

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrTARO-BORTEZOMIB

bortézomib pour injection

poudre lyophilisée stérile pour injection,
1 mg, 2,5 mg et 3,5 mg de bortézomib par flacon, sous forme d'ester boronique de mannitol
injection intraveineuse ou sous-cutanée

Agent antinéoplasique

Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive
Brampton, Ontario
Canada, L6T 1C1

Date de l'autorisation initiale :
Mai 14, 2020

Date de révision :
Septembre 21, 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 263204

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique	2022-02
---	---------

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE ...	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1. INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	6
4.3 Reconstitution	12
4.4 Administration	13
4.5 Dose omise.....	13
5 SURDOSAGE	13
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	14
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	14
7.1 Populations particulières	21
7.1.1 Femmes enceintes	21
7.1.2 Femmes qui allaitent	21
7.1.3 Enfants.....	21
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	21
8.1 Aperçu des effets indésirables	21
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques	22
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives	41
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	41
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	42

9.4	Interactions médicament-médicament.....	42
9.5	Interactions médicament-aliment.....	43
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	43
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	43
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	44
10.1	Mode d'action.....	44
10.2	Pharmacodynamie	44
10.3	Pharmacocinétique	47
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	50
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	50
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	51
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	51
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	52
14.1	Essais cliniques par indication	52
	Myélome multiple.....	52
	Lymphome du manteau	70
15	MICROBIOLOGIE	77
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	77
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	84
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	85

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

TARO-BORTEZOMIB (bortézomib) pour injection est indiqué comme suit :

- dans le cadre d'un traitement d'association chez des patients atteints d'un myélome multiple non traité antérieurement et qui ne sont pas candidats à la greffe de cellules souches.
- dans le cadre d'un traitement d'association médicalement reconnu utilisé en induction chez des patients atteints d'un myélome multiple non traité antérieurement et qui sont candidats à la greffe de cellules souches (des études ont été menées chez des patients à qui Taro-Bortezomib a été administré par voie intraveineuse).
- dans le traitement du myélome multiple progressif chez des patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur et qui ont déjà fait l'objet d'une greffe de cellules souches ou chez lesquels cette technique n'est pas envisageable. Taro-Bortezomib administré par voie sous-cutanée a été étudié dans cette population de patients, où l'on a démontré que l'administration sous-cutanée était non inférieure à l'administration intraveineuse (non- infériorité définie comme le maintien d'au moins 60 % de l'effet de l'administration intraveineuse) (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).
- dans le cadre d'un traitement d'association chez des patients atteints d'un lymphome du manteau non traité antérieurement et qui ne sont pas candidats à la greffe de cellules souches.
- dans le traitement des patients atteints de lymphome du manteau en rechute ou réfractaire à au moins un traitement antérieur.

Dans la présente monographie, Taro-Bortezomib (bortézomib, ester boronique de mannitol) pour injection est appelé soit Taro-Bortezomib (bortézomib) pour injection, soit Taro-Bortezomib ou bortézomib.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) :

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) :

Globalement, on n'a pas observé de différence relative à l'innocuité ou à l'efficacité de Taro-Bortezomib entre les patients plus jeunes et ceux dont l'âge était \geq 65 ans. On ne peut cependant pas exclure une plus grande sensibilité chez certains individus plus âgés (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Taro-Bortezomib pour injection est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au bortézomib, au bore ou à l'un des excipients.

- L'administration intrathécale de Taro-Bortezomib est contre-indiquée. Des événements à issue fatale se sont produits lors de l'administration intrathécale de Taro-Bortezomib.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Taro-Bortezomib doit être administré sous la surveillance d'un médecin qualifié dans l'utilisation des agents antinéoplasiques.
- Des cas d'administration d'une dose deux fois supérieure à la dose recommandée se sont avérés mortels (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).
- Apparition d'une hypotension et d'autres troubles cardiaques graves (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#) et [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).
- Hémorragie (gastro-intestinale et intracérébrale) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).
- Neuropathie motrice grave, y compris des cas de décès (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#)).
- Pneumopathie infiltrante diffuse aiguë (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Taro-Bortezomib peut être administré :

- par voie intraveineuse (à une concentration de 1 mg/mL) en bolus de 3 à 5 secondes ou
- par voie sous-cutanée (à une concentration de 2,5 mg/mL).

Étant donné les différences de concentration du produit reconstitué pour chacune des voies d'administration, il faut faire preuve de prudence en calculant le volume à administrer.

Pour l'administration sous-cutanée, la solution reconstituée est injectée dans la cuisse (droite ou gauche) ou l'abdomen (du côté droit ou gauche). Il faut alterner les différents points d'injection pour les injections successives. Les nouvelles injections doivent être administrées à au moins 2,5 cm d'un ancien point d'injection, mais jamais dans une région de la peau sensible, contusionnée, érythémateuse ou indurée.

En cas de réaction locale au site d'injection après l'administration de Taro-Bortezomib par voie sous-cutanée, une solution de Taro-Bortezomib moins concentrée (1 mg/mL au lieu de 2,5 mg/mL) peut être administrée par voie sous-cutanée (voir [4.3 Reconstitution](#), [4.4 Administration](#) et suivre les instructions de reconstitution pour la concentration de 1 mg/mL). On peut aussi envisager d'administrer le médicament par voie intraveineuse (voir [4.3 Reconstitution](#) et [4.4 Administration](#)).

Lors des essais cliniques, on a signalé une irritation locale de la peau chez 5 % des patients, mais l'extravasation de bortezomib n'était pas associée à des lésions tissulaires. Dans un essai clinique sur l'administration sous-cutanée de bortezomib, 6 % des patients ont signalé une réaction locale comme événement indésirable, principalement une rougeur.

Le traitement doit être administré sous la surveillance d'un médecin qualifié et expérimenté dans l'utilisation des agents antinéoplasiques.

Bortezomib pour injection n'a pas fait l'objet d'études formelles chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. De tels patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, tout particulièrement si la clairance de la créatinine est ≤ 30 mL/minute (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Bortezomib a été étudié chez des patients ayant une insuffisance hépatique. Les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ne doivent pas faire l'objet d'un ajustement de la dose de départ et doivent être traités selon la dose recommandée de bortezomib. On doit administrer une dose de départ réduite aux patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir **Modification posologique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique** et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Aucune donnée ne semble indiquer qu'il est nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients âgés (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

L'innocuité et l'efficacité de Taro-Bortezomib chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.

Posologie en cas de myélome multiple non traité antérieurement

Patients candidats à une greffe de cellules souches

La dose de départ recommandée pour Taro-Bortezomib en association avec d'autres produits médicamenteux pour le traitement du myélome multiple est de 1,3 mg/m² de surface corporelle, administrée par voie intraveineuse deux fois par semaine aux Jours 1, 4, 8 et 11, suivie d'une période de repos allant jusqu'à 20 jours, ce qui représente un cycle de traitement. Les patients doivent recevoir entre trois et six cycles de traitement par Taro-Bortezomib. Il faut prévoir un intervalle d'au moins 72 heures entre deux doses consécutives de Taro-Bortezomib.

S'il y a lieu d'ajuster la posologie de Taro-Bortezomib chez les patients candidats à une greffe, il faut suivre les lignes directrices relatives aux modifications posologiques décrites dans les sections **Schéma posologique pour le myélome multiple en rechute et le lymphome du manteau en rechute ou réfractaire** et **Modification posologique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique**.

Pour connaître les instructions posologiques des autres produits médicamenteux administrés en association avec Taro-Bortezomib, veuillez consulter les monographies de produit pertinentes.

Patients qui ne sont pas candidats à une greffe de cellules souches

Taro-Bortezomib est administré en association au melphalan et à la prednisone par voie orale pendant neuf cycles de six semaines de traitement, tel qu'indiqué au [Tableau 1](#).

Aux cycles 1 à 4, Taro-Bortezomib est administré deux fois par semaine (Jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 et 32). Aux Cycles 5 à 9, Taro-Bortezomib est administré une fois par semaine (Jours 1, 8, 22 et 29). Il faut prévoir un intervalle d'au moins 72 heures entre deux doses consécutives de Taro-Bortezomib.

Tableau 1 : Schéma posologique pour les patients atteints de myélome multiple non traité antérieurement

Taro-Bortezomib deux fois par semaine (Cycles 1 à 4)												
Semaine	1				2		3	4		5		6
Taro-Bortezomib (1,3 mg/m ²)	Jour 1	--	--	Jour 4	Jour 8	Jour 11	Période de repos	Jour 22	Jour 25	Jour 29	Jour 32	Période de repos
Melphalan (9 mg/m ²) Prednisone (60 mg/m ²)	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	--	--	Période de repos	--	--	--	--	Période de repos
Taro-Bortezomib une fois par semaine (Cycles 5 à 9 quand il est administré en association avec le melphalan et la prednisone)												
Semaine	1				2		3	4	5		6	
Taro-Bortezomib (1,3 mg/m ²)	Jour 1	--	--	--	Jour 8		Période de repos	Jour 22	Jour 29		Période de repos	
Melphalan (9 mg/m ²) Prednisone (60 mg/m ²)	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	--		Période de repos	--	--		Période de repos	

Voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#).

Lignes directrices relatives aux modifications posologiques dans la trithérapie Taro-Bortezomib-melphalan-prednisone

Modification de la dose et reprise du traitement lorsque Taro-Bortezomib est administré en association avec le melphalan et la prednisone :

Avant d'instaurer un nouveau cycle de traitement :

- la numération plaquettaire doit être $\geq 70 \times 10^9$ /litre et le nombre absolu de neutrophiles (NAN) doit être $\geq 1,0 \times 10^9$ /litre
- les toxicités non hématologiques doivent avoir régressé au grade 1 ou aux valeurs de départ

Tableau 2 : Modifications posologiques lors des cycles subséquents de trithérapie Taro-Bortezomib-melphalan-prednisone

Toxicité	Modification de la dose ou remise à plus tard
<i>Toxicité hématologique au cours d'un cycle :</i>	
Si on observe une neutropénie ou une thrombopénie de grade 4 prolongée (≥ 5 jours) ou une thrombopénie associée à une hémorragie au cours du cycle précédent	Envisager de réduire la dose de melphalan de 25 % au cycle suivant
En cas de numération plaquettaire $\leq 30 \times 10^9$ /litre ou de NAN $\leq 0,75 \times 10^9$ /litre le jour de l'administration de Taro-Bortezomib (autre qu'au Jour 1)	L'administration de la dose de Taro-Bortezomib doit être suspendue.
Si plusieurs doses de Taro-Bortezomib sont supprimées au cours d'un cycle (≥ 3 doses au cours de la période d'administration bihebdomadaire ou ≥ 2 doses au cours de la période d'administration hebdomadaire)	La dose de Taro-Bortezomib doit être réduite d'un palier (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ à 1 mg/m^2 , ou de 1 mg/m^2 à $0,7 \text{ mg/m}^2$)
<u><i>Toxicités non hématologiques de grade ≥ 3</i></u>	Le traitement par Taro-Bortezomib doit être suspendu jusqu'à ce que les symptômes de toxicité soient revenus au grade 1 ou aux valeurs de départ. Par la suite, Taro-Bortezomib peut être réinstauré avec la dose réduite d'un palier (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ à 1 mg/m^2 , ou de 1 mg/m^2 à $0,7 \text{ mg/m}^2$). En cas de douleur neuropathique ou de neuropathie périphérique associées à Taro-Bortezomib, suspendre ou modifier la dose de Taro-Bortezomib tel qu'indiqué au Tableau 3 .

Veillez vous reporter aux monographies respectives du melphalan et de la prednisone pour plus d'information.

Schéma posologique pour le myélome multiple en rechute et le lymphome du manteau en rechute ou réfractaire

La dose de départ recommandée pour le bortézomib est de $1,3 \text{ mg}$ par m^2 de surface corporelle, administrée deux fois par semaine pendant deux semaines (Jours 1, 4, 8 et 11) et suivie d'une période de repos de 10 jours (Jours 12 à 21). On considère que cette période de trois semaines constitue un cycle de traitement. En cas de poursuite du traitement au-delà de huit cycles, Taro-Bortezomib peut être administré selon un schéma d'entretien, à raison d'une injection par semaine pendant quatre semaines (Jours 1, 8, 15 et 22), suivies d'une période de repos de 13 jours (Jours 23 à 35). Il faut prévoir un intervalle d'au moins 72 heures entre deux doses consécutives de Taro-Bortezomib afin de minimiser l'accumulation du médicament.

Pour des raisons de tolérabilité, la réduction de dose à $1,0 \text{ mg/m}^2$ s'est révélée efficace. La thérapie par Taro-Bortezomib doit être interrompue 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 exposées ci-après (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Une fois les symptômes de toxicité disparus, on peut redémarrer le traitement par Taro-Bortezomib en réduisant la dose de 25 % (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ à $1,0 \text{ mg/m}^2$; de $1,0 \text{ mg/m}^2$ à $0,7 \text{ mg/m}^2$). En cas de persistance ou de récurrence de la toxicité à la dose inférieure, il faudra

envisager de cesser d'administrer Taro-Bortezomib, sauf si les avantages du traitement l'emportent nettement sur les risques.

Le traitement par Taro-Bortezomib peut être associé à une diminution transitoire, liée à la dose, de la numération plaquettaire. Il est recommandé de vérifier la numération plaquettaire avant l'administration de chaque dose et de suspendre le traitement si le taux de plaquettes est $< 25 \times 10^9/\text{litre}$. Le traitement devra être redémarré à une dose réduite après amélioration de la thrombopénie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Dans le cadre d'une étude auxiliaire de phase II sur le myélome multiple en rechute, dans laquelle la majorité des patients n'étaient pas réfractaires au traitement et avaient reçu moins de deux traitements antérieurs, on a étudié une dose de $1,0 \text{ mg/m}^2$ (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

En cas de réponse complète confirmée au traitement, il est recommandé que les patients reçoivent deux cycles supplémentaires de Taro-Bortezomib après confirmation de la réponse. Il est également recommandé que les patients qui répondent au traitement, mais pour lesquels on n'obtient pas de rémission complète, reçoivent un total de huit cycles de traitement par Taro-Bortezomib.

Les données dont on dispose actuellement sur la répétition de traitements par Taro-Bortezomib sont limitées.

Les patients qui présentent une douleur neuropathique et/ou une neuropathie sensitive périphérique, une neuropathie motrice ou une neuropathie autonome liée(s) au traitement par Taro-Bortezomib doivent être pris en charge selon les modalités exposées au [Tableau 3](#). Les patients déjà atteints d'une neuropathie grave ne peuvent être traités par Taro-Bortezomib qu'après une évaluation soigneuse du rapport risques/avantages.

Tableau 3 : Modification de la posologie recommandée en cas de neuropathie liée à Taro-Bortezomib

Gravité de la neuropathie	Modification de la posologie et du schéma thérapeutique
Grade 1 (paresthésie, faiblesse et/ou perte de réflexes) sans douleur ou perte de fonction	Aucune mesure à prendre
Grade 1 avec douleur ou grade 2 (perturbant la fonction, mais non les activités de la vie quotidienne)	Abaisser la dose de Taro-Bortezomib à $1,0 \text{ mg/m}^2$
Grade 2 avec douleur ou grade 3 (perturbant les activités de la vie quotidienne)	Suspendre le traitement par Taro-Bortezomib jusqu'à disparition des symptômes de toxicité. Redémarrer alors le traitement par Taro-Bortezomib en abaissant la dose à $0,7 \text{ mg/m}^2$ et la fréquence d'administration à une fois par semaine.
Grade 4 (neuropathie sensitive incapacitante ou neuropathie motrice mettant la vie en danger ou entraînant la paralysie) et/ou neuropathie autonome grave	Cesser d'administrer Taro-Bortezomib

Critères communs de toxicité (*Common Toxicity Criteria*) du NCI (*National Cancer Institute*)

Schéma posologique pour le traitement du lymphome du manteau non traité antérieurement

Taro-Bortezomib est administré par voie intraveineuse en association avec le rituximab, le cyclophosphamide et la doxorubicine en perfusion intraveineuse et la prednisone par voie orale, comme le présente le [Tableau 4](#). Taro-Bortezomib est administré à raison de 1,3 mg/m² de surface corporelle deux fois par semaine pendant deux semaines, aux Jours 1, 4, 8 et 11, suivi par une période de repos de 10 jours, aux Jours 12 à 21. Cette période de 3 semaines représente un cycle de traitement. Six cycles de Taro-Bortezomib sont recommandés, quoique chez les patients dont la réponse a été constatée pour la première fois au Cycle 6, il est possible d'administrer deux cycles additionnels. Les doses consécutives de Taro-Bortezomib doivent être administrées à intervalles d'au moins 72 heures.

Tableau 4 : Schéma posologique pour les patients atteints de lymphome du manteau non traité antérieurement

Taro-Bortezomib deux fois par semaine (Cycles 1 à 6) ¹								
Semaine	Semaine 1					Semaine 2		Semaine 3
Taro-Bortezomib (1,3 mg/m ²)	Jour 1	--	--	Jour 4	--	Jour 8	Jour 11	Période de repos (Jours 12 à 21)
Rituximab (375 mg/m ²) Cyclophosphamide (750 mg/m ²) Doxorubicine (50 mg/m ²)	Jour 1	--	--	--	--	--	--	--
Prednisone (100 mg/m ²)	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5	--	--	--

1. Deux cycles additionnels de Taro-Bortezomib peuvent être administrés aux patients dont la réponse a été constatée pour la première fois au Cycle 6.
Voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#).

Ajustements posologiques

Avant de commencer un nouveau cycle de traitement :

- La numération plaquettaire doit être $\geq 100 \times 10^9$ /litre
- La numération absolue de neutrophiles doit être $\geq 1,5 \times 10^9$ /litre.
- Le taux d'hémoglobine doit être de ≥ 8 g/dL ($\geq 4,96$ mmol/litre).
- La toxicité non hématologique doit revenir à un grade 1 ou aux valeurs de départ.

La numération plaquettaire doit être surveillée avant l'administration de chaque dose de Taro-Bortezomib. La formule sanguine complète avec différentiel doit être fréquemment surveillée tout au long du traitement par Taro-Bortezomib. Il faut cesser le traitement par Taro-Bortezomib à l'apparition de toute toxicité non hématologique de grade 3 ou plus liée à Taro-Bortezomib (sauf la neuropathie – voir le [Tableau 3](#)) ou de toute toxicité hématologique de grade 3 ou plus. Voir le [Tableau 5](#) ci-dessous pour les ajustements posologiques. Un facteur de stimulation des colonies peut être administré pour les toxicités hématologiques, conformément aux pratiques standard locales. Une transfusion de plaquettes pour le traitement de la thrombopénie peut être envisagée.

Tableau 5: Ajustements posologiques durant le traitement des patients atteints de lymphome du manteau non traité antérieurement

Toxicité	Modification de la dose ou remise à plus tard
<p><i>Toxicité hématologique</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropénie de grade ≥ 3 accompagnée de fièvre, neutropénie de grade 4 qui persiste plus de 7 jours, ou numération plaquettaire $< 10 \times 10^9/\text{litre}$ 	<p>Le traitement par Taro-Bortezomib doit être suspendu pendant une période pouvant aller jusqu'à 2 semaines jusqu'à ce que la numération absolue de neutrophiles atteigne $\geq 0,75 \times 10^9/\text{litre}$ et que la numération plaquettaire atteigne $\geq 25 \times 10^9/\text{litre}$.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si, après la suspension de Taro-Bortezomib, la toxicité ne disparaît pas, selon la définition ci-dessus, il faut alors arrêter le traitement par Taro-Bortezomib. • Si la toxicité disparaît, c.-à-d. que la numération absolue de neutrophiles est $\geq 0,75 \times 10^9/\text{litre}$ et la numération plaquettaire est $\geq 25 \times 10^9/\text{litre}$, la dose de Taro-Bortezomib doit être réduite d'un palier (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 la numération plaquettaire est $< 25 \times 10^9/\text{litre}$ ou si la numération absolue de neutrophiles est $< 0,75 \times 10^9/\text{litre}$ le jour d'administration de Taro-Bortezomib (sauf pour le Jour 1) 	<p>Le traitement par Taro-Bortezomib doit être suspendu pendant une période pouvant aller jusqu'à 2 jours. Les doses du médicament suspendues durant un cycle doivent être omises, et ne doivent pas être reportées à plus tard durant le cycle.</p>
<p><i>Toxicités non hématologiques de grade ≥ 3</i></p>	<p>Le traitement par Taro-Bortezomib doit être suspendu jusqu'à ce que les symptômes de toxicité soient revenus au grade 2 ou moins. Taro-Bortezomib peut alors être réinstauré à une dose réduite d'un palier (soit de $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ à $1 \text{ mg}/\text{m}^2$, ou de $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ à $0,7 \text{ mg}/\text{m}^2$).</p> <p>Pour la douleur neuropathique et/ou la neuropathie périphérique liée(s) à Taro-Bortezomib, suspendre et/ou modifier la dose de Taro-Bortezomib tel qu'indiqué au Tableau 3.</p>

Pour connaître les instructions sur l'ajustement de la dose de rituximab, de cyclophosphamide, de doxorubicine ou de prednisone, consulter les monographies de produit respectives.

Modification posologique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

La dose de départ des patients atteints d'insuffisance hépatique légère ne doit pas être ajustée, et leur traitement doit être établi selon la dose de Taro-Bortezomib recommandée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave, Taro-Bortezomib doit être administré à une dose de départ réduite de $0,7 \text{ mg}/\text{m}^2$ par injection pendant le cycle initial. Par la suite, la dose pourrait être portée à $1,0 \text{ mg}/\text{m}^2$ ou être réduite davantage à $0,5 \text{ mg}/\text{m}^2$ selon la tolérance du patient (voir [Tableau 6](#)).

Tableau 6: Modification de la dose de départ recommandée de Taro-Bortezomib chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

	Taux de bilirubine	Taux d'ASAT	Modification de la dose de départ
Légère	≤ 1,0 x LSN	> LSN	Aucune
	> 1,0 x à 1,5 x LSN	Tous	Aucune
Modérée	> 1,5 x à 3 x LSN	Tous	Réduire la dose de Taro-Bortezomib à 0,7 mg/m ² au cours du cycle initial. On pourra envisager d'augmenter la dose à 1,0 mg/m ² ou de réduire davantage la dose à 0,5 mg/m ² au cours des cycles subséquents selon la tolérance du patient.
Grave	> 3 x LSN	Tous	

Abréviations : ASAT = aspartate aminotransférase; LSN = limite supérieure de la normale

4.3 Reconstitution

Taro-Bortezomib est un agent cytotoxique. Par conséquent, il doit être manipulé et préparé en prenant certaines précautions. Il convient d'utiliser une technique aseptique appropriée étant donné qu'il ne contient aucun agent de conservation. Le port de gants et de vêtements de protection est recommandé pour éviter tout contact avec la peau.

Différents volumes de soluté isotonique de chlorure de sodium (0,9 %) USP sont utilisés pour reconstituer le produit en fonction des différentes voies d'administration. La concentration de bortezomib reconstitué pour l'administration sous-cutanée (2,5 mg/mL) est plus élevée que la concentration de bortezomib reconstitué pour administration intraveineuse (1 mg/mL). **Étant donné les différences de concentration du produit reconstitué pour chacune des voies d'administration, il faut faire preuve de prudence en calculant le volume à administrer (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).**

Pour chaque flacon à usage unique de 3,5 mg, reconstituer à l'aide des volumes suivants de soluté isotonique de chlorure de sodium (0,9 %) USP en fonction de la voie d'administration :

Tableau 7 : Volumes de reconstitution et concentration finale pour l'administration intraveineuse et sous-cutanée

Format	Voie d'administration	Volume de solvant (soluté isotonique de chlorure de sodium [0,9 %] USP)	Concentration finale de bortezomib (mg/mL)
3,5 mg/flacon	Intraveineuse	3,5 mL	1 mg/mL
3,5 mg/flacon	Sous-cutanée	1,4 mL	2,5 mg/mL

Stabilité

Taro-Bortezomib ne contient aucun agent de conservation antimicrobien. Une fois reconstitué selon les instructions fournies, Taro-Bortezomib peut être conservé à 25 °C et doit être administré dans les huit heures suivant sa préparation. Le produit reconstitué peut être conservé jusqu'à huit heures dans le flacon d'origine ou dans une seringue. La durée totale de conservation du médicament reconstitué ne doit pas dépasser huit heures si le produit est exposé à un éclairage intérieur normal.

4.4 Administration

Après avoir déterminé la surface corporelle (SC) du patient en mètres carrés, utiliser les équations suivantes pour calculer le volume total (mL) de solution de Taro-Bortezomib reconstituée à administrer:

Administration intraveineuse (concentration de 1 mg/mL) :

$$\frac{\text{Dose de Taro-Bortezomib (mg/m}^2\text{)} \times \text{SC du patient (m}^2\text{)}}{\text{1 mg/mL}} = \text{volume total de Taro-Bortezomib (mL) à administrer 1 mg/mL}$$

Administration sous-cutanée (concentration de 2,5 mg/mL) :

$$\frac{\text{Dose de Taro-Bortezomib (mg/m}^2\text{)} \times \text{SC du patient (m}^2\text{)}}{\text{2,5 mg/mL}} = \text{volume total de Taro-Bortezomib (mL) à administrer 2,5 mg/mL}$$

Des autocollants indiquant la concentration finale de bortézomib, et si l'administration doit être faite uniquement par voie sous-cutanée, sont fournis avec chaque flacon de Taro-Bortezomib. Ces autocollants doivent être placés directement sur la seringue de Taro-Bortezomib une fois que la solution est reconstituée afin d'indiquer aux praticiens la voie d'administration à utiliser.

La solution ainsi obtenue doit être limpide et incolore. Les médicaments administrés par voie parentérale doivent être inspectés visuellement avant d'être administrés aux patients pour détecter la présence de particules ou de tout changement de couleur, pour autant que la solution et le contenant le permettent. En cas de changement de couleur ou en présence de particules, ne pas utiliser le produit reconstitué.

4.5 Dose omise

L'intervalle de temps séparant deux doses doit être de 72 heures au minimum. Si Taro-Bortezomib doit être administré les Jours 1, 4, 8 et 11 et que le patient n'a pas reçu sa dose le Jour 4, 8 ou 11, il ne doit pas recevoir une autre dose pour compenser cette omission.

5 SURDOSAGE

Des études pharmacologiques portant sur l'innocuité cardiovasculaire chez le singe et le chien ont montré que des doses uniques par voie intraveineuse égales à deux ou trois fois la dose recommandée exprimée en mg/m² sont associées aux manifestations suivantes : hypotension, augmentation de la fréquence cardiaque, diminution de la contractilité, perturbation de la régulation de la température et mortalité. La diminution de la contractilité cardiaque et l'hypotension ont répondu favorablement à l'administration aiguë d'agents à effet inotrope positif et d'hypertenseurs. Chez le chien, on a observé un allongement des intervalles QT et QT corrigé à des doses létales (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Des cas de surdosage accidentel égal à au moins deux fois la dose recommandée ont été associés au déclenchement aigu d'hypotension symptomatique et de thrombopénie à issue fatale.

On ne connaît pas d'antidote spécifique à une dose excessive de Taro-Bortezomib. En cas de surdosage, il faut surveiller les signes vitaux du patient et lui prodiguer des soins de soutien appropriés afin de maintenir sa tension artérielle (tels que liquides, agents hypertenseurs et/ou inotropes) et sa température corporelle (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse ou sous-cutanée	Poudre lyophilisée stérile pour injection / 1 mg, 2,5 mg et 3,5 mg	mannitol

Taro-Bortezomib pour injection est fourni dans des flacons conditionnés individuellement et contenant soit 1 mg (flacon de 5 mL), 2,5 mg (flacon de 10 mL) ou 3,5 mg (flacon de 10 mL) de bortézomib sous forme d'ester boronique de mannitol, en poudre ou poudre agglomérée de couleur blanche à blanc cassé. Le seul constituant non médicinal est le mannitol.

Le bouchon du flacon n'est pas composé de latex de caoutchouc naturel.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Amylose

On dispose de peu de renseignements cliniques sur l'utilisation de Taro-Bortezomib chez les patients atteints d'amylose à chaînes légères (AL) traités antérieurement.

On ne dispose d'aucun renseignement sur Taro-Bortezomib chez les patients atteints simultanément de myélome multiple et d'amylose AL. Par conséquent, lorsqu'on envisage le traitement des patients atteints à la fois de myélome multiple et d'amylose AL, il faut tenir compte du risque potentiel de complications au niveau des organes. On doit surveiller étroitement et régulièrement le fonctionnement des organes (fonctions cardiaque, rénale, hépatique et du système nerveux) afin de guider les ajustements posologiques et la durée du traitement.

Préparation de la dose :

Taro-Bortezomib pour injection possède un intervalle thérapeutique étroit et a présenté une forte toxicité aiguë chez toutes les espèces animales étudiées. Des cas de décès ont été signalés chez des patients à la suite d'une administration accidentelle d'au moins deux fois la dose recommandée (voir [5 SURDOSAGE](#)). Il faut prêter une attention particulière à éviter tout dépassement de la dose recommandée.

La dose de départ recommandée pour Taro-Bortezomib est de 1,3 mg/m². Taro-Bortezomib peut être administré par voie intraveineuse à une concentration de 1 mg/mL, ou par voie sous-cutanée à une concentration de 2,5 mg/mL (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Lorsqu'il est administré par voie intraveineuse, Taro-Bortezomib est injecté en bolus intraveineux de trois à cinq secondes. Taro-Bortezomib est destiné uniquement à une administration par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Taro-Bortezomib ne doit pas être administré par une autre voie.

Étant donné les différences de concentration du produit reconstitué pour chacune des voies d'administration, il faut faire preuve de prudence en calculant le volume à administrer.

Syndrome de lyse tumorale :

Étant donné que Taro-Bortezomib est un agent cytotoxique capable de tuer rapidement les plasmocytes malins, les complications d'un syndrome de lyse tumorale peuvent survenir. Les patients susceptibles de souffrir d'un syndrome de lyse tumorale sont ceux qui présentent une importante charge tumorale avant le traitement. Ces patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance, et des précautions appropriées doivent être prises.

Cancérogenèse et mutagenèse

Aucune étude n'a été menée sur la carcinogénicité de Taro-Bortezomib. Le bortézomib était clastogène dans des cellules de mammifères lors de l'épreuve d'aberration chromosomique *in vitro*. Il n'était pas mutagène chez des bactéries (test d'Ames), ni dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Cardiovasculaire

Hypotension

Le traitement par Taro-Bortezomib est fréquemment associé à une hypotension orthostatique/posturale, qui ne représente pas une réaction aiguë et est observée pendant toute la durée du traitement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Dans les études de phases II et III sur le myélome multiple en rechute, les incidences d'hypotension orthostatique/posturale et d'hypotension SAP étaient respectivement de 11 et 12 %. Dans l'étude de phase II, les patients ayant présenté cette réaction n'avaient aucun antécédent d'hypotension orthostatique, mais la moitié d'entre eux souffraient déjà d'hypertension et le tiers présentaient des signes de neuropathie périphérique; l'hypotension orthostatique était associée chez certains à une syncope. Dans une autre étude de phase II, on a observé des signes d'anomalies du système nerveux autonome après le traitement avec Taro-Bortezomib. Le mécanisme de cet effet est inconnu, bien qu'il puisse être dû à une atteinte du système nerveux autonome par le bortézomib. La majorité des cas ont nécessité un traitement pharmacologique, notamment une réhydratation et/ou un ajustement posologique des médicaments anti-hypertenseurs. L'administration de minéralocorticoïdes et/ou de sympathomimétiques a rarement été nécessaire. La prudence est de mise lors du traitement de patients présentant des antécédents de syncope, de patients recevant des médicaments dont on sait qu'ils peuvent provoquer une hypotension, ou de patients déshydratés. Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas d'étourdissement, de sensation d'ébriété ou d'épisodes de syncopes.

