

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution injectable contient 2,5 mg de bortézomib (sous forme d'ester boronique de mannitol).

Chaque flacon de 1 ml de solution injectable contient 2,5 mg de bortézomib (sous forme d'ester boronique de mannitol).

Chaque flacon de 1,4 ml de solution injectable contient 3,5 mg de bortézomib (sous forme d'ester boronique de mannitol).

Pour l'injection sous-cutanée, aucune dilution n'est nécessaire.

1 ml de solution pour injection sous-cutanée contient 2,5 mg de bortézomib.

Pour l'injection intraveineuse, une dilution est nécessaire.

Après dilution, 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

Solution injectable

Solution claire, incolore à jaune clair, avec un pH de 4,0 à 5,5.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Bortezomib EVER Pharma, 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 EVER Pharma, 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 EVER Pharma, 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 EVER Pharma, 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 EVER Pharma doit être initié sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans le traitement de patients atteints de cancer, néanmoins Bortezomib EVER Pharma peut être administré par un professionnel de santé expérimenté dans l'utilisation des agents chimiothérapeutiques. Bortezomib EVER Pharma doit être préparé 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 EVER Pharma est administré par injection sous-cutanée ou - après dilution - par injection intraveineuse à la posologie recommandée de 1,3 mg/m² de surface corporelle deux fois par semaine pendant deux semaines les jours 1, 4, 8 et 11 d'un cycle de traitement de 21 jours. Cette période de 3 semaines est considérée comme un cycle de traitement. Il est recommandé que les patients reçoivent 2 cycles de Bortezomib EVER Pharma 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 EVER Pharma. Au moins 72 heures doivent s'écouler entre deux doses consécutives de Bortezomib EVER Pharma.

Ajustement de la posologie au cours d'un traitement et d'une réinitiation d'un traitement en monothérapie

Le traitement par Bortezomib EVER Pharma doit être interrompu en cas d'apparition de toute toxicité non hématologique de Grade 3 ou de toute toxicité hématologique de Grade 4, à l'exception des neuropathies discutées ci-après (voir également rubrique 4.4). Après disparition des symptômes liés à la toxicité, le traitement par Bortezomib EVER Pharma peut être réinitié à une dose réduite de 25 % (1,3 mg/m² réduit à 1,0 mg/m² ; 1,0 mg/m² réduit à 0,7 mg/m²). En cas de persistance ou de récurrence de la toxicité à la dose inférieure, l'arrêt de Bortezomib EVER Pharma doit être envisagé, sauf si les bénéfices du traitement l'emportent nettement sur les risques.

Douleur neuropathique et/ou neuropathie périphérique

Les patients qui présentent une douleur neuropathique et/ou une neuropathie périphérique liée au bortezomib 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 EVER Pharma uniquement après une évaluation soigneuse du rapport risque/bénéfice.

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

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 Bortezomib EVER Pharma à 1,0 mg/m ² ou Modifier le rythme d'administration de Bortezomib EVER Pharma 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 EVER Pharma jusqu'à disparition des symptômes. Ré-instaurer alors le traitement par Bortezomib EVER Pharma et réduire la dose à 0,7 mg/m ² une fois par semaine.

Sévérité de la neuropathie	Modification de la posologie
Grade 4 (conséquences sur le pronostic vital; intervention urgente indiquée) et/ou neuropathie autonome sévère	Arrêter Bortezomib EVER Pharma

* 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 EVER Pharma est administré par injection sous-cutanée ou - après dilution - par injection intraveineuse à la posologie recommandée de 1,3 mg/m² de surface corporelle deux fois par semaine pendant deux semaines les jours 1, 4, 8 et 11 d'un cycle de traitement de 21 jours. Cette période de 3 semaines est considérée comme un cycle de traitement. Au moins 72 heures doivent s'écouler entre deux doses consécutives de Bortezomib EVER Pharma.

La doxorubicine liposomale pégylée est administrée à la dose de 30 mg/m² au jour 4 du cycle de traitement par Bortezomib EVER Pharma, en perfusion intraveineuse d'1 heure, après l'injection de Bortezomib EVER Pharma. 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 EVER Pharma est administré par injection sous-cutanée ou - après dilution - par injection intraveineuse à la posologie recommandée de 1,3 mg/m² de surface corporelle deux fois par semaine pendant deux semaines les jours 1, 4, 8 et 11 d'un cycle de traitement de 21 jours. Cette période de 3 semaines est considérée comme un cycle de traitement. Au moins 72 heures doivent s'écouler entre deux doses consécutives de Bortezomib EVER Pharma.

La dexaméthasone est administrée par voie orale à la dose de 20 mg les jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 du cycle de traitement par Bortezomib EVER Pharma.

Les patients ayant obtenu une réponse ou une stabilisation de leur maladie après 4 cycles de cette association médicamenteuse peuvent continuer à recevoir la même association pour un maximum de 4 cycles supplémentaires.

Pour des informations complémentaires concernant la dexaméthasone, veuillez-vous référer à son Résumé des Caractéristiques du Produit.

