

Informations importantes sur
**LA RECONSTITUTION, LE DOSAGE
ET L'ADMINISTRATION**

de **VELCADE® 3,5 mg**
(bortézomib) et ses génériques*
par voie sous-cutanée (SC) et intraveineuse (IV)

**Document s'inscrivant dans le cadre
du Plan de Gestion des Risques
de la spécialité **VELCADE® 3,5 mg**
(bortézomib) et ses génériques***

*La liste des produits concernés est disponible sur la base de données publique des médicaments :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.

Ce document est diffusé par les laboratoires commercialisant des médicaments à base de bortézomib, sous l'autorité de l'ANSM.

A. INFORMATIONS GENERALES

1. Objectif : éviter le risque potentiel d'erreurs d'administration

Bortézomib 3,5 mg est STRICTEMENT RESERVE à un usage par voie IV ou SC.

Bortézomib 3,5 mg poudre pour solution injectable peut être administré par **voie intraveineuse** ou **sous-cutanée**.

Il existe une autre forme pharmaceutique, bortézomib 1 mg poudre pour solution injectable, réservée à l'administration intraveineuse uniquement. Pour les instructions relatives à la reconstitution, se reporter à la notice.

Afin d'éviter les erreurs de dosage, bortézomib 3,5 mg doit être préparé avec la plus grande précaution car le volume de reconstitution requis pour la voie SC (1,4 ml) est inférieur à celui utilisé pour la voie IV (3,5 ml) (voir détails dans les tableaux 1 et 2).

Il en résulte une concentration du médicament après reconstitution différente entre les préparations SC et IV : la solution injectée par voie IV est moins concentrée que celle injectée par voie SC.

Le volume du médicament reconstitué à administrer au patient doit ainsi être calculé avec la plus grande vigilance. Ce volume sera fonction de la dose prescrite. (Voir les pages 8-10 et 13-15 : exemples de calculs de dosage selon que l'administration est SC ou IV.)

2. Précautions générales

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

**Voie sous-cutanée ou intraveineuse
uniquement.**

**Ne pas administrer par d'autres voies.
L'administration intrathécale
a provoqué des décès.**

Bortézomib doit être reconstitué par un professionnel de santé. Chaque flacon doit être reconstitué avec précaution, en utilisant une seringue de 1 mL (bortézomib 1 mg) ou en utilisant une seringue de taille appropriée (bortézomib 3,5 mg), sans enlever le bouchon du flacon. Une technique aseptique doit être strictement observée pendant la manipulation de bortézomib car aucun conservateur n'est présent.

3. Conservation

Avant ouverture :

3 ans, dans l'emballage extérieur, à une température ne dépassant pas 30°C et à l'abri de la lumière.

Solution reconstituée :

Le produit reconstitué est sans conservateur et doit être utilisé immédiatement après sa préparation. Cependant, la stabilité chimique et physique de la solution reconstituée a été démontrée pour une durée de 8 heures à 25°C dans le flacon d'origine et/ou dans une seringue.

**La durée de conservation totale
du médicament reconstitué ne doit donc pas
dépasser 8 heures avant administration.**

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

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>.

Nous vous incitons également à signaler toute erreur médicamenteuse n'ayant pas entraîné d'effet indésirable

ou tout risque d'erreur, auprès du Guichet Erreurs Médicamenteuses de l'ANSM (erreur.medicamenteuse@ansm.sante.fr).

B. RECONSTITUTION ET DOSAGE DE BORTÉZOMIB 3,5 MG SELON LA VOIE D'ADMINISTRATION

Bortézomib ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments (à l'exception de la solution de chlorure de sodium [NaCl] à 0,9 % nécessaire à la reconstitution de la solution).

1. Voie d'administration sous-cutanée

Chaque flacon de 3,5 mg de bortézomib doit être reconstitué avec une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

Mode opératoire :

Ajouter 1,4 ml de solution de chlorure de sodium (NaCl) 0,9 % dans le flacon contenant la poudre lyophilisée de bortézomib.