Insuffisance cardiaque congestive

On a signalé des cas d'apparition aiguë ou d'exacerbation d'une insuffisance cardiaque congestive et/ou d'apparition d'un abaissement de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, y compris chez des patients présentant peu ou pas de facteurs de risque de baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Les patients présentant des facteurs de risque de cardiopathie ou souffrant déjà d'une cardiopathie doivent être surveillés étroitement.

Allongement de l'intervalle QT

Dans le cadre des études cliniques, il y a eu des cas isolés d'allongement de l'intervalle QT dont la cause n'a pas été établie.

Péricardite

Des cas de péricardite (< 1 %) ont été signalés dans les études cliniques et après la commercialisation de Taro-Bortezomib. En cas d'apparition ou d'aggravation d'une péricardite, le patient doit être promptement évalué.

Dans l'étude de phase III sur le myélome multiple en rechute comparant Taro-Bortezomib par voie intraveineuse à la dexaméthasone, l'incidence de tout trouble cardiaque se manifestant pendant le traitement était de 15 % dans le groupe Taro-Bortezomib et de 13 % dans le groupe dexaméthasone. L'incidence des événements liés à l'insuffisance cardiaque (œdème aigu du poumon, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, choc cardiogénique, œdème pulmonaire) était similaire dans le groupe Taro-Bortezomib (5 %) et le groupe dexaméthasone (4 %).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Taro-Bortezomib peut être associé à de la fatigue, un étourdissement, un évanouissement, une hypotension orthostatique/posturale ou une vision trouble. C'est pourquoi il est recommandé aux patients de faire preuve de prudence lorsqu'ils utilisent des machines ou lorsqu'ils conduisent.

Gastro-intestinal

Des événements gastro-intestinaux, tels que nausées, diarrhée, constipation et vomissements, se produisent fréquemment lors du traitement par Taro-Bortezomib (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Ces événements surviennent habituellement en début de traitement (Cycles 1 et 2) et peuvent persister pendant plusieurs cycles, nécessitant parfois l'administration d'antiémétiques et d'anti-diarrhéiques. Un traitement de rééquilibrage hydroélectrolytique doit être administré si le patient se déshydrate. Des cas d'occlusion intestinale, y compris d'iléus, ont été signalés, et il faut donc suivre de près les patients présentant une constipation (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Neurologique**, **Neuropathie autonome**).

Hématologique

Le traitement par Taro-Bortezomib est associé à une thrombopénie et une neutropénie (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des baisses et normalisations cycliques de la numération plaquettaire et des neutrophiles ont été observées de façon constante durant les études portant sur le myélome multiple et le lymphome du manteau, sans signe de thrombopénie ou de neutropénie cumulative constaté dans aucun des schémas à l'étude. Lors de chaque cycle de traitement, les numérations plaquettaires les plus basses observées les jours d'administration de Taro-Bortezomib ont été celles du Jour 11. Pour la numération des neutrophiles, les valeurs les plus basses observées les jours d'administration de Taro-Bortezomib ont été celles du 8 et du Jour 11. Les numérations plaquettaire et des neutrophiles avaient généralement retrouvé leur valeur de départ au début du cycle suivant.

Il faut surveiller la numération plaquettaire avant l'administration de chaque dose de Taro-Bortezomib. La formule sanguine complète avec différentiel doit être fréquemment surveillée tout au long du traitement par Taro-Bortezomib. Il faut interrompre le traitement par Taro-Bortezomib lorsque la numération plaquettaire est inférieure à 25 000/μL ou à 30 000/μL lorsque Taro-Bortezomib est utilisé en association avec le melphalan et la prednisone (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Des hémorragies gastro-intestinales et intracérébrales ont été

signalées en association avec Taro-Bortezomib. Des transfusions et des soins de soutien doivent être envisagés.

Dans l'étude à agent unique sur le myélome multiple comparant Taro-Bortezomib à la dexaméthasone, la numération plaquettaire minimale moyenne mesurée était d'environ 40 % celle de la valeur initiale. La gravité de la thrombopénie en fonction de la numération plaquettaire avant le traitement est illustrée au [Tableau 8](#). L'incidence des événements hémorragiques significatifs (de grade ≥ 3) était comparable dans les groupes Taro-Bortezomib (4 %) et dexaméthasone (5 %).

Tableau 8: Gravité de la thrombopénie en fonction de la numération plaquettaire avant le traitement dans l'étude de phase III sur le myélome multiple en rechute comparant Taro-Bortezomib par voie intraveineuse à la dexaméthasone

Numération plaquettaire avant le traitement ¹	Nombre de patients (n = 331) ²	Nombre (%) de patients avec numération plaquettaire < 10 x 10 ⁹ /litre	Nombre (%) de patients avec numération plaquettaire entre 10 x 10 ⁹ /litre et 25 x 10 ⁹ /litre
$\geq 75 \times 10^9$ /litre	309	8 (3 %)	36 (12 %)
$\geq 50 \times 10^9$ /litre - < 75 x 10 ⁹ /litre	14	2 (14 %)	11 (79 %)
$\geq 10 \times 10^9$ /litre - < 50 x 10 ⁹ /litre	7	1 (14 %)	5 (71 %)

1. Une numération plaquettaire de départ d'au moins 50 x 10⁹/litre était exigée comme critère d'admissibilité dans l'étude.

2. Données de départ manquantes pour un patient.

Dans l'étude sur l'association Taro-Bortezomib et rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (VcR-CAP) menée auprès de patients atteints de lymphome du manteau non traité antérieurement, l'incidence des effets indésirables liés à une thrombopénie (de grade ≥ 4) était de 32 % par rapport à 1 % dans le groupe rituximab, cyclophosphamide, oxorubicine, vincristine et prednisone (R-CHOP). L'incidence des saignements (de grade ≥ 3) associés à une faible numération plaquettaire (de grade ≥ 3) jusqu'à la fin de l'événement hémorragique, dans un même cycle ou un cycle antérieur, était de 1 % (3 patients) dans le groupe VcR-CAP et de < 1 % (1 patient) dans le groupe R-CHOP.

Il n'y a eu aucun décès d'origine hémorragique dans aucun des groupes. Il n'y a eu aucun saignement du SNC dans le groupe VcR-CAP; et 1 saignement dans le groupe R-CHOP. Des transfusions de plaquettes ont été administrées à 23 % des patients du groupe VcR-CAP et à 3 % des patients du groupe R-CHOP.

L'incidence de neutropénie (de grade ≥ 4) était de 70 % dans le groupe VcR-CAP et de 52 % dans le groupe R-CHOP. L'incidence de neutropénie fébrile (de grade ≥ 4) était de 5 % dans le groupe VcR-CAP et de 6 % dans le groupe R-CHOP. Le soutien pour le facteur de stimulation des colonies a été fourni à une fréquence de 78 % dans le groupe VcR-CAP et de 61 % dans le groupe R-CHOP.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Le bortezomib est métabolisé par les enzymes hépatiques. L'exposition au bortezomib est plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave. Chez ces patients, Taro-Bortezomib doit être administré à des doses de départ réduites et une surveillance étroite à la recherche de toxicités doit être mise en place (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

On a signalé de rares cas d'insuffisance hépatique aiguë chez des patients traités par Taro-Bortezomib recevant de multiples médicaments concomitants ou présentant de graves troubles médicaux sous-jacents. D'autres événements hépatiques qui ont été signalés comprennent notamment une augmentation asymptomatique des enzymes hépatiques, une hyperbilirubinémie et une hépatite. De telles altérations peuvent être réversibles après l'arrêt de Taro-Bortezomib. On dispose de peu d'informations sur la reprise du traitement chez ces patients.

Surveillance et tests de laboratoire

La numération plaquettaire doit être surveillée avant l'administration de chaque dose de Taro-Bortezomib. La formule sanguine complète avec différentiel doit être fréquemment surveillée pendant le traitement par Taro-Bortezomib.

Une radiographie pulmonaire doit être effectuée avant d'instaurer le traitement par Taro-Bortezomib (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Respiratoire**).

Neurologique

Neuropathie périphérique

Le traitement par Taro-Bortezomib est souvent associé à des neuropathies périphériques, principalement sensitives. Cependant, des cas de neuropathie motrice grave avec ou sans neuropathie périphérique sensitive ont été signalés, y compris certains à issue fatale. On a également signalé de très rares cas de syndrome de Guillain-Barré et de rares cas de pneumonie par aspiration en association avec une neuropathie motrice.

Dans des essais cliniques sur le myélome multiple en rechute, parmi les patients qui ont présenté une neuropathie se manifestant en cours de traitement, 70 % avaient déjà été traités par des agents neurotoxiques et 80 % avaient des signes ou des symptômes de neuropathie périphérique au départ. L'aggravation d'une neuropathie existante est liée à la dose et cumulative. Les patients ayant des symptômes préexistants (engourdissement, douleur, ou sensation de brûlure au niveau des mains ou des pieds) et/ou des signes de neuropathie périphérique (hyperesthésie, hypoesthésie, paresthésie, douleur neuropathique ou faiblesse) peuvent présenter une aggravation au cours du traitement par Taro-Bortezomib et il est recommandé de surveiller chez tous les patients la survenue de symptômes de neuropathie.

Dans les études de phase II sur le myélome multiple en rechute, une réversibilité totale de la neuropathie périphérique avec retour à l'état de départ a été documentée chez 14 % des patients présentant de graves symptômes, mais les données de suivi disponibles sont limitées. Dans l'étude de phase III sur le myélome multiple en rechute, une amélioration ou une disparition de la neuropathie périphérique a été rapportée après ajustement posologique chez 51 % des patients présentant une neuropathie périphérique de grade ≥ 2 , et le délai médian avant l'amélioration ou la disparition a été de 107 jours. Taro-Bortezomib a été arrêté en raison d'une neuropathie périphérique chez 8 % des patients dans l'étude de phase III. La neuropathie périphérique était l'événement indésirable cité le plus fréquemment comme raison d'arrêt du traitement. Dans les études de phase II sur le myélome multiple, l'amélioration ou la disparition de la neuropathie périphérique a été rapportée chez 71 % des patients qui avaient arrêté le traitement en raison d'une neuropathie périphérique ou qui avaient une neuropathie périphérique de grade ≥ 3 (voir

[8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). On ne connaît pas le mécanisme d'apparition de ces neuropathies périphériques provoquées par Taro-Bortezomib, et le décours temporel de cette toxicité n'a pas été pleinement caractérisé. Des études précliniques n'ont pas permis de démontrer une réversibilité totale de la neuropathie (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Dans l'étude de phase III sur le myélome multiple en rechute comparant Taro-Bortezomib administré par voie intraveineuse et par voie sous-cutanée, l'incidence des cas de neuropathie périphérique de grade ≥ 2 était de 24 % pour la voie sous-cutanée et de 41 % pour la voie intraveineuse. Il s'est produit une neuropathie périphérique de grade ≥ 3 chez 6 % des sujets du groupe recevant le traitement par voie sous-cutanée, comparativement à 16 % des sujets du groupe recevant le traitement par voie intraveineuse. Par conséquent, les patients qui présentent une neuropathie périphérique préexistante ou qui sont à risque élevé de neuropathie périphérique pourraient bénéficier de l'instauration de Taro-Bortezomib par voie sous-cutanée. On peut envisager d'amorcer Taro-Bortezomib par voie sous-cutanée chez les patients présentant une neuropathie périphérique préexistante ou à risque d'une telle affection. Les patients déjà atteints d'une neuropathie grave ne peuvent être traités par Taro-Bortezomib qu'après une évaluation soigneuse des risques et des avantages.

En cas d'apparition ou d'aggravation d'une neuropathie périphérique, il peut s'avérer nécessaire de modifier la dose ou la fréquence d'administration de Taro-Bortezomib, ou de cesser son administration (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Neuropathie autonome

La neuropathie autonome peut favoriser la survenue de certains effets indésirables tels que l'hypotension posturale, la diarrhée, la constipation associée à un iléus et la fièvre. Des cas graves de neuropathie autonome entraînant une interruption ou un arrêt du traitement ont été rapportés (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Crises convulsives

Les crises convulsives ne sont que rarement signalées chez les patients n'ayant pas de tels antécédents. La prudence est de mise lors du traitement de patients présentant un facteur de risque quelconque.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

De rares cas de SEPR (autrefois appelé SLPR pour syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible) ont été signalés chez des patients recevant Taro-Bortezomib. Le SEPR est un trouble neurologique rare, réversible, qui peut s'accompagner de crises convulsives, d'hypertension, de céphalées, de léthargie, de confusion, de cécité et d'autres altérations visuelles et neurologiques. L'imagerie cérébrale, surtout l'IRM (imagerie par résonance magnétique), est utilisée pour confirmer le diagnostic. En cas d'apparition d'un SEPR, il faut arrêter l'administration de Taro-Bortezomib. L'innocuité de la reprise du traitement par Taro-Bortezomib chez des patients ayant déjà présenté un SEPR est inconnue.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Des cas d'infection par le virus de John Cunningham (JC) d'étiologie inconnue, entraînant une LEMP et le décès, ont été rapportés chez des patients traités par Taro-Bortezomib. Durant la période de post-commercialisation, de très rares cas de LEMP ont été signalés chez des patients traités par Taro-Bortezomib en association avec d'autres thérapies ou à la suite d'autres thérapies. Les signes et symptômes de la LEMP comprennent l'apparition ou l'aggravation de signes ou de symptômes neurologiques, tels que confusion, mode de pensée déficient, perte d'équilibre, vision trouble ou perte de vision, faiblesse ou diminution de la force dans un bras ou une jambe ou altération de la marche ou de

l'élocution. En présence de ces signes ou symptômes, il faut envisager la LEMP lors du diagnostic différentiel. Il est également recommandé de procéder à une évaluation plus approfondie comprenant une consultation auprès d'un neurologue. Le traitement par Taro-Bortezomib doit être arrêté si une LEMP est diagnostiquée.

Rénal

L'hypercalcémie et l'insuffisance rénale sont les complications du myélome multiple le plus souvent associées à une charge tumorale élevée. Parmi les traitements d'appoint de ces complications figurent les bisphosphonates (pour l'hypercalcémie et la maladie osseuse associée au myélome), l'hydratation et d'autres mesures selon l'état du patient ainsi que le type et la gravité des complications (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Taro-Bortezomib n'a pas fait l'objet d'études formelles chez les patients présentant une dysfonction rénale. On dispose de peu de renseignements cliniques sur l'utilisation de Taro-Bortezomib chez les patients présentant divers degrés de dysfonction rénale (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). On ne dispose d'aucun renseignement clinique sur l'administration de Taro-Bortezomib aux patients sous hémodialyse. Lors du traitement par Taro-Bortezomib, il faut surveiller de près l'apparition de toute toxicité chez les patients atteints d'insuffisance rénale, surtout si la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 30 mL/minute (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), **Populations et états pathologiques particuliers**).

Santé reproductive: Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

On n'a pas étudié l'effet du bortezomib sur la fertilité. Des effets dégénératifs sur les ovaires et les testicules ont été constatés dans le cadre des études de toxicité générale, ce qui laisse entrevoir un effet possible sur la fertilité masculine ou féminine (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Risque tératogène

Le bortezomib n'était pas tératogène chez le rat et le lapin aux doses les plus élevées (0,45 et 0,55 mg/m², respectivement), mais il a provoqué la perte d'embryons après l'implantation chez le lapin (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Respiratoire

De rares cas de pneumopathie infiltrante diffuse aiguë d'étiologie inconnue, tels la pneumopathie inflammatoire, la pneumonie interstitielle, l'infiltration pulmonaire et le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés chez des patients recevant Taro-Bortezomib. Certains de ces cas ont abouti à la mort. Une radiographie pulmonaire doit être effectuée avant le traitement afin de déterminer si des mesures diagnostiques additionnelles sont nécessaires et pour établir au départ une base de référence permettant d'évaluer tout changement pulmonaire après le traitement.

En présence de symptômes pulmonaires nouveaux ou en cas d'aggravation de symptômes existants (p. ex. toux, dyspnée), on doit procéder à une évaluation diagnostique immédiate et donner au patient des soins appropriés. Il y a lieu de considérer le rapport des risques et des avantages avant de poursuivre le traitement par Taro-Bortezomib.

Lors d'un essai clinique, deux patients traités pour une leucémie myéloïde aiguë en rechute au moyen de cytarabine à dose élevée (2 g/m²/jour) en perfusion continue sur 24 heures avec de la daunorubicine et Taro-Bortezomib sont décédés à cause d'un SDRA peu après le début du traitement. Par conséquent, ce schéma posologique particulier n'est pas recommandé.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les femmes en mesure de procréer doivent éviter de devenir enceintes pendant qu'elles sont traitées par Taro-Bortezomib. Tant les hommes que les femmes en âge de procréer doivent employer des mesures contraceptives efficaces pendant le traitement et pendant une période de trois mois après ce dernier.

Aucune étude n'a été menée sur le transfert placentaire du bortézomib. Il n'existe pas d'études suffisamment approfondies et bien contrôlées sur les femmes enceintes. Si Taro-Bortezomib est utilisé pendant une grossesse, ou si la patiente devient enceinte alors qu'elle reçoit ce médicament, elle doit être informée des risques qui pourraient en résulter pour le fœtus.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ne sait pas si le bortézomib est excrété dans le lait. Compte tenu du risque de passage de nombreux médicaments dans le lait et d'effets indésirables graves que Taro-Bortezomib présente pour les nourrissons allaités, il est conseillé aux femmes de ne pas allaiter pendant qu'elles sont traitées par ce médicament.

7.1.3 Enfants

Patients pédiatriques (< 18 ans) :

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés durant un traitement par Bortezomib sont: nausées, diarrhée, constipation, vomissements, fatigue, pyrexie, thrombopénie, anémie, neutropénie, neuropathie périphérique (y compris sensitive), céphalée, paresthésie, perte d'appétit, dyspnée, éruption cutanée, varicelle-zona et myalgie.

Les effets indésirables graves rapportés peu fréquemment durant un traitement Bortezomib sont: insuffisance cardiaque, syndrome de lyse tumorale, hypertension pulmonaire, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, maladies pulmonaires infiltratives diffuses aiguës et rarement, neuropathie autonome.

Myélome multiple et lymphome du manteau

Réactivation du virus varicelle-zona :

L'administration de Bortezomib a été associée à une réactivation du virus varicelle-zona. Au cours de l'étude de phase III randomisée dans le myélome multiple en rechute, l'incidence de zozonas survenus lors du traitement par Bortezomib a été de 13 % (42 patients sur 331) par rapport à 5 % (15 patients sur 332) dans le groupe recevant la dexaméthasone à fortes doses. Dans l'étude randomisée chez des patients qui présentaient un myélome multiple non traité antérieurement, l'incidence globale de réactivation du virus varicelle-zona a été plus fréquente chez les sujets traités par Bortezomib par voie intraveineuse, melphalan et prednisone (VMP) que dans le groupe témoin traité par melphalan et prednisone (14 % vs 4 %, respectivement). Dans cette étude, une prophylaxie antivirale était administrée à 26 % des patients (90 sur 340) du groupe traité par VMP. Dans ce groupe thérapeutique, la réactivation du virus varicelle-zona a été moins fréquente chez les sujets qui recevaient une prophylaxie antivirale (3 % [3 sur 90]) que chez les sujets n'en recevant pas (17 % [43 sur 250]). Chez les patients atteints de lymphome du manteau non traité antérieurement, l'incidence d'infection par le virus varicelle-zona était de 6,7 % dans le groupe VcR-CAP et de 1,2 % dans le groupe R-CHOP. Lors du suivi post-commercialisation ont été signalés des cas de méningo-encéphalite herpétique et d'herpès ophtalmique.

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Myélome multiple

Étude clinique de phase III randomisée et ouverte sur le traitement d'association chez les patients atteints d'un myélome multiple non traité antérieurement (traitement de première intention, Taro-Bortezomib par voie intraveineuse)

Dans les groupes de traitement par Bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) et par melphalan-prednisone (MP), 99 % et 97 % des sujets respectifs ont subi au moins un événement indésirable en cours de traitement. Dans le groupe de traitement VMP, 78 % des sujets ont présenté des affections hématologiques et du système lymphatique que l'on a considérées comme liées au médicament à l'étude, comparativement à 70 % des patients du groupe de traitement MP. Les événements indésirables le plus fréquemment signalés, à savoir la thrombopénie (52 % vs 47 %), la neutropénie (49 % vs 46 %) et la leucopénie (33 % vs 30 %), ont été comparables entre les deux groupes de traitement (VMP vs MP). L'incidence de lymphopénie a été supérieure dans le groupe VMP (24 % vs 17 %). Toutefois, l'anémie a été observée chez seulement 43 % des sujets du groupe VMP comparativement à 55 % des sujets du groupe MP. Dans la catégorie des affections gastro-intestinales, des événements de grade 3 et ≥ 4 ont été signalés plus souvent dans le groupe VMP que dans le groupe MP (nausées : 48 % vs 28 %; diarrhée : 46 % vs 17 %; constipation : 37 % vs 16 %; vomissements : 33 % vs 16 %). Il en va de même pour l'incidence d'affections du système nerveux dans le groupe VMP (VMP vs MP) : neuropathie périphérique (47 % vs 5 %), névralgie (36 % vs 1 %) et paresthésie (13 % vs 4 %). L'incidence d'abandon de tout traitement à l'étude en raison d'événements indésirables a été semblable dans les groupes de traitement VMP et MP (15 % vs 14 %, respectivement).

Au total, 121 patients du groupe de traitement MP (36 %) ont subi un événement indésirable grave (EIG) pendant l'étude, comparativement à 155 patients du groupe de traitement VMP (46 %). Les EIG le plus fréquemment signalés dans les deux groupes de traitement appartenaient à la catégorie des infections et infestations (VMP : 17 %; MP : 15 %), la pneumonie étant l'événement indésirable grave qui prédominait dans les deux groupes de traitement (VMP : 11 %, MP : 7 %). L'incidence d'événements indésirables graves dans la catégorie des affections du système nerveux était de 5 % dans le groupe de traitement VMP et de 2 % dans le groupe MP.

Les événements indésirables médicamenteux ayant entraîné la mort pendant l'étude sont survenus chez 2 % des sujets des deux groupes de traitement (six sujets dans le groupe VMP et huit sujets dans le groupe MP). Les événements indésirables médicamenteux ayant le plus fréquemment entraîné la mort étaient d'origine infectieuse : la pneumonie ou la bronchopneumonie d'origine médicamenteuse ont entraîné le décès de trois sujets dans le groupe de traitement VMP et de quatre sujets dans le groupe de traitement MP, tandis que le sepsis d'origine médicamenteuse a entraîné un décès dans le groupe VMP et trois dans le groupe MP.

Le [Tableau 9](#) présente les données d'innocuité de 340 patients atteints de myélome multiple non traité antérieurement et qui ont reçu Bortezomib (1,3 mg/m²) par voie intraveineuse en association avec le melphalan (9 mg/m²) et la prednisone (60 mg/m²) dans le cadre d'une étude prospective de phase III. Globalement, le profil d'innocuité de Bortezomib en association avec le melphalan et la prednisone correspond bien aux profils d'innocuité connus de Bortezomib, du melphalan et de la prednisone.

Tableau 9 : Événements indésirables de grade 3 et ≥ 4 signalés le plus fréquemment (≥ 10 % dans le groupe Bortezomib intraveineux-melphalan- prednisone) dans l'étude des cas de myélome multiple non traités antérieurement

Classe de systèmes-organes MedDRA (Terme recommandé)	Bortezomib-melphalan- prednisone (n = 340)			melphalan-prednisone (n = 337)		
	Total n (%)	Grade de toxicité, n (%)		Total n (%)	Grade de toxicité, n (%)	
		3	≥ 4		3	≥ 4
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Thrombopénie	178 (52)	68 (20)	59 (17)	159 (47)	55 (16)	47 (14)
Neutropénie	165 (49)	102 (30)	35 (10)	155 (46)	79 (23)	49 (15)
Anémie	147 (43)	53 (16)	9 (3)	187 (55)	66 (20)	26 (8)
Leucopénie	113 (33)	67 (20)	10 (3)	100 (30)	55 (16)	13 (4)
Lymphopénie	83 (24)	49 (14)	18 (5)	58 (17)	30 (9)	7 (2)
Affections gastro-intestinales						
Nausées	164 (48)	14 (4)	0	94 (28)	1 (< 1)	0
Diarrhée	157 (46)	23 (7)	2 (1)	58 (17)	2 (1)	0
Constipation	125 (37)	2 (1)	0	54 (16)	0	0
Vomissements	112 (33)	14 (4)	0	55 (16)	2 (1)	0
Douleur abdominale	49 (14)	7 (2)	0	22 (7)	1 (< 1)	0
Douleur abdominale supérieure	40 (12)	1 (< 1)	0	29 (9)	0	0
Dyspepsie	39 (11)	0	0	23 (7)	0	0
Affections du système nerveux						
Neuropathie périphérique	159 (47)	43 (13)	2 (1)	18 (5)	0	0

Classe de systèmes-organes MedDRA (Terme recommandé)	Bortezomib-melphalan- prednisone			melphalan-prednisone		
	Total n (%)	(n = 340) Grade de toxicité, n (%)		Total n (%)	(n = 337) Grade de toxicité, n (%)	
		3	≥ 4		3	≥ 4
Névralgie	121 (36)	28 (8)	2 (1)	5 (1)	1 (< 1)	0
Étourdissement	56 (16)	7 (2)	0	37 (11)	1 (< 1)	0
Céphalées	49 (14)	2 (1)	0	35 (10)	4 (1)	0
Paresthésie	45 (13)	6 (2)	0	15 (4)	0	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Pyrexie	99 (29)	8 (2)	2 (1)	64 (19)	6 (2)	2 (1)
Fatigue	98 (29)	23 (7)	2 (1)	86 (26)	7 (2)	0
Asthénie	73 (21)	20 (6)	1 (< 1)	60 (18)	9 (3)	0
Œdème périphérique	68 (20)	2 (1)	0	34 (10)	0	0
Infections et infestations						
Pneumonie	56 (16)	16 (5)	13 (4)	36 (11)	13 (4)	9 (3)
Zona	45 (13)	11 (3)	0	14 (4)	6 (2)	0
Bronchite	44 (13)	4 (1)	0	27 (8)	4 (1)	0
Rhinopharyngite	39 (11)	1 (< 1)	0	27 (8)	0	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif						
Dorsalgie	58 (17)	9 (3)	1 (< 1)	62 (18)	11 (3)	1 (< 1)
Douleur aux membres	47 (14)	8 (2)	0	32 (9)	3 (1)	1 (< 1)
Douleur osseuse	37 (11)	7 (2)	1 (< 1)	35 (10)	7 (2)	0
Arthralgie	36 (11)	4 (1)	0	50 (15)	2 (1)	1 (< 1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Anorexie	77 (23)	9 (3)	1 (< 1)	34 (10)	4 (1)	0
Hypokaliémie	44 (13)	19 (6)	3 (1)	25 (7)	8 (2)	2 (1)
Affections de la peau et du tissu sous- cutané						
Éruption cutanée	66 (19)	2 (1)	0	24 (7)	1 (< 1)	0
Prurit	35 (10)	3 (1)	0	18 (5)	0	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Toux	71 (21)	0	0	45 (13)	2 (1)	0
Dyspnée	50 (15)	11 (3)	2 (1)	44 (13)	5 (1)	4 (1)
Affections psychiatriques						
Insomnie	69 (20)	1 (< 1)	0	43 (13)	0	0
Affections vasculaires						
Hypertension	45 (13)	8 (2)	1 (< 1)	25 (7)	2 (1)	0
Hypotension	41 (12)	4 (1)	3 (1)	10 (3)	2 (1)	2 (1)

Étude clinique randomisée et ouverte de phase III sur l'administration intraveineuse d'un traitement d'association à base de Bortezomib utilisé en induction à des patients atteints d'un myélome multiple non traité antérieurement qui sont candidats à une greffe de cellules souches (données groupées sur l'innocuité provenant de 3 études)

Les données sur l'innocuité proviennent de trois études randomisées et ouvertes de phase III (MMY-3003, IFM 2005-01 et MMY-3010), dans le cadre desquelles une dose de 1,3 mg/m² de bortezomib pour injection a été administrée en traitement d'induction à des patients ayant récemment reçu un diagnostic de myélome multiple qui étaient candidats à une greffe de cellules souches. Les données provenant de ces études ont été groupées, et on a voulu comparer l'innocuité du schéma d'induction à base de bortezomib (c.-à-d. les associations bortezomib/Adriamycin[®]/dexaméthasone [VcAD], bortezomib/dexaméthasone [VcD] et bortezomib/thalidomide/dexaméthasone [VcTD]) à celle du schéma d'induction non à base de Bortezomib (c.-à-d. les associations vincristine/Adriamycin/dexaméthasone [VAD] et thalidomide/dexaméthasone [TD]). La population groupée de l'analyse de l'innocuité comprenait 1555 sujets.

Pendant l'induction, 94 % et 96 % des sujets des groupes recevant respectivement un traitement non à base de Bortezomib et un traitement à base de Bortezomib ont subi au moins 1 événement indésirable en cours de traitement. Tant dans le groupe recevant un traitement non à base de Bortezomib que dans celui recevant un traitement à base de Bortezomib, les événements indésirables très fréquents apparus en cours de traitement (≥ 10 %) durant la phase d'induction étaient les suivants : constipation (traitement non à base de Vc : 28 %; traitement à base de Vc : 31 %), anémie (traitement non à base de Vc : 29 %; traitement à base de Vc : 27 %), nausées (traitement non à base de Vc : 27 %; traitement à base de Vc : 28 %), thrombopénie (traitement non à base de Vc : 22 %; traitement à base de Vc : 31 %), leucopénie (traitement non à base de Vc : 27 %; traitement à base de Vc : 25 %), fatigue (traitement non à base de Vc : 21 %; traitement à base de Vc : 20 %), anomalie de la fonction hépatique (traitement non à base de Vc : 20 %; traitement à base de Vc : 21 %), et pyrexie (traitement non à base de Vc : 20 %; traitement à base de Vc : 20 %). Des cas de neuropathie périphérique ont été signalés plus fréquemment dans le groupe recevant le traitement à base de Vc (19 %) que dans le groupe recevant un traitement non à base de Vc (7 %). Les patients ne présentaient aucun signe de neuropathie périphérique au départ.

Des événements indésirables graves apparus en cours de traitement ont été signalés par 37 % des sujets dans le groupe recevant un traitement non à base de Bortezomib et chez 41 % des sujets dans le groupe recevant le traitement à base de Bortezomib. Tant dans le groupe recevant un traitement non à base de Bortezomib que dans celui recevant un traitement à base de Bortezomib, les événements indésirables graves apparus en cours de traitement durant la phase d'induction et qui ont été signalés le plus fréquemment étaient les suivants : pneumonie (traitement non à base de Vc : 6 %; traitement à base de Vc : 5 %), pyrexie (traitement non à base de Vc : 5 %; traitement à base de Vc : 5 %), embolie pulmonaire (traitement non à base de Vc : 2 %; traitement à base de Vc : 3 %), thrombose veineuse profonde (traitement non à base de Vc : 2 %; traitement à base de Vc : 2 %), vomissements (traitement non à base de Vc : 1 %; traitement à base de Vc : 2 %), diarrhée (traitement non à base de Vc : 1 %; traitement à base de Vc : 2 %), et neuropathie sensitive périphérique (traitement non à base de Vc : 0 %; traitement à base de Vc : 3 %). Des cas de perforation diverticulaire ont également été signalés (traitement non à base de Vc : 0,1 %; traitement à base de Vc : 0,4 %). Les incidences d'événements indésirables graves étaient comparables dans les deux groupes de traitement.

