib.
Le flacon est contenu dans une plaquette transparente composée d'une case et d'un opercule. Chaque boîte contient 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Précautions générales

Le bortézomib est un agent cytotoxique. Par conséquent, des précautions doivent être prises au cours de la manipulation et la préparation du Bortezomib SUN. L'utilisation de gants et autres vêtements de protection pour prévenir un contact cutané est recommandée.

Une technique aseptique doit être strictement observée pendant la manipulation du Bortezomib SUN car aucun conservateur n'est présent.

Des cas mortels ont été rapportés suite à l'administration accidentelle de bortézomib par voie intrathécale. Bortezomib SUN est disponible pour une administration intraveineuse ou sous-cutanée. Bortezomib SUN ne doit pas être administré par voie intrathécale.

Instructions pour la reconstitution
Bortezomib SUN doit être reconstitué par un professionnel de santé.

Injection intraveineuse
Chaque flacon de 10 ml de Bortezomib SUN doit être reconstitué avec précaution avec 3,5 ml d'une solution de chlorure de sodium injectable à 9 mg/ml (0,9 %), en utilisant une seringue de taille appropriée, sans enlever le bouchon du flacon. La dissolution de la poudre lyophilisée est complète en moins de 2 minutes. Après reconstitution, chaque ml de solution contient 1 mg de bortézomib. La solution reconstituée est claire et incolore, avec un pH final de 4 à 7.
La solution reconstituée doit être inspectée visuellement pour vérifier l'absence de particules et un changement de couleur avant l'administration. Si un changement de couleur ou des particules sont observés, la solution reconstituée doit être éliminée.

Injection sous-cutanée
Chaque flacon de 10 ml de Bortezomib SUN doit être reconstitué avec précaution avec 1,4 ml d'une solution de chlorure de sodium injectable à 9 mg/ml (0,9 %), en utilisant une seringue de taille appropriée, sans enlever le bouchon du flacon. La dissolution de la poudre lyophilisée est complète en moins de 2 minutes. Après reconstitution, chaque ml de solution contient 2,5 mg de bortézomib. La solution reconstituée est claire et incolore, avec un pH final de 4 à 7. La solution reconstituée doit être inspectée visuellement pour vérifier l'absence de particules et d'un changement de couleur avant l'administration. Si un changement de couleur ou des particules sont observés, la solution reconstituée doit être éliminée.

Élimination
Bortezomib SUN est à usage unique exclusivement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1102/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 22 juillet 2016
Date de dernier renouvellement: 22 juin 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH HOOFDDORP
PAYS-BAS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports Périodiques Actualisés de Sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de Gestion des Risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'Autorisation de Mise sur le Marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bortezomib SUN 3,5 mg poudre pour solution injectable
bortézomib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 3,5 mg de bortézomib (sous forme d'ester boronique de mannitol).

3 LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient : mannitol (E421)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
A usage unique exclusivement.
Voie intraveineuse ou sous-cutanée uniquement.
L'administration par d'autres voies peut être fatale.
Voie sous-cutanée : Ajouter 1,4 ml de chlorure de sodium à 0,9 % afin d'obtenir une concentration finale de 2,5 mg/ml.
Voie intraveineuse : Ajouter 3,5 ml de chlorure de sodium à 0,9 % afin d'obtenir une concentration finale de 1 mg/ml.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

CYTOTOXIQUE. Instructions particulières de manipulation

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1102/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure les informations en braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Bortezomib SUN 3,5 mg poudre pour solution injectable
bortézomib
Voie intraveineuse ou sous-cutanée uniquement.

2 MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3,5 mg

6. AUTRE

A usage unique exclusivement.

Voie sous-cutanée : Ajouter 1,4 ml de chlorure de sodium à 0,9 % afin d'obtenir une concentration finale de 2,5 mg/ml.
Voie intraveineuse : Ajouter 3,5 ml de chlorure de sodium à 0,9 % afin d'obtenir une concentration finale de 1 mg/ml.
L'administration par d'autres voies peut être fatale.

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

CYTOTOXIQUE

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Bortezomib SUN 3,5 mg poudre pour solution injectable
bortézomib

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Bortezomib SUN et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Bortezomib SUN
3. Comment utiliser Bortezomib SUN
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Bortezomib SUN
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Bortezomib SUN et dans quel cas est-il utilisé

Bortezomib SUN contient la substance active bortézomib, aussi appelé « inhibiteur du protéasome ». Les protéasomes jouent un rôle important en contrôlant le fonctionnement et la croissance cellulaire. En interagissant avec leur fonction, le bortézomib peut tuer les cellules cancéreuses.