Adaptation posologique pour le traitement en association chez les patients atteints de myélome multiple en progression

Pour les adaptations posologiques de Bortezomib EVER Pharma au cours d'un traitement en association, suivre les recommandations de modification de dose décrites ci-dessus pour le traitement en monothérapie.

Posologie pour les patients atteints de myélome multiple non traité au préalable, non éligibles à la greffe de cellules souches hématopoïétiques

Traitement en association au melphalan et à la prednisone

Bortezomib EVER Pharma est administré par injection sous-cutanée ou - après dilution - par injection intraveineuse en association au melphalan par voie orale et à la prednisone par voie orale, tel que décrit dans le Tableau 2. Une période de 6 semaines est considérée comme un cycle de traitement. Au cours des cycles 1 à 4, Bortezomib EVER Pharma 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 EVER Pharma 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 EVER Pharma.

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 Bortezomib EVER Pharma. Neuf cycles de traitement par cette association médicamenteuse sont administrés.

Tableau 2: Schéma posologique recommandé de Bortezomib EVER Pharma en association au melphalan et à la prednisone

Bortezomib EVER Pharma deux fois par semaine (Cycles 1-4)												
Semaine	1				2		3	4		5		6
B (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/m ²) P (60 mg/m ²)	jour 1	jour 2	jour 3	jour 4	--	--	période sans traitement	--	--	--	--	période sans traitement
Bortezomib EVER Pharma une fois par semaine (Cycles 5-9)												
Semaine	1				2	3	4	5	6			
B (1,3 mg/m ²)	jour 1	--	--	--	jour 8	période sans traitement	jour 22	jour 29	période sans traitement			
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	jour 1	jour 2	jour 3	jour 4	--	période sans traitement	--	--	période sans traitement			

B = bortézomib, M = melphalan, P = prednisone

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

Avant d'initier un nouveau cycle de traitement :

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

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

Toxicité	Modification ou report de dose
Toxicité hématologique au cours d'un cycle :	
- En cas de neutropénie ou de thrombopénie prolongée de Grade 4, ou de thrombopénie avec saignement, observée au cours du cycle précédent	Envisager une réduction de la dose de melphalan de 25 % lors du cycle suivant.
- Si, le jour de l'administration de Bortezomib EVER Pharma (autre que le jour 1), le taux de plaquettes est $\leq 30 \times 10^9/l$ ou le taux de polynucléaires neutrophiles est $\leq 0,75 \times 10^9/l$	Le traitement de Bortezomib EVER Pharma doit être interrompu
Toxicité	Modification ou report de dose

Toxicité	Modification ou report de dose
- Si plusieurs doses de Bortezomib EVER Pharma 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 EVER Pharma 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)
<i>Toxicité non-hématologique de Grade ≥ 3</i>	Le traitement par Bortezomib EVER Pharma doit être interrompu jusqu'à la réduction des symptômes de la toxicité au Grade 1 ou à l'état initial. Bortezomib EVER Pharma peut être ensuite ré-instauré 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 des douleurs neuropathiques et/ou une neuropathie périphérique liées à Bortezomib EVER Pharma, suspendre et/ou modifier la dose de Bortezomib EVER Pharma 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 EVER Pharma est administré par injection sous-cutanée ou - après dilution - par injection intraveineuse à la posologie recommandée de 1,3 mg/m² de surface corporelle deux fois par semaine pendant deux semaines les jours 1, 4, 8 et 11 d'un cycle de traitement de 21 jours. Cette période de 3 semaines est considérée comme un cycle de traitement. Au moins 72 heures doivent s'écouler entre deux doses consécutives de Bortezomib EVER Pharma.

La dexaméthasone est administrée par voie orale à la dose de 40 mg les jours 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 et 11 du cycle de traitement par Bortezomib EVER Pharma.

Quatre cycles de traitement par cette association médicamenteuse sont administrés.

Traitement en association à la dexaméthasone et au thalidomide

Bortezomib EVER Pharma est administré par injection sous-cutanée ou - après dilution - par injection intraveineuse à la posologie recommandée de 1,3 mg/m² de surface corporelle deux fois par semaine pendant deux semaines les jours 1, 4, 8 et 11 d'un cycle de traitement de 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 EVER Pharma.

La dexaméthasone est administrée par voie orale à la dose de 40 mg les jours 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 et 11 du cycle de traitement par Bortezomib EVER Pharma.

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

B+Dx	Cycles 1 à 4				
	Semaine	1	2	3	
	B (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		-	
B+Dx+T	Cycle 1				
	Semaine	1	2	3	4
	B (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				
	B (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		-

B = bortezomib; Dx = dexaméthasone; T = thalidomide

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

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

Adaptation posologique chez les patients éligibles à la greffe

Pour les adaptations posologiques de Bortezomib EVER Pharma, les recommandations de modification de dose décrites pour le traitement en monothérapie doivent être suivies.

En outre, lorsque Bortezomib EVER Pharma est administré en association à d'autres médicaments chimiothérapeutiques, des diminutions posologiques appropriées pour ces produits doivent être envisagées en cas de toxicités, conformément aux recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit.