Deux pour cent des sujets de chacun des groupes de traitement ont subi, en cours de traitement, un événement indésirable lié au médicament et ayant entraîné un décès. La pneumonie, le choc septique, le sepsis et la défaillance multiviscérale étaient les événements indésirables graves de grade 3 ou plus, liés aux médicaments et ayant entraîné un décès, les plus fréquemment signalés. L'investigateur a signalé un cas de mort subite qu'il a considéré comme lié à Bortezomib. L'investigateur de l'étude estimait qu'un cas de myocardite virale mortelle était potentiellement lié au traitement à l'étude (bortezomib/doxorubicine/dexaméthasone). On n'a observé aucune différence importante entre les groupes de traitement pour ce qui est des incidences d'événements indésirables entraînant un décès.

Cinquante-neuf pour cent et 63 % des sujets du groupe recevant respectivement un traitement non à base de Bortezomib et un traitement à base de Bortezomib ont subi au moins 1 événement indésirable en cours de traitement dont le grade de toxicité était de 3 ou plus; des événements indésirables en cours de traitement, liés au médicament et de grade 3 ou plus ont été signalés chez 45 % et 51 % des sujets, respectivement.

Le [Tableau 10](#) présente des événements indésirables très fréquents en cours de traitement ($\geq 10\%$) qui ont été observés dans le cadre de l'étude pivot IFM 2005-01. Le [Tableau 11](#) présente des événements indésirables très fréquents en cours de traitement ($\geq 10\%$) provenant des études groupées.

Tableau 10 : Événements indésirables de grade 3 ou plus signalés très fréquemment ($\geq 10\%$ dans le groupe recevant un traitement à base de Bortezomib) dans le cadre de l'étude de phase III portant sur le traitement d'association à base de Bortezomib utilisé en induction menée auprès de patients atteints d'un myélome multiple non traité antérieurement qui étaient candidats à une greffe de cellules souches (IFM-2005 – série d'analyses sur l'innocuité relative à l'induction)

Classe de systèmes-organes de MedDRA Terme préférentiel	Traitement non à base de Bortezomib N=239		Traitement à base de Bortezomib N=239	
	Total n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Total n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Affections gastro-intestinales				
Constipation	61 (26)	1 (<1)	60 (25)	1 (<1)
Nausées	70 (29)	1 (<1)	50 (21)	4 (2)
Diarrhée	24 (10)	1 (<1)	30 (13)	4 (2)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Asthénie	48 (20)	3 (1)	53 (22)	8 (3)
Pyrexie	56 (23)	6 (3)	32 (13)	2 (1)
OEdème périphérique	19 (8)	1 (<1)	29 (12)	0
Affections du système nerveux				
Paresthésie	36 (15)	2 (1)	47 (20)	5 (2)
Neuropathie périphérique	5 (2)	1 (<1)	29 (12)	8 (3)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Dorsalgie	27 (11)	5 (2)	35 (15)	5 (2)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie	54 (23)	21 (9)	46 (19)	12 (5)
Thrombopénie	11 (5)	3 (1)	27 (11)	7 (3)
Affections psychiatriques				
Insomnie	24 (10)	1 (<1)	31 (13)	1 (<1)

Tableau 11 : Événements indésirables très fréquents apparus en cours de traitement (≥ 10 % dans le groupe recevant un traitement à base de Bortezomib) provenant des études groupées de phase III portant sur un traitement d'association à base de Bortezomib utilisé en induction menées auprès de patients atteints d'un myélome multiple non traités antérieurement qui sont candidats à une greffe de cellules souches (provenant de trois études)

Classe de systèmes-organes de MedDRA Terme préférentiel	Traitement non à base de Bortezomib n = 776		Traitement à base de Bortezomib n = 779	
	Total n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Total n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue	161 (21)	21 (3)	158 (20)	21 (3)
Pyrexie	159 (21)	36 (5)	153 (20)	25 (3)
Œdème périphérique	75 (10)	4 (1)	117 (15)	2 (< 1)
Asthénie	91 (12)	10 (1)	110 (14)	16 (2 %)
Œdème	61 (8)	1 (< 0,1)	79 (10)	3 (< 1)
Affections gastro-intestinales				
Constipation	214 (28)	8 (1)	242 (31)	10 (1)
Nausées	206 (27)	9 (1)	215 (28)	22 (3)
Diarrhée	110 (14)	6 (1)	133 (17)	23 (3)
Vomissements	87 (11)	6 (1)	95 (12)	18 (2)
Affections du système nerveux				
Neuropathie périphérique	54 (7)	4 (1)	147 (19)	20 (3)
Paresthésie	80 (10)	2 (< 1)	101 (13)	11 (1)
Neuropathie périphérique sensitive	55 (7)	1 (< 1)	101 (13)	19 (2)
Infections et infestations				
Zona	18 (2)	5 (1)	86 (11)	24 (3)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Thrombopénie	171 (22)	27 (4)	239 (31)	63 (8)
Anémie	222 (29)	77 (10)	211 (27)	55 (7)
Leucopénie	206 (27)	120 (16)	196 (25)	109 (14)
Leucocytose	84 (11)	3 (< 1)	79 (10)	7 (1)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Dorsalgie	94 (12)	20 (3)	100 (13)	25 (3)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypocalcémie	151 (20)	24 (3)	160 (21)	21 (3)
Anormalité enzymatique	105 (14)	7 (1)	131 (17)	8 (1)
Hyperglycémie	138 (18)	31 (4)	122 (16)	26 (3)
Hypokaliémie	102 (13)	23 (3)	112 (14)	17 (2)
Hyponatrémie	82 (11)	12 (2)	100 (13)	29 (4)
Affections hépatobiliaires				
Fonction hépatique anormale	159 (21)	27 (4)	165 (21)	30 (4)
Affections psychiatriques				
Insomnie	82 (11)	6 (1)	96 (12)	6 (1)

Étude clinique randomisée et ouverte de phase III sur le myélome multiple (Bortezomib par voie intraveineuse)

L'incidence des événements indésirables se manifestant en cours de traitement durant l'étude a été de 100 % chez les patients traités par Bortezomib et de 98 % chez les patients traités par dexaméthasone. Parmi les 331 patients traités par Bortezomib, les événements indésirables le plus fréquemment signalés dans l'ensemble ont été des états asthéniques (61 %), la diarrhée (58 %), les nausées (57 %), la constipation (42 %), la neuropathie périphérique (36 %), les vomissements, la fièvre, la thrombopénie (35 % chacun), l'anorexie et une baisse de l'appétit (34 %), l'anémie et les céphalées (26 % chacune), la dyspnée (25 %), la myalgie, les crampes musculaires, les spasmes et la raideur (24 %), les éruptions cutanées (24 %), la toux et la paresthésie (21 % chacune). Les événements indésirables le plus fréquemment signalés parmi les 332 patients du groupe dexaméthasone étaient les troubles psychiatriques (49 %), des états asthéniques (45 %), l'insomnie (27 %), l'anémie (22 %) et la diarrhée (21 %). Quatorze pour cent (14 %) des patients du groupe traité par Taro-Bortezomib ont connu un événement indésirable de grade 4. Les toxicités de grade 4 les plus fréquentes étaient la thrombopénie (4 %), la neutropénie (2 %) et l'hypercalcémie (2 %). Seize pour cent (16 %) des patients traités par dexaméthasone ont connu un événement indésirable de grade 4; la toxicité la plus fréquente était l'hyperglycémie (2 %).

Un total de 144 (44 %) patients du groupe traité par Bortezomib ont connu un événement indésirable grave (EIG) pendant l'étude, ainsi que 144 patients (43 %) du groupe traité par dexaméthasone. Un EIG est défini comme tout événement, quelle qu'en soit la cause, qui entraîne la mort, met la vie du patient en danger, nécessite une hospitalisation ou prolonge une hospitalisation en cours, entraîne une incapacité importante ou est considéré comme un événement médical important. Les EIG les plus fréquents dans le groupe traité par Bortezomib ont été la fièvre (6 %), la diarrhée (5 %), la dyspnée ou la pneumonie (4 %), et les vomissements (3 %). Dans le groupe traité par dexaméthasone, les EIG le plus fréquemment signalés ont été la pneumonie (7 %), la fièvre (4 %), et l'hyperglycémie (3 %).

Un total de 145 patients, comprenant 84 (25 %) des 331 patients du groupe traité par Bortezomib et 61 (18 %) des 332 patients traités par la dexaméthasone, ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables considérés par les investigateurs comme étant liés au médicament. Parmi les 331 patients traités par Bortezomib, l'événement lié au médicament le plus fréquemment signalé comme raison de l'arrêt du traitement a été la neuropathie périphérique (8 %). Parmi les 332 patients traités par dexaméthasone, les événements liés au médicament le plus fréquemment signalés comme raison de l'arrêt du traitement ont été les troubles psychotiques et l'hyperglycémie (2 % chacun).

Parmi les 669 patients inscrits dans cette étude, 37 % étaient âgés de 65 ans ou plus. L'incidence des événements de grade 3 et 4 chez les patients traités par Bortezomib était de 64 %, 78 % et 75 % pour les catégories d'âges respectives suivantes : ≤ 50, 51-64 et ≥ 65 ans.

Dans l'étude de phase III sur le myélome multiple, quatre décès ont été considérés comme étant liés à Bortezomib : il s'agissait d'un cas lié à un choc cardiogénique, d'un cas lié à une insuffisance respiratoire, d'un cas lié à une insuffisance cardiaque congestive et d'un cas lié à un arrêt cardiaque. Quatre décès ont été considérés comme étant liés à la dexaméthasone : deux cas de sepsis, un cas de méningite bactérienne et un cas de mort subite à domicile.

Études cliniques non randomisées de phase II sur le myélome multiple en rechute (Bortezomib par voie intraveineuse)

Deux études de phase II (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)) ont porté sur 228 patients atteints de myélome multiple et recevant Bortezomib pour injection à raison d'une dose de 1,3 mg/m² deux fois par semaine pendant deux semaines, suivies d'une période de repos de 10 jours (cycle de traitement de 21 jours) pendant au plus huit cycles de traitement.

Les événements indésirables le plus souvent signalés ont été des états asthéniques (65 %), les nausées (64 %), la diarrhée (55 %), l'anorexie et une baisse de l'appétit (43 %), la constipation (43 %), la thrombopénie (43 %), la neuropathie périphérique (37 %), la fièvre (36 %), les vomissements (36 %) et l'anémie (32 %). Quatorze pour cent (14 %) des patients ont connu au moins un épisode de toxicité de grade 4, les toxicités les plus fréquentes étant la thrombopénie (3 %) et la neutropénie (3 %).

Pendant les études, un total de 113 (50 %) des 228 patients ont connu des EIG. Les EIG le plus souvent signalés comprenaient la fièvre (7 %), la pneumonie (7 %), la diarrhée (6 %), les vomissements (5 %), la déshydratation (5 %) et les nausées (4 %).

Dix-huit pour cent (18 %) des patients ont connu un événement indésirable considéré par l'investigateur comme étant lié au médicament et ayant entraîné l'arrêt du traitement. Les raisons d'arrêt du traitement incluaient la neuropathie périphérique (5 %), la thrombopénie (4 %), la diarrhée (2 %) et la fatigue (2 %).

Au cours de l'étude clinique de phase II qui regroupait 202 patients, dont 35 % étaient âgés de 65 ans ou plus, l'incidence des événements indésirables de grade ≥ 3 chez les patients traités par Bortezomib était de 74 %, 80 % et 85 % pour les catégories d'âges respectives suivantes : ≤ 50 , 51-64 et ≥ 65 ans.

Deux décès ont été signalés et considérés par l'investigateur comme pouvant être liés au médicament à l'étude; il s'agissait d'un arrêt cardiopulmonaire dans un cas et d'une insuffisance respiratoire dans l'autre.

Au cours des deux études de phase II, les patients qui, selon l'opinion de l'investigateur, étaient susceptibles de tirer un bénéfice clinique additionnel étaient autorisés à recevoir Bortezomib au-delà de huit cycles dans le cadre d'une étude de prolongation (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Par rapport aux patients des études principales, ceux qui ont participé à cette étude de prolongation ont présenté une incidence plus élevée d'une liste d'événements indésirables comprenant œdèmes de tout type (41 % par rapport à 29 %), événements indésirables de grade 4 (22 % par rapport à 5 %) et événements indésirables graves (48 % par rapport à 33 %). De même, et toujours par rapport aux études principales de phase II, il y avait également dans cette étude de prolongation une incidence plus élevée d'œdèmes des membres inférieurs (27 % par rapport à 10 %), d'hyperglycémie (19 % par rapport à 5 %), d'augmentation de la créatinine sanguine (13 % par rapport à 3 %), de toux productive (13 % par rapport à 2 %), d'hypoprotéinémie (10 % par rapport à 0 %) et de douleur de la cage thoracique (10 % par rapport à 0 %). La plupart de ces événements indésirables ont été d'intensité légère à modérée et aucun n'a été signalé en tant qu'EIG. En ce qui concerne les effets secondaires fréquemment signalés attribuables à Taro-Bortezomib, il n'y a eu aucune indication d'incidence accrue en rapport avec l'augmentation de la dose cumulative.

Lymphome du manteau

Étude de phase II non randomisée menée auprès de patients qui présentent un lymphome du manteau en rechute ou réfractaire (Bortezomib par voie intraveineuse)

Les paramètres d'innocuité chez les patients atteints de lymphome du manteau en rechute ou réfractaire ont été évalués dans une étude de phase II, qui a inclus 155 patients traités par Bortezomib à la posologie recommandée de 1,3 mg/m² deux fois par semaine aux Jours 1, 4, 8 et 11 d'un cycle de 21 jours. Les événements indésirables le plus fréquemment signalés ont été : asthénie (72 %), neuropathie périphérique (55 %), constipation (50 %), diarrhée (47 %), nausées (44 %), diminution de l'appétit (39 %), vomissements (27 %), éruption cutanée (28 %), œdème (28 %), anémie (17 %), étourdissement (à l'exclusion du vertige) (23 %), dyspnée (23 %), thrombopénie (21 %) et insomnie (21 %). Le profil d'innocuité de Bortezomib a été similaire chez ces patients à celui observé chez les patients atteints de myélome multiple. Une différence notable entre les deux populations de patients a été la plus grande fréquence de thrombopénie, de neutropénie, d'anémie, de nausées, de vomissements et de fièvre chez les patients atteints de myélome multiple comparativement à ceux atteints de lymphome du manteau, tandis que la neuropathie périphérique, l'éruption cutanée et le prurit ont été plus fréquents chez les patients atteints de lymphome du manteau que chez ceux atteints de myélome multiple. L'événement indésirable le plus fréquent ayant conduit à l'interruption de Bortezomib par les patients a été la neuropathie périphérique (10 %).

Les effets indésirables médicamenteux survenus le plus fréquemment pendant le traitement, et dont l'incidence a été $\geq 10\%$ au cours des études de phase III et de phase II sur le myélome multiple en rechute, sont respectivement présentés dans le [Tableau 12](#) et le [Tableau 13](#) selon la classe de systèmes-organes. De la même manière, les effets indésirables survenus le plus fréquemment pendant le traitement et dont l'incidence a été $\geq 10\%$ au cours de l'étude de phase II sur le lymphome du manteau sont présentés dans le [Tableau 14](#) selon la classe de systèmes-organes.

Tableau 12 : Événements indésirables de grade 3 et 4 signalés le plus fréquemment ($\geq 10\%$ dans le groupe Bortezomib par voie intraveineuse) dans l'étude randomisée de phase III sur le myélome multiple (n = 663)

Classe de systèmes-organes	Groupes de traitement					
	Bortezomib (n = 331) [n (%)]	Dexaméthasone (n = 332) [n (%)]				
		Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Thrombopénie	115 (35)	85 (26)	12 (4)	36 (11)	18 (5)	4 (1)
Anémie SAP	87 (26)	31 (9)	2 (<1)	74 (22)	32 (10)	3 (<1)
Neutropénie	62 (19)	40 (12)	8 (2)	5 (2)	4 (1)	0

Classe de systèmes-organes	Groupes de traitement					
	Bortezomib (n = 331) [n (%)]			Dexaméthasone (n = 332) [n (%)]		
	Tous Grades	Grade 3	Grade 4	Tous Grades	Grade 3	Grade 4
Affections gastro-intestinales						
Diarrhée SAP ou selles défaites	192 (58)	24 (7)	0	70 (21)	6 (2)	0
Nausées	190 (57)	8 (2)	0	46 (14)	0	0
Constipation	140 (42)	7 (2)	0	49 (15)	4 (1)	0
Vomissements SAP	117 (35)	11 (3)	0	20 (6)	4 (1)	0
Douleurs abdominales SAP	53 (16)	6 (2)	0	12 (4)	1 (< 1)	0
Dyspepsie	32 (10)	2 (< 1)	0	28 (8)	0	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Asthénie (fatigue, faiblesse, malaise, fatigue aggravée, léthargie)	201 (61)	39 (12)	1 (< 1)	148 (45)	20 (6)	0
Pyrexie	116 (35)	6 (2)	0	54 (16)	4 (1)	1 (< 1)
Œdème des membres inférieurs, œdème périphérique, enfllement périphérique, œdème SAP ¹	56 (17)	0	0	65 (20)	1 (< 1)	0
Frissons	37 (11)	0	0	8 (2)	0	0
Douleur SAP	33 (10)	7 (2)	0	12 (4)	2 (< 1)	1 (< 1)
Infections et infestations						
Infection nasopharyngée	45 (14)	1 (< 1)	0	22 (7)	0	0
Herpes zoster (y compris à plusieurs dermatomes ou disséminé)	42 (13)	6 (2)	0	15 (5)	4 (1)	1 (< 1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Anorexie, baisse de l'appétit SAP	112 (34)	9 (3)	0	31 (9)	1 (< 1)	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif						
Douleur osseuse, douleur osseuse aggravée	54 (16)	12 (4)	0	53 (16)	11 (3)	0
Crampes musculaires, spasmes musculaires, raideur musculaire, myalgie	78 (24)	2 (< 1)	0	66 (20)	5 (2)	0
Arthralgie, raideur articulaire	49 (15)	3 (< 1)	0	35 (11)	5 (2)	0
Douleur aux membres	50 (15)	5 (2)	0	24 (7)	2 (< 1)	0
Douleur lombaire	46 (14)	10 (3)	0	33 (10)	4 (1)	0

Classe de systèmes-organes	Groupes de traitement					
	Bortezomib (n = 331) [n (%)]			Dexaméthasone (n = 332) [n (%)]		
	Tous Grades	Grade 3	Grade 4	Tous Grades	Grade 3	Grade 4
Douleur musculosquelettique	33 (10)	3 (< 1)	0	11 (3)	3 (< 1)	0
Affections du système nerveux						
Neuropathie périphérique SAP, neuropathie périphérique aggravée, neuropathie sensitive périphérique	119 (36)	24 (7)	2 (< 1)	28 (8)	1 (< 1)	1 (< 1)
Céphalées SAP	85 (26)	3 (< 1)	0	43 (13)	2 (< 1)	0
Paresthésies, sensations de brûlure SAP	70 (21)	5 (2)	0	28 (8)	0	0
Étourdissement (à l'exclusion du vertige)	45 (14)	3 (< 1)	0	34 (10)	0	0
Affections psychiatriques						
Insomnie	60 (18)	1 (< 1)	0	90 (27)	5 (2)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Dyspnée SAP, dyspnée d'effort	84 (25)	17 (5)	1 (< 1)	65 (20)	9 (3)	2 (< 1)
Toux	70 (21)	2 (< 1)	0	35 (11)	1 (< 1)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Éruption cutanée SAP, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée papuleuse, érythème, urticaire SAP	79 (24)	6 (2)	0	28 (8)	0	0
Affections vasculaires						
Hypotension orthostatique, hypotension SAP, hypotension posturale	38 (11)	3 (< 1)	0	6 (2)	2 (< 1)	1 (< 1)

1. Termes préconisés appliqués à la CSO des troubles généraux et des anomalies au site d'administration ou à celle des affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif.
SAP : sans autre précision

Tableau 13 : Événements indésirables signalés le plus fréquemment (≥ 10 % de l'ensemble) dans 2 essais cliniques de phase II sur le myélome multiple (n = 228)

Classe de systèmes-organes	Patients traités par Bortezomib par voie intraveineuse à raison de 1,3 mg m ² /dose (n = 228)		
	Tous grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Thrombopénie	97 (43)	61 (27)	7 (3)
Anémie SAP ou anémie aggravée SAP, baisse du taux d'hémoglobine, baisse du taux de globules rouges ¹	74 (32)	21 (9)	0
Neutropénie ou neutropénie aggravée	54 (24)	29 (13)	6 (3)
Affections oculaires			
Vision floue	25 (11)	1 (< 1)	0
Affections gastro-intestinales			
Nausées ou nausées aggravées	145 (64)	15 (7)	0
Diarrhée SAP ou selles défectives	125 (55)	16 (7)	2 (1)
Constipation ou constipation aggravée	99 (43)	5 (2)	0
Vomissements SAP	82 (36)	16 (7)	1 (< 1)
Douleur abdominale SAP, douleur abdominale supérieure, gêne abdominale	45 (20)	5 (2)	0
Dyspepsie	30 (13)	0	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Asthénie (fatigue, faiblesse, malaise, fatigue aggravée, léthargie)	149 (65)	42 (18)	1 (< 1)
Pyrexie	82 (36)	9 (4)	0
Œdème périphérique, œdème des membres inférieurs, enflure périphérique ²	48 (21)	2 (1)	0
Frissons	27 (12)	1 (< 1)	0
Douleur SAP	22 (10)	3 (1)	0
Infections et infestations			
Infection des voies respiratoires supérieures SAP	41 (18)	0	0
<i>Herpes zoster</i> (y compris à plusieurs dermatomes ou disséminé)	26 (11)	2 (1)	0
Pneumonie SAP	23 (10)	12 (5)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Anorexie, baisse de l'appétit SAP	99 (43)	6 (3)	0
Déshydratation	42 (18)	15 (7)	0
Perte de poids, retard staturo-pondéral ³	26 (11)	2 (1)	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Arthralgie, raideur articulaire	63 (28)	11 (5)	0
Douleur aux membres	59 (26)	16 (7)	0
Crampes musculaires, spasmes musculaires, raideur musculaire, myalgie	60 (26)	8 (4)	0
Douleur osseuse, douleur osseuse aggravée	39 (17)	11 (5)	0
Dorsalgie	31 (14)	9 (4)	0
Affections du système nerveux			
Neuropathie périphérique SAP, neuropathie périphérique aggravée, neuropathie sensitive périphérique	84 (37)	31 (14)	0
Céphalées SAP	63 (28)	8 (4)	0

Classe de systèmes-organes	Patients traités par Bortezomib par voie intraveineuse à raison de 1,3 mg/m ² /dose (n = 228)		
	Tous grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Étourdissement (à l'exclusion du vertige)	48 (21)	3 (1)	0
Paresthésie, sensation de brûlure SAP	32 (14)	5 (2)	0
Dysgueusie	29 (13)	1 (< 1)	0
Hypoesthésie	26 (11)	1 (< 1)	0
Affections psychiatriques			
Insomnie	62 (27)	3 (1)	0
Anxiété NCA	32 (14)	0	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Dyspnée SAP, dyspnée d'effort, exacerbation d'une dyspnée	66 (29)	8 (4)	1 (< 1)
Toux	39 (17)	1 (< 1)	0
Épistaxis	23 (10)	1 (< 1)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Éruption cutanée SAP, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée papuleuse, érythème, urticaire SAP	63 (28)	1 (< 1)	0
Prurit SAP, prurit généralisé	28 (12)	0	0
Affections vasculaires			
Hypotension orthostatique, hypotension SAP, hypotension posturale	27 (12)	8 (4)	0

1. Termes préconisés appliqués à la CSO (Classe de systèmes-organes) des affections hématologiques et du système lymphatique ou à celle des investigations.
2. Termes préconisés appliqués à la CSO des troubles généraux et des anomalies au site d'administration ou à celle des affections musculosquelettiques et des tissus conjonctifs.
3. Termes préconisés appliqués à la CSO des investigations ou à celle des affections du métabolisme et de la nutrition.
SAP : sans autre précision
NCA : non classé ailleurs

Tableau 14 : Événements indésirables signalés le plus fréquemment (≥ 10 % de l'ensemble) dans l'étude de phase II sur le lymphome du manteau

Classe de systèmes-organes	Patients traités par Bortezomib par voie intraveineuse à raison de 1,3 mg/m ² /dose (n = 155)	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou plus n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Thrombopénie	33 (21)	17 (11)
Anémie	27 (17)	4 (3)
Affections gastro-intestinales		
Constipation	77 (50)	4 (3)
Diarrhée	73 (47)	11 (7)
Nausées	68 (44)	4 (3)
Vomissements	42 (27)	4 (3)
Douleur abdominale	24 (15)	8 (5)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Troubles asthéniques	112 (72)	29 (19)
Œdème	44 (28)	4 (3)
Pyrexie	30 (19)	2 (1)
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures	24 (15)	1 (< 1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	60 (39)	5 (3)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	20 (13)	2 (1)
Myalgie	15 (10)	0
Affections du système nerveux		
Neuropathie périphérique ¹	85 (55)	20 (13)
Étourdissement (à l'exclusion du vertige)	36 (23)	5 (3)
Céphalées	26 (17)	0
Affections psychiatriques		
Insomnie	33 (21)	1 (< 1)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Dyspnée	35 (23)	7 (5)
Toux	30 (19)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	43 (28)	4 (3)
Affections vasculaires		
Hypotension	23 (15)	5 (3)

1. Le terme « neuropathie périphérique » comprend toutes les entités rassemblées sous le terme « neuropathie périphérique NCA » (neuropathie périphérique SAP, neuropathie périphérique aggravée, neuropathie périphérique sensitive, neuropathie périphérique motrice et neuropathie SAP).

Étude randomisée de phase III menée auprès de patients atteints de lymphome du manteau non traité antérieurement (Bortezomib par voie intraveineuse)

Les données d'innocuité se rapportant aux patients atteints de lymphome du manteau non traité antérieurement ont été évaluées dans une étude de phase III, qui portait sur 240 patients traités par Bortezomib à la dose recommandée de 1,3 mg/m² en association avec le rituximab, le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone [VcR-CAP], comparativement à 242 patients traités par le rituximab, le cyclophosphamide, la doxorubicine, la vincristine et la prednisone [R-CHOP]. En général, le profil d'innocuité de Taro-Bortezomib chez ces patients était comparable à celui observé chez les patients atteints de myélome multiple. Les réactions indésirables le plus fréquemment rapportées sont présentées au [Tableau 15](#). Les réactions indésirables de grade 3 ou plus les plus

fréquentes ($\geq 10\%$) étaient neutropénie (VcR-CAP : 83 % vs R-CHOP : 65 %), thrombopénie (VcR-CAP : 56 % vs R-CHOP : 5 %), leucopénie (VcR-CAP : 43 % vs R-CHOP : 27 %), lymphopénie (VcR-CAP : 25 % vs R-CHOP : 7 %), anémie (VcR-CAP : 13 % vs R-CHOP : 11 %) et neutropénie fébrile (15 % vs 13 %).

L'incidence de saignements (de grade ≥ 3) associés à une faible numération plaquettaire (\geq grade 3) jusqu'à la fin de l'événement hémorragique, dans un même cycle ou un cycle antérieur, était de 1 % (3 patients) dans le groupe VcR-CAP et de $< 1\%$ (1 patient) dans le groupe R-CHOP. Tous les saignements se sont résorbés sans séquelles dans le groupe VcR-CAP.

Des infections ont été signalées chez 31 % des patients du groupe VcR-CAP et 23 % des patients du groupe R-CHOP. Des infections des voies respiratoires et des poumons ont été rapportées, sous le terme prédominant préconisé de pneumonie (VcR-CAP : 8 % vs R-CHOP : 5 %). L'incidence de réactivation du virus varicelle-zona était de 4,6 % dans le groupe VcR-CAP et de 0,8 % dans le groupe R-CHOP. Un amendement du protocole a rendu obligatoire la prophylaxie antivirale.

L'abandon du traitement en raison d'une réaction indésirable médicamenteuse a eu lieu chez 7,9 % des sujets du groupe VcR-CAP, comparativement à 5,8 % chez les sujets du groupe R-CHOP. La réaction indésirable la plus fréquente ayant entraîné l'abandon du traitement a été la neuropathie périphérique sensitive (1,3 % dans le groupe VcR-CAP par rapport à 0,4 % dans le groupe R-CHOP).

Tableau 15 : Réactions indésirables de grades 3 et ≥ 4 le plus fréquemment signalées ($\geq 5\%$) dans l'étude de phase III sur le lymphome du manteau comparant VcR-CAP à R-CHOP

Classe de systèmes-organes Terme préconisé	VcR-CAP n = 240			R-CHOP n = 242		
	Total n (%)	Toxicité de grade 3 n (%)	Toxicité de grade ≥ 4 n (%)	Total n (%)	Toxicité de grade 3 n (%)	Toxicité de grade ≥ 4 n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Neutropénie	209 (87)	32 (13)	168 (70)	172 (71)	31 (13)	125 (52)
Leucopénie	116 (48)	34 (14)	69 (29)	87 (36)	39 (16)	27 (11)
Anémie	106 (44)	27 (11)	4 (2)	71 (29)	23 (10)	4 (2)
Thrombopénie	172 (72)	59 (25)	76 (32)	42 (17)	9 (4)	3 (1)
Neutropénie fébrile	41 (17)	24 (10)	12 (5)	33 (14)	17 (7)	15 (6)
Lymphopénie	68 (28)	25 (10)	36 (15)	28 (12)	15 (6)	2 (1)
Affections du système nerveux						
Neuropathie sensitive périphérique	53 (22)	11 (5)	1 (< 1)	45 (19)	6 (3)	0
Neuropathie périphérique	18 (8)	4 (2)	0	18 (7)	2 (1)	0
Hypoesthésie	14 (6)	3 (1)	0	13 (5)	0	0
Paresthésie	14 (6)	2 (1)	0	11 (5)	0	0
Névrалgie	25 (10)	9 (4)	0	1 (< 1)	0	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Fatigue	43 (18)	11 (5)	1 (< 1)	38 (16)	5 (2)	0
Pyrexie	48 (20)	7 (3)	0	23 (10)	5 (2)	0
Asthénie	29 (12)	4 (2)	1 (< 1)	18 (7)	1 (< 1)	0
Œdème périphérique	16 (7)	1 (< 1)	0	13 (5)	0	0

Classe de systèmes-organes Terme préconisé	VcR-CAP n = 240			R-CHOP n = 242		
	Total n (%)	Toxicité de grade 3 n (%)	Toxicité de grade ≥ 4 n (%)	Total n (%)	Toxicité de grade 3 n (%)	Toxicité de grade ≥ 4 n (%)
Affections gastro-intestinales						
Nausées	54 (23)	1 (< 1)	0	28 (12)	0	0
Constipation	42 (18)	1 (< 1)	0	22 (9)	2 (1)	0
Stomatite	20 (8)	2 (1)	0	19 (8)	0	1 (< 1)
Diarrhée	59 (25)	11 (5)	0	11 (5)	3 (1)	1 (< 1)
Vomissements	24 (10)	1 (< 1)	0	8 (3)	0	0
Distension abdominale	13 (5)	0	0	4 (2)	0	0
Infections et infestations						
Pneumonie	20 (8)	8 (3)	5 (2)	11 (5)	5 (2)	3 (1)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Alopécie	31 (13)	1 (< 1)	1 (< 1)	33 (14)	4 (2)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Hyperglycémie	10 (4)	1 (< 1)	0	17 (7)	10 (4)	0
Diminution de l'appétit	36 (15)	2 (1)	0	15 (6)	1 (< 1)	0
Hypokaliémie	11 (5)	3 (1)	1 (< 1)	6 (3)	1 (< 1)	0
Affections vasculaires						
Hypertension	15 (6)	1 (< 1)	0	3 (1)	0	0
Affections psychiatriques						
Insomnie	16 (7)	1 (< 1)	0	8 (3)	0	0

Légende : R-CHOP = rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone;
VcR-CAP = Taro-Bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone.

