NON00001 Bortezomib NEAPOLIS 3.5MG B-1 V01 recto.pdf 1 27/02/2019 10:33

Police : Swis 721CN BT
Corps : 5
Interligne : 5
Prepliè

Motif de modification	Date de modification	Date d'approbation	Date de mise en application	BAT

Bortezomib NEAPOLIS®

BORTEZOMIB 3,5 mg

Poudre lyophilisée pour solution injectable - Bortézomib

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

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

1. Qu'est-ce que BORTÉZOMIB NEAPOLIS et dans quel cas est-il utilisé ?

BORTÉZOMIB NEAPOLIS contient la substance active bortézomib, aussi appelé « inhibiteur du protéasome ». Les protéosomes jouent un rôle important en contrôlant le fonctionnement et la croissance cellulaire. En interagissant avec leur fonction, le bortézomib peut tuer les cellules cancéreuses.
BORTÉZOMIB NEAPOLIS, en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients atteints de myélome multiple en progression, ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de moelle osseuse.
BORTÉZOMIB NEAPOLIS, en association au melphalan et à la prednisone, est indiqué pour le traitement des patients atteints de myélome multiple non traité au préalable, non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de moelle osseuse.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser BORTÉZOMIB NEAPOLIS ?

N'utilisez jamais BORTÉZOMIB NEAPOLIS
- si vous êtes allergique au bortézomib, au bore ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez certaines pathologies sévères du cœur ou des poumons.

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

Vous devrez faire des tests sanguins réguliers avant et au cours du traitement par BORTÉZOMIB NEAPOLIS afin de vérifier vos numérations cellulaires sanguines régulièrement.
Avant de commencer le traitement par BORTÉZOMIB NEAPOLIS, vous devez lire les notices de tous les médicaments que vous prenez avec BORTÉZOMIB NEAPOLIS pour avoir des informations concernant ces médicaments. Lorsque thalidomide est utilisé, une attention particulière est nécessaire concernant les obligations liées aux tests de grossesse et aux mesures de prévention des grossesses (voir dans cette rubrique le paragraphe Grossesse et allaitement).

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

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

Grossesse et allaitement
Vous ne devrez pas recevoir de traitement par BORTÉZOMIB NEAPOLIS si vous êtes enceinte, à moins que ce soit indispensable.
Les hommes et les femmes recevant un traitement par BORTÉZOMIB NEAPOLIS doivent utiliser une contraception efficace au cours du traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement. Si, malgré ces mesures, une grossesse survient, informez votre médecin immédiatement.
Vous ne devez pas allaiter pendant que vous recevez BORTÉZOMIB NEAPOLIS. Demandez à votre médecin à quel moment vous pourrez en toute sécurité recommencer un allaitement après votre traitement.
Le thalidomide provoque des anomalies congénitales graves et une mort fœtale. Lorsque BORTÉZOMIB NEAPOLIS est administré en association au thalidomide, vous devrez suivre le programme de prévention de la grossesse du thalidomide (voir la notice de thalidomide).

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

3. Comment utiliser BORTÉZOMIB NEAPOLIS ?

Votre médecin calculera la dose de votre traitement par BORTÉZOMIB NEAPOLIS en fonction de votre taille et de votre poids (surface corporelle). La posologie initiale habituelle de BORTÉZOMIB NEAPOLIS est de 1,3 mg/m² de surface corporelle deux fois par semaine.
Votre médecin peut changer la dose et le nombre total de cycles de traitement en fonction de votre réponse au traitement, de la survenue de certains effets indésirables et de vos pathologies sous-jacentes (par exemple, troubles du foie).
Myélome multiple en progression
Lorsque BORTÉZOMIB NEAPOLIS est administré seul, vous recevrez 4 doses de BORTÉZOMIB NEAPOLIS par voie intraveineuse ou sous-cutanée les jours 1, 4, 8 et 11, suivie d'une période de 10 jours « de repos » sans traitement. Cette période de 21 jours (3 semaines) correspond à un cycle de traitement. Vous pourrez recevoir jusqu'à 8 cycles (24 semaines).
Myélome multiple non traité au préalable
Si vous n'avez pas été traité avant pour un myélome multiple et que **vous n'êtes pas** éligible à une greffe de cellules souches ou sang, vous recevrez BORTÉZOMIB NEAPOLIS en association avec deux autres médicaments: le melphalan et la prednisone. Dans ce cas, la durée d'un cycle de traitement est de 42 jours (6 semaines). Vous recevrez 9 cycles (54 semaines).
- Au cours des cycles 1 à 4, BORTÉZOMIB NEAPOLIS est administré deux fois par semaine les jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 et 32.
- Au cours des cycles 5 à 9, BORTÉZOMIB NEAPOLIS est administré une fois par semaine les jours 1, 8, 22 et 29.

Le melphalan (9 mg/m²) et la prednisone (60 mg/m²) sont tous les deux administrés par voie orale les jours 1, 2, 3 et 4 de la première semaine de chaque cycle.