Bortezomib SUN est utilisé pour le traitement de :
- **myélome multiple** (un cancer de la moelle osseuse) chez les patients âgés de plus de 18 ans :
  - seul ou en association à la doxorubicine liposomale pégylée ou à la dexaméthasone chez les patients dont la maladie s'aggrave (progression) après avoir reçu au moins un traitement antérieur et chez qui une greffe de cellules souches du sang n'a pas réussi ou n'est pas indiquée.
  - en association au melphalan et à la prednisone, chez les patients dont la maladie n'a pas été traitée au préalable et n'étant pas candidats à une chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches du sang.
  - en association à la dexaméthasone ou à la dexaméthasone associée au thalidomide, chez les patients dont la maladie n'a pas été traitée au préalable avant de recevoir une chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches du sang (traitement d'induction).
- **lymphome à cellules du manteau** (un type de cancer affectant les ganglions lymphatiques), en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone, chez les patients âgés de 18 ans ou plus pour lesquels la maladie n'a pas été traitée au préalable et pour qui une greffe de cellules souches du sang est inadaptée.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Bortezomib SUN

Bortezomib SUN ne doit PAS être administré par d'autres voies.
- si vous êtes allergique au bortézomib, au bore ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez certaines pathologies sévères du cœur ou des poumons.

Avertissements et précautions
Informez votre médecin si vous avez un des points suivants :
- un faible nombre de globules rouges ou blancs
- des problèmes hémorragiques et/ou un faible nombre de plaquettes dans le sang
- des diarrhées, constipation, nausées ou vomissements
- des antécédents d'évanouissement, de sensation de vertiges ou d'étourdissement
- des troubles rénaux
- des troubles hépatiques modérés à sévères
- des antécédents d'engourdissement, fourmillements ou douleur dans les mains ou dans les pieds (neuropathie)
- des problèmes cardiaques ou de tension artérielle
- un essoufflement ou une toux
- crises convulsives
- zona (localisé, y compris autour des yeux, ou diffus sur le corps)
- symptômes de lyse tumorale tels que crampe musculaire, faiblesse musculaire, confusion, perte de la vue ou troubles visuels et essoufflement
- perte de mémoire, trouble de la pensée, difficulté à marcher ou perte de vue. Ceux-ci peuvent être les signes d'une infection cérébrale grave et votre médecin peut prescrire d'autres examens et un suivi.

Vous devrez faire des tests sanguins réguliers avant et au cours du traitement par Bortezomib SUN afin de vérifier vos numérations cellulaires sanguines régulièrement.

Si vous avez un lymphome à cellules du manteau et si vous recevez du rituximab en association à Bortezomib SUN, informez votre médecin :
- si vous pensez que vous avez une hépatite ou que vous en avez eu une dans le passé. Dans quelques cas, les patients ayant eu une hépatite B pourraient avoir une réactivation de l'hépatite, pouvant être fatale. Si vous avez un antécédent d'infection par le virus de l'hépatite B, vous serez étroitement surveillé par votre médecin pour déceler tout signe d'une infection active par le virus de l'hépatite B.

Avant de commencer le traitement par Bortezomib SUN vous devez lire les notices de tous les médicaments que vous prenez avec Bortezomib SUN pour avoir des informations concernant ces médicaments. Lorsque thalidomide est utilisé, une attention particulière est nécessaire concernant les obligations liées aux tests de grossesse et aux mesures de prévention des grossesses (voir dans cette rubrique le paragraphe Grossesse et allaitement).

Enfants et adolescents
Bortezomib SUN ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents car on ne sait pas comment ce médicament agira sur eux.

Autres médicaments et Bortezomib SUN
Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris, ou pourriez prendre tout autre médicament.
En particulier, informez votre médecin si vous utilisez des médicaments contenant toute substance active suivante :
- le kétoconazole, utilisé pour traiter les infections fongiques
- le ritonavir, utilisé pour traiter l'infection au VIH
- la rifampicine, un antibiotique utilisé pour traiter les infections bactériennes
- la carbamazépine, la phénytoïne ou le phénobarbital utilisés pour traiter l'épilepsie
- le millepertuis *(Hypericum perforatum)*, utilisé pour la dépression ou pour d'autres maladies
- les antidiabétiques par voie orale.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas recevoir de traitement par Bortezomib SUN si vous êtes enceinte, à moins que ce soit indispensable.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant les 8 mois qui suivent la fin du traitement. Si vous souhaitez congeler vos ovocytes avant de commencer le traitement, parlez-en à votre médecin.
Les hommes ne doivent pas concevoir un enfant lors de l'utilisation de Bortezomib SUN et doivent utiliser une contraception efficace au cours du traitement et jusqu'à 5 mois après l'arrêt du traitement. Consultez votre médecin si vous désirez conserver votre sperme avant de commencer le traitement.