La dissolution de la poudre lyophilisée est complète en moins de 2 minutes.

Tableau 1 : Reconstitution de bortézomib 3,5 mg, solution pour injection SC

Voie d'administration	Contenu du flacon	Volume de solvant (NaCl 0,9 %)	Concentration finale après reconstitution
Voie SC uniquement	3,5 mg	1,4 ml	2,5 mg/ml

Le volume de reconstitution est inférieur à celui utilisé pour la voie IV. La solution injectée par voie SC est donc plus concentrée.

La solution reconstituée doit être claire et incolore.

La solution reconstituée doit être inspectée visuellement pour vérifier l'absence de particules et un changement de couleur avant l'administration.

Si un changement de couleur ou des particules sont observés, la solution reconstituée doit être éliminée.

La concentration finale est de 2,5 mg/ml.

NB : La concentration finale du médicament, reconstitué pour l'administration SC (2,5 mg/ml), est 2,5 fois plus élevée que celle pour la voie IV (1 mg/ml). Par conséquent, le volume requis est plus faible lorsque l'administration SC est utilisée.

Prélever le volume approprié de solution reconstituée en fonction de la dose calculée selon la surface corporelle du patient.

Afin d'éviter les erreurs d'administration, l'étiquetage des seringues ainsi préparées doit préciser qu'elles sont destinées à une administration SC.

Bortézomib est à usage unique exclusivement et la solution restante doit être éliminée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Exemples de calculs pour une administration par voie SC :

Calculer la surface corporelle en utilisant la règle de calcul. Des exemples supplémentaires sont indiqués sur la règle de calcul de dose.

Surface corporelle : 1,7 m², Posologie : 1,3 mg/m²

Exemple patient (1,7 m²)

Taille flacon : lyophilisat de 3,5 mg
Volume de diluant : 1,4 ml de solution saline (NaCl 0,9 %)

Concentration finale après reconstitution : 2,5 mg/ml

Posologie initiale recommandée : 1,3 mg/m²
Dose totale en mg pour le patient : 2,21 mg

Volume total* à prélever et à administrer au patient : 0,9 ml

Injection SC

* Volume total arrondi

NB : Si le volume IV calculé est administré avec la concentration SC, le patient sera en surdosage.

Si le volume SC calculé est administré avec la concentration IV, le patient sera en sous-dosage.

Surface corporelle : 1,95 m², Posologie : 1,3 mg/m²

Exemple patient (1,95 m²)

Taille flacon : lyophilisat de 3,5 mg
Volume de solvant : 1,4 ml de solution saline (NaCl 0,9 %)

Concentration finale après reconstitution : 2,5 mg/ml

Posologie initiale recommandée : 1,3 mg/m²
Dose totale en mg pour le patient : 2,54 mg

Volume total* à prélever et à administrer au patient : 1 ml

Injection SC

* Volume total arrondi

NB : Si le volume IV calculé est administré avec la concentration SC, le patient sera en surdosage.

Si le volume SC calculé est administré avec la concentration IV, le patient sera en sous-dosage.

Surface corporelle : 1,6 m², Posologie** : 1,0 mg/m²

Exemple patient (1,6 m²)

Taille flacon : lyophilisat de 3,5 mg
Volume de solvant : 1,4 ml de solution saline (NaCl 0,9 %)

Concentration finale après reconstitution : 2,5 mg/ml

Posologie : 1,0 mg/m²
Dose totale en mg pour le patient : 1,6 mg

Volume total* à prélever et à administrer au patient : 0,64 ml

Injection SC

* Volume total arrondi

** Le traitement par bortézomib peut être ajusté suite à l'apparition de toxicité (voir rubrique « Posologie et Mode d'administration » du RCP)

NB : Si le volume IV calculé est administré avec la concentration SC, le patient sera en surdosage.

Si le volume SC calculé est administré avec la concentration IV, le patient sera en sous-dosage.