Résumé des essais cliniques comparant l'administration par voie intraveineuse et sous-cutanée de Bortezomib chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute

L'innocuité et l'efficacité de Bortezomib administré par voie sous-cutanée ont été évaluées dans le cadre d'une étude de phase III à la dose recommandée de 1,3 mg/m². Il s'agissait d'une étude randomisée et comparative évaluant Bortezomib administré par voie intraveineuse et par voie sous-cutanée chez 222 patients atteints d'un myélome multiple en rechute. L'innocuité décrite ci-dessous et au [Tableau 16](#) reflète l'exposition à Bortezomib administré par voie sous-cutanée (n = 147) et par voie intraveineuse (n = 74).

Tableau 16 : Incidence des effets indésirables de Bortezomib signalés chez ≥ 10 % des patients dans l'étude de phase III sur le myélome multiple en rechute comparant Bortezomib administré par voie intraveineuse (i.v.) et sous-cutanée (s.c.)

Classe de systèmes-organes (MedDRA) Terme recommandé	i.v. (n = 74)			s.c. (n = 147)		
	Total n (%)	Grade de toxicité, n (%) 3	≥ 4	Total n (%)	Grade de toxicité, n (%) 3	≥ 4
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Anémie	26 (35)	6 (8)	0	53 (36)	14 (10)	4 (3)
Leucopénie	16 (22)	4 (5)	1 (1)	29 (20)	9 (6)	0
Neutropénie	20 (27)	10 (14)	3 (4)	42 (29)	22 (15)	4 (3)
Thrombopénie	27 (36)	8 (11)	6 (8)	52 (35)	12 (8)	7 (5)

Classe de systèmes-organes (MedDRA) Terme recommandé	i.v. (n = 74)			s.c. (n = 147)		
	Total n (%)	Grade de toxicité, n (%)		Total n (%)	Grade de toxicité, n (%)	
		3	≥ 4		3	≥ 4
Affections gastro-intestinales						
Douleur abdominale	8 (11)	0	0	5 (3)	1 (1)	0
Douleur abdominale haute	8 (11)	0	0	3 (2)	0	0
Constipation	11 (15)	1 (1)	0	21 (14)	1 (1)	0
Diarrhée	27 (36)	3 (4)	1 (1)	35 (24)	2 (1)	1 (1)
Nausées	14 (19)	0	0	27 (18)	0	0
Vomissements	12 (16)	0	1 (1)	17 (12)	3 (2)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Asthénie	14 (19)	4 (5)	0	23 (16)	3 (2)	0
Fatigue	15 (20)	3 (4)	0	17 (12)	3 (2)	0
Fièvre	12 (16)	0	0	28 (19)	0	0
Infections et infestations						
Zona	7 (9)	1 (1)	0	16 (11)	2 (1)	0
Investigations						
Perte de poids	2 (3)	1 (1)	0	22 (15)	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit	7 (9)	0	0	14 (10)	0	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif						
Douleur d'un membre	8 (11)	2 (3)	0	8 (5)	1 (1)	0
Dorsalgie	8 (11)	1 (1)	1 (1)	21 (14)	1 (1)	0
Affections du système nerveux						
Céphalée	8 (11)	0	0	5 (3)	0	0
Névralgie	17 (23)	7 (9)	0	35 (24)	5 (3)	0
Neuropathie périphérique sensitive (NCA)	39 (53)	11 (15)	1 (1)	56 (38)	8 (5)	1 (1)
Affections psychiatriques						
Insomnie	8 (11)	0	0	18 (12)	0	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Dyspnée	9 (12)	2 (3)	0	11 (7)	2 (1)	0
Affections vasculaires						
Hypertension	3 (4)	0	0	14 (10)	3 (2)	0

Remarque : Les pourcentages dans la colonne « Total » pour chaque groupe ont été calculés en utilisant le nombre de sujets dans chaque groupe comme dénominateur.

Les pourcentages des sous-groupes de grade de toxicité ont été calculés en utilisant le nombre de sujets dans chaque groupe comme dénominateur.

NCA : Non classé ailleurs

En général, les données sur l'innocuité étaient similaires pour les groupes de traitement sous-cutané et intraveineux. On a observé des différences sur le plan des taux

d'événements indésirables de grade ≥ 3 . On a signalé des différences ≥ 5 % pour ce qui est de la névralgie (3 % [s.c.] vs 9 % [i.v.], de la neuropathie périphérique (6 % [s.c.] vs 16 % [i.v.]) et de la thrombopénie (13 % [s.c.] vs 19 % [i.v.]).

On a signalé que 6 % des patients avaient subi une réaction indésirable locale avec l'administration sous-cutanée, principalement une rougeur. On a signalé des réactions sévères chez seulement deux sujets (1 %). Ces réactions locales sévères comprenaient un cas de prurit et un cas de rougeur. Elles ont rarement donné lieu à des modifications de la dose et se sont toutes résorbées dans un intervalle médian de six jours.

Des effets indésirables médicamenteux ont nécessité une réduction de la dose chez 31 % des patients du groupe recevant le traitement par voie sous-cutanée, comparativement à 43 % de ceux du groupe recevant le traitement par voie intraveineuse. Les événements indésirables les plus fréquents ayant donné lieu à une réduction de la dose comprenaient la neuropathie périphérique sensitive (17 % dans le groupe de traitement sous-cutané comparativement à 31 % dans le groupe de traitement intraveineux) et la névralgie (11 % dans le groupe de traitement sous-cutané comparativement à 19 % dans le groupe de traitement intraveineux).

Événements indésirables graves et événements ayant entraîné l'arrêt du traitement dans l'étude comparant Bortezomib administré par voie sous-cutanée et par voie intraveineuse dans le traitement du myélome multiple en rechute

L'incidence des événements indésirables graves était similaire dans le groupe de traitement sous-cutané (36 %) et dans le groupe de traitement intraveineux (35 %). Les événements indésirables graves le plus fréquemment signalés dans le groupe de traitement sous-cutané étaient la pneumonie (6 %) et la fièvre (3 %). Dans le groupe de traitement intraveineux, les effets indésirables graves le plus souvent signalés étaient la pneumonie (7 %), la diarrhée (4 %), la neuropathie périphérique sensitive (3 %) et l'insuffisance rénale (3 %).

Dans le groupe de traitement sous-cutané, 27 patients (18 %) ont arrêté le traitement à l'étude en raison d'un événement indésirable médicamenteux, comparativement à 17 patients (23 %) dans le groupe de traitement intraveineux. Parmi les 147 patients ayant reçu le traitement par voie sous-cutanée, les événements médicamenteux signalés le plus fréquemment comme raison d'arrêt du médicament étaient la neuropathie périphérique sensitive (5 %) et la névralgie (5 %). Parmi les 74 patients ayant reçu le traitement par voie intraveineuse, les événements indésirables médicamenteux signalés le plus fréquemment comme raison d'arrêt du médicament étaient la neuropathie périphérique sensitive (9 %) et la névralgie (9 %).

Deux patients du groupe de traitement sous-cutané et un patient (1 %) du groupe de traitement intraveineux sont décédés en raison d'un événement indésirable médicamenteux survenu pendant le traitement. Dans le groupe de traitement sous-cutané, les causes de décès étaient la pneumonie (1 cas) et la mort subite (1 cas). Dans le groupe de traitement intraveineux, la cause du décès était une insuffisance coronarienne.

Événements indésirables graves survenus lors d'autres études cliniques (hémopathies malignes ou tumeurs solides)

Les événements indésirables graves suivants, considérés comme importants sur le plan clinique, (événements non décrits ci-dessus) ont été signalés au cours d'essais cliniques

chez des patients traités par Bortezomib en monothérapie ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Ces études ont été menées auprès de patients présentant des hémopathies malignes ou des tumeurs solides.

Affections hématologiques et du système lymphatique : coagulation intravasculaire disséminée.

Affections cardiaques : angine de poitrine, aggravation d'une fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, bradycardie, arrêt sinusal, amylose cardiaque, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, ischémie myocardique, infarctus du myocarde, péricardite, épanchement péricardique, œdème pulmonaire, tachycardie ventriculaire.

On a signalé un cas de torsades de pointes (non décrit ci-dessus) chez un patient recevant Bortezomib; on n'a pas établi de relation causale.

Affections de l'oreille et du labyrinthe : altération de l'audition.

Affections oculaires : diplopie.

Affections gastro-intestinales : ascites, dysphagie, fécalome, gastroentérite, gastrite hémorragique, hémorragie gastro-intestinale, hématomérose, gastroduodénite hémorragique, iléus paralytique, obstruction du gros intestin, obstruction intestinale paralytique, obstruction de l'intestin grêle, perforation du gros intestin, stomatite, méléna, pancréatite aiguë.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : érythème au site d'injection.

Affections hépatobiliaires : cholestase, hémorragie hépatique, hyperbilirubinémie, thrombose de la veine porte, hépatite et insuffisance hépatique.

Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique, hypersensibilité médicamenteuse, réaction immunitaire de type III, insuffisance rénale aiguë (néphropathie glomérulaire proliférative), polyarthrite diffuse et éruption cutanée.

Infections et infestations : aspergillose, bactériémie, infection urinaire, infection herpétique, listériose, choc septique, toxoplasmose, candidose orale.

Blessures, intoxication et complications liées aux interventions : fracture du squelette, hématome sous-dural.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypocalcémie, hyperuricémie, hypokaliémie, hyperkaliémie, hypernatrémie, hyponatrémie, syndrome de lyse tumorale.

Affections du système nerveux : ataxie, coma, étourdissement, dysarthrie, dysautonomie, encéphalopathie, paralysie crânienne, grand mal, accident cérébral hémorragique, dysfonction motrice, compression de la moelle épinière, paralysie, paraplégie, accident ischémique transitoire.

Affections psychiatriques : agitation, confusion, modifications de l'état mental, trouble psychotique, idées suicidaires.

Affections rénales et urinaires : calcul rénal, hydronéphrose bilatérale, spasme de la vessie, hématurie, cystite hémorragique, incontinence urinaire, rétention d'urine, insuffisance rénale (aiguë et chronique), glomérulonéphrite proliférative.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : syndrome respiratoire aigu sévère, pneumonie par aspiration, atélectasie, exacerbation d'une maladie pulmonaire obstructive chronique, dysphagie, épistaxis, hémoptysie, hypoxie, infiltration pulmonaire, épanchement pleural, pneumopathie inflammatoire, détresse respiratoire, insuffisance respiratoire.

Affections cutanées et sous-cutanées : urticaire, œdème de la face, vascularite leucocytoclasique.

Affections vasculaires : accident cérébrovasculaire, thrombose veineuse profonde, embolie périphérique, embolie pulmonaire, hypertension pulmonaire.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives

On s'attend à trouver des anomalies hématologiques chez les patients souffrant de myélome multiple à un stade avancé. Dans le cas du bortézomib on a observé une thrombopénie cyclique, le nombre de plaquettes diminuant progressivement pendant la période d'administration du produit (Jours 1 à 11), pour revenir à la valeur de départ pendant la période de repos (Jours 12 à 21), lors de chaque cycle de traitement. Le taux d'hémoglobine et la numération absolue des neutrophiles (NAN) ont eu tendance à augmenter au cours de tous les cycles de traitement, en particulier à la suite d'une évolution favorable de la maladie sous-jacente. On a observé une tendance à la baisse de la numération absolue des lymphocytes pendant les 8 cycles de traitement; on n'a cependant remarqué aucune tendance particulière pour chaque cycle. On a observé des effets sur les taux d'électrolytes et de calcium (hyperkaliémie et hypokaliémie, hypernatrémie et hyponatrémie, hypercalcémie et hypocalcémie), de même qu'une hypophosphatémie, une hypochlorémie et une hypomagnésémie.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les événements indésirables suivants ont été signalés après la mise sur le marché du médicament :

- **Affections hématologiques et du système lymphatique** : microangiopathie thrombotique
- **Affections oculaires** : chalazion/blépharite
- **Événements psychiatriques/neurologiques** : crises convulsives, altérations de l'état mental, encéphalopathie, psychose aiguë, détérioration de l'acuité auditive bilatérale, dysautonomie, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, neuropathie autonome, neuropathie optique et cécité, leucoencéphalopathie multifocale progressive (infection par le virus de John Cunningham [JC]), syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie démyélinisante
- **Événements cardiovasculaires** : tachycardie, insuffisance cardiaque, tamponnade cardiaque, péricardite, arrêt cardiaque et cardiopulmonaire, bloc cardiaque complet, choc cardiogénique
- **Événements pulmonaires** : hypertension artérielle pulmonaire, pneumopathie inflammatoire, insuffisance respiratoire, hémorragie alvéolaire pulmonaire,

- épanchement pleural, œdème pulmonaire aigu, pneumopathie infiltrante diffuse aiguë
- **Événements hémorragiques graves** : hémorragie sous-arachnoïdienne, hémorragie cérébro-méningée, coagulation intravasculaire disséminée, accident ischémique cérébral, colite ischémique, ischémie de la moelle épinière
 - **Événements d'hypersensibilité** : maladies des complexes immuns, œdème de Quincke, réaction anaphylactique
 - **Anomalies hépatiques/biliaires/pancréatiques** : augmentation des taux de transaminases, de phosphatase-alcaline et de gamma-glutamyl-transférase, lésions hépatocellulaires, hépatite, pancréatite
 - **Anomalies rénales** : insuffisance rénale aiguë, syndrome néphrotique, acidose tubulaire rénale, nécrose rénale, syndrome hémolytique et urémique, perte de greffon et perte de greffon rénal
 - **Infections bactériennes et virales** : sepsis et choc septique, herpès méningo-encéphalitique, herpès ophtalmique
 - **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet), vascularite leucocytoclasique
 - **Troubles gastro-intestinaux** : colite ischémique, iléus paralytique, occlusion intestinale
 - **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : hypercalcémie et hypocalcémie, hyperkaliémie et hypokaliémie, hyponatrémie grave, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, syndrome de lyse tumorale
 - **Autre** : amylose

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Le bortézomib est un substrat d'isoenzymes 3A4, 2C19, 1A2, 2D6 et 2C9 du cytochrome P450 (CYP) des microsomes hépatiques humains, ainsi qu'un faible inhibiteur des isoenzymes 1A2, 2C9, 2D6 et 3A4 du CYP ($CI_{50} \geq 30 \mu\text{M}$ ou $11,5 \mu\text{g/mL}$) et du CYP 2C19 ($CI_{50} \geq 18 \mu\text{M}$ ou $6,9 \mu\text{g/mL}$).

Tableau 17 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Classe de médicament/Nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inducteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital et millepertuis commun)	EC	La rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, a montré une réduction de 45 % de l'ASC moyenne du bortézomib d'après les données provenant de 6 patients.	L'utilisation concomitante de Taro-Bortezomib et d'inducteurs puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée car cela pourrait réduire l'efficacité.

Inducteurs faibles du CYP3A4 (p. ex. dexaméthasone)	EC	Aucun effet significatif n'a été observé sur la pharmacocinétique du bortézomib, d'après les données provenant de 7 patients.	
Inhibiteurs puissants du CYP3A (p. ex. kétoconazole)	EC	L'ASC moyenne du bortézomib a augmenté de 35 % (IC de 90 % : 1,032 à 1,772 fois), en présence de kétoconazole, d'après les données provenant de 12 patients.	Utiliser Taro-Bortezomib avec prudence lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole et le ritonavir.
Inhibiteurs puissants du CYP2C19 (p. ex. oméprazole)	EC	Aucun effet significatif n'a été observé sur la pharmacocinétique du bortézomib, d'après les données provenant de 17 patients.	
Melphalan-prednisone	EC	L'ASC moyenne du bortézomib a augmenté de 17 % d'après les données provenant de 21 patients.	
Hypoglycémifiants oraux	EC	L'hypoglycémie et l'hyperglycémie ont été rapportées chez les patients diabétiques prenant des hypoglycémifiants oraux.	Une surveillance étroite des taux de glucose sanguins et un ajustement de la dose des médicaments antidiabétiques pourraient être nécessaires chez les patients prenant des antidiabétiques oraux traités par Taro-Bortezomib.

Légende : EC = essai clinique

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le bortézomib est un inhibiteur réversible de l'activité chymotrypsinique du protéasome 26S dans les cellules de mammifères. Le protéasome 26S est un complexe protéique de grande taille qui dégrade les protéines ubiquitinées. La voie ubiquitine-protéasome joue un rôle essentiel dans la régulation de la concentration de protéines spécifiques, maintenant ainsi l'homéostasie à l'intérieur des cellules. L'inhibition du protéasome 26S empêche cette protéolyse ciblée, ce qui peut entraîner des répercussions sur les enchaînements de signaux au sein de la cellule. Cette perturbation des mécanismes homéostatiques normaux peut provoquer la mort de la cellule.

L'inhibition des protéasomes médiée par le bortézomib affecte les cellules cancéreuses de plusieurs façons, notamment en modifiant les protéines qui règlent la progression du cycle cellulaire et l'activation du facteur nucléaire *kappa* B (NF- κ B). L'inhibition des protéasomes entraîne l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose. Le facteur NF- κ B est un facteur de transcription dont l'activation est requise à de nombreux stades de la tumorigenèse, y compris la croissance et la survie cellulaires, l'angiogenèse, les interactions intercellulaires et les métastases.

Le mécanisme d'action de Taro-Bortezomib suggère qu'il doit être actif sur le lymphome du manteau. L'inhibition du protéasome bloque la dégradation d'I κ B et inhibe NF- κ B. NF- κ B active la transcription de nombreux gènes qui inhibent l'apoptose et favorisent la prolifération cellulaire dans les cellules lymphomateuses. L'inhibition du protéasome conduit aussi à l'accumulation de p27 et d'autres inhibiteurs de la cycline D kinase. Des taux peu élevés de p27 sont corrélés à une faible survie chez les patients atteints de lymphome du manteau.

In vitro, le bortézomib affecte la capacité des cellules du myélome d'interagir avec l'environnement de la moelle osseuse. L'activité des protéasomes des cellules du sang périphérique et/ou du sang entier concentré a été mesurée par des épreuves de cinétique fluorogène, tant au niveau chymotrypsique que trypsique.

Des études *in vivo* sur un modèle de tumeur pulmonaire de Lewis, de carcinome humain de la prostate et de xénogreffes de plasmocytomes du myélome multiple ont montré que le bortézomib diminuait de façon dose-dépendante le volume de la tumeur lorsqu'il était administré par voie intraveineuse deux fois par semaine, en monothérapie, à raison de doses comprises entre 0,9 et 3,0 mg/m².

10.2 Pharmacodynamie

Le bortézomib est un inhibiteur sélectif et réversible du protéasome, et des expériences ont démontré qu'il est cytotoxique pour divers types de cellules cancéreuses. Le bortézomib entraîne une réduction de la croissance tumorale *in vivo* dans de nombreux modèles précliniques de tumeurs, dont le myélome multiple.

Le degré d'inhibition du protéasome obtenu à la dose thérapeutique de 1,3 mg/m² semble constant dans toutes les études. Le [Tableau 18](#) présente les données d'une étude de phase I portant sur un intervalle de doses (1,2 à 1,38 mg/m²) semblable à la posologie utilisée dans les études de phase II (1,3 mg/m²), démontrant ainsi une inhibition maximale moyenne similaire ainsi qu'une variabilité interindividuelle tout aussi comparable.

Tableau 18 : Valeurs comparatives du degré d'inhibition du protéasome dans toutes ces études¹

Étude/dose (mg/m ²)	Cycle 1, Jour 1, 1 heure après l'administration		
	n	Pourcentage moyen (%) d'inhibition de l'activité du protéasome 20S	Étendue (%)
Étude LCC9834/00-31 de phase I (1,2 à 1,38)	18	63	36-92
Étude M34100-025 de phase II (1,3)	141	61	14-97
Étude M34100-024 de phase II (1,3)	11	71	51-89

1. D'après une épreuve de sang entier.

Études pharmacologiques non cliniques sur l'innocuité

L'administration par voie i.v. de doses uniques $\geq 3,0$ mg/m² (environ deux fois la dose clinique recommandée) à des singes a entraîné une perturbation de la régulation de la température, une accélération de la fréquence cardiaque suivie d'une hypotension progressive profonde, d'une bradycardie et de la mort dans les 12 à 14 heures suivant l'administration. Les doses $\geq 1,2$ mg/m² ont provoqué des changements proportionnels à la dose au niveau des paramètres cardiaques ([Tableau 19](#)).

Chez des chiens Beagle conscients munis de dispositifs de télémessure, l'administration d'une dose unique de bortézomib à 5,0 ou 6,0 mg/m² a entraîné une baisse de la tension artérielle, une élévation de la fréquence cardiaque, ainsi qu'une baisse de la contractilité cardiaque et de la pression ventriculaire gauche en fin de diastole. Vingt-quatre heures après le traitement au bortézomib, les animaux ont réagi à des interventions pharmacologiques aiguës faisant appel à la dopamine et/ou à la phényléphrine par voie intraveineuse, et ont obtenu ainsi une amélioration des effets négatifs sur la tension et la contractilité ([Tableau 19](#)).

Chez des chiens Beagle conscients munis de dispositifs de télémessure, l'administration d'une dose unique de bortézomib à 1,3 mg/m² n'a eu aucun effet sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque, les intervalles à l'ECG ou la fréquence respiratoire. À 4,0 mg/m², on a observé des selles molles, un ballonnement abdominal, des vomissements, une respiration difficile, un ralentissement du remplissage capillaire, les membres froids, les gencives froides, des tremblements des membres arrière, le léchage des babines, la salivation et un comportement abattu, ce qui a eu pour conséquence de sacrifier quatre des six chiens. En comparant les intervalles aux valeurs initiales obtenues avant l'administration de la dose, on a constaté un allongement de l'intervalle QTc ([Tableau 19](#)).

Tableau 19 : Résumé des études pharmacologiques sur l'innocuité

Titre de l'étude	Espèce/ nombre d'animaux	Posologie/voie d'administration	Principales observations
Étude pharmacologique sur l'innocuité cardiovasculaire du bortézomib administré à des macaques de Buffon munis de dispositifs de télémessure ¹	Macaques de Buffon, 1 mâle/groupe (animaux munis de dispositifs de télémessure)	Administration par voie i.v. d'une dose unique de 1,2; 2,4; 3,0 et 3,6 mg/m ²	<p>Mortalité aux doses ≥ 3,0 mg/m².</p> <p>Respiration rapide, selles molles/diarrhée, tremblements et salivation excessive à la dose de 3,6 mg/m², hypoactivité aux doses ≥ 3,0 mg/m², vomissements aux doses ≥ 2,4 mg/m².</p> <p>↑ de la fréquence cardiaque et de la température corporelle; ↓ importante de la tension artérielle; mortalité dans les 13 ou 14 heures suivant l'administration de doses ≥ 3,0 mg/m².</p> <p>À la dose de 2,4 mg/m²: ↑ de la fréquence cardiaque et de la température corporelle; ↓ de la tension artérielle pendant 12-24 heures; cyclicité affectée pendant 5 jours.</p> <p>À la dose de 1,2 mg/m²: ↑ de la fréquence cardiaque, de la température corporelle et de la tension artérielle, cyclicité affectée pendant 1 jour.</p>
Étude de recherche sur l'innocuité cardiovasculaire après l'administration intraveineuse du bortézomib à des chiens Beagle munis de dispositifs de télémessure ¹	Chiens Beagle, 4M/groupe lors de l'étude définitive, 5M/groupe lors de l'étude pilote (animaux munis de dispositifs de télémessure)	Dose unique par voie i.v. à 5 mg/m ² (étude pilote) ou 6 mg/m ² (étude définitive)	<p>↑ FC, ↓ TA, ↓ de la contractilité, ↓ de la pression ventriculaire gauche en fin de diastole, dans les 24 heures suivant l'administration.</p> <p>Changements d'ECG : ↑ des intervalles PR, QRS, QT et QTc entre 12 et 22 heures après l'administration.</p> <p>La réponse des animaux aux provocations réunies de la dopamine et de la phényléphrine avant et après l'administration n'a pas changé. De plus, les animaux ont répondu à l'administration aiguë de la dopamine et de la phényléphrine par une amélioration des effets négatifs sur la tension et la contractilité.</p>

Titre de l'étude	Espèce/ nombre d'animaux	Posologie/voie d'administration	Principales observations
Effets cardiovasculaires du bortézomib chez des chiens Beagle conscients munis de dispositifs de télémessure	Chiens Beagle, 4M/groupe (animaux munis de dispositifs de télémessure)	Dose unique par voie i.v. à 1,3 mg/m ² et à 4,0 mg/m ²	Mortalité à la dose de 4,0 mg/m ² . 4,0 mg/m ² : ↑ FC, ↓ TA, ↓ fréquence respiratoire, ↓ des intervalles PR et QT, avec allongement soutenu de l'intervalle QTc. 1,3 mg/m ² : absence de signes cliniques indésirables et absence d'effet concordant sur les paramètres hémodynamiques.

1. Étude non conforme aux bonnes pratiques de laboratoire

10.3 Pharmacocinétique

Une étude de phase I a été menée chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute afin de caractériser la pharmacocinétique du bortézomib après l'administration d'une dose unique et de doses multiples.

Tableau 20 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du bortézomib à la suite de l'administration d'un bolus intraveineux à des patients atteints de myélome multiple en rechute

	C _{max} (ng/mL)	t _½ (h)	CL (L/h)
Groupe de dose à 1,0 mg/m² (n = 12)			
Moyenne après administration de la première dose	57		102
Moyenne après administration de doses répétées	67-106	40-193	15
Groupe de dose à 1,3 mg/m² (n = 12)			
Moyenne après administration de la première dose	112		112
Moyenne après administration de doses répétées	89-120	49-109	32

Dans la sous-étude de pharmacocinétique/pharmacodynamie faisant partie d'un essai de phase III, après l'administration d'un bolus intraveineux ou d'une injection sous-cutanée d'une dose de 1,3 mg/m² à des patients atteints d'un myélome multiple (n = 14 pour la voie i.v., n = 17 pour la voie s.c.), l'exposition systémique totale après l'administration de doses répétées (ASC_{dernière} observation) était comparable pour l'administration intraveineuse et sous-cutanée. La C_{max} était inférieure après l'administration sous-cutanée (20,4 ng/mL) comparativement à l'administration intraveineuse (223 ng/mL).

Absorption

Lorsque Taro-Bortezomib est administré par voie intraveineuse, sa biodisponibilité est de 100%.

Distribution

Le volume moyen de distribution du bortézomib variait entre 489 et 1 884 litres/m² après une administration par voie intraveineuse d'une dose unique ou de doses répétées de 1,0 mg/m² ou 1,3 mg/m² chez des patients atteints de myélome multiple. On peut donc supposer que le bortézomib se distribue largement dans les tissus périphériques. Dans une plage de concentrations comprise entre 10 et 1 000 ng/mL, la liaison du bortézomib aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* atteignait en moyenne 83 %.

Métabolisme

Le bortézomib est principalement métabolisé par une déboronation médiée par le cytochrome P450, laquelle donne lieu à des métabolites qui subissent par la suite une hydroxylation. Les études *in vitro* indiquent que le CYP 3A4 et le 2C19 sont les principales isozymes responsables du métabolisme global du bortézomib (d'un point de vue quantitatif), tandis que les CYP 1A2, 2C9 et 2D6 n'y contribuent que dans une faible mesure. Les métabolites évalués du bortézomib déboronné sont inactifs en tant qu'inhibiteurs du protéasome 26S. Le regroupement de données plasmatiques provenant de 8 patients, recueillies 10 et 30 minutes après l'administration du produit, indique que les niveaux plasmatiques de métabolites sont faibles par rapport à ceux du médicament mère.

Excrétion

On n'a pas caractérisé la voie d'élimination du bortézomib chez l'être humain. Chez le rat, la principale voie d'élimination est l'excrétion biliaire, tandis que, chez le singe, l'élimination se fait davantage par les reins que par la bile ou les fèces.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants, personnes âgées, sexe, origine ethnique et insuffisance rénale :**

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets de la pharmacocinétique du bortézomib chez ces populations ou dans le contexte de cette affection.

Insuffisance hépatique

On a évalué l'effet de l'insuffisance hépatique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 6](#) pour la définition des insuffisances hépatiques) sur la pharmacocinétique du bortézomib chez 60 patients cancéreux, dont la dose du bortézomib variait entre 0,5 et 1,3 mg/m². Comparativement aux patients ayant une fonction hépatique normale, l'insuffisance hépatique légère n'a pas modifié l'ASC normalisée en fonction de la dose du bortézomib. Toutefois, on a observé une augmentation d'environ 60 % des valeurs moyennes de l'ASC normalisée en fonction de la dose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave. On recommande l'administration d'une dose de départ plus faible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave, lesquels exigent une surveillance étroite.

Pharmacocinétique non clinique

Le profil cinétique et métabolique du bortézomib est similaire chez le rat et le singe. Lors des études de distribution chez le rat et le singe, le bortézomib était rapidement distribué après l'administration i.v. Les concentrations tissulaires maximales de radioactivité se trouvaient initialement dans les organes excrétoires et métaboliques (rein et foie), dans certains tissus endocriniens (glande surrénale et hypophyse) et sécrétoires (glandes salivaires) et dans les régions à division cellulaire rapide (muqueuse du tube digestif, moelle osseuse et rate). Aucune radioactivité n'a été décelée dans le cerveau, la moelle épinière et les diverses régions de l'œil et du nerf optique. De la radioactivité a été décelée dans l'hypophyse et les plexus choroïdes, ce qui laisse supposer que la barrière hémato-encéphalique n'empêche pas la pénétration dans ces parties au moins du système nerveux central.

Dans la majorité des tissus étudiés, la concentration maximale de radioactivité a été observée une heure après l'administration. Dans quelques tissus tels que les ganglions lymphatiques, la rate et le thymus, la concentration maximale est apparue lors d'une mesure ultérieure (24 à 144 heures après l'administration). Des études évaluant l'efficacité du bortézomib chez un modèle souris ont également révélé la présence de concentrations de bortézomib marqué au ¹⁴C dans les tumeurs.

Les analyses, sur le plan cinétique, des résultats d'études portant sur des administrations répétées à des singes, en utilisant un schéma posologique comportant une administration intraveineuse deux fois par semaine pendant deux semaines suivies d'une semaine de repos, révèlent une augmentation de la demi-vie d'élimination terminale et une diminution de la clairance avec des doses répétées. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (0 à 24 heures) a à peu près doublé entre le premier et le deuxième cycles, sans entraîner d'autre augmentation de l'aire sous la courbe des concentrations au Cycle 13 (Tableau 21).

Tableau 21 : Aire moyenne (ÉT) sous la courbe des concentrations plasmatiques de bortézomib en fonction du temps chez le singe ayant reçu 13 cycles de traitement, deux fois par semaine, 10 jours de repos

		0,6 mg/m ²				0,9 mg/m ²				1,2 mg/m ²			
Sem.	Cycle	T _{1/2-Z} (h)	Vz (l/kg)	Cl (l/h/kg)	ASC _{0-24 h} (h•ng/mL)	T _{1/2-Z} (h)	Vz (l/kg)	Cl (l/h/kg)	ASC _{0-24 h} (h•ng/mL)	T _{1/2-Z} (h)	Vz (l/kg)	Cl (l/h/kg)	ASC _{0-24 h} (h•ng/mL)
1	1	2,65 -0,236	13,7 -3,69	3,57 -0,829	12,3 (2,69)	9,91 (3,86)	22,2 (4,88)	1,9 (1,09)	34,6 (10,4)	7,78 (3,16)	17,6 (5,59)	1,74 (0,522)	51,3 -10,6
5	2	12,9 (2,92)	15,1 -3,27	0,841 -0,19	45,1 (7,73)	12,4 (3,64)	11,7 -3,22	0,676 (0,191)	82,9 (15,2)	9,68 (2,59)	10,5 (2,72)	0,778 (0,214)	111 (29,5)
37	13	47,9 (43,9)	26 (12,8)	0,644 -0,479	38,5 (5,56)	130 (77,2)	49,5 (10,2)	0,309 (0,109)	58,4 (13,8)	95,3 (28,4)	53 (18,9)	0,395 (0,129)	72,8 (13,8)
38	13	55 (30,8)	26,4 (5,68)	0,429 (0,207)	45,4 (10,9)	46,7 (12)	26,5 (9,42)	0,388 -0,054	74,9 (17,8)	53,4 (11,7)	31,7 (6,75)	0,423 (0,102)	92,3 (14,3)

La liaison du bortézomib aux protéines plasmatiques du rat, du macaque de Buffon et de l'être humain était similaire pour les trois espèces. Sur un intervalle de concentrations de bortézomib compris entre 10 et 1 000 ng/mL, la liaison aux protéines *in vitro* atteignait en

moyenne 84,9 % dans le plasma du rat, 72,4 % dans le plasma du macaque de Buffon, et 82,9 % dans le plasma humain. Le pourcentage de bortézomib lié aux protéines plasmatiques n'était pas concentration-dépendant.

Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que le bortézomib est fortement métabolisé chez le rat, le singe et l'humain, et qu'il produit plus de 30 métabolites par des voies métaboliques dépendantes ou non du cytochrome P450. On n'a pas constaté que la dégradation du bortézomib se faisait par les voies métaboliques de phase II, par exemple la glucuronidation et la sulfatation.

Il a été démontré que le bortézomib était un faible inhibiteur des isoenzymes recombinantes humaines exprimées du CYP, et les valeurs de la CI_{50} dépassent 30 μ M (ou 11,5 μ g/mL) pour le CYP 1A2, 2C9, 2D6 et 3A4, et 18 μ M (ou 6,9 μ g/mL) pour le 2C19. Le bortézomib n'a pas induit les effets du CYP 3A4 et du CYP 1A2 dans les cultures primaires d'hépatocytes humains. Par ailleurs, le bortézomib ne semble pas être un substrat de la glycoprotéine P et de plusieurs autres pompes à efflux.

Chez les rats, la radioactivité du bortézomib marqué au ^{14}C est principalement excrétée dans la bile. Chez des rats intacts, 38,6 % de la dose radioactive administrée a été récupérée dans les fèces, 21,1 % dans l'urine, et 6,12 % dans l'air expiré dans les 72 heures suivant l'administration.

Chez le singe, la radioactivité du bortézomib marqué au ^{14}C a été excrétée à la fois dans l'urine et la bile. Au cours des premières 24 heures, de 30 à 40 % de la radioactivité totale récupérée était excrétée dans l'urine ou les fèces. Le restant de la dose récupérée (c'est-à-dire 60 à 70 %) a été éliminé lentement au cours des 120 heures suivantes.

Il n'a pas été déterminé que le bortézomib traverse le placenta ou passe dans le lait maternel.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Les flacons scellés peuvent être conservés à une température comprise entre 15 et 30 °C. Pour les protéger de la lumière, ne pas les sortir de leur emballage d'origine.

Flacons à usage unique. Jeter toute portion inutilisée.

Le produit peut être conservé jusqu'à huit heures dans une seringue; cependant, la durée totale de stockage du médicament reconstitué ne doit pas dépasser huit heures si le produit est exposé à un éclairage intérieur normal.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Taro-Bortezomib pour injection est un agent cytotoxique. Il faut prendre certaines précautions au moment de sa manipulation et de sa préparation. Il faut employer une technique aseptique appropriée étant donné que Taro-Bortezomib ne contient pas d'agent de conservation. Il est recommandé de porter des gants et des vêtements de protection pour éviter tout contact avec la peau.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

	Acide boronique (fraction biologiquement active)	Anhydride cyclique
Nom propre	bortézomib	non disponible
Nom chimique	Acide [(1R)-3-méthyl-1-[[[(2S)-1-oxo-3-phényl-2-[(pyrazinylcarbonyl)amino]propyl]amino]butyl]boronique	<i>N,N',N''</i> -[2,4,6-Boroxintriyltris [[(1R)-3-méthylbutylidène] imino [(1S)-2-oxo-1-(phénylméthyl)-2,1-éthanediyl]]] trispyrazinecarboxamide
Formule moléculaire	C ₁₉ H ₂₅ BN ₄ O ₄	C ₅₇ H ₆₉ B ₃ N ₁₂ O ₉
Masse moléculaire	384,24 g/mol	1 098,67 g/mol
Formule de structure		

Propriétés physicochimiques : Le bortézomib est un acide boronique dipeptidyl modifié. Le médicament est fourni sous forme d'ester boronique de mannitol. Lorsqu'il est reconstitué, l'ester de mannitol est en équilibre avec son produit d'hydrolyse, l'acide boronique monomère. La substance pharmaceutique existe sous sa forme anhydride cyclique en tant que boroxine trimère.

La solubilité du bortézomib, sous forme d'acide boronique monomère, est de 3,3 à 3,8 mg/mL dans l'eau, et le pH se situe entre 2 et 6,5.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Myélome multiple

Étude clinique randomisée et ouverte chez des patients atteints d'un myélome multiple non traité antérieurement (traitement de première intention)

Une étude clinique internationale prospective de phase III, randomisée (1:1) et ouverte, menée auprès de 682 patients visait à déterminer si l'association de Taro-Bortezomib (bortézomib) par voie intraveineuse au melphalan et à la prednisone par voie orale représentait une amélioration importante du délai avant progression (DAP) comparativement au melphalan et à la prednisone administrés par voie orale chez les patients atteints de myélome multiple non traité antérieurement.

Dans le groupe de traitement VMP, au cours des Cycles 1 à 4, les sujets ont reçu Taro-Bortezomib à 1,3 mg/m² par bolus intraveineux aux Jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 et 32, suivi d'une période de repos de 10 jours (Jours 33 à 42), et le melphalan à 9 mg/m² et la prednisone à 60 mg/m² par voie orale une fois par jour aux Jours 1 à 4, suivi d'une période de repos de 38 jours (Jours 5 à 42). Au cours des Cycles 5 à 9, les sujets recevaient Taro-Bortezomib à raison de 1,3 mg/m² par bolus intraveineux aux Jours 1, 8, 22 et 29, suivi d'une période de repos de 13 jours (Jours 30 à 42), et le melphalan à 9 mg/m² et la prednisone à 60 mg/m² par voie orale une fois par jour aux Jours 1 à 4, suivis d'une période de repos de 38 jours (Jours 5 à 42).

Dans le groupe de traitement MP, au cours des Cycles 1 à 9, les patients ont reçu le melphalan à 9 mg/m² et la prednisone à 60 mg/m² par voie orale une fois par jour aux Jours 1 à 4, suivis d'une période de repos de 38 jours (Jours 5 à 42).

Le traitement était administré pendant un maximum de neuf cycles (environ 54 semaines) et était arrêté prématurément en cas de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Les données démographiques et les caractéristiques des patients au départ sont résumées dans le [Tableau 22](#).

Tableau 22 : Résumé des caractéristiques de départ des patients et de la maladie dans l'étude VISTA

Caractéristiques des patients	VMP n = 344	MP n = 338
Age médian, ans (fourchette)	71,0 (57,90)	71,0 (48,91)
Sexe : masculin/féminin	51 % / 49 %	49 % / 51 %
Origine ethnique : Blanche/asiatique/noire/autre	88 % / 10 % / 1 % / 1 %	87 % / 11 % / 2 % / 0 %
Indice fonctionnel de Karnofsky ≤ 70	35 %	33 %
Taux d'hémoglobine < 100 g/L	37 %	36 %
Numération plaquettaire < 75 x 10 ⁹ /L)	< 1 %	1 %
Caractéristiques de la maladie		
Type de myélome (%) : IgG/IgA/chaîne légère	64 % / 24 % / 8 %	62 % / 26 % / 8 %
Taux médian de β ₂ -microglobuline (mg/L)	4,2	4,3

Caractéristiques des patients	VMP n = 344	MP n = 338
Taux médian d'albumine (g/L)	33,0	33,0
Clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min (n [%])	20 (6 %)	16 (5 %)
Stadification ISS : n (%)		
I	64 (19)	64 (19)
II	161 (47)	159 (47)
III	119 (35)	115 (34)

VMP = Taro-Bortezomib-melphalan-prednisone; MP = melphalan-prednisone

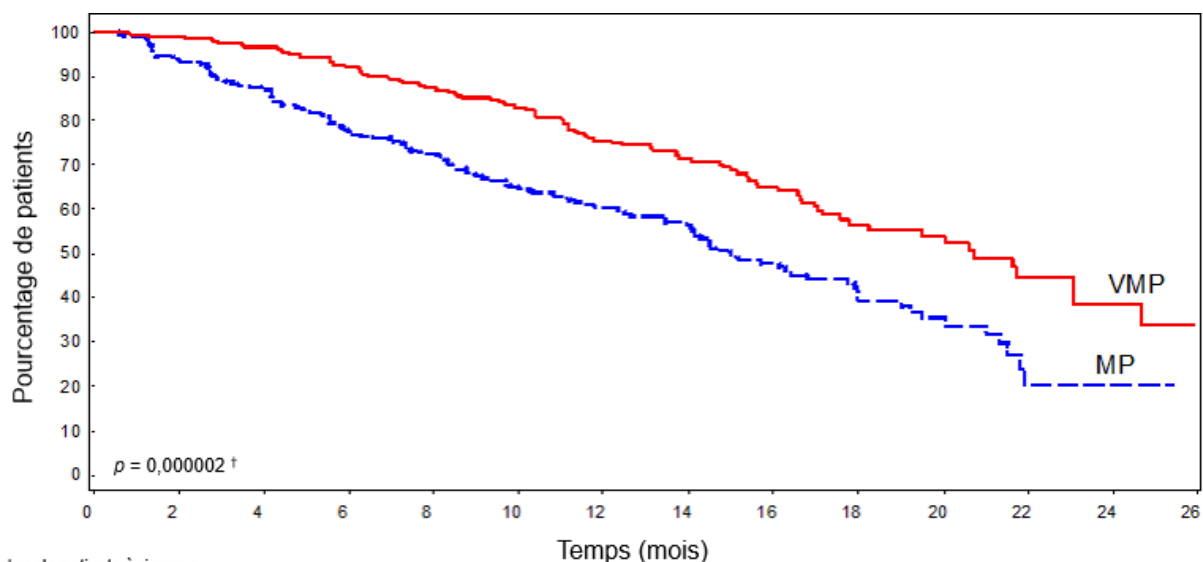
Au moment de la troisième analyse intermédiaire prévue dans le protocole, le principal critère d'évaluation, soit le délai avant progression, était rempli, et on a proposé aux patients du groupe MP de recevoir le traitement VMP. Le DAP était défini comme étant le temps écoulé entre la randomisation et la date de la première observation d'une progression de la maladie ou d'une rechute après une réponse complète avec immunofixation négative. La survie sans progression (SSP), critère d'évaluation secondaire, était définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la progression de la maladie ou le décès, selon la première éventualité. On a continué à suivre le taux de survie après l'analyse intermédiaire. Le suivi médian a été de 16,3 mois, avec un suivi additionnel de la survie globale jusqu'à 60,1 mois. Les résultats sur l'efficacité sont présentés au [Tableau 23](#) et à la [Figure 1](#), à la [Figure 2](#) et à la [Figure 3](#).

Tableau 23 : Résumé des analyses d'efficacité de l'étude de phase III sur le myélome multiple non traité antérieurement¹

Critère d'efficacité	VMP n = 344	MP n = 338	Valeur de p	Rapport de cotes⁹
Délai avant progression –				
Événements n (%)	101 (29)	152 (45)		
Médiane ² (IC à 95 %)	20,7 mois (17,6 à 24,7)	15,0 mois (14,1 à 17,9)	0,000002 ⁴	
<i>Hazard ratio</i> ³ (IC à 95 %)	0,54 (0,42 à 0,70)			
Survie sans progression				
Événements n (%)	135 (39)	190 (56)		
Médiane ² (IC à 95 %)	18,3 mois (16,6 à 21,7)	14,0 mois (11,1 à 15,0)	0,00001 ⁴	
<i>Hazard ratio</i> ³ (IC à 95 %)	0,61 (0,49 à 0,76)			
Survie globale¹¹				
Événements (décès) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)	0,00043 ⁴	
Médiane ² (IC à 95 %)	56,4 mois (52,8 à 60,9)	43,1 mois (35,3 à 48,3)		
<i>Hazard ratio</i> ³ (IC à 95 %)	0,695 (0,567 à 0,852)			
Taux de réponse				
Population ⁵ n = 668	n = 337	n = 331		
RC ⁶ n (%)	102 (30)	12 (4)	< 10 ⁻¹⁰⁴	11,2 (6,1 à 20,6)

Critère d'efficacité	VMP n = 344	MP n = 338	Valeur de p	Rapport de cotes ⁹
RP ⁶ n (%)	136 (40)	103 (31)		
RpC n (%)	5 (1)	0		
RC + RP ⁶ n (%)	238 (71)	115 (35)	< 10 ⁻¹⁰⁷	4,5 (3,2 à 6,2)
RC + RP ⁶ + RM n (%)	270 (80)	187 (56)	< 10 ⁻⁷⁴	3,2 (2,2 à 4,5)
Réduction de protéine M sérique				
Population ⁸ n = 667	n = 336	n = 331		
≥ 90 % n (%)	151 (45)	34 (10)		
Délai avant la première réponse pour RC + RP				
Médiane	1,4 mois	4,2 mois		
Délai avant la meilleure réponse pour RC + RP				
Médiane	2,3 mois	4,9 mois		
Délai avant RC				
Médiane	4,2 mois	5,3 mois		
Durée médiane² de la réponse				
RC ⁶	24,0 mois	12,8 mois		
RC + RP ⁶	19,9 mois	13,1 mois		
Délai avant prochain traitement				
Événements n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)		
Médiane ² (IC à 95 %)	27,0 mois (24,7 à 31,1)	19,2 mois (17,0 à 21,0)	< 0,000001 ^{10, 4}	
<i>Hazard ratio</i> ³ (IC à 95 %)	0,557 (0,462 à 0,671)			

1. Tous les résultats sont basés sur l'analyse effectuée à une durée médiane de suivi de 16,3 mois sauf ceux de l'analyse de la survie globale effectuée à une durée médiane de suivi de 60,1 mois.
RC = réponse complète; RpC = réponse presque complète; RP = réponse partielle; RM = réponse minimale
2. Estimation de Kaplan-Meier.
3. L'estimation du *hazard ratio* est basée sur un modèle de Cox à effet proportionnel ajusté pour les facteurs de stratification suivants : bêta2-microglobuline, albumine et région. Un *hazard ratio* inférieur à 1 indique un avantage pour VMP
4. Valeur de p nominale basée sur le test de Mantel-Haenszel stratifié ajusté pour les facteurs de stratification : bêta2-microglobuline, albumine et région
5. La population considérée pour la réponse comprend les patients qui avaient une maladie mesurable au départ.
6. Critères de l'European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)
7. Valeur de p pour le taux de réponse (RC + RP) calculé au moyen du test de chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté pour les facteurs de stratification
8. Tous les patients randomisés ayant une maladie sécrétoire
9. Utilisation d'une estimation de Mantel-Haenszel du rapport de cotes commun pour les tableaux stratifiés
10. La valeur de p réelle est de moins de 10⁻¹⁰
11. Mise à jour du taux de survie basée sur une durée médiane de suivi de 60,1 mois.



Nombre de patients à risque :		Temps (mois)											
VMP (n*)	344	309	280	258	240	200	159	114	81	53	35	20	13
MP (n*)	338	298	264	218	200	160	128	90	61	41	20	6	3

* Patients restants après le délai indiqué
† valeur de p d'après le test de Mantel-Haenszel

Figure 1 : Délai avant progression VMP vs MP

Une mise à jour du taux de survie a été effectuée à une durée médiane de suivi de 60,1 mois. On a démontré un avantage significatif de survie en faveur du groupe de traitement VMP (*hazard ratio* = 0,695; $p = 0,00043$) (voir le [Tableau 23](#) et la [Figure 2](#)). La survie globale médiane dans le groupe de traitement MP est estimée à 43,1 mois, alors que la survie médiane dans le groupe de traitement VMP est estimée à 56,4 mois. Les taux de survie à 1 an, 2 ans, 3 ans et 5 ans dans les groupes de traitement VMP et MP selon l'estimation de Kaplan-Meier sont présentés dans le [Tableau 24](#).

Tableau 24 : Résumé du bénéfice en termes de survie à un an, deux ans, trois ans et cinq ans chez les patients non traités antérieurement, selon l'estimation de Kaplan-Meier

Critère d'efficacité	VMP (n = 344)	MP (n = 338)
% de survie à 1 an (IC à 95 %)	88,6 (85,2 à 92,0)	81,7 (77,5 à 85,9)
% de survie à 2 ans (IC à 95 %)	77,6 (73,1 à 82,2)	68,7 (63,7 à 73,8)
% de survie à 3 ans (IC à 95 %)	68,5 (63,2 à 73,7)	54,0 (48,2 à 59,8)
% de survie à 5 ans (IC à 95 %)	46,0 % (40,3 à 51,8)	34,4 % (28,9 à 39,9)

VMP = Taro-Bortezomib-melphalan-prednisone; MP = melphalan-prednisone

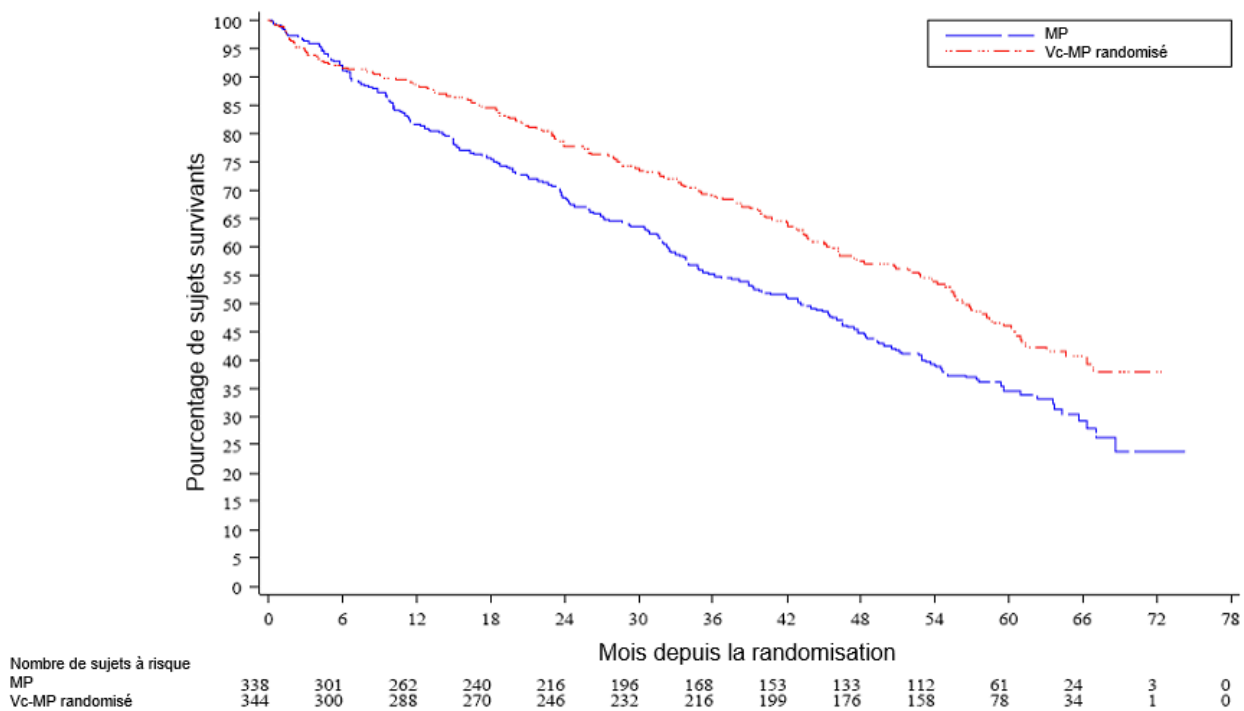


Figure 2 : Survie globale selon l'estimation de Kaplan-Meier VMP vs MP

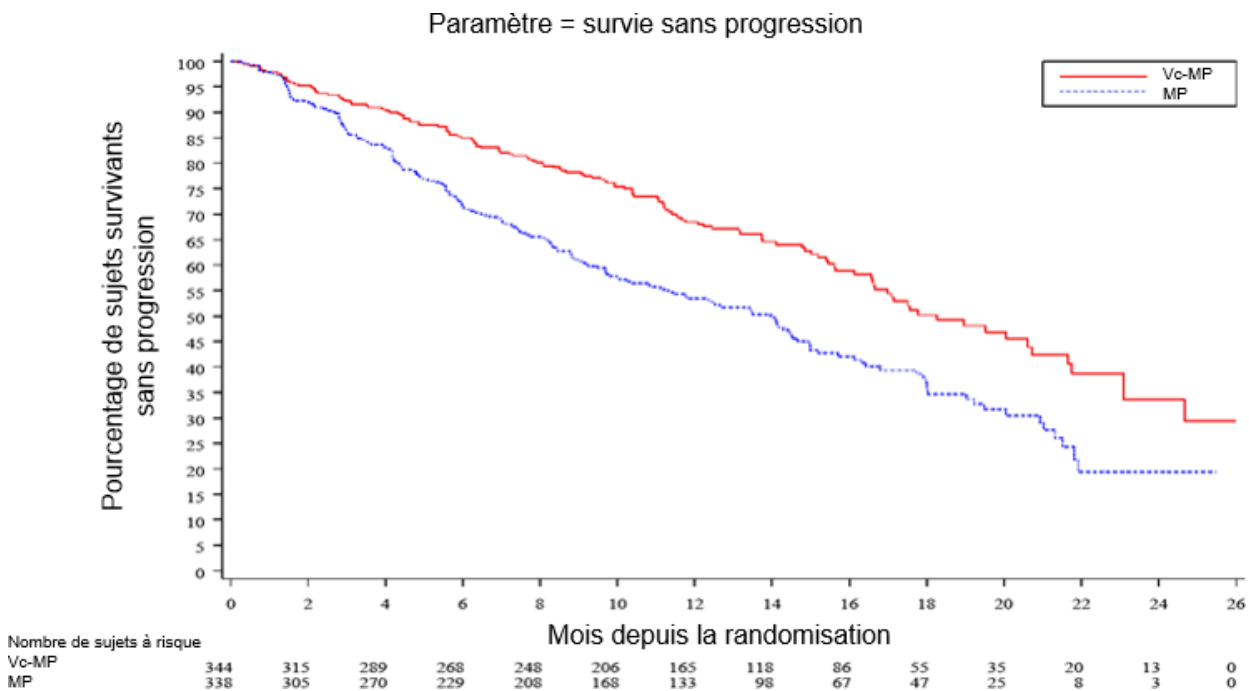


Figure 3 : Survie sans progression VMP vs MP

Afin d'explorer le lien entre le type de réponse (RC, RP ou absence de réponse) dans le temps et les résultats à long terme, notamment le DAP, la SSP et la survie globale, des analyses de régression multidimensionnelles de Cox avec des covariables temporelles ont été effectuées et ajustées pour les facteurs pronostiques de départ. Des liens étroits ont été observés entre la réponse (RC + RP) et une prolongation du DAP, de la SSP et de la survie globale, ainsi qu'un bienfait graduel relativement à ces résultats pour l'obtention d'une RC comparativement à la RP.

Analyses de sous-groupes

Le DAP, la SSP et la survie globale étaient évalués en fonction des facteurs de départ en matière de stratification, de données démographiques (sexe, origine ethnique et âge) et de caractéristiques de la maladie (stadification de l'International Staging System [ISS] et anomalies cytogénétiques de la moelle osseuse). Les analyses prédéterminées du DAP, de la SSP et de la survie globale dans tous les sous-groupes étaient conformes aux analyses globales de ces critères d'évaluation. Les *hazard ratios* pour la plupart des sous-groupes (âge, sexe, origine ethnique, stadification de l'ISS et anomalies cytogénétiques de la moelle osseuse) étaient systématiquement < 1, ce qui démontre un avantage de survie en faveur du groupe de traitement Vc-MP, comparativement au groupe de traitement MP. Après cinq ans, les *hazard ratios* pour deux petits sous-groupes (sous-groupe nord-américain, n = 32; sous-groupe cytogénétique à risque élevé, n = 39) étaient légèrement plus élevés que 1.

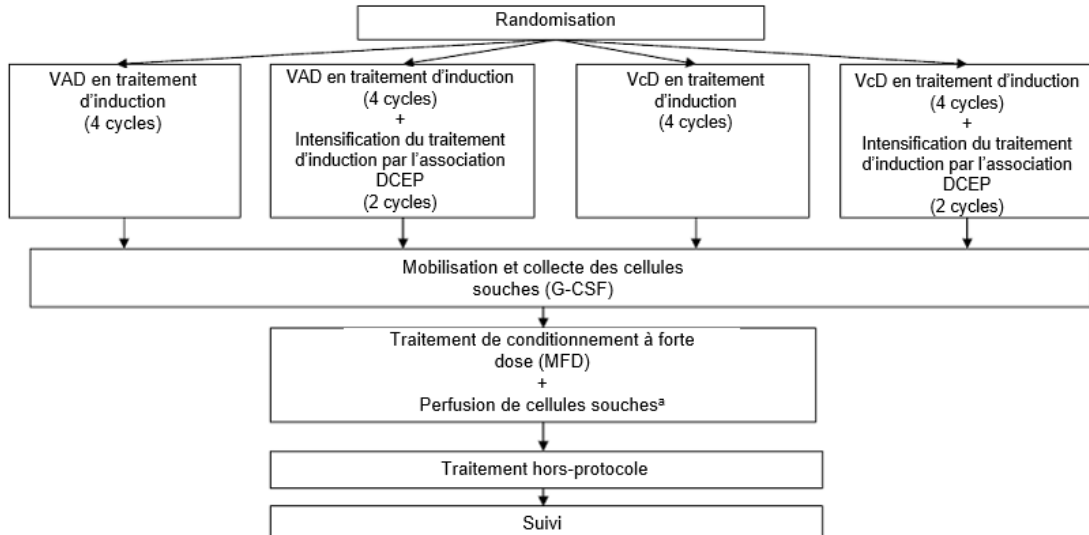
Le DAP, la SSP, la survie globale, le taux de réponse globale et la RC ont été évalués pour trois niveaux de fonction rénale (≤ 30 mL/min; 31 à 60 mL/min et > 60 mL/min). Pour tous les critères d'évaluation, l'avantage en faveur du traitement VMP par rapport au traitement MP s'est maintenu dans les trois sous-groupes de fonction rénale. Les *hazard ratios* pour tous les sous-groupes étaient systématiquement < 1, ce qui démontre un avantage en faveur du groupe de traitement VMP, comparativement au groupe de traitement MP, pour l'ensemble des trois sous-groupes d'analyse de la fonction rénale.

Études cliniques randomisées et ouvertes menées auprès de patients atteints d'un myélome multiple non traités antérieurement qui étaient candidats à une greffe de cellules souches

Une étude de phase III (IFM-2005-01) a été menée pour démontrer l'innocuité et l'efficacité de Bortezomib dans le cadre d'un traitement d'association utilisé en induction avant une greffe de cellules souches chez des patients atteints d'un myélome multiple non traité antérieurement. Dans le cadre de cette étude, Bortezomib a été administré par voie intraveineuse. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'association bortezomib/dexaméthasone (VcD) ou l'association vincristine/Adriamycin^{®1} (doxorubicine)/dexaméthasone (VAD) de la manière suivante (Figure 4) :

- VcD (n = 121) : les sujets ont reçu quatre cycles de 21 jours de l'association Bortezomib/dexaméthasone.
- VcD + DCEP (n = 119) : les sujets ont reçu quatre cycles de 21 jours de l'association Taro-Bortezomib/ dexaméthasone et deux cycles d'intensification du traitement d'induction par la dexaméthasone, le cyclophosphamide, l'étoposide ou le phosphate d'étoposide, et le cisplatine (DCEP)
- VAD (n = 121) : les sujets ont reçu quatre cycles de 28 jours de l'association VAD

- VAD + DCEP (n = 121) : les sujets ont reçu quatre cycles de 28 jours de l'association VAD et deux cycles d'intensification du traitement d'induction par l'association DCEP.



AlloGCS = allogreffe de cellules souches; DCEP = dexaméthasone, cyclophosphamide, étoposide ou phosphate d'étoposide, et cisplatine; G-CSF = facteur stimulant les colonies de granulocytes; GCS = greffe de cellules souches; MFD = melphalan à forte dose; HLA = antigènes d'histocompatibilité humains (*human leukemia antigen haplotype*); VAD = vincristine, Adriamycin et dexaméthasone; VcD = Bortezomib (1,3 mg/m²) et dexaméthasone

^a Les sujets peuvent recevoir jusqu'à deux GCS. Les sujets obtenant une réponse partielle mais une très bonne de 1 à 3 mois après la première GCS étaient admissibles pour recevoir une deuxième GCS. Les sujets obtenant moins qu'une réponse partielle (RP) recevaient une deuxième GCS. Les sujets obtenant une RP recevaient une deuxième GCS, à moins qu'ils aient un donneur dont l'haplotype HLA est compatible. Dans ce cas, les sujets subissaient une alloGCS

Figure 4 : Méthodologie de l'étude IFM 2005-01

Durant les Cycles 1 à 4, les sujets du groupe de traitement recevant l'association VcD ont reçu Taro-Bortezomib à 1,3 mg/m² par injection intraveineuse en bolus aux Jours 1, 4, 8 et 11, et la dexaméthasone à 40 mg par voie orale une fois par jour aux Jours 1 à 4 et 9 à 12 au cours des Cycles 1 et 2 et aux Jours 1 à 4 au cours des Cycles 3 et 4.

Les sujets du groupe de traitement recevant l'association VAD ont reçu la vincristine à 0,4 mg et Adriamycin® à 9 mg/m² sous forme de perfusion intraveineuse continue aux jours 1 à 4 durant tous les cycles et la dexaméthasone à 40 mg par voie orale une fois par jour aux Jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 au cours des Cycles 1 et 2 et aux Jours 1 à 4 au cours des Cycles 3 et 4.

Les sujets du groupe d'intensification du traitement d'induction ont reçu aux Jours 1 à 4, et ce durant deux cycles, la dexaméthasone à 40 mg/jour par voie orale, de même que le cyclophosphamide à 400 mg/m²/jour, l'étoposide ou le phosphate d'étoposide à 40 mg/m²/jour et le cisplatine à 15 mg/m²/jour sous forme de perfusion intraveineuse continue.

Les données démographiques et les caractéristiques des patients au début de l'étude sont résumées dans le [Tableau 25](#).

Tableau 25 : Résumé des caractéristiques des patients et de la maladie au début de l'étude IFM 2005-01

	Groupe recevant l'association VAD n = 242	Groupes recevant l'association VcD n = 240
Caractéristiques des patients		
Âge médian en années (fourchette)	55,3 (26, 65)	57,0 (31, 65)
< 55 ans, n (%)	92 (38)	101 (42)
≥ 55 ans, n (%)	150 (62)	139 (58)
Sexe : hommes/femmes	52 %/48 %	58 %/42 %
Indice fonctionnel de l'OMS, n (%)		
0	99 (44)	93 (42)
1	101 (45)	97 (44)
2	22 (10)	28 (13)
3	2 (1)	2 (1)
Taux d'hémoglobine < 80 g/L	7 %	7 %
Numération plaquettaire < 50 x 10 ⁹ /L, n (%)	2 (1)	1 (< 1)
Caractéristiques de la maladie		
Type de myélome (%) : IgG/IgA/Chaînes légères	62/22/13	60/22/15
Taux médian de β ₂ -microglobuline (mg/L)	3,44	3,5
Taux médian d'albumine (g/dL)	4,0	3,9
Clairance de la créatinine < 60 mL/min (n [%])	63 (26)	53 (23)
Stadification ISS, n (%)		
I	100 (42)	102 (43)
II	83 (35)	78 (33)
III	55 (23)	60 (25)

VcD = Bortezomib, dexaméthasone. VAD = vincristine, Adriamycin®, dexaméthasone

Le [Tableau 26](#) résume les résultats sur l'efficacité de l'étude IFM-2005-01.