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

Si vous recevez trop de BORTÉZOMIB NEAPOLIS
Ce médicament vous étant donné par votre médecin ou votre infirmier/ère, il est peu probable que vous en receviez trop. Dans le cas peu probable d'un surdosage, votre médecin vous surveillera pour tout effet indésirable.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez toute monde. Certains de ces effets peuvent être graves.
Si vous recevez BORTÉZOMIB NEAPOLIS pour un myélome multiple, adressez-vous immédiatement à votre médecin si vous ressentez l'un des symptômes suivants:
- crampe musculaire, faiblesse musculaire
- confusion, perte de la vue ou troubles visuels, cécité, crises convulsives, maux de tête
- essoufflement, gonflement de vos pieds ou modifications de votre rythme cardiaque, pression artérielle élevée, fatigue, évanouissement
- toux et difficulté à respirer ou oppression dans la poitrine.

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

Si vous recevez BORTÉZOMIB NEAPOLIS pour le traitement d'un myélome multiple, les effets indésirables que vous pouvez avoir sont listés ci-dessous:

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

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)
- Pression artérielle basse, chute brutale de la pression artérielle en se levant qui peut entraîner un évanouissement - Pression artérielle haute - Diminution du fonctionnement de vos reins - Maux de tête - Sensation de malaise général, douleur, vertiges, étourdissement, sensation de faiblesse ou perte de conscience - Frissons - Infections, incluant pneumonie, infections respiratoires, bronchite, infections fongiques, toux grasse, maladie pseudo-grippale - Zona (localisé, y compris autour des yeux, ou diffus sur le corps) - Douleur thoracique ou essoufflement lors d'un exercice physique - Différents types d'éruption - Démangeaisons de la peau, lumefactions de la peau ou peau sèche - Rougeur du visage ou éclatement des petits capillaires - Rougeur de la peau - Déshydratation - Brûlures d'estomac, ballonnement, éructation, vent, douleur à l'estomac, saignement de vos intestins ou de l'estomac - Altération du fonctionnement du foie - Bouche ou lèvres irritées, bouche sèche, ulcères de la bouche ou mal de gorge - Perte de poids, perte du goût; - Crampes musculaires, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleur au niveau des membres - Vision trouble - Infection de la membrane la plus externe de l'œil et de la surface interne des paupières (conjonctivite) - Saignements de nez - Difficultés ou troubles du sommeil, sueurs, anxiété, sautes d'humeur, humeur dépressive, impatience ou agitation, changements de votre état mental, désorientation - Gonflement du corps, y compris autour des yeux et autres parties du corps.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)
- Insuffisance cardiaque, crise cardiaque, douleur thoracique, gêne thoracique, rythme cardiaque augmenté ou diminué - Insuffisance rénale - Inflammation d'une veine, caillots sanguins dans vos veines et poumons
- Troubles de la coagulation sanguine - Insuffisance circulatoire - Inflammation de la membrane entourant votre cœur ou liquide autour du cœur - Infections incluant infections des voies urinaires, grippe, infections à herpès, infection de l'oreille ou cellulite - Sang dans les selles, ou saignement des muqueuses, telles que bouche, vagin - Troubles cérébrovasculaires - Paralysie, crises convulsives, chute, troubles du mouvement, sens (toucher, ouïe, goût, odorat) anormaux, modifiés ou réduits, trouble de l'attention, tremblements, contractions - Arthrite, incluant inflammation des articulations des doigts, des orteils et de la mâchoire - Troubles affectant vos poumons, empêchant votre corps d'avoir suffisamment d'oxygène. Certains de ces troubles incluent une difficulté à respirer, un essoufflement, un essoufflement sans exercice physique, une respiration devenant superficielle, difficile ou s'arrêtant, sifflement - Hoquet, troubles de la parole -Production d'urine augmentée ou diminuée (due à une lésion rénale), émission d'urines douloureuses, ou sang/protéines dans les urines, rétention hydrique - Niveaux de conscience altérés, confusion, altération ou perte de mémoire - Hypersensibilité - Baisse de l'audition, surdité - Ecoulement normal d'oreille, gêne auditive - Anomalie hormonale qui peut modifier l'absorption du sel et de l'eau.
-Hyperactivité de la glande thyroïde - Incapacité à produire suffisamment d'insuline ou résistance à des taux normaux d'insuline - Irritation ou inflammation des yeux, humidité excessive des yeux, yeux douloureux, sécheresse des yeux, infections des yeux, écoulement des yeux, vision anormale, saignement des yeux - Ecoulement des ganglions lymphatiques - Raideurs articulaires ou musculaires, sensation de lourdeur, douleurs à l'aine - Chute de cheveux et texture anormale des cheveux - Réactions allergiques - Rougeur ou douleur au site d'injection - Bouché douloureuse - Infections ou inflammation de la bouche, ulcères de la bouche, de l'œsophage, de l'estomac ou de l'intestin, parfois associés à une douleur ou saignement, rainnissement du mouvement de vos intestins (y compris obstruction), - gêne abdominale ou œsophagienne, difficulté à avaler, vomissement de sang - Infections de la peau. - Infections bactériennes et virales - Infection dentaire - Inflammation du pancréas, obstruction du canal biliaire -Douleur génitale, difficulté pour obtenir une érection - Prise de poids - Soif - Hépatite - Affections au point d'injection ou liées au dispositif d'injection - Réactions et troubles de la peau (pouvant être sévères et mettre en jeu la pronostic vital), ulcères de la peau - Ecchymoses, chutes et blessures - Inflammation ou, hémorragie des vaisseaux sanguins pouvant se manifester par de petits points rouges ou violets (habituellement sur les jambes) allant jusqu'à de grandes tâches semblables à des ecchymoses sous la peau ou les tissus - Kystes bénins - Une affection grave du cerveau réversible comprenant convulsions, pression artérielle élevée, céphalées, fatigue, confusion, cécité ou d'autres troubles de la vue.