Posologie pour les patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau non traité au préalable (LCM)

Traitement en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (BR-CAP)

Bortezomib EVER Pharma est administré par injection sous-cutanée ou - après dilution - par injection intraveineuse à la posologie recommandée de 1,3 mg/m² de surface corporelle deux fois par semaine pendant deux semaines les jours 1, 4, 8 et 11, 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 EVER Pharma sont recommandés, bien que pour les patients ayant une première réponse documentée au cycle 6, deux cycles supplémentaires de Bortezomib EVER Pharma peuvent être administrés. Au moins 72 heures doivent s'écouler entre deux doses consécutives de Bortezomib EVER Pharma.

Les médicaments suivants sont administrés en perfusion intraveineuse au jour 1 de chaque cycle de traitement par Bortezomib EVER Pharma de 3 semaines : rituximab à la dose de 375 mg/m², cyclophosphamide à la dose de 750 mg/m² et doxorubicine à la dose de 50 mg/m².

La prednisone est administrée par voie orale à la dose de 100 mg/m² les jours 1, 2, 3, 4 et 5 de chaque cycle de traitement par Bortezomib EVER Pharma.

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

Avant d'initier un nouveau cycle de traitement :

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

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

En outre, lorsque Bortezomib EVER Pharma est administré en association à d'autres médicaments chimiothérapeutiques, des diminutions posologiques appropriées pour ces produits doivent être envisagées en cas de toxicités, conformément aux recommandations de leur Résumé des Caractéristiques du Produit respectif.

Populations particulières

Sujets âgés

Il n'existe aucun élément suggérant que des adaptations de posologie soient nécessaires chez les patients âgés de plus de 65 ans atteints d'un myélome multiple ou d'un lymphome à cellules du manteau.

Il n'existe aucune étude sur l'utilisation de 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 à bortézomib avaient entre 65-74 ans et ≥ 75 ans, respectivement. Chez les patients âgés de ≥ 75 ans, les deux protocoles de traitement, BR-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 bortézomib à une dose réduite de 0,7 mg/m² par injection pendant le premier cycle de traitement et une augmentation de la dose suivante à 1,0 mg/m² ou une diminution supplémentaire à 0,5 mg/m² pourront être envisagées en fonction de la tolérance du patient (voir Tableau 6 et rubriques 4.4 et 5.2).

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

Grade de l'insuffisance hépatique*	Taux de bilirubine	Taux de SGOT (ASAT)	Modification de la dose initiale
Légère	$\leq 1,0$ x LSN	$> \text{LSN}$	aucune
	$> 1,0$ x-1,5 x LSN	indifférent	aucune
Modérée	$> 1,5$ x - 3 x LSN	indifférent	Réduire Bortezomib EVER Pharma 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	> 3 x 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 m²); par conséquent, des adaptations de dose ne sont pas nécessaires chez ces patients. L'impact sur les caractéristiques pharmacocinétiques du bortézomib chez les patients insuffisants rénaux sévères ne nécessitant pas de

dialyse (CLCr < 20 ml/min/1,73 m²) n'est pas connu. La dialyse pouvant réduire les concentrations de bortezomib, Bortezomib EVER Pharma doit être administré après la dialyse (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Bortezomib EVER Pharma 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 EVER Pharma est disponible pour une administration sous-cutanée ou - après dilution – administration intraveineuse.

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

Injection intraveineuse

Bortezomib EVER Pharma est d'abord dilué à 1 mg/ml (voir rubrique 6.6) et après dilution, il 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 EVER Pharma.

Injection sous-cutanée

Bortezomib EVER Pharma 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'injection doivent être alternés entre chaque injection successive.

Si une réaction locale au point d'injection survient après l'injection de Bortezomib EVER Pharma par voie sous-cutanée, soit une solution moins concentrée de Bortezomib EVER Pharma (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 EVER Pharma 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 infiltrative diffuse aiguë et atteinte péricardique.

Lorsque Bortezomib EVER Pharma 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 EVER Pharma 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 EVER Pharma. 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. Bortézomib EVER Pharma peut être utilisé par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Bortézomib EVER Pharma 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 bortézomib en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (BR-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/ μ l, 90 % des 21 patients avaient un taux \leq 25 000/ μ l au cours de l'étude, dont 14 % un taux < 10 000/ μ l; à l'opposé, avec un taux de plaquettes initial > 75 000/ μ l, seulement 14 % des 309 patients avaient un taux \leq 25 000/ μ l au cours de l'étude.