Vous ne devez pas allaiter pendant que vous recevez Bortezomib SUN. Demandez à votre médecin à quel moment vous pourrez en toute sécurité recommencer un allaitement après votre traitement.

Le thalidomide provoque des anomalies congénitales graves et une mort fœtale. Lorsque Bortezomib SUN est administré en association au thalidomide, vous devrez suivre le programme de prévention de la grossesse du thalidomide (voir la notice de thalidomide).

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Bortezomib SUN peut provoquer fatigue, sensation de vertiges, évanouissement et vision trouble. Ne pas conduire ou utiliser d'outils ou de machines si vous ressentez de tels effets ; même si vous ne ressentez pas ces effets, vous devez rester prudent.

3. Comment utiliser Bortezomib SUN

Votre médecin calculera la dose de votre traitement par Bortezomib SUN en fonction de votre taille et de votre poids (surface corporelle). La posologie initiale habituelle de Bortezomib SUN est de 1,3 mg/m^2 de surface corporelle deux fois par semaine.
Votre médecin peut changer la dose et le nombre total de cycles de traitement en fonction de votre réponse au traitement, de la survenue de certains effets indésirables et de vos pathologies sous-jacentes (par exemple, troubles du foie).

Myélome multiple en progression
- Lorsque Bortezomib SUN est administré seul, vous recevrez 4 doses de Bortezomib SUN par voie intraveineuse ou sous-cutanée les jours 1, 4, 8 et 11, suivie d'une période de 10 jours « de repos » sans traitement. Cette période de 21 jours (3 semaines) correspond à un cycle de traitement. Vous pourrez recevoir jusqu'à 8 cycles (24 semaines).

Bortezomib SUN peut aussi vous être administré en association à la doxorubicine liposomale pégylée ou à la dexaméthasone.
- Lorsque Bortezomib SUN est administré en association à la doxorubicine liposomale pégylée, vous recevrez Bortezomib SUN par voie intraveineuse ou sous-cutanée en cycle de traitement de 21 jours. La doxorubicine liposomale pégylée à la dose de 30 mg/m^2 sera administrée au jour 4 du cycle de traitement par Bortezomib SUN de 21 jours, en perfusion intraveineuse après l'injection de Bortezomib SUN.
  Vous pourrez recevoir jusqu'à 8 cycles (24 semaines).
- Lorsque Bortezomib SUN est administré en association à la dexaméthasone, vous recevrez Bortezomib SUN par voie intraveineuse ou sous-cutanée en cycle de traitement de 21 jours. 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 de 21 jours par Bortezomib SUN.
  Vous pourrez recevoir jusqu'à 8 cycles (24 semaines).

Myélome multiple non traité au préalable

Si vous n'avez pas été traité avant pour un myélome multiple et que **vous n'êtes pas** éligible à une greffe de cellules souches du sang, vous recevrez Bortezomib SUN en association avec deux autres médicaments : le melphalan et la prednisone.
Dans ce cas, la durée d'un cycle de traitement est de 42 jours (6 semaines). Vous recevrez 9 cycles (54 semaines).

- Au cours des cycles 1 à 4, Bortezomib SUN est administré deux fois par semaine les jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 et 32.
- Au cours des cycles 5 à 9, Bortezomib SUN est administré une fois par semaine les jours 1, 8, 22 et 29.

Le melphalan (9 mg/m^2) et la prednisone (60 mg/m^2) sont tous les deux administrés par voie orale les jours 1, 2, 3 et 4 de la première semaine de chaque cycle.

Si vous n'avez pas été traité avant pour un myélome multiple et que **vous êtes** éligible à une greffe de cellules souches du sang, vous recevrez Bortezomib SUN par voie intraveineuse ou sous-cutanée en association à la dexaméthasone, ou à la dexaméthasone et au thalidomide, comme traitement d'induction :

- Lorsque Bortezomib SUN est administré en association à la dexaméthasone, vous recevrez Bortezomib SUN par voie intraveineuse ou sous-cutanée en cycle de traitement de 21 jours. 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 de 21 jours par Bortezomib SUN.
  Vous recevrez 4 cycles (12 semaines).
- Lorsque Bortezomib SUN est administré avec le thalidomide et la dexaméthasone, la durée d'un cycle de traitement est de 28 jours (4 semaines).
  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 de 28 jours par Bortezomib SUN. Le thalidomide est administré par voie orale quotidiennement à la dose de 50 mg jusqu'au jour 14 du premier cycle, et s'il est bien toléré, la dose de thalidomide 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 second cycle.
  Vous pourriez recevoir jusqu'à 6 cycles (24 semaines).