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1000)
- Problèmes cardiaques incluant attaque cardiaque, angor - Bouffées vasomotrices - Changement de couleur des veines - Inflammation des nerfs spinaux - Affection de l'oreille, saignement de vos oreilles - Sous-activité de la glande thyroïde - Syndrome de Budd-Chiari (symptômes cliniques provoqués par le blocage des veines du foie) - Fonctionnement de vos intestins modifié ou anormal - Saignement dans le cerveau - Coloration jaune des yeux et de la peau (jaunisse) - Signes d'une réaction allergique grave (choc anaphylactique) pouvant inclure difficulté à respirer, douleur dans la poitrine ou oppression dans la poitrine, et/ou sensation de vertige/évanouissement, démangeaisons sévères de la peau, ou bulles sur la peau, gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge, pouvant entraîner des difficultés à avaler, catalepsie - Anomalies au niveau des sons - Déchirures vaginales - Gonflement génital - Impossibilité de tolérer la consommation d'alcool - Forte, ou perte de masse corporelle - Appétit augmenté - Fistule - Epaississement articulaire - Kystes dans la membrane des articulations (kystes synoviaux) - Fractures - Rupture des fibres musculaires provoquant d'autres complications - Gonflement du foie, saignement du foie - Cancer des reins - Atteinte cutanée type psoriasis - Cancer de la peau - Pâleur de la peau - Augmentation des plaquettes ou des plasmocytes (type de globules blancs) dans le sang - Réaction anormale aux transfusions sanguines - Perte partielle ou totale de la vue - Diminution de la libido - Bavement - Yeux exorbités - Sensibilité à la lumière - Respiration rapide - Douleur rectale - Calculs biliaires - Hernie - Blessures - Ongles cassants ou fragiles - Dépôts de protéines anormales dans vos organes vitaux -Coma - Ulcères intestinaux -Insuffisance de multiples organes - Décès

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

5. Comment conserver BORTÉZOMIB NEAPOLIS ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
N'utilisez pas ce médicament après la date du péremption indiquée sur le flacon et l'emballage après EXP.
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement après sa préparation. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur. Toutefois, la solution reconstituée est stable pendant 8 heures à 25°C, en étant conservée dans le flacon d'origine et/ou dans une seringue, avec une durée de conservation totale du médicament reconstitué ne dépassant pas 8 heures avant administration.
BORTÉZOMIB NEAPOLIS est à usage unique exclusivement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient BORTÉZOMIB NEAPOLIS
- La substance active est le bortézomib. Chaque flacon contient 3,5 mg de bortézomib (sous forme d'ester boronique de mannitol).
- Les autres composants : le mannitol.

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

Qu'est ce que BORTÉZOMIB NEAPOLIS et contenu de l'emballage extérieur
BORTÉZOMIB NEAPOLIS se présente sous forme d'une poudre lyophilisée pour solution injectable dans un flacon en verre type 1 de 10 ml.

Conditions de délivrance : Tableau A / Liste 1
N°ANIM : 1939 305 1H
Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et Fabricant : Neapolis Pharma
Route de Tunis Km 7 - BP 206 Nabeul 8000 - Tunisie . Tel : + 216 31 338 400 - Fax: +216.72.235.016 / +216 31 338 421 | E-mail : neapolispharma@neapolispharma.com
La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est janvier 2019.

Bortezomib NEAPOLIS®

BORTEZOMIB 3,5 mg

INFORMATIONS DE RECONSTITUTION

VOIE SOUS-CUTANEE	VOIE INTRAVEINEUSE
AJOUTER **1,4 mL** de 0,9% Chlorure de sodium	AJOUTER **3,5 mL** de 0,9% Chlorure de sodium
OBTENIR **2,5 mg / mL** Concentration finale	OBTENIR **1 mg / mL** Concentration finale

0,9% NaCl

إن هذا الدواء
- الدواء مستخطر ولكن ليس كغيره من المستحضرات.
- الدواء مستخطر يؤثر على صحتك وسلامتك خلافا للتعليمات يعرضك للخطر.
- اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها.
- تكيد بتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك فالطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء وينفعه وضرره.
- لاتقطع مدة العلاج المحددة لك من تلقاء نفسك.
- لاتعد ولاتزد عليها بدون استشارة الطبيب.

لا تترك الأدوية في متناول أيدي الأطفال

CECI EST UN MEDICAMENT
- Un médicament est un produit mais pas comme les autres.
- Un médicament est un produit qui agit sur votre santé et sa consommation non-conforme aux prescriptions vous expose à un danger.
- Respectez rigoureusement l'orotonnance de votre médecin et le mode d'emploi qu'il vous a prescrit, suivez les conseils de votre pharmacien.
- Votre médecin et votre pharmacien connaissent le médicament, ses indications et ses contre-indications.
- N'arrêtez pas de votre propre initiative le traitement durant la période prescrite.
- Ne renouvez pas, n'augmentez pas les doses sans consulter votre médecin.