Chez les patients ayant un LCM (étude LYM-3002), la fréquence des thrombopénies de Grade \geq 3 était plus grande (56,7 % *versus* 5,8 %) dans le bras traité par bortézomib (BR-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 BR-CAP et 5,0 % dans le bras R-CHOP) et des saignements de grade 3 ou plus (BR-CAP : 4 patients [1,7 %]; R-CHOP: 3 patients [1,2 %]). Dans le bras traité par BR-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 EVER Pharma, le taux de plaquettes devra être surveillé. Le traitement par Bortézomib EVER Pharma devra être interrompu lorsque le taux de plaquettes est < 25 000/ μ l, ou, dans le cas d'une association à la prednisone et au melphalan, lorsque le taux de plaquettes est \leq 30 000/ μ 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 EVER Pharma. 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 BR-CAP et 61 % des patients du bras R-CHOP. Les patients avec une neutropénie ayant un risque augmenté d'infections, ces derniers doivent être surveillés afin de déceler tout signe et

symptôme d'infection et être traités sans délai. Des facteurs de croissance granulocytaires peuvent être administrés pour une toxicité hématologique conformément aux standards de pratique locale.

L'utilisation prophylactique de facteurs de croissance granulocytaires doit être envisagée en cas de retard répété dans l'administration des cycles (voir rubrique 4.2).

Réactivation du zona

Une prophylaxie antivirale est recommandée chez les patients traités par Bortezomib EVER Pharma.

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 Bortezomib+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 BR-CAP et de 1,2 % dans le bras R-CHOP (voir rubrique 4.8).

Réactivation et infection par le virus de l'hépatite B (VHB)

Lorsque le rituximab est utilisé en association à Bortezomib EVER Pharma, 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 antécédant d'hépatite B doivent être étroitement surveillés pour déceler tout signe clinique et biologique d'une infection active par le VHB pendant et après le traitement par rituximab associé à Bortezomib EVER Pharma. 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 bortezomib. 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 bortezomib. 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 Bortezomib EVER Pharma si une LEMP est diagnostiquée.

Neuropathies périphériques

Le traitement par bortezomib est très fréquemment associé à des neuropathies périphériques, principalement sensitives. Cependant des cas de neuropathie motrice sévère associée ou non à une neuropathie périphérique sensitive ont été rapportés. La fréquence des neuropathies périphériques augmente dès le début du traitement et atteint un pic au cours du cycle 5.

Les symptômes de neuropathie, tels que sensation de brûlure, hyperesthésie, hypoesthésie, paresthésie, gêne, douleur ou faiblesse neuropathiques doivent faire l'objet d'une surveillance particulière.

Dans l'étude de Phase III comparant bortezomib 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 bortezomib administré par voie intraveineuse était plus faible dans les anciennes études où bortezomib 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 doivent être envisagées chez les patients recevant Bortezomib EVER Pharma 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 anti-hypertenseurs, 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 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 Résonance Magnétique (IRM), est réalisée pour confirmer le diagnostic. Bortezomib EVER Pharma doit être arrêté chez les patients développant un SEPR.

Insuffisance cardiaque

L'installation aiguë ou l'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive et/ou une poussée de diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche a/ont été rapportée(s) durant le traitement par le bortézomib. Une rétention hydrique peut être un facteur favorisant l'apparition de signes et de

symptômes d'insuffisance cardiaque. Les patients ayant des facteurs de risque cardiaque ou une cardiopathie existante doivent être étroitement surveillés.

Examens électrocardiographiques

Des cas isolés d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés au cours des essais cliniques. La relation de causalité avec 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 Bortezomib EVER Pharma.

Lors d'un essai clinique, deux patients (sur deux) traités par cytarabine à haute dose (2 g/m² par jour) en perfusion continue sur 24 heures associée à la daunorubicine et à bortézomib suite à une rechute d'une leucémie aiguë myéloïde, sont décédés d'un SDRA précocement après le début du traitement et l'étude a été arrêtée. Par conséquent, ce protocole spécifique d'association concomitante à la cytarabine à haute dose (2 g/m² par jour) en perfusion continue sur 24 heures n'est pas recommandée.

Insuffisance rénale

Les complications rénales sont fréquentes chez les patients atteints de myélome multiple. Les patients insuffisants rénaux doivent être étroitement surveillés (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 Bortezomib EVER Pharma 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 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 section 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 Bortezomib EVER Pharma 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 hypoglycémifiants 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.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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 issue de 17 patients.

Une étude d'interaction évaluant l'effet de la rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4, sur la pharmacocinétique du bortézomib (injecté par voie intraveineuse), a montré une réduction moyenne de l'ASC du bortézomib de 45 %, sur la base de données issues de 6 patients. L'utilisation concomitante du bortézomib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital et millepertuis) n'est donc pas recommandée, son efficacité pouvant être réduite.

Au cours de la même étude d'interaction évaluant l'effet de la dexaméthasone, un inducteur plus faible du CYP3A4, sur la pharmacocinétique du bortézomib (injecté par voie intraveineuse), il n'y a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du bortézomib, sur la base de données issue de 7 patients.

Une étude d'interaction évaluant l'effet de melphalan-prednisone sur la pharmacocinétique du bortézomib (injecté par voie intraveineuse), a montré une augmentation moyenne de l'ASC du bortézomib de 17 %, à partir des données de 21 patients. Ceci n'est pas considéré comme cliniquement pertinent.