Lymphome à cellules du manteau non traité au préalable
Si vous n'avez pas été traité auparavant pour un lymphome à cellules du manteau, vous recevrez Bortezomib SUN par voie intraveineuse ou sous-cutanée en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone.
Bortezomib SUN est administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée les jours 1, 4, 8 et 11, suivi d'une période « de repos » sans traitement. La durée d'un cycle de traitement est de 21 jours (3 semaines). Vous pourriez recevoir jusqu'à 8 cycles (24 semaines).
Les médicaments suivants sont administrés en perfusion intraveineuse au jour 1 de chaque cycle de traitement par Bortezomib SUN de 21 jours :
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 prednisone est administrée par voie orale à la dose de 100 mg/m^2 les jours 1, 2, 3, 4 et 5 du cycle de traitement par Bortezomib SUN.

Comment administrer Bortezomib SUN
Ce médicament doit être utilisé par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Bortezomib SUN sera administré par un professionnel de santé expérimenté dans l'utilisation des médicaments cytotoxiques. La poudre de Bortezomib SUN devra être dissoute avant administration. Ceci sera réalisé par un professionnel de santé. La solution résultante sera alors injectée soit dans une veine soit sous la peau. L'injection dans une veine est rapide, en 3 à 5 secondes. L'injection sous la peau se fait soit dans les cuisses soit dans l'abdomen.

Si vous recevez trop de Bortezomib SUN
Ce médicament vous étant donné par votre médecin ou votre infirmier/ière, il est peu probable que vous en receviez trop.

Dans le cas peu probable d’un surdosage, votre médecin vous surveillera pour tout effet indésirable.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Certains de ces effets peuvent être graves.

Adressez-vous immédiatement à votre médecin si vous remarquez l’un des symptômes suivants :
- crampe musculaire, faiblesse musculaire
- confusion, perte de la vue ou troubles visuels, cécité, crises convulsives, maux de tête
- essoufflement, gonflement de vos pieds ou modifications de votre rythme cardiaque, pression artérielle élevée, fatigue, évanouissement
- toux et difficulté à respirer ou oppression dans la poitrine.

Le traitement par Bortezomib SUN peut très fréquemment provoquer une diminution du nombre de globules rouges et blancs et des plaquettes dans le sang. Par conséquent, vous devrez faire des tests sanguins réguliers avant et au cours du traitement par Bortezomib SUN afin de vérifier vos numérations cellulaires sanguines régulièrement. Vous pouvez présenter une diminution du nombre :
- des plaquettes, ce qui peut vous rendre plus sujet aux hématomes ou aux saignements sans blessure apparente (par exemple, des saignements intestinaux, de l’estomac, de la bouche ou des gencives, ou des saignements dans le cerveau ou le foie)
- des globules rouges, ce qui peut entraîner une anémie, avec des symptômes tels que fatigue et pâleur
- des globules blancs, ce qui peut vous rendre plus sujet aux infections ou aux symptômes pseudo-grippaux.

Myélome multiple
Si vous recevez Bortezomib SUN pour le traitement d’un myélome multiple, les effets indésirables que vous pouvez avoir sont listés ci-dessous :

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus d’1 personne sur 10)
- sensibilité, engourdissement, fourmillements ou sensation de brûlures de la peau, ou douleur dans les mains ou les pieds, dus à des lésions des nerfs
- diminution du nombre de globules rouges et/ou globules blancs (voir ci-dessus)
- fièvre
- nausées ou vomissements, perte d’appétit
- constipation avec ou sans ballonnement (peut être sévère)
- diarrhée : si cet effet se produit, il est important que vous buviez plus d'eau que d'habitude. Votre médecin pourra vous prescrire un autre médicament afin de contrôler la diarrhée
- fatigue, sensation de faiblesse
- douleur musculaire, douleur osseuse.