GARDEZ LES MÉDICAMENTS HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS

LES INFORMATIONS SUIVANTES SONT DESTINÉES EXCLUSIVEMENT AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

1. RECONSTITUTION POUR INJECTION INTRAVEINEUSE
Remarque: BORTÉZOMIB NEAPOLIS est un agent cytotoxique. Par conséquent, la manipulation et la préparation doivent être faites avec précaution. L'utilisation de gants et autres vêtements de protection pour prévenir un contact cutané est recommandée.
UNE TECHNIQUE ASEPTIQUE DOIT ETRE STRICTEMENT OBSERVÉE PENDANT LA MANIPULATION DE BORTÉZOMIB NEAPOLIS CAR AUCUN CONSERVATEUR N'EST PRESENT.
1.1 **Préparation du flacon de 3,5 mg: ajouter soigneusement 3,5 ml** de solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) dans le flacon contenant la poudre de BORTÉZOMIB NEAPOLIS en utilisant une seringue de taille appropriée sans enlever le bouchon du flacon. La dissolution de la poudre lyophilisée est complète en moins de 3 minutes.
La concentration de la solution obtenue sera de 1 mg/ml. La solution sera claire et incolore, avec un pH final de 4 à 7. Vous n'avez pas besoin de vérifier le pH de la solution.
1.2 Avant administration, inspecter visuellement la solution pour vérifier l'absence de particules ou d'un changement de couleur. Si un changement de couleur ou des particules sont observés, la solution doit être éliminée. Assurez-vous que la bonne dose soit dosée pour l'administration par **voie intraveineuse** (1 mg/ml).
1.3 La solution reconstituée est sans conservateur et doit être utilisée immédiatement après sa préparation. Toutefois la stabilité physico-chimique lors de l'utilisation a été démontrée pendant 8 heures à 25°C en étant conservée dans le flacon d'origine et/ou dans une seringue. La durée de conservation totale du médicament reconstitué ne doit pas dépasser 8 heures avant administration. Si la solution reconstituée n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.
Il n'est pas nécessaire de protéger le médicament reconstitué de la lumière.

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

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

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

SEUL LE FLACON DE 3,5 MG PEUT ÊTRE ADMINISTRÉ PAR VOIE SOUS-CUTANÉE, COMME DÉCRIT CI-DESSOUS.

1. RECONSTITUTION POUR INJECTION SOUS-CUTANEE
Remarque: BORTÉZOMIB NEAPOLIS est un agent cytotoxique. Par conséquent, la manipulation et la préparation doivent être faites avec précaution. L'utilisation de gants et autres vêtements de protection pour prévenir un contact cutané est recommandée.
UNE TECHNIQUE ASEPTIQUE DOIT ETRE STRICTEMENT OBSERVÉE PENDANT LA MANIPULATION DE BORTÉZOMIB NEAPOLIS CAR AUCUN CONSERVATEUR N'EST PRESENT.
1.1 **Préparation du flacon de 3,5 mg: ajouter soigneusement 1,4 ml** de solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) dans le flacon contenant la poudre de BORTÉZOMIB NEAPOLIS en utilisant une seringue de taille appropriée sans enlever le bouchon du flacon. La dissolution de la poudre lyophilisée est complète en moins de 3 minutes.
La concentration de la solution obtenue sera de 2,5 mg/ml. La solution sera claire et incolore, avec un pH final de 4 à 7. Vous n'avez pas besoin de vérifier le pH de la solution.
1.2 Avant administration, inspecter visuellement la solution pour vérifier l'absence de particules ou un changement de couleur. Si un changement de couleur ou des particules sont observés, la solution doit être éliminée. Assurez-vous que la bonne dose soit dosée pour l'administration par voie **sous-cutanée** (2,5 mg/ml).
1.3 La solution reconstituée est sans conservateur et doit être utilisée immédiatement après sa préparation. Toutefois la stabilité physico-chimique lors de l'utilisation a été démontrée pendant 8 heures à 25°C en étant conservée dans le flacon d'origine et/ou dans une seringue. La durée de conservation totale du médicament reconstitué ne doit pas dépasser 8 heures avant administration. Si la solution reconstituée n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur. Il n'est pas nécessaire de protéger le médicament reconstitué de la lumière.

2. ADMINISTRATION
- Une fois dissoute, prélever le volume approprié de solution reconstituée en fonction de la dose calculée basée sur la surface corporelle du patient.
- Confirmer la dose et la concentration dans la seringue avant utilisation (vérifier que la seringue porte l'indication d'administration sous-cutanée).
- Injecter la solution par voie sous-cutanée, avec un angle de 45-90°.
- La solution reconstituée est administrée par voie sous-cutanée dans les cuisses (droite ou gauche) ou dans l'abdomen (droit ou gauche).
- Les sites d'injection doivent être alternés entre chaque injection successive.
- Si une réaction locale au point d'injection survient après l'injection de BORTÉZOMIB NEAPOLIS par voie sous-cutanée, solution reconstituée contenant de BORTÉZOMIB NEAPOLIS (1 mg/ml au lieu de 2,5 mg/ml) peut être administrée par voie sous-cutanée, soit un passage à l'injection intraveineuse est recommandé.