Tableau 26 : Principaux résultats sur l'efficacité provenant de l'étude IFM 2005-01 (étude de phase III portant sur un traitement d'association par Bortezomib [i.v.] et la dexaméthasone [voie orale] en induction administré à des patients atteints d'un myélome multiple non traité antérieurement qui sont candidats à une greffe de cellules souches)

Catégorie du critère d'évaluation de l'efficacité	VAD (n = 242)		VcD (n = 240)		Rapport de cotes ¹	Valeur de p ²
	n (%)	IC à 95 % pour %	n (%)	IC à 95 % pour %		
Taux de réponse après l'induction, n (%)						
Réponse complète (RC)	3 (1,2)	0,3; 3,6	13 (5,4)	2,9; 9,1	4,71 (1,31 à 16,93)	0,01
Réponse quasi-complète (RqC)	12 (5,0)	2,6; 8,5	22 (9,2)	5,8; 13,5		
RC + RqC	15 (6,2)	3,5; 10,0	35 (14,6)	10,4; 19,7	2,58 (1,37 à 4,85)	0,03
Très bonne réponse partielle (TBRP)	21 (8,7)	5,5; 13,0	54 (22,5)	17,4; 28,3		

Catégorie du critère d'évaluation de l'efficacité	VAD (n = 242)		VcD (n = 240)		Rapport de cotes ¹	Valeur de p ²
	n (%)	IC à 95 % pour %	n (%)	IC à 95 % pour %		
RC + RqC + TBRP	36 (14,9)	10,6; 20,0	89 (37,1)	31,0; 43,5	3,36 (2,16 à 5,21)	< 0,001
Réponse partielle (RP)	111 (45,9)	39,5; 52,4	96 (40,0)	33,8; 46,5		
Taux de réponse global (RC+RqC+TBRP+RP)	147 (60,7)	54,3; 66,9	185 (77,1)	71,2; 82,2	2,18 (1,46 à 3,24)	< 0,001
Réponse minimale (RM)	35 (14,5)	10,3; 19,5	18 (7,5)	4,5; 11,6		
Aucun changement	27 (11,2)	7,5; 15,8	10 (4,2)	2,0; 7,5		
Maladie évolutive	10 (4,1)	2,0; 7,5	12 (5,0)	2,6; 8,6		
Non évaluable	23 (9,5)	6,1; 13,9	15 (6,3)	3,5; 10,1		

VAD = vincristine, doxorubicine (Adriamycin), dexaméthasone; VcD = Bortezomib, dexaméthasone

1. Utilisation d'une estimation de Mantel-Haenszel du rapport de cotes commun pour les tableaux stratifiés. Remarque : Un rapport de cotes > 1 indique un avantage pour le groupe recevant l'association VcD.
2. Valeur p calculée au moyen du test du Chi2 de Cochran-Mantel-Haenszel.

Étude clinique ouverte randomisée dans le myélome multiple en rechute ou réfractaire comparant Bortezomib par voie intraveineuse à la dexaméthasone

Un essai clinique international de phase III de type prospectif, randomisé (1/1), stratifié et ouvert portant sur 669 patients a été conçu pour déterminer si Bortezomib augmentait le délai avant progression par comparaison à la dexaméthasone à haute dose chez des patients présentant un myélome multiple progressif qui avaient reçu une à trois thérapies antérieures. Les patients considérés comme étant réfractaires à un traitement antérieur par dexaméthasone à haute dose ont été exclus tout comme les patients présentant au départ une neuropathie périphérique de grade ≥ 2 ou une numération plaquettaire $< 50 \times 10^9$ /litre. On a pu évaluer la réponse chez un total de 627 patients. L'étude excluait les patients présentant un calcium sérique corrigé $\geq 3,5$ mmol/litre. Tous les patients atteints d'hypercalcémie étaient tenus de recevoir des bisphosphonates par voie intraveineuse en concomitance avec le bortézomib ou la dexaméthasone (selon la randomisation du traitement).

Les facteurs de stratification étaient basés sur le nombre de lignes de traitement antérieur déjà reçues par le patient (une ligne antérieure par rapport à deux lignes ou plus), sur le délai avant progression avec le traitement antérieur (progression au cours du traitement ou dans les six mois suivant l'arrêt de la plus récente thérapie par rapport à la survenue d'une rechute plus de six mois après avoir reçu la toute dernière thérapie) et sur les taux de β_2 -microglobuline au départ ($\leq 2,5$ mg/litre par rapport à $> 2,5$ mg/litre).

Les caractéristiques de départ des patients et de leur maladie sont résumées dans le [Tableau 27](#).

Tableau 27 : Résumé des caractéristiques de départ des patients et de leur maladie dans l'essai de phase III sur le myélome multiple

Caractéristiques des patients	Taro-Bortezomib n = 333	Dexaméthasone n = 336
Âge médian en années (fourchette)	62,0 (33 à 84)	61,0 (27 à 86)
Sexe : hommes/femmes	56 % / 44 %	60 % / 40 %
Origine ethnique : caucasienne/noire/autre	90 % / 6 % / 4 %	88 % / 7 % / 5 %
Indice fonctionnel de Karnofsky ≤ 70	13 %	17 %
Taux d'hémoglobine < 100 g/litre	32 %	28 %
Numération plaquettaire < 75 x 10 ⁹ /litre	6 %	4 %
Caractéristiques de la maladie		
Type de myélome (%) : IgG/IgA/Chaînes légères	60 % / 23 % / 12 %	59 % / 24 % / 13 %
Taux médian de β ₂ -microglobuline (mg/litre)	3,7	3,6
Taux médian d'albumine (g/litre)	39,0	39,0
Clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min [n (%)]	17 (5 %)	11 (3 %)
Durée médiane depuis le diagnostic de myélome multiple (nombre d'années)		
	3,5	3,1
Nombre de lignes de traitement antérieures		
Médiane	2	2
1 ligne antérieure	40 %	35 %
> 1 ligne antérieure	60 %	65 %
Ensemble des patients		
	n = 333	n = 336
Tout traitement antérieur par des stéroïdes (p. ex. dexaméthasone, VAD)	98 %	99 %
Tout traitement antérieur par des anthracyclines (p. ex. VAD, mitoxantrone)	77 %	76 %
Tout traitement antérieur par des alkylants (p. ex. MP, VBMCP)	91 %	92 %
Tout traitement antérieur par la thalidomide	48 %	50 %
Tout traitement antérieur par des alcaloïdes de la pervenche	74 %	72 %
Toute greffe antérieure de cellules souches/autre thérapie à forte dose	67 %	68 %
Tout traitement expérimental ou autres types de traitement	3 %	2 %

Les patients du groupe Bortezomib recevaient huit cycles thérapeutiques de trois semaines suivies par trois cycles thérapeutiques de cinq semaines. Au cours de chaque cycle thérapeutique de trois semaines, la dose de 1,3 mg/m² de Bortezomib était administrée en monothérapie par bolus intraveineux deux fois par semaine pendant deux semaines les jours 1, 4, 8 et 11, injections suivies par une période de repos de 10 jours (Jours 12 à 21). Au cours de chaque cycle thérapeutique de cinq semaines, la dose de 1,3 mg/m² de Bortezomib était administrée en monothérapie par bolus intraveineux une fois par semaine pendant quatre semaines les Jours 1, 8, 15 et 22, injections suivies par une période de repos de 13 jours (Jours 23 à 35) (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Les patients du groupe dexaméthasone recevaient quatre cycles thérapeutiques de cinq semaines suivis par cinq cycles thérapeutiques de quatre semaines. Au cours de chaque cycle thérapeutique de cinq semaines, une dose quotidienne de 40 mg de dexaméthasone était administrée par voie orale les Jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20, suivis par une période de repos de 15 jours (Jours 21 à 35). Au cours de chaque cycle thérapeutique de quatre semaines, une dose quotidienne de 40 mg de dexaméthasone était administrée par voie

orale les Jours 1 à 4 suivis par une période de repos de 24 jours (Jours 5 à 28). Les patients présentant une maladie progressive documentée avaient la possibilité d'être traités par Bortezomib dans le cadre d'une étude complémentaire utilisant une dose et un schéma posologique standards.

À la suite de l'analyse intermédiaire prévue du délai avant progression, le bras dexaméthasone a été arrêté et on a proposé à tous les patients sous dexaméthasone de recevoir Bortezomib à sa place, quel que soit leur état clinique. Au moment de cet arrêt de l'étude, une analyse statistique finale a été réalisée.

Dans le bras Bortezomib, 34 % des patients ont reçu au moins une dose de Bortezomib pendant chacun des huit cycles thérapeutiques de trois semaines, et 13 % ont reçu au moins une dose pendant chacun des onze cycles. Le nombre moyen de doses de Bortezomib durant l'étude était de 22 (étendue de 1 à 44). Dans le bras dexaméthasone, 40 % des patients ont reçu au moins une dose pendant chacun des quatre cycles thérapeutiques de cinq semaines et 6 % ont reçu au moins une dose pendant chacun des neuf cycles.

Les analyses de délai avant événement et les taux de réponse dans l'essai de phase III sont présentés dans le [Tableau 28](#). La réponse et la progression ont été mesurées en utilisant les critères de l'EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*). La réponse complète (RC) était définie par la présence de < 5 % de plasmocytes dans la moelle osseuse, une réduction de 100 % de la paraprotéine (protéine M) et un résultat négatif au test de l'immunofixation (IF-). Une réponse partielle (RP) était définie par une réduction d'au moins 50 % du taux de protéines myélomateuses sériques et une réduction d'au moins 90 % des protéines myélomateuses urinaires à au moins deux reprises, sur une période d'au moins six semaines, ainsi que par une maladie osseuse stable et un taux de calcium stable. Une réponse presque complète (RpC) était définie par la satisfaction de tous les critères de réponse complète, y compris une réduction de 100 % de la paraprotéine à l'électrophorèse; cependant la protéine M était toujours décelable au test de l'immunofixation (IF+).

Tableau 28 : Résumé des analyses d'efficacité de l'étude randomisée de phase III sur le myélome multiple traité antérieurement

Critère d'efficacité	Ensemble des patients		1 ligne de thérapie antérieure		> 1 ligne de thérapie antérieure	
	Bortezo mib n = 333	Dex n = 336	Bortezo mib n = 132	Dex n = 119	Bortezo mib n = 200	Dex n = 217
Délai avant progression-Événement n (%)	147 (44)	196 (58)	55 (42)	64 (54)	92 (46)	132 (61)
Médiane ¹ (IC à 95 %)	6,2 mois (4,9 à 6,9)	3,5 mois (2,8 à 4,2)	7,0 mois (6,2 à 8,8)	5,5 mois (3,4 à 6,3)	4,9 mois (4,2 à 6,3)	2,9 mois (2,8 à 3,5)
Hazard ratio ² (IC à 95 %)	0,55 (0,44 à 0,69)		0,56 (0,38 à 0,81)		0,55 (0,41 à 0,72)	
Valeur de p ³	< 0,0001		0,0021		< 0,0001	
Taux de réponse Population ⁴ n = 627	n = 315	n = 312	n = 128	n = 110	n = 187	n = 202
RC ⁵ n (%)	20 (6)	2 (< 1)	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)
RP ⁵ n (%)	101 (32)	54 (17)	49 (38)	27 (25)	52 (28)	27 (13)
RpC ^{5,6} n (%)	21 (7)	3 (< 1)	8 (6)	2 (2)	13 (7)	1 (< 1)

Critère d'efficacité	Ensemble des patients		1 ligne de thérapie antérieure		> 1 ligne de thérapie antérieure	
	Bortezomib n = 333	Dex n = 336	Bortezomib n = 132	Dex n = 119	Bortezomib n = 200	Dex n = 217
RC + RP ⁵ n (%)	121 (38)	56 (18)	57 (45)	29 (26)	64 (34)	27 (13)
Valeur de p ⁷	< 0,0001		0,0035		< 0,0001	
Durée médiane de réponse						
RC ⁵	9,9 mois	NE ⁸	9,9 mois	NE	6,3 mois	S/O ⁹
RpC ⁵	11,5 mois	9,2 mois	NE	NE	11,5 mois	9,2 mois
RC + RP ⁵	8,0 mois	5,6 mois	8,1 mois	6,2 mois	7,8 mois	4,1 mois

1. Estimation de Kaplan-Meier
2. Le hazard ratio est basé sur un modèle de Cox à effet proportionnel, le traitement étant la variable indépendante unique. Un *hazard ratio* inférieur à 1 indique un avantage en faveur de Bortezomib.
3. Valeur de p basée sur un test de Mantel stratifié incluant les facteurs de stratification de la randomisation.
4. La population considérée pour la réponse inclut les patients qui avaient une maladie mesurable au départ et qui ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude.
5. Critères EBMT[†] : la RpC remplit tous les critères EBMT correspondant à une RC à l'exception d'une IF positive.
Selon les critères EBMT, la RpC est dans la catégorie RP.
6. Les données d'IF n'étaient pas connues pour 2 patients.
7. La valeur de p pour le taux de réponse (RC + RP) selon le test de chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté pour les facteurs de stratification.
8. Non évaluable
9. Sans objet, pas de patient dans cette catégorie

On a observé une augmentation statistiquement significative du délai avant progression dans le bras Bortezomib (voir [Figure 5](#)).

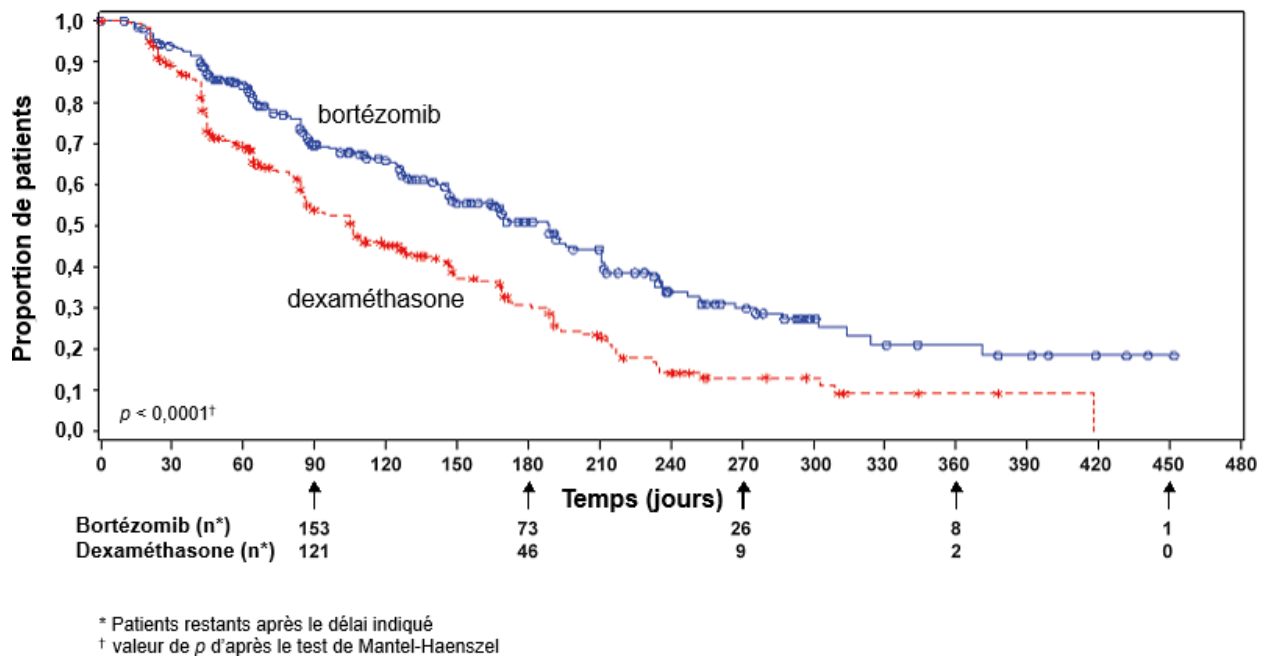


Figure 5 : Délai avant progression dans l'essai randomisé de phase III sur le myélome multiple (bortezomib vs dexaméthasone) (n = 669)

Chez tous les patients, ainsi que chez tous ceux qui avaient reçu une ligne de traitement antérieure, on a observé une amélioration significative de la survie globale et de la survie à un an dans le groupe Bortezomib (voir le [Tableau 29](#) et la [Figure 6](#) et la [Figure 7](#)) par comparaison au groupe dexaméthasone. Les paramètres d'efficacité semblent durables, d'après le suivi moyen de 21,9 mois (données non indiquées).

Tableau 29 : Résumé du bénéfice en termes de survie à un an et de survie globale dans l'étude randomisée de phase III sur le myélome multiple

Paramètre d'efficacité	Ensemble des patients		1 ligne de traitement antérieure		> 1 ligne de traitement antérieure	
	Bortezomib n = 333	Dex n = 336	Bortezomib n = 132	Dex n = 119	Bortezomib n = 200	Dex n = 217
% de survie à 1 an (IC à 95 %)	80 (74 à 85)	66 (59 à 72)	89 (82 à 95)	72 (62 à 83)	73 (64 à 82)	62 (53 à 71)
Valeur de <i>p</i>	0,0025		0,0082		0,0787	
Survie globale Événements (décès) n (%)	51 (15)	84 (25)	12 (9)	24 (20)	39 (20)	60 (28)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,57 (0,40 à 0,81)		0,42 (0,21 à 0,85)		0,63 (0,42 à 0,94)	
Valeur de <i>p</i>	0,0013		0,0130		0,0231	

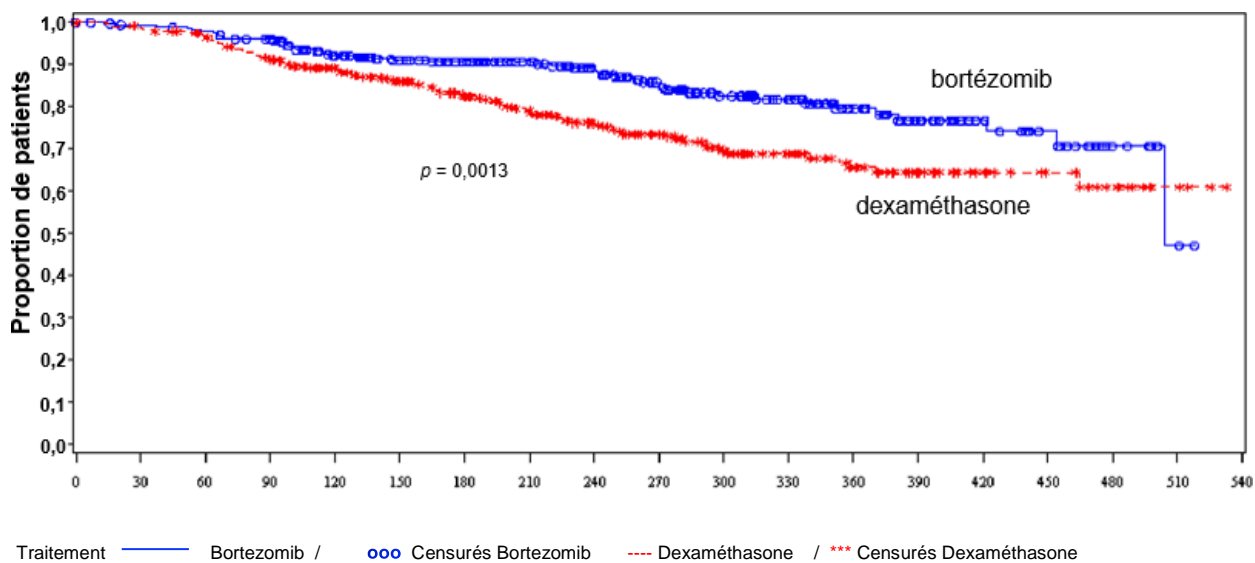


Figure 6 : Survie globale dans l'essai randomisé de phase III sur le myélome multiple (bortezomib vs dexaméthasone) (n = 669)

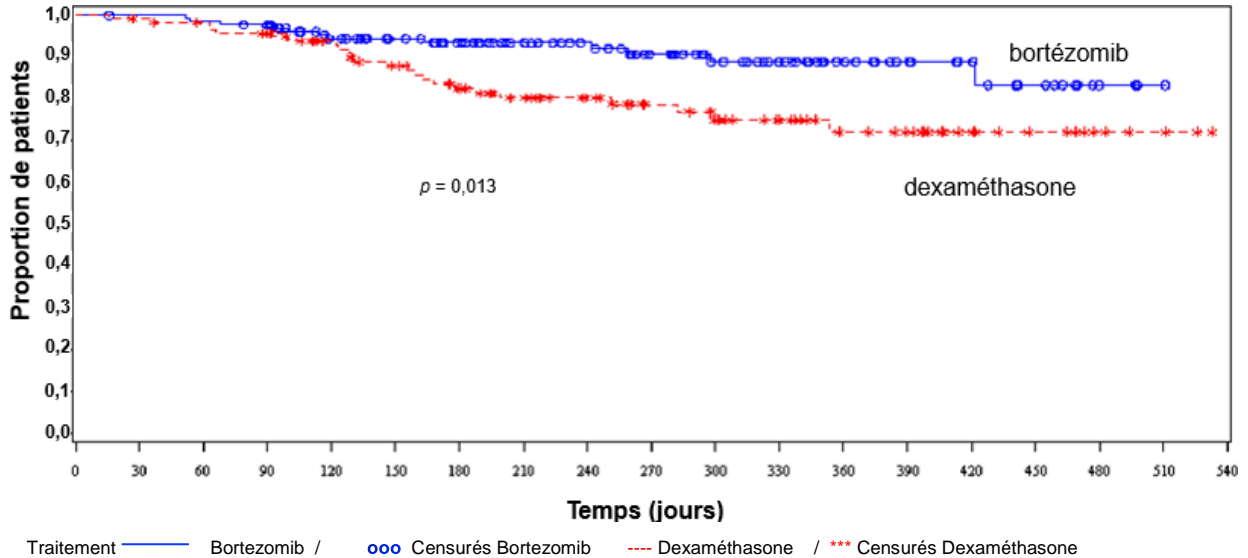


Figure 7 : Survie globale des patients ayant eu une ligne de thérapie antérieure dans l'essai randomisé de phase III sur le myélome multiple (bortézomib par rapport à dexaméthasone) (n = 251)

Le délai avant progression et la survie globale ont été significativement plus longs dans le bras Bortezomib (β_2 -microglobuline $\leq 2,5$ mg/litre : $p = 0,0004$, $p = 0,0222$, respectivement; $> 2,5$ mg/litre : $p < 0,0001$, $p = 0,0061$, respectivement) quel qu'ait été le taux de β_2 -microglobuline au départ. De manière similaire, le taux de réponse a été significativement plus élevé dans le bras Bortezomib quel qu'ait été le taux de β_2 -microglobuline lors de la sélection (β_2 -microglobuline $\leq 2,5$ mg/litre : $p = 0,0049$; $> 2,5$ mg/litre : $p < 0,0001$).

Étude clinique randomisée et ouverte comparant Bortezomib administré par voie intraveineuse et par voie sous-cutanée dans le traitement du myélome multiple en rechute

Dans le cadre d'une étude de phase III de non-infériorité, randomisée et ouverte, on a comparé l'efficacité et l'innocuité de Bortezomib administré par voie sous-cutanée et par voie intraveineuse. L'étude portait sur 222 patients atteints d'un myélome multiple en rechute, qui ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir $1,3 \text{ mg/m}^2$ de Bortezomib par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse pendant huit cycles. Les patients n'ayant pas obtenu une réponse optimale (moins qu'une réponse complète [RC]) au traitement par Bortezomib en monothérapie après quatre cycles pouvaient recevoir de la dexaméthasone à raison de 20 mg/jour le jour même et le lendemain de l'administration de Bortezomib (82 patients dans le groupe de traitement sous-cutané et 39 patients dans le groupe de traitement intraveineux). Les patients présentant au départ une neuropathie périphérique ou une douleur neuropathique de grade ≥ 2 ou une numération plaquettaire $< 50\,000/\mu\text{L}$ étaient exclus. Au total, on a pu évaluer la réponse de 218 patients.

Les facteurs de stratification étaient basés sur le nombre de lignes de traitement déjà reçues par le patient (une ligne antérieure par rapport à deux lignes ou plus), et un système de stadification international (ISS) (incorporant les taux de β_2 -microglobuline et d'albumine; stades I, II ou III).

Les caractéristiques initiales des patients et de la maladie sont résumées au [Tableau 30](#).

Tableau 30 : Résumé des caractéristiques initiales de la maladie et des patients dans l'essai de phase III comparant Bortezomib administré par voie intraveineuse et par voie sous-cutanée

Caractéristiques des patients	IV n = 74	SC n = 148
Âge médian en années (fourchette)	64,5 (38 à 86)	64,5 (42 à 88)
Sexe : hommes/femmes	64 % / 36 %	50 % / 50 %
Origine ethnique : blanche/asiatique	96 % / 4 %	97 % / 3 %
Indice fonctionnel de Karnofsky de 70	16 %	22 %
Caractéristiques de la maladie		
Type de myélome : IgG/IgA/Chaînes légères	72 % / 19 % / 8 %	65 % / 26 % / 8 %
Stadification ISS ^a I/II/III	27 % / 41 % / 32 %	27 % / 41 % / 32 %
Taux médian de β_2 -microglobuline (mg/L)	4,25	4,20
Taux médian d'albumine (g/L)	3,60	3,55
Clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min [n (%)]	2 (3 %)	5 (3 %)
Durée médiane depuis le diagnostic de myélome multiple (nombre d'années)	2,93	2,68
Nombre de lignes thérapeutiques antérieures		
1 ligne antérieure	65 %	62 %
> 1 ligne antérieure	35 %	38 %

Dans cette étude, on a atteint le principal critère d'évaluation de non-infériorité qui consistait à confirmer que Taro-Bortezomib en monothérapie administré par voie sous-cutanée conservait au moins 60 % de la réponse globale obtenue après quatre cycles par rapport à Bortezomib en monothérapie administré par voie intraveineuse ([Tableau 31](#)).

Tableau 31 : Résumé des analyses de l'efficacité pour l'administration de Bortezomib par la voie sous-cutanée comparativement à la voie intraveineuse

Population conforme au protocole	Bortezomib par voie i.v. n = 68	Bortezomib par voie s.c. n = 132
Taux de réponse après 4 cycles		
TRG (RC + RP), n (%)	30 (44)	55 (42)
Valeur de $p^{(1)}$	0,00675	
RC, n (%)	6 (9)	8 (6)
RP, n (%)	24 (35)	47 (36)
RpC, n (%)	3 (4)	8 (6)

1. La valeur de p concerne l'hypothèse de non-infériorité selon laquelle le groupe de traitement s.c. conserve au moins 60 % du taux de réponse obtenu dans le groupe traitement i.v.

Tableau 32 : Résumé des analyses secondaires de l'efficacité pour l'administration de Bortezomib par la voie sous-cutanée (s.c.) comparativement à la voie intraveineuse (i.v.)

Population conforme au protocole	Bortezomib par voie i.v. n = 68	Bortezomib par voie s.c. n = 132
Taux de réponse après 8 cycles		
TRG (RC + RP), n (%)	36 (53)	68 (52)
RC, n (%)	9 (13)	14 (11)
RP, n (%)	27 (40)	54 (41)
RpC, n (%)	6 (9)	12 (9)
Délai avant progression, mois	9,4	10,4
Survie sans progression (médiane), mois	8,0	10,2
Survie globale à 1 an, %	79,9	71,6

Étude clinique de phase II à bras unique dans le myélome multiple en rechute

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

L'innocuité et l'efficacité de Bortezomib par voie intraveineuse ont été évaluées dans le cadre d'une étude ouverte, multicentrique et à bras unique, portant sur 202 patients inscrits, dont 183 étaient atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire. Les patients avaient reçu au moins deux lignes de traitements antérieurs et présentaient une progression de la maladie au cours de leur dernier traitement. La majorité des patients affichaient un très bon indice fonctionnel (seulement 20 % avec un indice de performance de Karnofsky ≤ 70), puisque les patients affichant un faible indice fonctionnel (indice de performance de Karnofsky ≤ 60) avaient été exclus de cette étude. Les caractéristiques initiales des patients inclus dans l'étude et celles de la maladie sont résumées au [Tableau 33](#). Le type et la durée du myélome multiple sont résumés au [Tableau 34](#).

Les patients ont reçu Bortezomib en bolus intraveineux à une dose de 1,3 mg/m², deux fois par semaine pendant 2 semaines (Jours 1, 4, 8 et 11), suivies d'une période de repos de 10 jours (Jours 12 à 21) pendant un maximum de 8 cycles de traitement. Les investigateurs de l'étude ont procédé à des modifications de la posologie en cas de toxicité (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Les patients ayant répondu au traitement par Bortezomib étaient autorisés à le poursuivre dans le cadre d'une étude de prolongation.

Tableau 33 : Résumé des caractéristiques des patients et de leur maladie¹ dans l'essai de phase II sur le myélome multiple

	n = 202
Caractéristiques des patients :	
Âge médian en années (fourchette)	59 (34, 84)
Sexe : hommes/femmes	60 % / 40 %
Origine ethnique : caucasienne/noire/autre	81 % / 10 % / 8 %
Indice fonctionnel de Karnofsky ≤ 70	20 %
Taux d'hémoglobine < 100 g/litre	44 %

Numération plaquettaire < 75 x 10 ⁹ /litre	21 %
Caractéristiques de la maladie :	
Type de myélome (%) : IgG/IgA/chaînes légères	60 % / 24 % / 14 %
Taux médian de β_2 -microglobuline (mg/litre)	3,5
Valeur médiane de la clairance de la créatinine (mL/min)	73,9
Anomalie cytogénétique	35 %
Délétion du chromosome 13	15 %
Durée médiane du myélome multiple depuis le diagnostic (années)	4
Traitement antérieur	
Tout traitement antérieur par des stéroïdes (p. ex. dexaméthasone, VAD)	99 %
Tout traitement antérieur par des agents alkylants (p. ex. MP, VBMCP)	92 %
Tout traitement antérieur par des anthracyclines (p. ex. VAD, mitoxantrone)	81 %
Tout traitement antérieur par la thalidomide	83 %
A reçu au moins 2 des traitements susmentionnés	98 %
A reçu au moins 3 des traitements susmentionnés	92 %
A reçu les 4 traitements susmentionnés	66 %
Toute greffe antérieure de cellules souches/autre thérapie à forte dose	64 %
Tout traitement expérimental ou autres types de traitement	44 %
Maladie réfractaire	91 %

1. D'après le nombre de patients dont les données initiales sont disponibles

Tableau 34 : Type et durée du myélome multiple (tous les patients traités; n = 202)

Caractéristiques	Total (n = 202)
Type de myélome [n, (%)]	
n	202
IgG	122 (60)
Kappa	86 (43)
Lambda	36 (18)
IgA	48 (24)
Kappa	30 (15)
Lambda	17 (8)
Kappa + Lambda	1 (< 1)
IgD lambda	2 (< 1)
IgM lambda	1 (< 1)
Chaîne légère	28 (14)
Non précisé	1 (< 1)
Patients atteints de myélome oligosécrétoire ou non sécrétoire	19 (9)
Stade de Durie et Salmon lors du diagnostic [n (%)]	
n	185
IA	17 (9)
IIA	33 (18)
IIB	2 (< 1)
IIIA	117 (63)
IIIB	16 (9)
Durée depuis le diagnostic (années)	
n	202
Moyenne (\pm ÉT)	4,5 (3,00)
Médiane	4,0
Minimum; maximum	1,0; 18,0

Résultats de l'étude

Les taux de réponse à bortezomib en monothérapie, la durée médiane de réponse, le délai avant progression et la survie globale sont présentés au [Tableau 35](#). La survie globale et le délai avant progression ont été analysés sur 202 patients. Cependant, au total, 188 patients étaient évaluable pour la réponse au traitement, car la réponse n'était pas mesurable chez 9 sujets et 5 patients ont été exclus à cause d'une réponse insuffisante à un traitement antérieur. Les taux de réponse à Bortezomib en monothérapie ont été examinés par un comité indépendant de révision d'après les critères publiés par Bladé et ses collègues. La réponse complète se définissait par la présence de < 5 % de plasmocytes dans la moelle osseuse, une réduction de 100 % de la paraprotéine (protéine M) et un résultat négatif au test de l'immunofixation.