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu’à 1 personne sur 10)
- pression artérielle basse, chute brutale de la pression artérielle en se levant qui peut entraîner un évanouissement
- pression artérielle haute
- diminution du fonctionnement de vos reins
- maux de tête
- sensation de malaise général, douleur, vertiges, étourdissement, sensation de faiblesse ou perte de conscience
- frissons
- infections, incluant pneumonie, infections respiratoires, bronchite, infections fongiques, toux grasse, maladie pseudo-grippale

- zona (localisé, y compris autour des yeux, ou diffus sur le corps)
- douleur thoracique ou essoufflement lors d'un exercice physique
- différents types d'éruption
- démangeaisons de la peau, tuméfactions de la peau ou peau sèche
- rougeur du visage ou éclatement des petits capillaires
- rougeur de la peau
- déshydratation
- brûlures d'estomac, ballonnement, éructation, vent, douleur à l'estomac, saignement de vos intestins ou de l'estomac
- altération du fonctionnement du foie
- bouche ou lèvres irritées, bouche sèche, ulcères de la bouche ou mal de gorge
- perte de poids, perte du goût
- crampes musculaires, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleur au niveau des membres
- vision trouble
- infection de la membrane la plus externe de l'œil et de la surface interne des paupières (conjonctivite)
- saignements de nez
- difficultés ou troubles du sommeil, sueurs, anxiété, sautes d'humeur, humeur dépressive, impatience ou agitation, changements de votre état mental, désorientation
- gonflement du corps, y compris autour des yeux et dans d'autres parties du corps.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)
- insuffisance cardiaque, crise cardiaque, douleur thoracique, gêne thoracique, rythme cardiaque augmenté ou diminué
- insuffisance rénale
- inflammation d'une veine, caillots sanguins dans vos veines et poumons
- troubles de la coagulation sanguine
- insuffisance circulatoire
- inflammation de la membrane entourant votre cœur ou liquide autour du cœur
- infections incluant infections des voies urinaires, grippe, infections à herpès, infection de l'oreille et cellulite
- sang dans les selles, ou saignement des muqueuses, telles que bouche, vagin
- troubles cérébrovasculaires
- paralysie, crises convulsives, chute, troubles du mouvement, sens (toucher, ouïe, goût, odorat) anormaux, modifiés ou réduits, trouble de l'attention, tremblements, contractions
- arthrite, incluant inflammation des articulations des doigts, des orteils et de la mâchoire
- troubles affectant vos poumons, empêchant votre corps d'avoir suffisamment d'oxygène. Certains de ces troubles incluent une difficulté à respirer, un essoufflement, un essoufflement sans exercice physique, une respiration devenant superficielle, difficile ou s'arrêtant, sifflement
- hoquet, troubles de la parole
- production d'urine augmentée ou diminuée (due à une lésion rénale), émission d'urines douloureuses, ou sang/protéines dans les urines, rétention hydrique
- niveaux de conscience altérés, confusion, altération ou perte de mémoire
- hypersensibilité
- baisse de l'audition, surdité ou bourdonnement d'oreille, gêne auditive
- anomalie hormonale qui peut modifier l'absorption du sel et de l'eau
- hyperactivité de la glande thyroïde
- incapacité à produire suffisamment d'insuline ou résistance à des taux normaux d'insuline
- irritation ou inflammation des yeux, humidité excessive des yeux, yeux douloureux, sécheresse des yeux, infections des yeux, grosseur dans la paupière (chalazion), paupières rouges et gonflées, écoulement des yeux, vision anormale, saignement des yeux
- gonflement des ganglions lymphatiques
- raideurs articulaires ou musculaires, sensation de lourdeur, douleurs à l'aine
- chute de cheveux et texture anormale des cheveux

- réactions allergiques
- rougeur ou douleur au site d'injection
- bouche douloureuse
- infections ou inflammation de la bouche, ulcères de la bouche, de l'œsophage, de l'estomac et des intestins, parfois associés à une douleur ou un saignement, ralentissement du mouvement de vos intestins (y compris obstruction), gêne abdominale ou œsophagienne, difficulté à avaler, vomissement de sang
- infections de la peau
- infections bactériennes et virales
- infection dentaire
- inflammation du pancréas, obstruction du canal biliaire
- douleur génitale, difficulté pour obtenir une érection
- prise de poids
- soif
- hépatite
- affections au point d'injection ou liées au dispositif d'injection
- réactions et troubles de la peau (pouvant être sévères et mettre en jeu le pronostic vital), ulcères de la peau
- ecchymoses, chutes et blessures
- inflammation ou hémorragie des vaisseaux sanguins pouvant se manifester par de petits points rouges ou violets (habituellement sur les jambes) allant jusqu'à de grandes tâches semblables à des ecchymoses sous la peau ou les tissus
- kystes bénins
- une affection grave du cerveau réversible comprenant convulsions, pression artérielle élevée, céphalées, fatigue, confusion, cécité ou d'autres troubles de la vue.