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

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

NEAPOLIS PHARMA

NON00001 - 101

B.A.T

Sogim
Meilleur Qualité
Résidence Meriem
Bvd Baccouche Hédi 2080 Ariana
Bloc A App. AB1
Tél : 71 720 178 / 71 720 000
Fax : 71 720 179
E-mail : sogim.press@topnet.tn

25 Avril Imprimerie 2019

UNITE
PAO

Client : NEAPOLIS Contact: Walid KHALFALLAH Désignation :NOTICE Bortezomib NEAPOLIS PHARMA Format : 24 x 36 cm Impression : 2 coulеur recto verso logiciel : Indesign CS4, Illustrator CS4, Grammage de papier : 60g Opérateur : MARWA KARRA	Date : 27-02-2019 Code article : NON00001 Version : 01 Couleur : PANTONE 293 C & PANTONE ORANGE 021 C Police : Swis 721CN BT Corps : 5 Interligne : 5 Prepliè avec Bond 18x3cm fermé et ouvert F: 24x36cm
	Signature client

NON00001 Bortezomib NEAPOLIS 3.5MG B-1 V01 verso.pdf 1 27/02/2019 10:32

Police : Swis 721CN BT
Corps : 5
Interligne : 5
Prepliè

Motif de modification	Date de modification	Date d'approbation	Date de mise en application	BAT

Bortezomib NEAPOLIS® BORTEZOMIB 3.5 mg

Lyophilised powder for solution for injection - Bortezomib

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet?

1. What BORTEZOMIB NEAPOLIS is and what it is used for
2. What you need to know before you use BORTEZOMIB NEAPOLIS
3. How to use BORTEZOMIB NEAPOLIS
4. Possible side effects
5. How to store BORTEZOMIB NEAPOLIS
6. Contents of the pack and other information

1. What BORTEZOMIB NEAPOLIS is and what it is used for?

BORTEZOMIB NEAPOLIS contains the active substance bortezomib, a so-called "proteasome inhibitor". Proteasomes play an important role in controlling cell function and growth. By interfering with their function, bortezomib can kill cancer cells.

BORTEZOMIB NEAPOLIS, as monotherapy, is indicated for the treatment of patients with progressive multiple myeloma who have received at least one previous treatment and who have already received or are ineligible for a bone marrow transplant.

BORTEZOMIB NEAPOLIS, in combination with melphalan and prednisone, is indicated for the treatment of patients with untreated multiple myeloma who are not eligible for intensive chemotherapy with bone marrow transplantation.

2. What you need to know before you use BORTEZOMIB NEAPOLIS?

Do not use BORTEZOMIB NEAPOLIS
- if you are allergic to bortezomib, boron or to any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)
- if you have certain severe lung or heart problems.

Warnings and precautions
You should tell your doctor if you have any of the following:
- Low numbers of red or white blood cells
- Bleeding problems and/or low number of platelets in your blood
- Diarrhoea, constipation, nausea or vomiting
- Fainting, dizziness or light-headedness in the past
- Kidney problems
- Moderate to severe liver problems
- Numbness, tingling, or pain in the hands or feet (neuropathy) in the past
- Heart or blood pressure problems
- Shortness of breath or cough
- Seizures
- Shingles (localised including around the eyes or spread across the body)
- Symptoms of tumor lysis syndrome such as muscle cramping, muscle weakness, confusion, visual loss or disturbances and shortness of breath
- Memory loss, trouble thinking, difficulty with walking or loss of vision.

These may be signs of a serious brain infection and your doctor may suggest further testing and follow-up.

You will have to take regular blood tests before and during your treatment with BORTEZOMIB NEAPOLIS, to check your blood cell counts regularly.

You must read the package leaflets of all medicinal products to be taken in combination with BORTEZOMIB NEAPOLIS for information related to these medicines before starting treatment with BORTEZOMIB NEAPOLIS. When thalidomide is used, particular attention to pregnancy testing and prevention requirements is needed (see Pregnancy and breast-feeding in this section).

Children and adolescents
BORTEZOMIB NEAPOLIS should not be used in children and adolescents because it is not known how the medicine will affect them.

Other medicines and BORTEZOMIB NEAPOLIS
Please tell your doctor, or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. In particular, tell your doctor if you are using medicines containing any of the following active substances:
- ketoconazole, used to treat fungal infections
- ritonavir, used to treat HIV infection
- rifampicin, an antibiotic used to treat bacterial infections
- carbamazepine, phenytoin or phenobarbital used to treat epilepsy
- St. John's Wort (Hypericum perforatum), used for depression or other conditions
- oral anticoagulants

Pregnancy and breast-feeding
You should not use BORTEZOMIB NEAPOLIS if you are pregnant, unless clearly necessary.

Both men and women receiving BORTEZOMIB NEAPOLIS must use effective contraception during and for up to 3 months after treatment. If, despite these measures, pregnancy occurs, tell your doctor immediately.

You should not breast-feed while using BORTEZOMIB NEAPOLIS. Discuss with your doctor when it is safe to restart breast-feeding after finishing your treatment.
Thalidomide causes birth defects and foetal death. When BORTEZOMIB NEAPOLIS is given in combination with thalidomide you must follow the pregnancy prevention programme for thalidomide (see package leaflet for thalidomide)

Driving and using machines
BORTEZOMIB NEAPOLIS might cause tiredness, dizziness, fainting, or blurred vision. Do not drive or operate tools or machines if you experience such side effects, even if you do not, you should still be cautious

3. How to use BORTEZOMIB NEAPOLIS

Your doctor will work out your dose of BORTEZOMIB NEAPOLIS according to your height and weight (body surface area). The usual starting dose of BORTEZOMIB NEAPOLIS is 1.3 mg/m² body surface area twice a week.
Your doctor may change the dose and total number of treatment cycles, depending on your response to the treatment on the occurrence of certain side effects and on your underlying conditions (e.g. liver problems).