Une dose initiale de 1,3 mg/m² a été administrée à 98 % des patients; parmi ceux-ci, 28 % ont reçu cette dose pendant toute l'étude et 33 % ont reçu des doses moindres par la suite.

Le taux de réponse global a été de 28 %, tandis que le délai médian de réponse a été de 38 jours. La survie médiane de tous les patients inclus a été de 17 mois. En général, les patients ayant présenté une réponse complète confirmée ont reçu deux autres cycles de Bortezomib après la confirmation.

Sur les 202 patients inscrits, 35 % étaient âgés de 65 ans et plus. On a observé une réponse (RC ou RP) chez 19 % des patients âgés de 65 ans et plus par rapport à 32 % chez les patients âgés de moins de 65 ans.

En analyse multivariée, le taux de réponse a été indépendant du nombre ou du type des traitements antérieurs. Les réponses ont été observées chez les patients présentant des anomalies du chromosome 13. Il s'est produit une baisse de la probabilité de réponse chez les patients de plus de 65 ans et chez ceux présentant une plasmocytose médullaire > 50 % lors de la période de sélection.

Tableau 35 : Résumé des résultats d'une étude clinique de phase II évaluant le traitement par Bortezomib en monothérapie chez des patients présentant un myélome multiple réfractaire ou en rechute

Analyse des réponses n = 188, dose : 1,3 mg/m ²	n (%)	(IC à 95 %)
Taux de réponse global (Bladé) (RC+RP)	52 (27,7)	(21 à 35)
Réponse complète (RC)	5 (2,7)	(1 à 6)
Réponse partielle (RP)	47 (25)	(19 à 32)
Durée médiane de la réponse selon l'estimation de Kaplan-Meier (RC+RP)	385 jours	(234 à 538)
Délai médian avant progression - tous les patients (n = 202)	213 jours	(154, 297)
Survie globale médiane¹ - tous les patients (n = 202)	518 jours	(434, 643)

Remarque : les réponses obtenues après l'utilisation de la dexaméthasone ont été exclues.

1. Bortezomib seul ou en association avec la dexaméthasone.

Le protocole permettait aux patients de recevoir de la dexaméthasone en même temps que Bortezomib s'ils avaient obtenu une réponse sub-optimale au traitement par Bortezomib en monothérapie (c.-à-d. 40 mg de dexaméthasone avec chaque dose de Bortezomib, administrée

à raison de 20 mg *p.o.* le jour de l'administration du bortézomib, ainsi que le jour suivant, ou s'ils présentaient une progression de la maladie après deux cycles de traitement par Bortezomib ou une progression ou une stabilisation de leur maladie après quatre cycles de traitement par Bortezomib). Au total, 74 patients ont reçu de la dexaméthasone en association avec Bortezomib et ont été évalués pour déterminer leur réponse. Les patients ayant répondu au traitement sont toutefois exclus de l'évaluation des résultats obtenus avec Bortezomib en monothérapie. Dix-huit pour cent (13/74) des patients ont présenté une réponse améliorée [RM (11 %) ou RP (7 %)] avec le traitement d'association.

Étude randomisée de phase II portant sur la réponse en fonction de la dose dans le cadre du myélome multiple en rechute ou réfractaire

Dans une étude multicentrique à méthodologie randomisée, ouverte et à bras unique portant sur 54 patients atteints d'un myélome multiple ayant progressé ou rechuté pendant ou après une thérapie de première intention, 28 patients ont reçu une dose de 1,0 mg/m² et 26 patients 1,3 mg/m², et ce, deux fois par semaine pendant deux semaines (Jours 1, 4, 8 et 11) suivies par une période de repos de dix jours (Jours 12 à 21). La majorité de ces patients n'étaient pas réfractaires au traitement et avaient reçu auparavant moins de deux lignes de thérapie. Pour chaque dose, on a observé une seule réponse complète. Dans le groupe traité à la dose de 1,0 mg/m², on a également observé deux réponses presque complètes (résultat positif au test de l'immunofixation). En se basant sur une mise à jour des paramètres d'efficacité secondaires, le délai médian avant progression pour la dose de 1,0 mg/m² était de 127 jours (4,2 mois) alors qu'il était de 357 jours (11,7 mois) pour la dose de 1,3 mg/m². La survie médiane dans le groupe traité à la dose de 1,0 mg/m² était de 813 jours (26,7 mois) alors que la survie médiane pour le groupe traité à la dose de 1,3 mg/m² n'a pas encore été atteinte.

Étude de phase II sur le myélome multiple en prolongation ouverte

Les patients des deux études de phase II qui pouvaient, selon l'opinion des investigateurs, en tirer un bénéfice clinique additionnel étaient autorisés à recevoir Bortezomib par voie intraveineuse au-delà des huit cycles dans le cadre d'une étude de prolongation. Soixante-trois (63) patients ayant participé aux études de phase II sur le myélome multiple ont été inscrits et ont reçu sept cycles supplémentaires (valeur médiane) de traitement par Bortezomib pour une valeur médiane totale de 14 cycles (intervalle de 7 à 32). L'intensité posologique médiane globale était semblable dans le protocole initial et dans l'étude de prolongation.

Soixante-sept pour cent (67 %) des patients ont commencé l'étude de prolongation à un niveau posologique égal ou supérieur à celui auquel ils avaient terminé l'étude initiale et 89 % des patients ont conservé le schéma posologique standard de trois semaines durant l'étude de prolongation. Aucune nouvelle toxicité cumulative et aucune nouvelle toxicité à long terme n'ont été observées avec le traitement prolongé sous Bortezomib. Cependant, l'incidence de certains événements indésirables était plus élevée durant l'étude de prolongation que dans les études initiales (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Lymphome du manteau

Une étude clinique de phase II à groupe unique sur le lymphome du manteau

L'efficacité et l'innocuité de Bortezomib dans les lymphomes du manteau en rechute ou réfractaires au traitement ont été évaluées dans une étude multicentrique ouverte à groupe

unique, portant sur 155 patients avec une maladie évolutive, qui avaient reçu au moins un traitement antérieur. L'âge moyen des patients était de 65 ans (42 à 89), 81 % étaient des hommes et 92 % étaient caucasiens. Sur l'ensemble des patients, 75 % présentaient au moins un site extra-ganglionnaire de la maladie et 77 % étaient au stade 4 de la maladie. Les données sur les symptômes B n'ont pas été rassemblées pour ces patients. Chez 91 % des patients, le traitement antérieur incluait toutes les molécules suivantes : une anthracycline ou de la mitoxantrone, du cyclophosphamide et du rituximab. Un total de trente-sept pour cent (37 %) des patients étaient réfractaires à leur dernier traitement antérieur. Les caractéristiques des patients et de la maladie au début de l'étude sont résumées au [Tableau 36](#).

Tableau 36 : Résumé des caractéristiques des patients et de la maladie au début de l'étude de phase II sur le lymphome du manteau

n = 155	
Caractéristiques des patients	
Âge médian en années (fourchette)	65 (42 à 89)
Sexe : hommes/femmes	81 % / 19 %
Origine ethnique : caucasienne/noire/autre	92 % / 4 % / 5 %
Indice fonctionnel de Karnofsky < 90	29 %
Caractéristiques de la maladie	
Délai médian entre le diagnostic initial et la première dose (nombre d'années)	2,3
Diagnostiquée < 3 ans avant la première dose	66 %
LM de stade III ou IV à la sélection	92 %
Index pronostique international ≥ 3	44 %
Taux élevé de lactico-déshydrogénase	36 %
≥ 2 sites extraganglionnaires impliqués	34 %
Histopathologie : modèle de croissance diffuse	79 %
Moelle osseuse positive pour le LM	55 %
Nombre de lignes thérapeutiques antérieures	
1	54 %
2	42 %
3	4 %
Schémas posologiques recus antérieurement comprenant :	
anthracycline/mitoxantrone	98 %
agents alkylants	97 %
rituximab	96 %
A reçu au moins 2 des traitements ci-dessus	100 %
A reçu les 3 traitements ci-dessus	91 %
Thérapies à forte dose reçues antérieurement	
GCS ou hyper-CVAD reçu avec/sans rituximab	37 %
Thérapie à forte dose reçue au dernier schéma posologique	32 %
GCS ou hyper-CVAD avec/sans rituximab reçu au dernier schéma posologique	30 %
	26 %

GCS = greffe de cellules souches, hyper-CVAD = cyclophosphamide hyperfractionné, vincristine, doxorubicine et dexaméthasone alternant avec méthotrexate et cytarabine, LM = lymphome du manteau

Bortezomib était administré par voie intraveineuse à la dose recommandée de 1,3 mg/m² deux fois par semaine aux Jours 1, 4, 8 et 11 d'un cycle de 21 jours. Le nombre moyen de cycles administrés a été de quatre sur l'ensemble des patients (intervalle de 1 à 17) et de huit chez les patients répondeurs. Le nombre moyen de cycles de traitement sur l'ensemble des patients a été de 5,7. Le temps moyen de réponse a été de 40 jours (31 à 204 jours). Les taux de réponse à Bortezomib sont exposés au [Tableau 37](#). Bortezomib a montré une

efficacité similaire quel que soit le nombre de lignes thérapeutiques antérieures, à l'exception d'une durée de réponse plus longue chez les patients qui n'avaient reçu qu'une ligne thérapeutique antérieure. Les taux de réponse à Bortezomib ont été déterminés selon les critères de réponse de l'Atelier international (IWRC) basés sur une analyse radiologique indépendante des tomodensitogrammes.

Tableau 37 : Résumé de l'évolution clinique dans une étude de phase II sur le lymphome du manteau

	Tous les patients (n = 141)		1 ligne antérieure de traitement (n = 77)		> 1 ligne antérieure de traitement (n = 64)	
¹Analyse des réponses	n (%)	IC à 95 %	n (%)	IC à 95 %	n (%)	IC à 95 %
RC + RCnc + RP	47 (33)	(26, 42)	23 (30)	(20, 41)	24 (38)	(26, 50)
RC + RCnc	11 (8)	(4, 14)	5 (6)	(2, 15)	6 (9)	(4, 19)
RC	9 (6)	(3, 12)	5 (6)	(2, 15)	4 (6)	(2, 15)
RCnc	2 (1)	(0, 5)	0		2 (3)	(0, 11)
RP	36 (26)	(19, 34)	18 (23)	(14, 34)	18 (28)	(18, 41)
Analyse du délai avant l'événement	Nombre d'événements (%)	Médian (IC à 95%)	Nombre d'événements (%)	Médian (IC à 95 %)	Nombre d'événements (%)	Médian (IC à 95 %)
Durée de la réponse selon l'estimation de Kaplan-Meier						
RC + RCnc + RP (n = 47)	20 (43)	9,2 mois (4,9, 13,5)	11 (48)	9,4 mois (5,4, 13,4)	9 (38)	6,1 mois (4,2, NE)
RC + RCnc (n = 11)	3 (27)	13,5 mois (13,5, NE)	1 (20)	13,4 mois (NE, NE)	2 (33)	NE (4,7, NE)
Délai avant progression selon l'estimation de Kaplan-Meier (n = 155)	75 (48)	6,2 mois (4,0, 6,9)	43 (51)	6,5 mois (3,8, 7,2)	32 (45)	5,4 mois (3,2, 7,3)
² Intervalle sans traitement selon l'estimation de Kaplan-Meier						
RC+ RCnc (n = 11)	13,8 mois	(13,4, NE)				
Durée médiane avant le traitement suivant						
RC + RCnc + RP (n = 45)	12,7 mois	(9,33 NE)				
RC + RCnc (n = 11)	19,4 mois	(17,8 NE)				

NE = non évaluable; RC = réponse complète; RCnc = réponse complète non confirmée; RP = réponse partielle

- Basé sur les critères de réponse de l'Atelier international (IRWC).
- Analyses supplémentaires

Les courbes de Kaplan-Meier concernant la durée de réponse et le délai avant progression sont présentées à la [Figure 8](#) et à la [Figure 9](#).

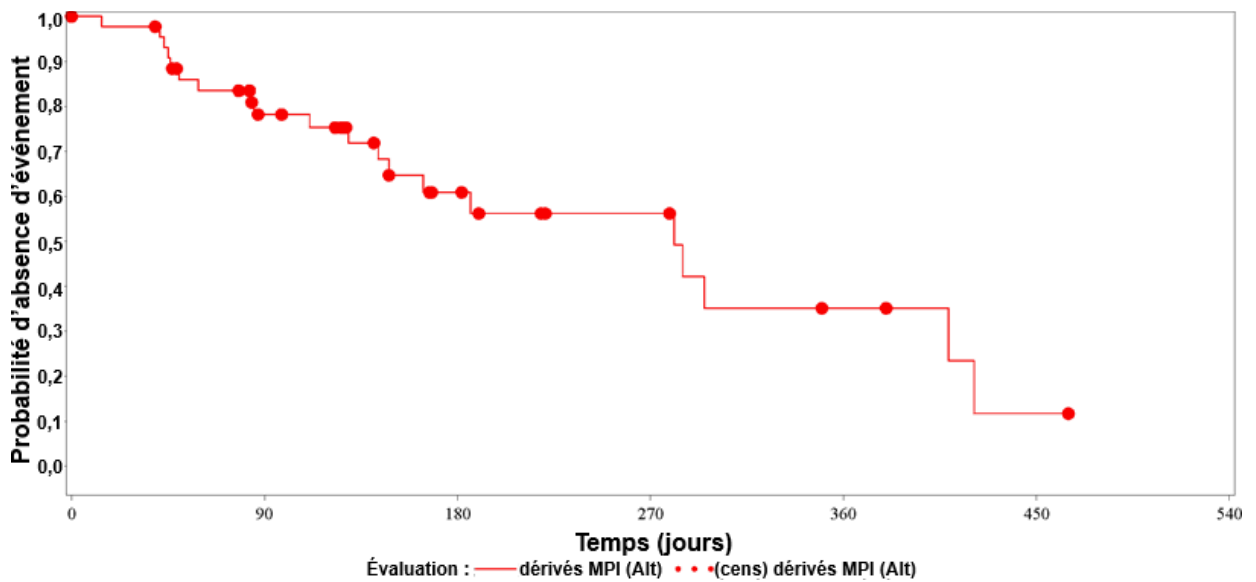


Figure 8 : Durée de la réponse dans l'étude de phase II sur le lymphome du manteau (n = 47)

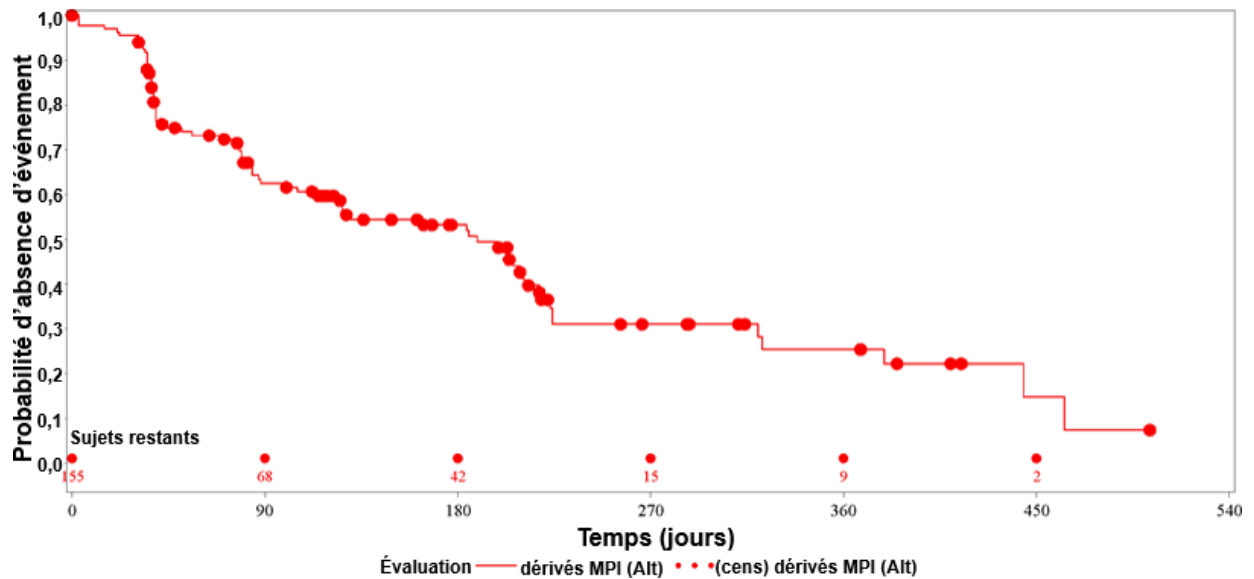


Figure 9 : Délai avant progression dans l'étude de phase II sur le lymphome du manteau (n = 155)

Avec une durée moyenne de suivi supérieure à 26 mois pour les patients survivants, la survie globale moyenne a été de 23,6 mois avec une survie moyenne pour les répondeurs (RC/RCnc/RP) de 35,6 mois. L'estimation de Kaplan-Meier quant à la survie à 1 an a été de 93,5 % chez les répondeurs (RC/RCnc/RP). La [Figure 10](#) montre la courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale de tous les patients traités.

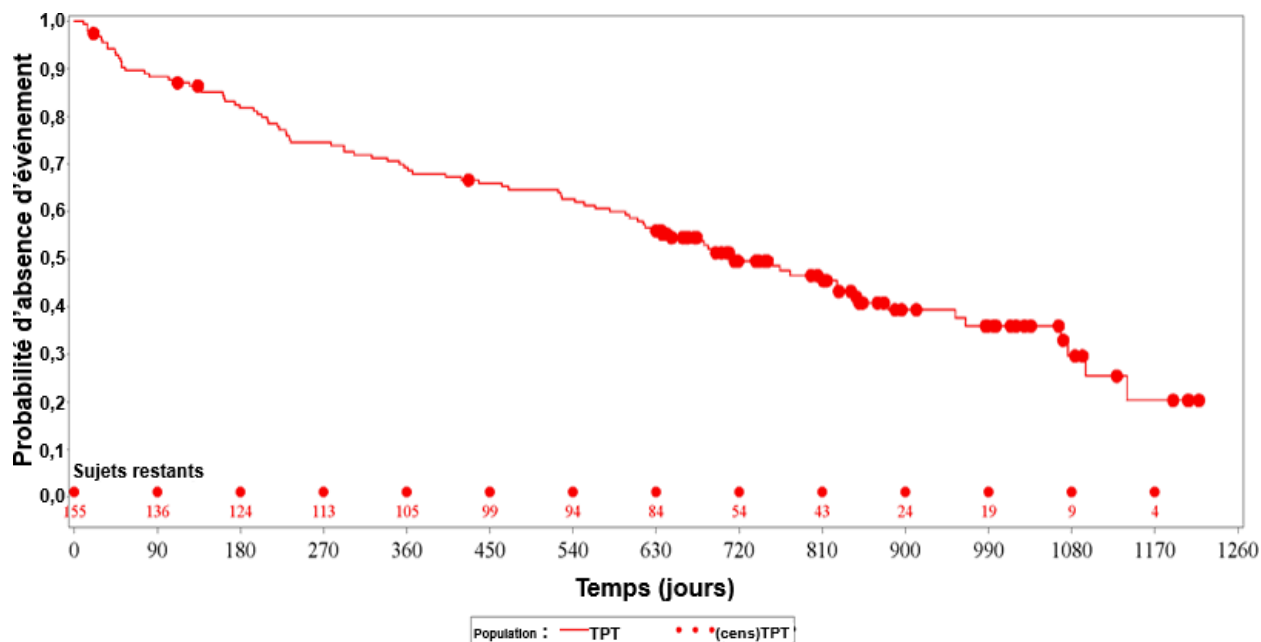


Figure 10 : Survie globale dans l'étude de phase II sur le lymphome du manteau (n = 155)

Les résultats de l'étude de phase II ci-dessus sont confortés par une seconde étude multicentrique commanditée par le *Canadian Cancer Trials Group* (Groupe canadien des essais sur le cancer) du *National Cancer Institute* (NCI CCTG). Dans cette étude de phase II à groupe unique sur 29 patients, dont 15 avaient rechuté après un ou deux schémas thérapeutiques antérieurs, Bortezomib administré seul a assuré aux patients des réponses durables (10,3 mois), avec un taux de réponse de 47 % dans les rechutes de lymphome du manteau. Les résultats de cette étude, comme ceux de l'étude de phase II précédente dans le lymphome du manteau, corroborent le fait que Bortezomib apporte un bénéfice clinique sous la forme de réponses durables. Ce bénéfice clinique se manifeste en retardant le besoin d'une chimiothérapie cytotoxique alternative et en retardant l'apparition des symptômes typiquement associés à la progression de la maladie.

Étude clinique randomisée de phase III menée auprès de patients atteints de lymphome du manteau non traité antérieurement

Une étude de phase III randomisée et ouverte (LYM-3002) a été menée auprès de 487 patients adultes atteints de lymphome du manteau non traité antérieurement (stade II, III ou IV) qui n'étaient pas candidats à une greffe de moelle osseuse (inadmissibles ou refusés pour d'autres raisons non médicales). L'étude visait à déterminer si Bortezomib, administré en association avec le rituximab, le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (VcR-CAP) améliorait la survie sans progression (SSP) comparativement à l'association rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (R-CHOP). Cette étude clinique s'est appuyée sur une confirmation pathologique et une évaluation de la réponse radiologique réalisées de façon indépendante.

Les patients du groupe de traitement VcR-CAP ont reçu Bortezomib (1,3 mg/m²) par voie intraveineuse aux Jours 1, 4, 8 et 11 (période de repos : Jours 12 à 21); le rituximab (375 mg/m²) au Jour 1; le cyclophosphamide (750 mg/m²) au Jour 1; la doxorubicine (375 mg/m²) au Jour 1; le cyclophosphamide (750 mg/m²) au Jour 1;

la doxorubicine (50 mg/m²) au Jour 1; et la prednisone (100 mg/m²) au Jour 1 jusqu'au Jour 5 du cycle de traitement de 21 jours. Les patients pour lesquels la réponse a été constatée pour la première fois au Cycle 6 ont reçu deux cycles additionnels de traitement.

Le [Tableau 38](#) résume les caractéristiques des patients et de la maladie.

Tableau 38 : Résumé des caractéristiques de départ des patients et de la maladie dans l'étude de phase III sur le lymphome du manteau non traité antérieurement

Caractéristiques des patients	VcR-CAP n = 243	R-CHOP n = 244
Âge médian en années (intervalle)	65 (38; 86)	66 (34; 82)
Sexe : masculin/féminin	73 % / 27 %	75 % / 25 %
Origine ethnique : blanche/asiatique	62 % / 36 %	71 % / 28 %
Caractéristiques de la maladie		
Aspirat de la moelle osseuse positif : oui/non	56 % / 39 %	58 % / 40 %
Biopsie de la moelle osseuse positive : oui/non	62 % / 35 %	64 % / 35 %
Stade de la maladie : II/III/IV	5 % / 20 % / 75 %	7 % / 17 % / 76 %
Score à l'Index pronostique international (IPI) :		
Faible-intermédiaire/élevé-intermédiaire/élevé	31 % / 35 % / 19 %	29 % / 36 % / 19 %

Le nombre médian de cycles administrés aux patients dans les deux groupes de traitement était de 6; 17 % des patients du groupe R-CHOP et 14 % des patients du groupe VcR-CAP ont reçu 2 cycles additionnels. La majorité des patients des deux groupes ont reçu au moins 6 cycles, soit 83 % dans le groupe R-CHOP et 84 % dans le groupe VcR-CAP.

Le paramètre principal d'efficacité était la survie sans progression d'après l'évaluation du comité de revue indépendant (CRI). Les paramètres secondaires étaient le taux global de réponse (RC/RCnc/RP) et le taux de réponse complète (RC/RCnc) ainsi que la durée de la réponse et la survie globale (SG). Les critères de réponse utilisés pour évaluer l'efficacité ont été établis d'après les critères de réponse de l'IWRC (*International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma*).

Les résultats d'efficacité au suivi médian de 40 mois sont présentés dans le [Tableau 39](#). Comparativement à R-CHOP, l'association VcR-CAP a prolongé la SSP de manière statistiquement significative.

Tableau 39 : Résumé des résultats d'efficacité dans une étude de phase 3 sur le lymphome du manteau menée chez des patients non traités antérieurement (LYM-3002)

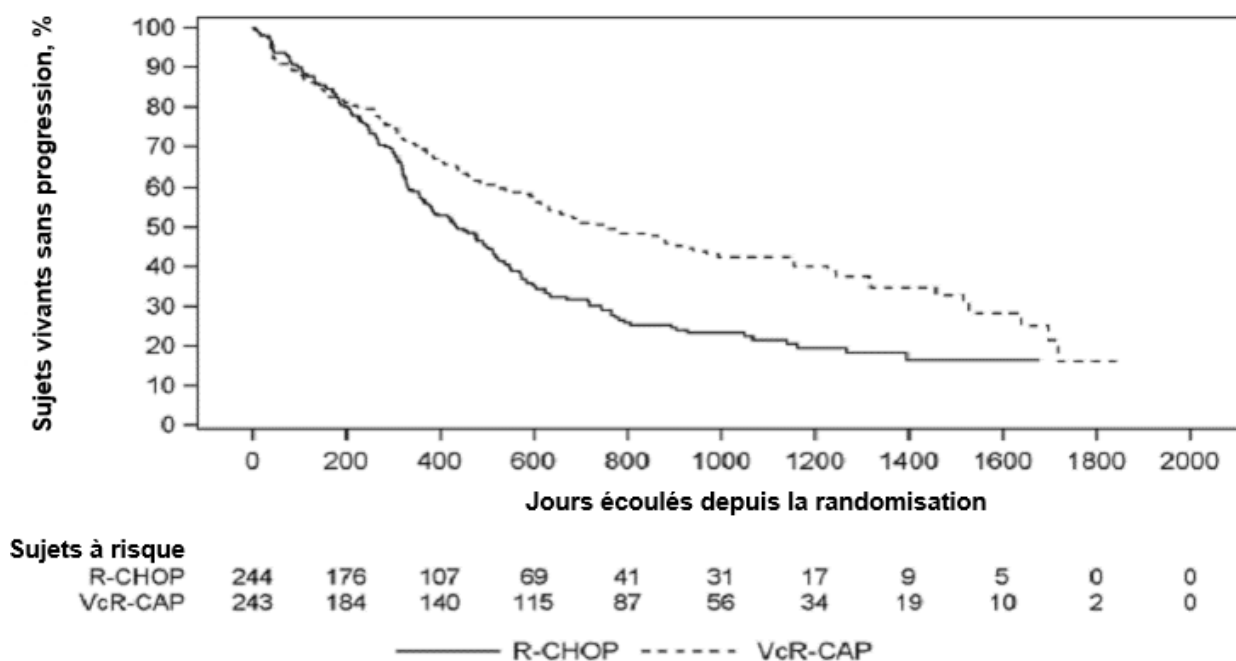
Paramètre d'efficacité	VcR-CAP	R-CHOP	
n : patients retenus au départ	243	244	
Survie sans progression (CRI)¹			
Événements n (%)	133 (54,7)	165 (67,6)	HR ³ (IC à 95 %) = 0,63 (0,50;0,79) valeur $p^4 < 0,001$
Médiane ² (IC à 95 %) (mois)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	
Taux de réponse			
n : patient dont la réponse est évaluable	229	228	
Réponse complète globale (RC + RCnc) ⁵ n (%)	122 (53,3)	95 (41,7)	
Réponse globale observée à la radiologie (RC + RCnc + RP) ⁶ n (%)	211 (92,1)	204 (89,5)	
Durée de la réponse			
<i>Durée de la réponse complète (RC + RCnc)⁷</i>			
n : patients dont la réponse est évaluable	122	95	
Médiane ² (IC à 95 %) (mois)	42,1 (30,7; 49,1)	18,0 (14,0; 23,4)	
<i>Durée de la réponse (RC + RCnc + RP)⁸</i>			
n : patients dont la réponse est évaluable	211	204	
Médiane ² (IC à 95 %) (mois)	36,5 (26,7; 46,7)	15,1 (12,5; 17,0)	

RC = réponse complète; RCnc = réponse complète non confirmée; RP = réponse partielle;

IC = intervalle de confiance; HR = hazard ratio; PM = progression de la maladie;

LDH = lactate déshydrogénase

1. Basé sur l'évaluation d'un comité de revue indépendant (CRI) (données radiologiques seulement).
2. Basé sur l'estimateur produit-limite de Kaplan-Meier.
3. L'estimation du rapport de risque instantané est basée sur un modèle de Cox stratifié selon le risque IPI et le stade de la maladie. Un rapport de risque instantané < 1 indique un avantage pour VcR-CAP.
4. Basé sur un test de Mantel-Haenszel stratifié en fonction du risque IPI et du stade de la maladie.
5. Inclut toutes les RC + RCnc, selon le CRI, avec vérification de la moelle osseuse et du taux de LDH.
6. Inclut toutes les RC + RCnc + RP observées à la radiologie selon le CRI, sans vérification de la moelle osseuse et du taux de LDH.
7. Calculée à partir de la date de première réponse complète (RC + RCnc selon CRI, moelle osseuse et LDH) jusqu'à la date de PM ou du décès en raison de la PM.
8. Calculée à partir de la date de première réponse (inclut toutes les RC + RCnc + RP observées à la radiologie selon le CRI) jusqu'à la date de PM ou du décès en raison de la PM.



Key: R-CHOP=rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone;
 VcR-CAP=Bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone.

Figure 11 : Courbe de Kaplan-Meier de survie sans progression : selon le comité de revue indépendant; série d'analyse en intention de traiter

Une tendance vers la prolongation de la survie globale a été observée dans le groupe VcR-CAP, la durée médiane du suivi étant de 40 mois. La SG médiane (56,3 mois dans le groupe R-CHOP, et non atteinte dans le groupe VcR CAP) favorisait le groupe VcR-CAP (RRI estimé [IC à 95 %] = 0,80 [0,59; 1,10]; $p = 0,173$). Toutes les données sur la survie globale n'ont pas encore été obtenues et seront confondues par le traitement administré après la progression.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Dans les études effectuées chez les animaux avec une posologie et un schéma thérapeutique similaires à ceux recommandés chez l'être humain (administration deux fois par semaine pendant 2 semaines, suivies d'une période de repos d'une semaine), les effets toxiques observés comprenaient une anémie et une thrombopénie graves, et des toxicités au niveau des systèmes gastro-intestinal, neurologique, testiculaire, ovarien et lymphoïde. Dans les études chez les animaux, parmi les effets neurotoxiques associés au bortézomib figurent un gonflement axonal et une dégénérescence des nerfs sensitifs périphériques, de la racine postérieure du nerf rachidien et des faisceaux de la moelle épinière. Une

hémorragie multifocale et une nécrose cérébrale, oculaire et cardiaque ont également été observées chez le singe. Ces effets étaient considérés comme liés à l'ischémie induite par l'anémie/thrombopénie.

Chez toutes les espèces étudiées (souris, rat, singe et chien), l'intervalle séparant les doses mortelles et non mortelles, administrées en bolus ou de manière répétée, est étroit. Lors des études portant sur l'administration de plusieurs doses, la mortalité consécutive au bortézomib est survenue après plusieurs cycles de traitement (deux fois par semaine pendant deux semaines, 10 jours de repos) à raison de 0,9 mg/m² tant chez le rat que chez le singe; cette dose est inférieure à la dose clinique proposée en cas de lésions des systèmes hématopoïétiques, gastro-intestinaux et lymphoïdes, lesquelles sont considérées comme des facteurs favorisant l'état incapacitant, le décès précoce et la mortalité.