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1000)
- problèmes cardiaques incluant attaque cardiaque, angor
- grave inflammation des nerfs pouvant entrainer une paralysie et des difficultées à respirer (Syndrome de Guillain-Barré)
- bouffées vasomotrices
- changement de couleur des veines
- inflammation des nerfs spinaux
- affection de l'oreille, saignement de vos oreilles
- sous-activité de la glande thyroïde
- syndrome de Budd-Chiari (symptômes cliniques provoqués par le blocage des veines du foie)
- fonctionnement de vos intestins modifié ou anormal
- saignement dans le cerveau
- coloration jaune des yeux et de la peau (jaunisse)
- signes d'une réaction allergique grave (choc anaphylactique) pouvant inclure difficulté à respirer, douleur dans la poitrine ou oppression dans la poitrine, et/ou sensation de vertige/évanouissement, démangeaisons sévères de la peau ou bulles sur la peau, gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge, pouvant entraîner des difficultés à avaler, collapsus
- anomalies au niveau des seins
- déchirures vaginales
- gonflement génital
- impossibilité de tolérer la consommation d'alcool
- fonte, ou perte de masse corporelle
- appétit augmenté
- fistule
- epanchement articulaire
- kystes dans la membrane des articulations (kystes synoviaux)
- fractures
- rupture des fibres musculaires provoquant d'autres complications

- gonflement du foie, saignement du foie
- cancer des reins
- atteinte cutanée type psoriasis
- cancer de la peau
- pâleur de la peau
- augmentation des plaquettes ou des plasmocytes (type de globules blancs) dans le sang
- caillot de sang dans les petits vaisseaux sanguins (microangiopathie thrombotique)
- réaction anormale aux transfusions sanguines
- perte partielle ou totale de la vue
- diminution de la libido
- bavement
- yeux exorbités
- sensibilité à la lumière
- respiration rapide
- douleur rectale
- calculs biliaires
- hernie
- blessures
- ongles cassants ou fragiles
- dépôts de protéines anormales dans vos organes vitaux
- coma
- ulcères intestinaux
- insuffisance de multiples organes
- décès.

Lymphome à cellules du manteau
Si vous recevez Bortezomib SUN en association à d'autres médicaments pour le traitement d'un lymphome à cellules du manteau, les effets indésirables que vous pouvez avoir sont listés ci-dessous :

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)
- pneumonie
- perte d'appétit
- sensibilité, engourdissement, fourmillements ou sensation de brûlures de la peau, ou douleur dans les mains ou les pieds, dus à des lésions des nerfs
- nausées et vomissements
- diarrhée
- ulcères de la bouche
- constipation
- douleur musculaire, douleur osseuse
- chute de cheveux et texture anormale des cheveux
- fatigue, sensation de faiblesse
- fièvre.

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)
- zona (localisé, y compris autour des yeux ou diffus sur le corps)
- infections à herpès
- infections bactériennes et virales
- infections respiratoires, bronchite, toux grasse, maladie pseudo-grippale
- infections fongiques
- hypersensibilité (réaction allergique)
- incapacité à produire suffisamment d'insuline ou résistance à des taux normaux d'insuline
- rétention hydrique
- difficultés ou troubles du sommeil
- perte de conscience
- niveaux de conscience altérés, confusion

- vertiges
- rythme cardiaque augmenté, pression artérielle élevée, sueurs
- vision anormale, vision trouble
- insuffisance cardiaque, crise cardiaque, douleur thoracique, gêne thoracique, rythme cardiaque augmenté ou diminué
- pression artérielle élevée ou basse
- chute brutale de la pression artérielle en se levant pouvant entraîner un malaise
- essoufflement lors d'un exercice physique
- toux
- hoquet
- bourdonnement d'oreille, gêne auditive
- saignement de vos intestins ou de l'estomac
- brûlures d'estomac
- douleur à l'estomac, ballonnement
- difficulté à avaler
- infection ou inflammation de l'estomac ou des intestins
- douleur à l'estomac
- bouche ou lèvres irritées, mal de gorge
- altération du fonctionnement du foie
- démangeaisons de la peau
- rougeur de la peau
- éruption cutanée (rash)
- spasmes musculaires
- infections des voies urinaires
- douleur dans les membres
- gonflement du corps, y compris autour des yeux et dans d'autres parties du corps
- frissons
- rougeur et douleur au site d'injection
- sensation de malaise général
- perte de poids
- prise de poids.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)
- hépatite
- signes d'une réaction allergique sévère (réaction anaphylactique) pouvant inclure difficulté à respirer, douleur dans la poitrine ou oppression dans la poitrine, et/ou sensation de vertige/évanouissement, démangeaisons sévères de la peau ou bulles sur la peau, gonflement du visage, des lèvres, de la langue et /ou de la gorge, pouvant entraîner des difficultés à avaler, collapsus
- troubles du mouvement, paralysie, contractions
- vertiges
- baisse de l'audition, surdité
- troubles affectant vos poumons, empêchant votre corps d'avoir suffisamment d'oxygène. Certains de ces troubles incluent une difficulté à respirer, un essoufflement, un essoufflement sans exercice physique, une respiration devenant superficielle, difficile ou s'arrêtant, sifflement
- caillots sanguins dans vos poumons
- coloration jaune des yeux et de la peau (jaunisse)
- grosseur dans la paupière (chalazion), paupières rouges et gonflées.