Progressive multiple myeloma
When BORTEZOMIB NEAPOLIS is given alone, you will receive 4 doses of BORTEZOMIB NEAPOLIS intravenously or subcutaneously on days 1, 4, 8 and 11, followed by a 10-day 'rest period' without treatment. This 21-day period (3 weeks) corresponds to one treatment cycle. You might receive up to 8 cycles (24 weeks).

Previously untreated multiple myeloma
If you have not been treated before for multiple myeloma, and **you are not** suitable for blood stem cell transplantation **you will receive** BORTEZOMIB NEAPOLIS together with two other medicines, melphalan and prednisone.

In this case, the duration of a treatment cycle is 42 days (6 weeks). You will receive 9 cycles (54 weeks).
- In cycles 1 to 4, BORTEZOMIB NEAPOLIS is administered twice weekly on days 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 and 32.
- In cycles 5 to 9, BORTEZOMIB NEAPOLIS is administered once weekly on days 1, 8, 22 and 29.

Melphalan (9 mg/m²) and prednisone (60 mg/m²) are both given orally on days 1, 2, 3 and 4 of the first week of each cycle.

How BORTEZOMIB NEAPOLIS is given
This medicine is for intravenous or subcutaneous use. BORTEZOMIB NEAPOLIS will be administered by a health care professional experienced in the use of cytotoxic medicines.
BORTEZOMIB NEAPOLIS powder has to be dissolved before administration. This will be done by a healthcare professional. The resulting solution is then either injected into a vein or under the skin. Injection into a vein is rapid, taking 3 to 5 seconds. Injection under the skin is in either the thighs or the abdomen.

If you are given too much BORTEZOMIB NEAPOLIS
As this med cine is being given by your doctor or nurse, it is unlikely that you will be given too much. In the unlikely event of an overdose, your doctor will monitor you for side effects.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Some of these effects may be serious.

If you are given BORTEZOMIB NEAPOLIS for multiple myeloma or mantle cell lymphoma, tell your doctor straight away if you notice any of the following symptoms:
- muscle cramping, muscle weakness
- confusion, visual loss or disturbances, blindness, seizures, headaches
- shortness of breath, swelling of your feet or changes in your heart beat, high blood pressure, tiredness, fainting
- coughing and breathing difficulties or tightness in the chest.

Treatment with BORTEZOMIB NEAPOLIS can very commonly cause a decrease in the numbers of red and white blood cells and platelets in your blood. Therefore, you will have to take regular blood tests before and during your treatment with BORTEZOMIB NEAPOLIS, to check your blood cell counts regularly. You may experience a reduction in the number of:
- platelets, which may make you be more prone to bruising, or to bleeding without obvious injury (e.g., bleeding from your bowels, stomach, mouth and gums or bleeding in the brain or bleeding from the liver)
- red blood cells, which can cause anaemia, with symptoms such as tiredness and paleness
- white blood cells which make you more prone to infections or flu-like symptoms.

If you are given BORTEZOMIB NEAPOLIS for the treatment of multiple myeloma the side effects you may get are listed below:
Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people)
-Sensitivity, numbness, tingling or burning sensation of the skin, or pain in the hands or feet, due to nerve damage -Reduction in the number of red blood cells and or white blood cells (see above) Fever -Feeling sick (nausea) or vomiting, loss of appetite -Constipation with or without bloating (can be severe) -Diarrhoea. If this happens, it is important that you drink more water than usual. Your doctor may give you another medicine to control diarrhoea -Tiredness (fatigue), feeling weak -Muscle pain, bone pain

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)
- Low blood pressure, sudden fall of blood pressure on standing which may lead to fainting -High blood pressure -Reduced functioning of your kidneys -Headache -General ill feeling, pain, vertigo, light-headedness, a feeling of weakness or loss of consciousness -Shivering -Infections, including pneumonia, respiratory infections, bronchitis, fungal infections, coughing with phlegm, flu like illness -Shingles (localised including around the eyes or spread across the body) -Chest pains or shortness of breath with exercise -Different types of rash -Itching of the skin, lumps on the skin or dry skin -Facial blushing or tiny broken capillaries -Redness of the skin -Dehydration -Heartburn, dancing, belching, wind, stomach pain, bleeding from your bowels or stomach -Alteration of liver functioning -A sore mouth or lip, dry mouth, mouth ulcers or throat pain -Weight loss, loss of taste -Muscle cramps, muscle spasms, muscle weakness, pain in your limbs -Blurred vision -Infection of the outermost layer of the eye and the inner surface of the eyelids (conjunctivitis) -Nose bleeds -Difficulty or problems in sleeping, sweating, anxiety, mood swings, depressed mood, restlessness or agitation, changes in your mental status, disorientation -Swelling of body, to include around eyes and other parts of the body