Au cours des essais cliniques, des hypoglycémies et hyperglycémies ont été peu fréquemment et fréquemment rapportées chez des patients diabétiques recevant des hypoglycémisants oraux. Les patients sous antidiabétiques oraux recevant Bortezomib EVER Pharma 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

Les femmes en âge de procréer et les patients hommes doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant et durant les 3 mois qui suivent le traitement.

Grossesse

Aucune donnée clinique n'est disponible pour le bortézomib concernant l'exposition durant la grossesse. Le potentiel tératogène du bortézomib n'a pas été complètement étudié.

Dans les études précliniques, le bortézomib n'a eu aucun effet sur le développement embryonnaire et foetal, chez le rat et le lapin, aux plus fortes doses tolérées par les mères. Aucune étude n'a été conduite chez l'animal pour déterminer les effets du bortézomib sur la mise bas et le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Bortezomib EVER Pharma ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse à moins que l'état clinique de la femme nécessite un traitement par Bortezomib EVER Pharma.

Si Bortezomib EVER Pharma 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 Bortezomib EVER Pharma en association au thalidomide doivent se conformer au programme de prévention de la grossesse du thalidomide. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du thalidomide pour plus d'information.

Allaitement

Il n'a pas été établi si le bortézomib est excrété dans le lait humain. Compte tenu du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités, l'allaitement doit être interrompu au cours d'un traitement par Bortezomib EVER Pharma.

Fertilité

Des études de fertilité n'ont pas été menées avec Bortezomib EVER Pharma (voir rubrique 5.3).

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

Bortezomib EVER Pharma peut avoir une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Bortezomib EVER Pharma 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 infiltrative 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 bortézomib. Ces effets indésirables, inclus dans le Tableau 7, sont basés sur des données intégrant un groupe de 5 476 patients dont 3 996 ont été traités par bortézomib à la dose de 1,3 mg/m².

Au total, bortézomib a été administré pour le traitement du myélome multiple chez 3 974 patients.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous, groupés par système organe classe et fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; 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 quelle que 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 fongicoïde, 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 immunitaire de type III
Affections endocriniennes	Peu fréquent	Syndrome de Cushing*, Hyperthyroïdie*, Sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique
	Rare	Hypothyroïdie

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
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
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*

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
	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 droite)*, Arythmie*, Tachycardie*, Palpitations, Angor, Péricardite (incluant épanchement péricardique)*, Cardiomyopathie*, Dysfonction ventriculaire*, Bradycardie
	Rare	Flutter auriculaire, Infarctus du myocarde*, Bloc auriculoventriculaire*, 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*, Vasculite, Hyperémie (y compris oculaire)*
	Rare	Embolie périphérique, Lymphœdème, Pâleur, Erythromélgie, 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 gastrointestinales	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 compris obstruction de l'intestin grêle, iléus)*, Gêne abdominale, Ulcération orale*, Entérite*, Gastrite*, Saignement gingival, Reflux gastro-œsophagien*, Colite (incluant colite à Clostridium difficile)*, Colite ischémique [#] , Inflammation

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
		gastrointestinale*, 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 [#] , Dermate*, 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 temporomandibulaire, 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*, 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 épидidymaire, Epididymite, Douleur pelvienne, Ulcération vulvaire
Affections	Rare	Aplasie, Malformation gastro-intestinale, Ichtyose

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
congénitales, familiales et génétiques		
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'aggrégation 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 terme préférentiel MedDRA

Effet rapporté après commercialisation quelle que soit l'indication

Lymphome à cellules du manteau (LCM)

Le profil de sécurité de bortézomib chez 240 patients atteints d'un LCM traités par bortézomib à la dose de 1,3 mg/m² en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (BR-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 BR-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 à 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 $\geq 1\%$, une fréquence similaire ou supérieure dans le bras BR-CAP et avec au moins une relation causale possible ou probable avec les médicaments utilisés dans le bras BR-CAP, sont listés dans le Tableau 8 ci-dessous. Sont également inclus les effets indésirables identifiés dans le bras BR-CAP considérés par les investigateurs comme historiques des études conduites dans le myélome multiple.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous, groupés par système organe classe et fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; 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 BR-CAP dans un essai clinique.

Classe de systèmes d'organes	Incidence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent	Pneumonie*
	Fréquent	Septicémie (incluant choc septique)*, Zona (y compris diffus et ophthalmique), 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 sensorimotrice, Sensation de vertige*, Dysgueusie*, Neuropathie autonome
	Peu fréquent	Déséquilibre du système nerveux autonome
Affections oculaires	Fréquent	Vision anormale*
Affection 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	Fréquent	Dyspnée*, Toux*, Hoquet

Classe de systèmes d'organes	Incidence	Effet indésirable
respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Syndrome de détresse respiratoire aiguë, Embolie pulmonaire, Pneumopathie inflammatoire, Hypertension pulmonaire, Œdème pulmonaire (y compris aigu)
Affections gastrointestinales	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 gastrointestinale*, 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 terme préférentiel MedDRA