Certaines études de toxicité portant sur l'administration unique et répétée de bortézomib à des rats et à des macaques de Buffon sont résumées au [Tableau 40](#).

Tableau 40 : Résumé des études de toxicologie portant sur l'administration d'une dose unique et de doses répétées de bortézomib

Titre de l'étude	Espèce / Nombre d'animaux	Posologie / Voie d'administration	Principales observations
Dose unique			
Étude sur la toxicité et la toxicocinétique d'une dose unique de bortézomib administrée par voie intraveineuse à des rats ¹	Rats Sprague-Dawley/ 5 animaux/sexe/groupe dans l'étude principale et 6 à 9 animaux/sexe/groupe dans l'analyse de toxicocinétique	Administration par voie i.v. d'une dose unique de 0; 0,18; 0,6 et 1,8 mg/m ²	2/5 femelles sont mortes au jour 2 après avoir reçu la dose de 1,8 mg/m ² . On n'a pas noté de signes cliniques anormaux. ↑ de la numération leucocytaire, ↓ des paramètres érythrocytaires et des plaquettes à la dose de 1,8 mg/m ² . ↑ de l'azote uréique du sang/créatinine, de la TGO/TGP à la dose de 1,8 mg/m ² . Les résultats de l'examen microscopique ou macroscopique lié au médicament à l'étude n'ont révélé aucun effet défavorable. La dose sans effet nocif observé et la dose maximale tolérée étaient de 0,6 mg/m ² .
Dose répétée			
Étude de toxicité d'une durée de 26 semaines portant sur l'injection	Rats Sprague-Dawley 10 animaux/sexe/groupe dans l'étude principale et 10 animaux/sexe/groupe durant la	Administration par voie i.v. deux fois par semaine pendant 2 semaines consécutives avec	Mortalité aux doses de 1,2/0,9 mg/m ² . ↓ du poids corporel chez les mâles aux doses ≥ 0,6 mg/m ² . ↓ de la consommation de nourriture aux doses de 1,2/0,9 mg/m ² .

Titre de l'étude	Espèce / Nombre d'animaux	Posologie / Voie d'administration	Principales observations
Dose unique			
intraveineuse de bortézomib à des rats albinos ⁷	période de récupération et 12 animaux/sexe/ groupe dans l'analyse de toxicocinétique et de pharmacodynamie	1 semaine sans traitement (1 cycle). 26 semaines correspondent à 9 cycles de traitement. 0; 0,3; 0,6, et 1,2/0,9 mg/m ² /dose. Période de récupération de 8 semaines.	<p>↓ de la numération plaquettaire, des paramètres érythrocytaires et des taux de cholestérol à toutes les doses et du potassium aux doses ≥ 0,6 mg/m² et des protéines totales, de l'albumine et de la globuline aux doses de 1,2/0,9 mg/m². ↑ de la numération leucocytaire, du fibrinogène, de la glycémie et du phosphore à toutes les doses. ↑ du poids du foie à toutes les doses et des reins (seulement chez les femelles) aux doses ≥ 0,6 mg/m².</p> <p>↓ du poids du thymus et des épидидymes aux doses de 1,2/0,9 mg/m². L'examen microscopique a révélé des changements au niveau du foie, du tube digestif et des glandes salivaires, et ce, à toutes les doses. Lors de l'examen microscopique, les changements au niveau des reins, des organes/tissus lymphoïdes, de la rate, du canal lacrymo-nasal, de la masse grasse (chez les mâles seulement) et des ovaires ont été observés aux doses ≥ 0,6 mg/m².</p> <p>Une uvéite antérieure et/ou postérieure (chez les mâles seulement) et des changements au niveau des testicules ont été notés aux doses de 1,2/0,9 mg/m².</p> <p>Moelle osseuse hypocellulaire/nécrosée aux doses ≥ 0,6 mg/m².</p> <p>Des effets réversibles ont été observés sauf pour les changements, révélés à l'examen microscopique, au niveau de la numération plaquettaire, des taux de glucose, du foie et de la rate, même si une tendance a été observée.</p> <p>La dose sans effet nocif observé n'a pas été établie. La dose</p>

Titre de l'étude	Espèce / Nombre d'animaux	Posologie / Voie d'administration	Principales observations
Dose unique			
			maximale tolérée était de 0,6 mg/m ² .
Étude de toxicité de 4 semaines portant sur l'administration intraveineuse de bortézomib à des macaques de Buffon ⁷	Macaques de Buffon 3 animaux/sexe/groupe dans l'étude principale et 2 animaux/sexe/groupe durant la période de récupération	Administration par voie i.v. deux fois par semaine pendant 4 semaines aux doses de 0; 0,54; 0,8 et 1,2 mg/m ² avec une période de repos de 2 semaines.	1 mâle est mort au Jour 26 après avoir reçu la dose de 1,2 mg/m ² . ↑ des monocytes, ↓ des lymphocytes aux doses ≥ 0,8 mg/m ² . ↓ des paramètres érythrocytaires chez les mâles à la dose de 1,2 mg/m ² . ↑ du fibrinogène, ↓ des protéines totales à la dose de 1,2 mg/m ² . Dégénérescence axonale minimale à faible, légère déplétion lymphocytaire de la rate, néphrite tubulaire bénigne et légers changements au niveau des glomérules à la dose de 1,2 mg/m ² . Une tendance au rétablissement a été constatée, sauf pour : ↓ de la numération lymphocytaire chez 1 mâle et de la dégénérescence axonale chez 1 femelle ayant reçu la dose de 1,2 mg/m ² . La dose sans effet nocif observé était de 0,54 mg/m ² . La dose maximale tolérée s'élevait à 0,80 mg/m ² .

Titre de l'étude	Espèce / Nombre d'animaux	Posologie / Voie d'administration	Principales observations
Dose unique			
<p>Étude de toxicité de 38 semaines (13 cycles de traitement) évaluant l'injection par voie i.v. de bortezomib à des macaques de Buffon¹</p>	<p>Macaques de Buffon 3 animaux/sexe/ groupe dans l'étude principale et 3 animaux/témoins/ sexe et 1 femelle à la dose de 0,6 mg/m² et 3 mâles et 2 femelles à la dose de 1,2 mg/m² sont affectés à l'évaluation de la période de récupération</p>	<p>Administration par voie i.v. deux fois par semaine avec une semaine sans traitement (cycle de 3 semaines) pendant 38 semaines aux doses de 0; 0,6; 0,9 et 1,2 mg/m² avec une période de récupération de 8 semaines.</p>	<p>Mortalité aux doses ≥ 0,9 mg/m². 1/6 mâle et 2/6 femelles sont morts à la dose de 1,2 mg/m² et 1/3 femelle est morte à la dose de 0,9 mg/m². La détérioration de l'état des animaux était attribuable à une intolérance gastro-intestinale chez 1 animal et une anémie et une thrombopénie graves chez 3 animaux.</p> <p>↓ des paramètres érythrocytaires, leucocytaires et plaquettaires à toutes les doses, du Jour 72 au Jour 170. ↑ des taux de fibrinogène à toutes les doses à partir du Jour 170. Des changements au niveau de la moelle osseuse à toutes les doses révélaient généralement la présence de modifications hématologiques.</p> <p>↑ du poids du foie et des reins à toutes les doses.</p> <p>Les résultats de l'examen microscopique ont révélé des changements au niveau de la moelle osseuse, des organes/tissus lymphoïdes à tous les niveaux de dose. Effet sur le système nerveux périphérique, les reins, le tractus intestinal et le foie/la vésicule biliaire aux doses ≥ 0,9 mg/m².</p> <p>Récupération : on a observé une réponse hyperplasique réversible dans la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques mandibulaires et la rate. Les reins, le thymus et le système nerveux périphérique ont affiché des effets réversibles incomplets.</p> <p>La dose sans effet nocif observé n'a pas été déterminée. La dose maximale tolérée était de 0,6 mg/m².</p>

1. Étude conforme aux bonnes pratiques de laboratoire

Génotoxicité

Comme le résume le [Tableau 41](#), le bortézomib a fait preuve d'une activité clastogène (aberrations chromosomiques structurales) dans le test d'aberrations chromosomiques *in vitro* utilisant des cellules ovariennes de hamster chinois. Le bortézomib n'était pas génotoxique dans le test de mutagénicité *in vitro* (test d'Ames) et dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris.

Tableau 41 : Résumé des études de mutagénicité

Titre de l'étude	Espèce/nombre d'animaux	Posologie/voie d'administration	Principales observations
Test d'aberrations chromosomiques <i>in vitro</i> dans les cellules ovariennes de hamster chinois ¹	Lignée cellulaire d'ovaires de hamster chinois	≤ 200 µg/mL	Le bortézomib a provoqué des aberrations chromosomiques structurales, mais n'a pas provoqué d'aberrations chromosomiques numériques dans les cellules ovariennes de hamster chinois.
Test du micronoyau sur des érythrocytes de mammifères (souris) ¹	Souris de la souche ICR 5 animaux/ sexe/groupe	Administration par voie i.v. d'une dose unique de 0; 0,75; 1,50 et 3,00 mg/m ² .	Dans ce contexte précis, le bortézomib n'a pas affiché de pouvoir clastogène.
Épreuve de réversibilité de la mutagénicité bactérienne ¹	<i>Salmonella typhimurium</i> et <i>Escherichia coli</i>	≤ 5 000 µg/plaque	Dans ce contexte précis, le bortézomib n'a pas affiché de pouvoir mutagène.

1. Étude conforme aux bonnes pratiques de laboratoire

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Il n'existe pas d'étude qui vise à évaluer les effets du bortézomib sur la fertilité, mais une baisse de la fertilité est à prévoir étant donné les effets dégénératifs dans les ovaires observés aux doses ≥ 0,3 mg/m², et compte tenu des modifications dégénératives des testicules constatées aux doses de 0,9/1,2 mg/m² lors des études de toxicité d'une durée de 6 mois effectuées chez le rat. À cause de l'éventuelle toxicité maternelle, des études du développement embryonnaire ont été menées avec des doses sous-thérapeutiques même si le bortézomib était administré quotidiennement ([Tableau 42](#)).

Tableau 42 : Résumé des études sur le développement embryonnaire

Titre de l'étude	Espèce/nombre d'animaux	Posologie/voie d'administration	Principales observations
Étude tératologique de l'effet de l'injection intraveineuse de bortézomib sur des rats Sprague-Dawley ¹	Accouplement programmé de rats Sprague-Dawley/ 22 femelles/ groupe	Injection intraveineuse quotidienne du 6 ^e jour de la gestation au 17 ^e inclus, de 0; 0,15; 0,30 et 0,45 mg/m ² /jour.	↓ du poids corporel transitoire à la dose de 0,45 mg/m ² . ↓ de la consommation de nourriture à la dose de 0,45 mg/m ² . Aucun effet spécifiquement létal pour l'embryon ou toxique pour le fœtus n'a été observé à des doses ≤ 0,45 mg/m ² .
Étude tératologique de l'effet de l'injection intraveineuse de bortézomib sur des lapins blancs de Nouvelle-Zélande ¹	Accouplement programmé de lapins blancs de Nouvelle-Zélande/ 22 femelles/ groupe	Injection intraveineuse quotidienne du 7 ^e jour de la gestation au 19 ^e jour inclus, de 0; 0,11; 0,28 et 0,55 mg/m ² /jour.	Une femelle est morte à la dose de 0,55 mg/m ² et 4 lapines ont manifesté des signes d'avortement accompagnés de signes cliniques associés. ↓ du poids corporel et de la consommation de nourriture à la dose de 0,55 mg/m ² . ↓ du nombre de fœtus vivants et du poids des fœtus à la dose de 0,55 mg/m ² . Aucun effet spécifiquement létal pour l'embryon ou toxique pour le fœtus n'a été observé à la dose ≤ 0,28 mg/m ² . La dose sans effet nocif observé et la dose maximale tolérée ont été de 0,28 mg/m ² .

1. Étude conforme aux bonnes pratiques de laboratoire

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Velcade® (bortézomib pour injection) 3.5 mg/falcon de bortézomib, sous forme d'ester boronique de mannitol; Submission control No. 257318; Janssen Inc.; Date de révision February 7, 2022.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr TARO-BORTEZOMIB **bortézomib pour injection**

Lisez ce qui suit attentivement avant de recevoir **Taro-Bortezomib** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Taro-Bortezomib**.

Votre cancer sera traité par **Taro-Bortezomib**. Vous pourriez recevoir d'autres médicaments, y compris du melphalan et de la prednisone. Lisez les renseignements destinés aux patients de ces médicaments ainsi que ceux de Taro-Bortezomib.

Mises en garde et précautions importantes

- Taro-Bortezomib vous sera donné sous la surveillance d'un médecin qualifié dans l'utilisation des agents anticancéreux.
- Si on vous donne trop de Taro-Bortezomib, cela peut entraîner la mort.

Des effets secondaires graves peuvent survenir lors de l'utilisation de Taro-Bortezomib, dont :

- Tension artérielle basse et autres troubles cardiaques graves
- Saignement dans le cerveau ou dans le tube digestif (estomac ou intestin)
- Neuropathie motrice sévère, une faiblesse musculaire due à des lésions des nerfs
- Pneumopathie infiltrante diffuse aiguë. C'est une maladie pulmonaire qui entraîne de l'inflammation et la formation de tissu cicatriciel dans les poumons.

Pour quoi utilise-t-on Taro-Bortezomib?

Taro-Bortezomib est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un myélome multiple qui :

- n'a pas été traité antérieurement. Ces patients peuvent être ou ne pas être candidats à une greffe de cellules souches. Chez ces patients, Taro-Bortezomib sera donné avec d'autres médicaments.
- s'est aggravé après un ou plusieurs traitements antérieurs. Ces patients sont considérés comme étant atteints d'un myélome multiple en rechute. Ils peuvent avoir déjà eu une greffe de cellules souches ou ne pas être candidats à une telle greffe.

Taro-Bortezomib est également utilisé pour traiter les adultes atteints d'un lymphome du manteau qui :

- n'a pas été traité antérieurement. Ces patients ne sont pas candidats à une greffe de cellules souches. Chez ces patients, Taro-Bortezomib sera donné avec d'autres médicaments.
- s'est aggravé après un ou plusieurs traitements ou qui n'a pas répondu à un ou plusieurs traitements. Ces patients sont considérés comme étant atteints d'un lymphome du manteau en rechute ou réfractaire.

Comment Taro-Bortezomib agit-il?

Taro-Bortezomib est un médicament utilisé dans le cadre d'une chimiothérapie. Il est utilisé pour tuer les cellules cancéreuses.

Quels sont les ingrédients de Taro-Bortezomib?

Ingrédient médicinal : bortézomib (sous forme d'ester boronique de mannitol).

Ingrédients non médicinaux : mannitol.

Taro-Bortezomib est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Poudre : Chaque boîte de Taro-Bortezomib contient un flacon en verre renfermant 1 mg, 2,5 ou 3,5 mg de bortézomib (sous forme d'ester boronique de mannitol).

Ne recevez pas Taro-Bortezomib si :

- vous êtes allergique au bortézomib, au bore ou à tout autre ingrédient de ce médicament.

Taro-Bortezomib ne doit pas être donné par injection dans le canal rachidien (injection intrathécale).

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir Taro-Bortezomib, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez déjà eu des problèmes de saignement ou un nombre faible de globules rouges, de plaquettes ou de globules blancs. Ces problèmes peuvent s'aggraver au cours d'un traitement par Taro-Bortezomib;
- si vous souffrez de diarrhée, de constipation, de nausées ou de vomissements. Ceux-ci peuvent s'aggraver au cours d'un traitement par Taro-Bortezomib;
- si vous avez des problèmes cardiaques ou de tension artérielle, y compris des antécédents d'évanouissement, d'étourdissement ou de sensation de tête légère;
- si vous avez des problèmes rénaux (touchant les reins);
- si vous avez des problèmes hépatiques (touchant le foie);
- si vous avez, par le passé, eu un quelconque problème lié à des engourdissements, fourmillements ou à des douleurs dans les mains ou dans les pieds. On appelle cela une neuropathie. Cette maladie peut s'aggraver au cours d'un traitement par Taro-Bortezomib;
- si vous avez ou avez eu par le passé une amylose. C'est une maladie caractérisée par un dépôt anormal de protéines dans les tissus;
- si vous êtes essoufflé lorsque vous pratiquez une activité physique (essoufflement qui pourrait s'aggraver progressivement), ou avez une toux ou de la difficulté à respirer. Ces symptômes peuvent survenir ou s'aggraver au cours d'un traitement par Taro-Bortezomib;
- si vous prenez des médicaments pour diminuer votre tension artérielle;
- si vous êtes déshydraté;
- si vous prenez des médicaments par la bouche pour traiter votre diabète;
- si vous avez des antécédents de crises convulsives.

Autres mises en garde :

Taro-Bortezomib n'a pas été étudié chez les enfants ni chez les adolescents.

Mort subite : Deux cas de mort subite ont été signalés au cours des essais cliniques sur Taro-Bortezomib.

Médicaments oraux pour traiter le diabète : Si vous prenez des médicaments par la bouche pour traiter un diabète, vérifiez votre taux de sucre dans le sang régulièrement lorsque vous êtes traité par Taro-Bortezomib. Contactez votre médecin si vous remarquez un changement inhabituel.

Contraception, grossesse et allaitement :**Patientes :**

- Si vous êtes enceinte, pouvez devenir enceinte ou pensez que vous êtes enceinte, vous devez discuter avec votre professionnel de la santé des risques spécifiques d'un traitement par Taro-Bortezomib.
- Évitez de devenir enceinte pendant votre traitement par Taro-Bortezomib. Ce médicament pourrait être nocif pour le bébé à naître ou vous faire perdre votre bébé.
- Si vous devenez enceinte ou pensez l'être alors que vous recevez Taro-Bortezomib, informez- en immédiatement votre professionnel de la santé.
- On ne sait pas si Taro-Bortezomib passe dans le lait maternel. N'allaites pas pendant un traitement par Taro-Bortezomib. Si vous souhaitez reprendre l'allaitement après un traitement par Taro-Bortezomib, parlez-en à votre professionnel de la santé. Il vous expliquera quand le faire en toute sécurité.

Patients et patientes :

- Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement par Taro-Bortezomib. Continuez d'utiliser cette méthode de contraception pendant les 3 mois qui suivent l'administration de la dernière dose de Taro-Bortezomib.
- Taro-Bortezomib peut modifier votre fertilité. Cela veut dire que vous pourriez avoir de la difficulté à concevoir un enfant dans le futur. Si vous avez des questions à ce sujet, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Taro-Bortezomib peut entraîner de la fatigue, un étourdissement, un évanouissement, une tension artérielle basse ou une vision trouble. Ne conduisez pas et n'utilisez ni machines ni outils dangereux si vous ressentez de tels effets. Même si ce n'est pas le cas, vous devez faire preuve de prudence.

Examens : Vous devrez avoir un examen de tomodensitométrie (examen d'imagerie médicale) de votre poitrine avant de commencer le traitement. Vous aurez également des analyses sanguines avant l'administration de chaque dose de Taro-Bortezomib. Les résultats de ces examens indiqueront à votre professionnel de la santé l'effet de Taro-Bortezomib sur votre sang.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec Taro-Bortezomib :

- les médicaments pour traiter le diabète qui sont pris par la bouche;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, virales ou fongiques (causées par un champignon), y compris la rifampicine, le ritonavir et le kétoconazole;
- les médicaments utilisés pour traiter les crises convulsives, y compris la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital;
- le millepertuis commun, un médicament à base de plante souvent utilisé pour traiter la dépression;
- d'autres médicaments utilisés pour traiter le myélome multiple, appelés melphalan et prednisone.

Comment recevoir Taro-Bortezomib :

Taro-Bortezomib vous sera donné par un professionnel de la santé. La poudre Taro-Bortezomib sera d'abord mélangée dans une solution. Cette solution vous sera ensuite donnée soit

- par injection intraveineuse. Cela veut dire que la solution sera injectée dans une veine. L'injection prendra 3 à 5 secondes, ou
- par injection sous-cutanée. Cela veut dire que la solution sera injectée sous la peau de votre cuisse ou de votre abdomen. Votre professionnel de la santé décidera de l'endroit de l'injection. À chaque injection, l'endroit de l'injection changera.

Fréquence du traitement : La fréquence du traitement par Taro-Bortezomib dépendra

- de votre type de cancer,
- du fait que vous ayez eu ou pas une greffe de cellules souches,
- du fait que vous ayez reçu ou pas un traitement antérieur pour votre cancer, et
- de votre réponse au traitement.

Taro-Bortezomib est donné selon des cycles de traitement. Un cycle est une période de traitement qui se répète selon un calendrier régulier. Un cycle de traitement par Taro-Bortezomib peut durer entre 3 semaines (21 jours) et 6 semaines (42 jours).

Pour les patients atteints de myélome multiple n'ayant pas été traité auparavant

Si vous pouvez avoir une greffe de cellules souches :

- Les cycles de traitement durent environ 5 semaines.
- Vous pourriez recevoir entre 3 et 6 cycles de traitement.
- Vous recevrez Taro-Bortezomib deux fois par semaine les Jours 1, 4, 8 et 11. Un cycle de traitement est suivi d'une période de repos sans traitement, qui peut durer jusqu'à 20 jours.
- Vous recevrez Taro-Bortezomib en même temps que d'autres médicaments comme traitement de départ avant de commencer le processus pour la greffe de cellules souches.

Si vous ne pouvez pas avoir une greffe de cellules souches :

- Les cycles de traitement durent 6 semaines.
- Vous pourriez recevoir 9 cycles de traitement.
- Au cours des Cycles 1 à 4, vous recevrez Taro-Bortezomib deux fois par semaine les Jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 et 32.
- Au cours des Cycles 5 à 9, vous recevrez Taro-Bortezomib une fois par semaine les Jours 1, 8, 22 et 29.

Pour les patients atteints de myélome multiple en rechute ou de lymphome du manteau en rechute ou réfractaire

- Les cycles de traitement durent 3 semaines. Vous pourriez recevoir jusqu'à 8 cycles de traitement. Au cours de ces cycles, vous recevrez Taro-Bortezomib deux fois par semaine les Jours 1, 4, 8 et 11.
- Vous pourriez aussi recevoir un traitement d'entretien par Taro-Bortezomib. Cela veut dire que vous pourriez recevoir plus de 8 cycles. Pour le traitement d'entretien, les cycles durent 4 semaines. Taro-Bortezomib sera donné une fois par semaine les Jours 1, 8, 15 et 22.
- Votre médecin pourrait changer votre dose pendant le traitement et décidera du nombre total de cycles dont vous aurez besoin. Cela dépendra de votre réponse au traitement.

Pour les patients atteints de lymphome du manteau n'ayant pas été traité auparavant

- Les cycles de traitement durent 3 semaines.
- Vous pourriez recevoir entre 6 et 8 cycles.
- Taro-Bortezomib sera donné les Jours 1, 4, 8 et 11 de chaque cycle et sera suivi par une période de repos de 10 jours (Jours 12 à 21) sans traitement.

Dose habituelle :

Dose adulte habituelle : 1,3 mg/m². Cela veut dire que la quantité de Taro-Bortezomib que vous recevrez dépendra de votre taille et de votre poids.

Votre professionnel de la santé pourrait changer votre dose si vous présentez certains effets secondaires.

Surdosage :

Comme ce médicament est donné par votre professionnel de la santé, il surveillera l'apparition chez vous d'effet secondaire. Une trop grande quantité de Taro-Bortezomib peut perturber votre cœur, tension artérielle, fréquence cardiaque et température corporelle. Cela peut aussi entraîner votre décès.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop de Velcade, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous pensez ne pas avoir reçu une dose de Taro-Bortezomib, prévenez immédiatement votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Taro-Bortezomib?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez présenter lorsque vous recevez Taro-Bortezomib. Si vous présentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Vision trouble

- Douleur abdominale
- Brûlures d'estomac
- Ulcères de l'estomac
- Sensation de malaise général
- Symptômes ressemblant à ceux de la grippe
- Fatigue
- Sensation de faiblesse
- Bras, jambes ou visage enflés
- Frissons
- Perte de poids
- Raideurs dans les articulations ou les muscles
- Douleur dans les muscles ou les os
- Douleur au dos
- Étourdissement
- Difficultés à dormir
- Anxiété ou dépression (se sentir déprimé)
- Essoufflement
- Toux
- Démangeaisons
- Urticaire
- Rougeur
- Douleur au site d'injection
- Chute brutale de la tension artérielle au lever pouvant entraîner un étourdissement, une sensation de tête légère ou un évanouissement

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.	
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas
Fréquents		
Fièvre		✓
Infections pulmonaires et autres, y compris zona : fièvre, frissons, nausées, vomissements, diarrhée, sensation de malaise général, éruption cutanée douloureuse de vésicules (cloques) remplies de liquide		✓
Diarrhée	✓	
Vomissements	✓	
Déshydratation : bouche sèche, soif excessive, urine jaune foncé		✓
Nausées	✓	
Dyspnée : difficulté à respirer/essoufflement	✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.	
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas
Paresthésie : sensation altérée ou sensation de brûlure et de picotements dans les mains ou les pieds	✓	
Neuropathie périphérique (nerfs endommagés) : douleur et sensation altérée, faiblesse, engourdissement habituellement dans les mains et les pieds		✓
Hémorragie (saignements) : saignements des gencives ou d'autres parties du corps, bleus anormaux		✓
Fatigue/léthargie	✓	
Douleurs articulaires et crampes musculaires	✓	
Mal de tête	✓	
Hypotension (tension artérielle basse) : étourdissement ou évanouissement		✓
Hypertension (tension artérielle élevée) : essoufflement, fatigue, étourdissement ou évanouissement, douleur ou pression dans la poitrine, chevilles ou jambes enflées, lèvres et peau bleuâtres, pouls rapide ou palpitations cardiaques		✓
Faible nombre de cellules sanguines , y compris : Anémie (faible nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, peau pâle, essoufflement, faiblesse Thrombopénie (faible nombre de plaquettes) : bleus ou saignements, fatigue, faiblesse Leucopénie/neutropénie/lymphopénie (faible nombre de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs, symptômes ressemblant à ceux de la grippe		✓
Peu fréquents		
Œdème facial : visage ou cou enflé		✓
Œdème : chevilles enflées	✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.	
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas
Problèmes cardiaques , y compris : Insuffisance cardiaque (le cœur ne pompe pas le sang comme il le devrait) : essoufflement, difficulté à respirer en position couchée, pieds, chevilles ou jambes enflés, faiblesse/fatigue Arythmie (rythme anormal du cœur) : palpitations dans la poitrine, battements du cœur rapides, lents ou irréguliers, tracé anormal de l'activité électrique du cœur visible à l'électrocardiogramme (ECG)		✓
Angine de poitrine (quantité insuffisante d'oxygène arrivant au muscle cardiaque) : douleur dans la poitrine, gêne dans l'épaule, le bras, le dos, la gorge, la mâchoire ou les dents	✓	
Perte d'appétit	✓	
Douleurs abdominales intenses accompagnées ou non de saignements		✓
Constipation	✓	
Ictère : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux		✓
Éruption cutanée		✓
Accident vasculaire cérébral ou AVC (saignement ou caillot sanguin dans le cerveau) : difficulté pour bouger les membres, marcher ou parler, engourdissement, faiblesse ou fourmillements soudains touchant le visage, le bras ou la jambe, en particulier d'un seul côté du corps, mal de tête, vision trouble, difficulté à avaler ou à parler d'apparition soudaine, ou léthargie, étourdissement, évanouissement, vomissements, troubles de compréhension, troubles à la marche et perte d'équilibre		✓
Confusion		✓
Crises convulsives : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience		✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.	
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas
Lésions rénales (touchant les reins) : incontinence urinaire ou incapacité d'uriner		✓
Faiblesse musculaire	✓	
Affections du système nerveux : apparition ou aggravation de signes ou de symptômes neurologiques, tels que confusion, difficulté à penser, perte d'équilibre, vision trouble ou perte de vision, faiblesse ou diminution de la force dans un bras ou une jambe ou altération de la marche ou de l'élocution (ces signes ou symptômes pourraient indiquer une infection grave du cerveau, et votre médecin pourrait demander d'autres examens et mettre en place un suivi).		✓
Péricardite (inflammation de la membrane qui entoure le cœur) : douleur dans la poitrine, difficulté à respirer en position couchée, pieds, chevilles ou jambes enflés, faiblesse/fatigue, toux, fièvre, palpitations cardiaques		✓
Réaction anaphylactique (allergique) : difficulté à respirer, douleur ou serrement dans la poitrine, et/ou sensation d'étourdissement/d'évanouissement, démangeaisons intenses de la peau ou nodosités (bosses) surélevées sur la peau, visage, lèvres, langue et/ou gorge enflés pouvant causer de la difficulté à avaler		✓
Sepsis ou choc septique (infection dans la circulation sanguine) : fièvre, augmentation de la fréquence cardiaque ou respiratoire, confusion		✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.	
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas
Syndrome de lyse tumorale (mort soudaine et rapide des cellules cancéreuses à cause du traitement) : nausées, essoufflement, battements cardiaques irréguliers, troubles du rythme cardiaque, absence de mictions, urines troubles, spasmes ou contractions musculaires, fatigue et/ou douleur articulaire, faiblesse musculaire intense et crises convulsives		✓
Hypertension pulmonaire (pression sanguine élevée dans les poumons) : essoufflement, fatigue, étourdissement ou évanouissement, douleur ou pression dans la poitrine, chevilles ou jambes enflées, lèvres et peau bleuâtres, palpitations cardiaques		✓
Rares		
Blépharite (inflammation de la paupière) : paupières rouges et enflées	✓	
Chalazion : kyste (bosse) rouge sur la paupière	✓	
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) : crise convulsive, tension artérielle élevée, mal de tête, léthargie, confusion, perte de l'élocution et de la vision		✓
Neuropathie autonome (lésions des nerfs qui contrôlent les fonctions automatiques du corps) : sensation d'étourdissement lorsqu'on s'assoit ou qu'on se lève, diarrhée, constipation, fièvre, problèmes pour uriner, suer trop ou pas assez		✓
Pneumopathie infiltrante diffuse aiguë (poumons enflammés ou cicatriciels) : toux, difficulté à respirer, essoufflement		✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.	
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas
Très rares		
Microangiopathie thrombotique (caillots de sang dans de tout petits vaisseaux sanguins) : saignements, bleus et lésions rénales (baisse de la quantité d'urine, jambes enflées, tension artérielle élevée)		✓
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) (une infection rare du cerveau) : faiblesse progressive sur un côté du corps, maladresse des membres, troubles de la vision, changements dans la manière de penser, mémoriser et s'orienter, confusion, changements de la personnalité		✓
Syndrome de Guillain-Barré/ Polyneuropathie démyélinisante (lorsque l'inflammation attaque les nerfs périphériques) : engourdissement, faiblesse, paralysie, difficulté à respirer, à marcher ou à avaler, modifications de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque		✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Votre professionnel de la santé conservera Taro-Bortezomib entre 15 et 30 °C. Il gardera le flacon dans sa boîte pour le protéger de la lumière et s'assurera de l'utiliser avant la date de péremption. Si la poudre est mélangée à une solution, la solution sera conservée pas plus de 8 heures à 25 °C dans le flacon d'origine ou dans une seringue avant l'administration. La durée maximale de conservation dans la seringue est de 8 heures.

Taro-Bortezomib doit être tenu hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Taro-Bortezomib :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.taro.ca, ou peut être obtenu en composant le 1-800-268-1975.

Le présent feuillet a été préparé par :
Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive Brampton, Ontario
L6T 1C1

TARO est une marque déposée de Taro Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision :21 septembre 2022