2. Voie d'administration intraveineuse

Chaque flacon de 3,5 mg de bortézomib doit être reconstitué avec une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

L'administration de bortézomib par IV se fera en bolus de 3 à 5 secondes.

Mode opératoire :

Ajouter 3,5 ml de solution de chlorure de sodium (NaCl) 0,9 % dans le flacon contenant la poudre lyophilisée de bortézomib.

La dissolution de la poudre lyophilisée est complète en moins de 2 minutes.

Tableau 2 : Reconstitution de bortézomib 3,5 mg, solution pour injection IV

Voie d'administration	Contenu du flacon	Volume de solvant (NaCl 0,9 %)	Concentration finale après reconstitution
Voie IV	3,5 mg	3,5 ml	1,0 mg/ml

Le volume de reconstitution est supérieur à celui utilisé pour la voie SC. La solution injectée par voie IV est donc moins concentrée.

La solution reconstituée doit être claire et incolore.

La solution reconstituée doit être inspectée visuellement pour vérifier l'absence de particules et un changement de couleur avant l'administration.

Si un changement de couleur ou des particules sont observés, la solution reconstituée doit être éliminée.

La concentration finale est de 1,0 mg/ml.

Prélever le volume approprié de solution reconstituée en fonction de la dose calculée selon la surface corporelle du patient.

Afin d'éviter les erreurs d'administration, l'étiquetage des seringues ainsi préparées doit préciser qu'elles sont destinées à une administration IV.

Bortézomib est à usage unique exclusivement et la solution restante doit être éliminée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Exemples de calculs pour administration IV :

Calculer la surface corporelle en utilisant la règle de calcul. Des exemples supplémentaires sont indiqués sur la règle de calcul de dose.

Surface corporelle : 1,7 m², Posologie : 1,3 mg/m²

Exemple patient (1,7 m²)

Taille flacon : lyophilisat de 3,5 mg
Volume de solvant : 3,5 ml de solution saline (NaCl 0,9 %)

Concentration finale après reconstitution : 1 mg/ml

Posologie initiale recommandée : 1,3 mg/m²
Dose totale en mg pour le patient : **2,21 mg**

Volume total* à prélever et à administrer au patient : 2,2 ml

Injection IV (bolus de 3 à 5 s)

* Volume total arrondi

NB : Si le volume IV calculé est administré avec la concentration SC, le patient sera en surdosage.

Si le volume SC calculé est administré avec la concentration IV, le patient sera en sous-dosage.

Surface corporelle : 1,95 m², Posologie : 1,3 mg/m²

Exemple patient (1,95 m²)

Taille flacon : lyophilisat de 3,5 mg
Volume de solvant : 3,5 ml de solution saline (NaCl 0,9 %)

Concentration finale : 1 mg/ml

Posologie initiale recommandée : 1,3 mg/m²
Dose totale en mg pour le patient : 2,54 mg

Volume total* à prélever et à administrer au patient : 2,5 ml

Injection IV (bolus de 3 à 5 s)

* Volume total arrondi

NB : Si le volume IV calculé est administré avec la concentration SC, le patient sera en surdosage.

Si le volume SC calculé est administré avec la concentration IV, le patient sera en sous-dosage.

Surface corporelle : 1,6 m², Posologie** : 1,0 mg/m²

Exemple patient (1,6 m²)

Taille flacon : lyophilisat de 3,5 mg
Volume de solvant : 3,5 ml de solution saline (NaCl 0,9 %)

Concentration finale après reconstitution : 1 mg/ml

Posologie : 1,0 mg/m²
Dose totale en mg pour le patient : 1,6 mg

Volume total* à prélever et à administrer au patient : 1,6 ml

Injection IV (bolus de 3 à 5 s)

* Volume total arrondi

** Le traitement par bortézomib peut être ajusté suite à l'apparition de toxicité (voir rubrique « Posologie et Mode d'administration » du RCP)

NB : Si le volume IV calculé est administré avec la concentration SC, le patient sera en surdosage.