Description d'effets indésirables particuliers

Réactivation du zona

Myélome multiple

Une prophylaxie antivirale a été administrée chez 26 % des patients du bras B+M+P. La fréquence de réactivation du zona chez les patients du bras B+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 BR-CAP. La fréquence de réactivation du zona chez les patients du bras BR-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 bortézomib en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (BR-CAP). La fréquence globale d'infection par le virus de l'hépatite B était similaire chez les patients traités par BR-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 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)	BDx (n = 239)	TDx (n = 126)	BTDx (n = 130)
Fréquence des NP (%)				
NP de tout Grade	3	15	12	45
NP ≥ Grade 2	1	10	2	31
NP ≥ Grade 3	< 1	5	0	5
Arrêt lié aux NP (%)	< 1	2	1	5

VDDx = vincristine, doxorubicine, dexaméthasone ; BDx = bortézomib, dexaméthasone ; TDx = thalidomide, dexaméthasone ; BTDx = bortézomib, thalidomide, dexaméthasone ; NP = neuropathie périphérique

Note : Neuropathie périphérique incluait les termes préférentiels : neuropathie périphérique, neuropathie périphérique motrice, neuropathie périphérique sensitive et polyneuropathie.

Lymphome à cellules du manteau

Dans l'étude LYM-3002 dans laquelle 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

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

BR-CAP = bortézomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone ; R-CHOP = rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone ; NP = neuropathie périphérique

Neuropathie périphérique incluait les termes préférentiels : 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 BR-CAP avaient entre 65-74 ans et ≥ 75 ans, respectivement. Bien que chez les patients âgés de ≥ 75 ans, BR-CAP et R-CHOP ont été moins bien tolérés, le taux d'événements indésirables graves était de 68 % dans le bras BR-CAP, 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 le 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 gastrointestinales 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 sévères : 1 cas de prurit et 1 cas de rougeur.

La fréquence des décès sous traitement était de 5 % dans le bras sous-cutané et 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 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 précédemment 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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03

1210 Bruxelles

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@afmps.be

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 1 500 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-κB). L'inhibition du protéasome entraîne un arrêt du cycle cellulaire et une apoptose. Le NF-κB est un facteur de transcription dont l'activation est nécessaire dans nombreux aspects de la genèse tumorale, notamment la croissance et la survie cellulaires, l'angiogenèse, les interactions entre les 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 bortézomib (1,3 mg/m² injecté par voie intraveineuse) en association au melphalan (9 mg/m²) et à la prednisone (60 mg/m²) entraînait une amélioration du temps jusqu'à progression (TTP) comparé au melphalan (9 mg/m²) et à la prednisone (60 mg/m²). 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 10⁹/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 B+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 B+M+P a été observé (RR = 0,695 ; p = 0,00043) malgré l'utilisation de thérapies ultérieures incluant bortézomib. La survie médiane du groupe traité par B+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

Paramètre d'efficacité	B+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 mois (17,6 ; 24,7)	15,0 mois (14,1 ; 17,9)
Risque relatif ^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 mois (16,6 ; 21,7)	14,0 mois (11,1 ; 15,0)
Risque relatif ^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 mois (52,8 ; 60,9)	43,1 mois (35,3 ; 48,3)
Risque relatif ^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	
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	1,4 mois	4,2 mois
Durée médiane^a de la réponse		
RC ^f	24,0 mois	12,8 mois
RC+RP ^f	19,9 mois	13,1 mois
Temps jusqu'à traitement suivant		
Événements n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Médiane ^a (IC à 95 %)	27,0 mois (24,7 ; 31,1)	19,2 mois (17,0 ; 21,0)
Risque relatif ^b (IC à 95 %)	0,557 (0,462 ; 0,671)	
valeur de p ^c	< 0,000001	

^a Estimation de Kaplan-Meier.

^b Le risque relatif a été estimé selon un modèle des risques proportionnels de Cox, ajusté sur des facteurs de stratification: β₂-microglobuline, albumine et région géographique. Un risque relatif 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 β₂-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

§ 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

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 de 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, bortézomib associé à la dexaméthasone [BDx, n = 240] a été comparé à la vincristine-doxorubicine-dexaméthasone [VDDx, n = 242]. Les patients du bras BDx ont reçu quatre cycles de 21 jours, comprenant chacun bortézomib (1,3 mg/m² 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 BDx 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 BDx. 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 bortézomib associé à la dexaméthasone. Les critères d'efficacité secondaires incluaient les taux de réponse postgreffe (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	BDx	VDDx	OR ; IC à 95 % ; valeur de p ^a
IFM-2005-01	n = 240 (population ITT)	n = 242 (population ITT)	
<i>Taux de réponse (post-induction)</i> *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
<i>Taux de réponse (post-greffe)^b</i> 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 ; B = bortézomib ; BDx = 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 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 BDx et 52/242 [21 %] dans le bras VDDx).