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1000)
- caillot de sang dans les petits vaisseaux sanguins (microangiopathie thrombotique)
- grave inflammation des nerfs pouvant entrainer une paralysie et des difficultées à respirer (Syndrome de Guillain-Barré).

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration – voir Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Bortezomib SUN

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et l'emballage après EXP.

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement après sa préparation. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur. Toutefois, la solution reconstituée est stable pendant 8 heures à 25°C, en étant conservée dans le flacon d'origine et/ou dans une seringue, avec une durée de conservation totale du médicament reconstitué ne dépassant pas 8 heures avant administration.

Bortezomib SUN est à usage unique exclusivement. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Bortezomib SUN
- La substance active est le bortézomib. Chaque flacon contient 3,5 mg de bortézomib (sous forme d'ester boronique de mannitol).
- L'autre composant est le mannitol (E421).

Reconstitution pour la voie intraveineuse :
Après reconstitution, 1 ml de solution pour injection intraveineuse contient 1 mg de bortézomib.

Reconstitution pour la voie sous-cutanée :
Après reconstitution, 1 ml de solution pour injection sous-cutanée contient 2,5 mg de bortézomib.

Qu'est-ce que Bortezomib SUN et contenu de l'emballage extérieur
Bortezomib SUN poudre pour solution injectable est une poudre ou poudre agglomérée, blanc à blanc cassé.
Chaque boîte de Bortezomib SUN contient un flacon en verre transparent de 10 ml avec un capuchon en aluminium vert clair, dans une plaquette transparente.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Eesti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/Κύπρος/
Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/
Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/
Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/Ολλανδία/
Nîderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/
L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Países Baixos/
Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna
Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./
+31 (0)23 568 5501

Deutschland
Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Deutschland
tel. +49 (0) 214 403 99 0

España
Sun Pharma Laboratorios, S.L.
Rambla de Catalunya 53-55
08007 Barcelona
España
tel. +34 93 342 78 90

France
Sun Pharma France
31 Rue des Poissonniers
92200 Neuilly-sur-Seine
France
tel. +33 1 41 44 44 50

Italia
Sun Pharma Italia Srl
Viale Giulio Richard, 1
20143 Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

Polska
Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Idzikowskiego 16
00-710 Warszawa
Polska
Tel. +48 22 642 07 75

România
Terapia S.A.
Str. Fabricii nr 124
Cluj-Napoca, Judeţul Cluj
România
Tel. +40 (264) 501 500

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

1. RECONSTITUTION POUR INJECTION INTRAVEINEUSE

Remarque : Bortezomib SUN est un agent cytotoxique. Par conséquent, la manipulation et la préparation doivent être faites avec précaution. L'utilisation de gants et autres vêtements de protection pour prévenir un contact cutané est recommandée.

UNE TECHNIQUE ASEPTIQUE DOIT ETRE STRICTEMENT OBSERVÉE PENDANT LA MANIPULATION DE BORTEZOMIB SUN CAR AUCUN CONSERVATEUR N'EST PRÉSENT.

1.1 **Préparation du flacon de 3,5 mg : ajouter soigneusement 3,5 ml** de solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) dans le flacon contenant la poudre de Bortezomib SUN en utilisant un seringue de taille appropriée sans enlever le bouchon du flacon. La dissolution de la poudre lyophilisée est complète en moins de 2 minutes.

La concentration de la solution obtenue sera de 1 mg/ml. La solution sera claire et incolore, avec un pH final de 4 à 7. Vous n'avez pas besoin de vérifier le pH de la solution.