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)
-Heart failure, heart attack, chest pain, chest discomfort, increased or reduced heart rate -Failing of your kidneys -Inflammation of a vein, blood clots in your veins and lungs -Problems with blood clotting -Insufficient circulation -Inflammation of the lining around your heart or fluid around your heart - Infections including urinary tract infections, the flu, herpes virus infections, ear infection and cellulitis -Bloody stools, or bleeding from mucosal membranes, e.g., mouth, vagina -Cerebrovascular disorders -Paralysis, seizures, fainting, movement disorders, abnormal or change in, or reduced sensation (feeling, hearing, tasting, smelling), attention disturbance, trembling, twitching -Arthritis, including inflammation of the joints in the fingers, toes, and the jaw -Disorders that affect your lungs, preventing your body from getting enough oxygen. Some of these include difficulty breathing, shortness of breath, shortness of breath without exercise, breathing that becomes shallow, difficult or stops, wheezing -Hiccups, speech disorders -Increased or decreased urine production (due to kidney damage), painful passing of urine or blood/proteins in the urine, fluid retention -Altered levels of consciousness, confusion, memory impairment or loss -Hypersensitivity -Hearing loss, deafness or ringing in the ears, ear discomfort -Hormone abnormality which may affect salt and water absorption -Overactive thyroid gland -Inability to produce enough insulin or resistance to normal levels of insulin -Irritated or inflamed eyes, excessively wet eyes, painful eyes, dry eyes, eye infections, discharge from the eyes, abnormal vision, bleeding of the eye -Swelling of your lymph glands -Joint or muscle stiffness, sense of heaviness, pain in your groin -Hair loss and abnormal hair texture -Allergic reactions -Redness or pain at the injection site -Mouth pain -Infections or inflammation of the mouth, mouth ulcers, oesophagus, stomach and intestines, sometimes associated with pain or bleeding, poor movement of the intestines (including blockage), abdominal or oesophageal discomfort, difficulty swallowing, vomiting of blood -Skin infections -Bacterial and viral infections -Tooth infection -Inflammation of the pancreas, obstruction of the bile duct -Genital pain, problem having an erection -Weight increase -Thirst -Hepatitis -Inject on site or injection device related disorders -Skin reactions and disorders (which may be severe and life threatening), skin ulcers, fitnuses, falls and injuries -Inflammation or haemorrhage of the blood vessels that can appear as small red or purple dots (usually on the legs) to large bruise-like patches under the skin or tissue -Benign cysts -A severe reversible brain condition which includes seizures, high blood pressure, headaches, tiredness, confusion, blindness or other vision problems.

Rare side effects (may affect up to 1 in 1,000 people)
- Heart problems to include heart attack, angina -Flushing -Discoloration of the veins -Inflammation of the spinal nerve -Problems with your ear, bleeding from your ear -Undetectivity of your thyroid gland -Budd Chiari syndrome (the clinical symptoms caused by blockage of the hepatic veins) -Changes in or abnormal bowel function -Bleeding in the brain -Yellow discolouration of eyes and skin (jaundice) -Serious allergic reaction (anaphylactic shock) signs of which may include difficulty breathing, chest pain or chest tightness, and/or feeling dizzy/faint, severe itching of the skin or raised lumps on the skin, swelling of the face, lips, tongue and /or throat, which may cause difficulty in swallowing, collapse -Breast disorders -Vagina/ tears -Genital swelling -Inability to tolerate alcohol consumption) -Wasting, or loss of body mass -Increased appetite -Fistula -Joint effusion -Cysts in the lining of joints (synovial cysts) -Fracture -Breakdown of muscle fibers leading to other complications -Swelling of the liver, bleeding from the liver -Cancer of the kidney -Psoriasis like skin condition -Cancer of the skin -Paleness of the skin -Increase of platelets or plasma cells (a type of white cell) in the blood -Abnormal reaction to blood transfusions -Partial or total loss of vision -Decreased sex drive -Drooling -Bulging eyes -Sensitivity to light -Rapid breathing -Rectal pain -Gallstones -Hernia -Injuries -Brittle or weak nails -Abnormal protein deposits in your vital organs -Coma -Intestinal ulcers -Multi-organ failure -Death

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system.
By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store BORTEZOMIB NEAPOLIS

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date stated on the vial and the carton after EXP. Do not store above 30°C.
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.
The reconstituted solution should be used immediately after preparation. If the reconstituted solution is not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user. However, the reconstituted solution is stable for 8 hours at 25°C stored in the original vial and/or a syringe, with a total storage time for the reconstituted medicine not exceeding 8 hours prior to administration.

BORTEZOMIB NEAPOLIS is for single use only. Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

6. Contents of the pack and other information

What BORTEZOMIB NEAPOLIS lyophilised powder contains
- The active substance is bortezomib. Each vial contains 3.5 mg of bortezomib (as a mannitol boronic ester).
- The other ingredients are mannitol.

Intravenous reconstitution:
After reconstitution, 1 ml of solution for intravenous injection contains 1 mg bortezomib.

Subcutaneous reconstitution:
After reconstitution, 1 ml of solution for subcutaneous injection contains 2.5 mg bortezomib.