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

Dans l'étude MMY-3010, le traitement d'induction par bortézomib associé au thalidomide et à la dexaméthasone [BTDx, n = 130] a été comparé au thalidomide-dexaméthasone [TDx, n = 127]. Les

patients du bras BTdx ont reçu six cycles de 4 semaines, comprenant chacun bortézomib (1,3 mg/m² 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 administré 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 puis 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 BTdx 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 BTdx 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 BTdx, 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 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	BTdx	TDx	OR ; IC à 95 % ; valeur de p ^a
MMY-3010	n = 130 (population IT)	n = 127 (population ITT)	
<i>*Taux de réponse (post-induction)</i>			
RC+nRC	49,2 (40,4 ; 58,1)	17,3 (11,2 ; 25,0)	4,63 (2,61 ; 8,22) ; < 0,001 ^a
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
<i>*Taux de réponse (post-greffe)</i>			
CR+nCR	55,4 (46,4 ; 64,1)	34,6 (26,4 ; 43,6)	2,34 (1,42 ; 3,87) ; 0,001 ^a
CR+nCR+PR % (IC à 95 %)	77,7 (69,6 ; 84,5)	56,7 (47,6 ; 65,5)	2,66 (1,55 ; 4,57) ; < 0,001 ^a

IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète ; nRC = réponse presque complète ; ITT = intention de traiter ; B = bortézomib ; BTdx = 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 odds ratio de Mantel-Haenszel pour les tableaux stratifiés ; valeurs de p selon le test de Cochran Mantel-Haenszel.

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

Efficacité clinique dans le myélome multiple en rechute ou réfractaire

La tolérance et l'efficacité de bortézomib (injecté par voie intraveineuse) ont été évaluées dans 2 études à la dose recommandée de 1,3 mg/m² : 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 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 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 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 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	B n = 333 ^a	Dex n = 336 ^a	B n = 132 ^a	Dex n = 119 ^a	B n = 200 ^a	Dex n = 217 ^a	B n = 202 ^a
TTP, 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 (%)	B n = 315 ^c	Dex n = 312 ^c	B n = 128	Dex n = 110	B n = 187	Dex n = 202	B n = 193
RC	20 (6) ^b	2 (< 1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
RR+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+MR	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+PR+MR **RC = RC, (IF-); nRC = RC (IF+)

NA = non applicable, NE = non estimé

TTP - Temps jusqu'à progression

IC = Intervalle de Confiance

B = bortézomib ; Dex = dexaméthasone

RC = Réponse Complète ; nRC = Réponse Presque Complète

RP = Réponse Partielle ; MR = 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 avec 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 évaluable ont reçu de la dexaméthasone en association avec 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 de 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/m² de bortézomib soit par voie sous-cutanée soit par voie intraveineuse pendant 8 cycles. Les patients n'ayant pas obtenu de réponse suffisante (i.e. 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 $< 50\ 000/\mu\text{l}$ 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).

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

	Bortézomib bras intraveineuse	Bortézomib bras sous-cutanée
Population avec réponse évaluable	n = 73	n = 145
Taux de réponses à 4 cycles, n (%)		
ORR (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 réponses à cycles, n (%)		
ORR (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 (IC à 95 %)	9,4 (7,6 ; 10,6)	10,4 (8,5 ; 11,7)
Risque relatif (IC à 95 %) ^c	0,839 (0,564 ; 1,249)	
valeur de p ^d	0,38657	
Survie sans progression, mois (IC à 95 %)	8,0 (6,7 ; 9,8)	10,2 (8,1 ; 10,8)
Risque relatif (IC à 95 %) ^c	0,824 (0,574 ; 1,183)	

valeur de p ^d	0,295	
Survie globale à 1 an (%)^e (IC à 95 %)	76,7 (64,1 ; 85,4)	72,6 (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 risque relatif a été estimé selon le modèle 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 bortézomib + doxorubicine liposomale pégylée *versus* 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 pégylée.

Traitement par bortézomib en association à la dexaméthasone

En l'absence de comparaison directe entre bortézomib et 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 de bortézomib associé à la dexaméthasone (étude MMY-2045 en ouvert de phase II) aux résultats obtenus dans les bras de 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 de 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 bortézomib associé à la dexaméthasone comparé à 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 bortézomib, ont été retraités dès progression. Au moins 6 mois après le traitement précédent, bortézomib a été initié à la dernière dose tolérée, de 1,3 mg/m² (n = 93) ou $\leq 1,0$ mg/m² (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 à bortézomib chez 83 patients au cycle 1, et chez 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).

Efficacité clinique dans le lymphome à cellules du manteau (LCM) non traité au préalable

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 (BR-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 BR-CAP ont reçu bortézomib (1,3 mg/m² ; les jours 1, 4, 8, 11, période d'arrêt du traitement les jours 12 à 21), rituximab 375 mg/m² IV au jour 1 ; cyclophosphamide 750 mg/m² IV au jour 1 ; doxorubicine 50 mg/m² IV au jour 1 et prednisone 100 mg/m² 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 équilibrés 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 BR-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 BR-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	BR-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)
Médiane ^c (IC à 95 %) (mois)	24,7 (19,8 ; 31,8)	14,4 (12 ; 16,9)	valeur de p ^d < 0,001
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 (CR+CRu+PR) ^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 BR-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 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 BR-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 BR-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 BR-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 BR-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 BR-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 BR-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 de 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 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 évaluable traités par les doses maximales autorisées de 1,6 mg/m² par semaine et 1,3 mg/m² 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 médicament de référence contenant 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.