1.2 Avant administration, inspecter visuellement la solution pour vérifier l'absence de particules ou d'un changement de couleur. Si un changement de couleur ou des particules sont observés, la solution doit être éliminée. Assurez-vous que la bonne dose soit donnée pour l'administration par **voie intraveineuse** (1 mg/ml).

1.3 La solution reconstituée est sans conservateur et doit être utilisée immédiatement après sa préparation. Toutefois la stabilité physico-chimique lors de l'utilisation a été démontrée pendant 8 heures à 25°C en étant conservée dans le flacon d'origine et/ou dans une seringue. La durée de conservation totale du médicament reconstitué ne doit pas dépasser 8 heures avant administration. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

Il n'est pas nécessaire de protéger le médicament reconstitué de la lumière.

2. ADMINISTRATION

- Une fois dissoute, prélever le volume approprié de solution reconstituée en fonction de la dose calculée basée sur la surface corporelle du patient.
- Confirmer la dose et la concentration dans la seringue avant utilisation (vérifier que la seringue porte l'indication d'administration intraveineuse).
- Injecter la solution par bolus intraveineux de 3 à 5 secondes par l'intermédiaire d'un cathéter intraveineux périphérique ou central dans une veine.
- Rincer le cathéter intraveineux avec une solution stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

Bortezomib SUN 3,5 mg poudre pour solution injectable DOIT ETRE UTILISE PAR VOIE SOUS-CUTANEE OU INTRAVEINEUSE. Ne pas administrer par d'autres voies. L'administration intrathécale a provoqué des décès.

3. ELIMINATION

Un flacon est à usage unique exclusivement et la solution restante doit être éliminée.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Seul le flacon de 3,5 mg peut être administré par voie sous-cutanée, comme décrit ci-dessous.

1. RECONSTITUTION POUR INJECTION SOUS-CUTANEE

Remarque : Bortezomib SUN est un agent cytotoxique. Par conséquent, la manipulation et la préparation doivent être faites avec précaution. L'utilisation de gants et autres vêtements de protection pour prévenir un contact cutané est recommandée.

UNE TECHNIQUE ASEPTIQUE DOIT ETRE STRICTEMENT OBSERVÉE PENDANT LA MANIPULATION DE BORTEZOMIB SUN CAR AUCUN CONSERVATEUR N'EST PRÉSENT.

1.1 **Préparation du flacon de 3,5 mg : ajouter soigneusement 1,4 ml** de solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) dans le flacon contenant la poudre de Bortezomib SUN en utilisant une seringue de taille appropriée sans enlever le bouchon du flacon. La dissolution de la poudre lyophilisée est complète en moins de 2 minutes.

La concentration de la solution obtenue sera de 2,5 mg/ml. La solution sera claire et incolore, avec un pH final de 4 à 7. Vous n'avez pas besoin de vérifier le pH de la solution.

1.2 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. Assurez-vous que la bonne dose soit donnée pour l'administration par voie **sous-cutanée** (2,5 mg/ml).

1.3 La solution reconstituée est sans conservateur et doit être utilisée immédiatement après sa préparation. Toutefois la stabilité physico-chimique lors de l'utilisation a été démontrée pendant 8 heures à 25°C en étant conservée dans le flacon d'origine et/ou dans une seringue. La durée de conservation totale du médicament reconstitué ne doit pas dépasser 8 heures avant administration. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

Il n'est pas nécessaire de protéger le médicament reconstitué de la lumière.

2. ADMINISTRATION

- Une fois dissoute, prélever le volume approprié de solution reconstituée en fonction de la dose calculée basée sur la surface corporelle du patient.
- Confirmer la dose et la concentration dans la seringue avant utilisation (vérifier que la seringue porte l'indication d'administration sous-cutanée).
- Injecter la solution par voie sous-cutanée, avec un angle de 45-90°.
- La solution reconstituée est administrée par voie sous-cutanée dans les cuisses (droite ou gauche) ou dans l'abdomen (droit ou gauche).
- Les sites d'injections doivent être alternés entre chaque injection successive.
- Si une réaction locale au point d'injection survient après l'injection de Bortezomib SUN par voie sous-cutanée, soit une solution moins concentrée de Bortezomib SUN (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.

Bortezomib SUN 3,5 mg poudre pour solution injectable DOIT ETRE UTILISE PAR VOIE SOUS-CUTANEE OU INTRAVEINEUSE. Ne pas administrer par d'autres voies. L'administration intrathécale a provoqué des décès.

3. ELIMINATION

Un flacon est à usage unique exclusivement et la solution restante doit être éliminée.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.