Si le volume SC calculé est administré avec la concentration IV, le patient sera en sous-dosage.

C. ADMINISTRATION DE BORTÉZOMIB 3,5 MG

RAPPEL

Bortézomib 3,5 mg poudre pour solution injectable DOIT ETRE UTILISE PAR VOIE SOUS-CUTANEE OU INTRAVEINEUSE.

Ne pas administrer par d'autres voies.

**L'administration intrathécale
a provoqué des décès.**

Bortézomib ne doit pas être administré concomitamment à d'autres médicaments. Notamment, l'administration d'autres médicaments doit être suspendue pendant le bolus de bortézomib, dans le cas d'une administration IV sur un cathéter multi-voies.

1. Comment administrer bortézomib 3,5 mg par voie SC ?

Confirmer la dose et la concentration dans la seringue avant utilisation.

Vérifier que la seringue porte l'indication **d'administration SC**.

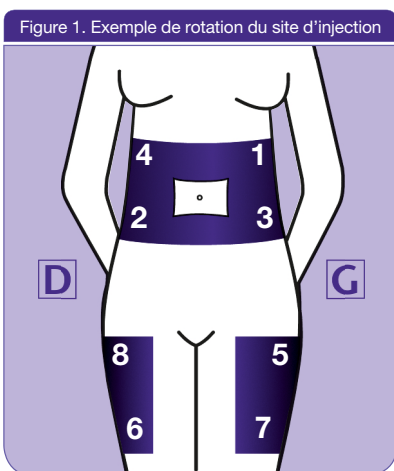
Injecter la solution par voie sous-cutanée, avec un angle de 45-90°.

La solution reconstituée doit être administrée par voie sous-cutanée dans les cuisses ou dans l'abdomen. Les sites d'injection doivent être alternés entre chaque injection successive.

Les injections successives au niveau du même site doivent être évitées.

Alterner entre :

- les parties droite et gauche de l'abdomen (quadrant supérieur ou inférieur)
- la cuisse droite ou gauche (sites proximal et distal).



Éliminer le matériel ayant servi à l'injection conformément à la réglementation en vigueur.

2. Comment administrer bortézomib 3,5 mg par voie IV ?

Confirmer la dose et la concentration dans la seringue avant utilisation.

Vérifier que la seringue porte l'indication **d'administration IV**.

Injecter la solution en **bolus intraveineux de 3 à 5 secondes** par l'intermédiaire d'un cathéter intraveineux périphérique ou central dans une veine.

Rincer le cathéter intraveineux périphérique ou central avec une solution stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

Éliminer le matériel ayant servi à l'injection conformément à la réglementation en vigueur.

D. AUTRES CONSEILS DE BON USAGE / SURVEILLANCES PARTICULIERES

Si une prophylaxie antivirale est nécessaire (prévention d'une éventuelle réactivation de zona), rappeler au patient de bien suivre son traitement.

Si une réaction locale au point d'injection survient après l'injection de bortézomib 3,5 mg par voie sous-cutanée, il est recommandé :

- d'administrer une solution moins concentrée de bortézomib 3,5 mg (reconstitution à une concentration de 1 mg/ml au lieu de 2,5 mg/ml) par voie SC

ou

- de passer à une voie d'administration IV.

Des adaptations de posologies sont à prévoir dans certaines situations cliniques (intolérance neurologique, insuffisance hépatique ...). Se référer au RCP de bortézomib.

Au moins 72 heures doivent s'écouler entre 2 doses consécutives de bortézomib. Respecter les protocoles d'utilisation.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr. Pour plus d'informations, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>.

Pour plus d'informations, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit des spécialités à base de bortézomib sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.

Références :

Moreau P et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomized, phase 3, non inferiority study. *Lancet Oncol* 2011 ; 12(5) : 431-440.

RCP des spécialités à base de bortézomib.

ZENTIVA