La réponse complète (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/m² et 1,3 mg/m² 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/m² et de 89 à 120 ng/ml à la dose de 1,3 mg/m².

Après un bolus intraveineux ou une injection sous-cutanée d'une dose de 1,3 mg/m² 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_{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_(dernier point quantifiable) était 0,99 et l'intervalle de confiance à 90 % était 80,18 %-122,80 %.

Distribution

Le volume de distribution moyen (V_d) du bortézomib variait de 1659 l à 3294 l après une injection unique ou des injections répétées par voie intraveineuse de 1,0 mg/m² ou 1,3 mg/m² 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 déboronation pour former deux métabolites déboronés qui subissent ensuite une hydroxylation en plusieurs métabolites. Les métabolites déboronés 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/m² et 1,3 mg/m² 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/m² et 1,3 mg/m² 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/m².

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 m², n = 12), légère (CLCr = 40 à 59 ml/min/1,73 m², n = 10), modérée (CLCr = 20 à 39 ml/min/1,73 m², n = 9), et sévère (CLCr < 20 ml/min/1,73 m², 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/m² de bortézomib deux fois par semaine. L'exposition à 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/m², 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/m², le volume de distribution à l'état d'équilibre était de 834 (39 %) L/m² 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 était positif sur l'activité clastogène (aberrations chromosomiques structurales) 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 génotoxique dans le test de mutagénicité *in vitro* (test d'Ames) et dans le 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/m² 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
Chlorure de sodium
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

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

18 mois

Stabilité en cours d'utilisation

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation après première ouverture et/ou dilution a été démontrée pendant :

- 28 jours entre 2 °C et 8 °C à l'abri de la lumière
- 28 jours à 25 °C à l'abri de la lumière
- 24 heures à 25 °C en conditions normales d'éclairage intérieur

en cas de conservation dans le flacon d'origine et/ou dans une seringue en polypropylène.

D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture et/ou de dilution n'élimine le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

Pendant la préparation pour l'administration et pendant l'administration elle-même, il n'est pas nécessaire de mettre le médicament à l'abri de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

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

Pour les conditions de conservation du médicament après ouverture et/ou après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre incolore (type I) muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle revêtu de fluoropolymère, d'une capsule en aluminium, et d'une capsule en plastique de type « flip-off ».

Présentations

1 x 1 flacon de 1 ml (2,5 mg/1 ml)

5 x 1 flacon de 1 ml (2,5 mg/1 ml)

1 x 1 flacon de 1,4 ml (3,5 mg/1 ml)

5 x 1 flacon de 1,4 ml (3,5 mg/1 ml)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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 de la préparation de Bortezomib EVER Pharma. L'utilisation de gants et d'autres vêtements de protection pour prévenir un contact cutané est recommandée.

Les employées enceintes ne doivent pas manipuler ce médicament.

Une technique aseptique doit être strictement observée pendant la manipulation de Bortezomib EVER Pharma car aucun conservateur n'est présent.

Des cas mortels ont été rapportés suite à l'administration accidentelle de bortézomib par voie intrathécale. Bortezomib EVER Pharma peut être utilisé par injection sous-cutanée ou - après

dilution - par injection intraveineuse. Bortezomib EVER Pharma ne doit pas être administré par voie intrathécale.

Instructions pour la préparation et l'administration

Bortezomib EVER Pharma doit être préparé par un professionnel de santé.

Chaque flacon contient un surremplissage de 0,2 ml.

Injection intraveineuse

Chaque flacon de 1 ml de Bortezomib EVER Pharma doit être dilué avec précaution avec 1,8 ml d'une solution de chlorure de sodium injectable à 9 mg/ml (0,9 %), pour une injection intraveineuse, à l'aide d'une seringue de taille appropriée, sans enlever le bouchon du flacon.

OU

Chaque flacon de 1,4 ml de Bortezomib EVER Pharma doit être dilué avec précaution avec 2,4 ml d'une solution de chlorure de sodium injectable à 9 mg/ml (0,9 %), pour une injection intraveineuse, à l'aide d'une seringue de taille appropriée, sans enlever le bouchon du flacon.

Après dilution, chaque ml de solution contient 1 mg de bortézomib. La solution diluée est limpide et incolore à jaune clair, avec un pH final de 4 à 7. La solution diluée 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 diluée doit être éliminée.

Injection sous-cutanée

Chaque flacon de Bortezomib EVER Pharma est prêt à l'emploi pour une injection sous-cutanée. Chaque ml de solution contient 2,5 mg de bortézomib. La solution est limpide et incolore à jaune clair, avec un pH de 4,0 à 5,5. La solution 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 doit être éliminée.

Élimination

Bortezomib EVER Pharma est à usage unique exclusivement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur pour les médicaments cytotoxiques.

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

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Autriche

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

BE591360 (1 ml)
BE591377 (1,4 ml)

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

Date de première autorisation: 21 octobre 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 05/2023