What BORTEZOMIB NEAPOLIS looks like and contents of the pack
BORTEZOMIB NEAPOLIS powder for solution for injection contains a type I glass 10 ml vial

Delivery conditions : list I
Marketing Authorisation Holder and Manufacturer: 939 305 1H

NEAPOLIS PHARMA
ROUTE DE TUNIS - KM7 - BP 206 - NABEUL 8000 - TUNISIE
TEL: +216 31 633 455 - FAX: +216 72 235 016
EMAIL: neapolispharma@neapolispharma.com

Marketing authorization number : 939 305 1H

The last revision date of this leaflet is January 2019

Bortezomib NEAPOLIS® BORTEZOMIB 3.5 mg

RECONSTITUTION INFORMATION

SUBCUTANEOUS USE	INTRAVENOUS USE
ADD 1.4 mL 0.9% Sodium chloride	ADD 3.5 mL 0.9% Sodium chloride
TO MAKE 2.5 mg / mL Final concentration	TO MAKE 1 mg / mL Final concentration

0.9% NaCl

THIS IS A MEDICINE
- A medicine is a product but not like any other product.
- A medicine is a product that affects your health. If it's not used properly : it can be health threatening.
- Strictly adhere to the prescription of your Doctor and the use instructions prescribed, follow your pharmacist advice.
- Your doctor and your pharmacist know the medicine, its use and side effect.
- Don't stop the use of the treatment on your own during the prescribed time.
- Don't retake, don't increase the doses without doctor's advice.

KEEP THE MEDICINES OUT OF REACH OF CHILDREN

Bortezomib NEAPOLIS® BORTEZOMIB 3.5 mg

Lyophilised powder for solution for injection - Bortezomib

THE FOLLOWING INFORMATION IS INTENDED EXCLUSIVELY FOR HEALTH PROFESSIONALS

1. RECONSTITUTION FOR INTRAVENOUS INJECTION
Note: BORTEZOMIB NEAPOLIS is a cytotoxic agent. Therefore, handling and preparation should be done with care. The use of gloves and other protective clothing to prevent skin contact is recommended

ASEPTIC TECHNIQUE MUST BE STRICTLY OBSERVED THROUGHOUT HANDLING OF BORTEZOMIB NEAPOLIS SINCE NO PRESERVATIVE IS PRESENT.

1.1 **Preparation of the 3.5 mg vial: carefully add 3.5 ml** of sterile, 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride solution for injection to the vial containing the BORTEZOMIB NEAPOLIS powder by using a syringe of the appropriate size without removing the vial stopper. Dissolution of the lyophilised powder is completed in less than 3 minutes.

The concentration of the resulting solution will be 1 mg/ml. The solution will be clear and colourless, with a final pH of 4 to 7. You do not need to check the pH of the solution.

1.2 Before administration, visually inspect the solut on for particulate matter and discolouration. If any discolouration or particulate matter is observed, the solution should be discarded. Be sure that the correct dose is being given for the **intravenous route** of administration (1 mg/m).

1.3 The reconstituted solution is preservative free and should be used immediately after preparation.
However, the chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 8 hours at 25°C stored in the original vial and/or a syringe. The total storage time for the reconstituted medicinal product should not exceed 8 hours prior to administration. If the reconstituted solution is not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user.

It is not necessary to protect the reconstituted medicinal product from light.

2. ADMINISTRATION
- Once dissolved, withdraw the appropriate amount of the reconstituted solut on according to calculated dose based upon the patient' s Body Surface Area.
- Confirm the dose and concentration in the syringe prior to use. (check that the syringe is marked as intravenous administration).
- Inject the solution as a 3-5 second bolus intravenous injection through a peripheral or central intravenous catheter into a vein.
- Flush the peripheral or intravenous catheter with sterile, 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride solution.

BORTEZOMIB NEAPOLIS 3.5 mg powder for solution for injection IS FOR SUBCUTANEOUS OR INTRAVENOUS USE. Do not give by other routes. Intrathecal administration has resulted in death

3. DISPOSAL
A vial is for single use only and the remaining solution must be discarded.
Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements

ONLY THE 3.5 MG VIAL CAN BE ADMINISTERED SUBCUTANEOUSLY, AS DESCRIBED BELOW

1. RECONSTITUTION FOR SUBCUTANEOUS INJECTION
Note: BORTEZOMIB NEAPOLIS is a cytotoxic agent. Therefore, caution should be used during handling and preparation. Use of gloves and other protective clothing to prevent skin contact is recommended.
ASEPTIC TECHNIQUE MUST BE STRICTLY OBSERVED THROUGHOUT HANDLING OF BORTEZOMIB NEAPOLIS SINCE NO PRESERVATIVE IS PRESENT.

1.1 **Preparation of the 3.5 mg vial: carefully add 1.4 ml** of sterile, 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride solution for injection to the vial containing the BORTEZOMIB NEAPOLIS powder by using a syringe of the appropriate size without removing the vial stopper. Dissolution of the lyophilised powder is completed in less than 3 minutes.
The concentration of the resulting solution will be 2.5 mg/ml. The solution will be clear and colourless, with a final pH of 4 to 7. You do not need to check the pH of the solution.

1.2 Before administration, visually inspect the solut on for particulate matter and discolouration. If any discolouration or particulate matter is observed, the solution should be discarded. Be sure that the correct dose is being given for the **subcutaneous** route of administration (2.5 mg/m).

1.3 The reconstituted product is preservative free and should be used immediately after preparation.
However, the chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 8 hours at 25°C stored in the original vial and/or a syringe. The total storage time for the reconstituted medicinal product should not exceed 8 hours prior to administration. If the reconstituted solution is not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user.

It is not necessary to protect the reconstituted medicinal product from light.

2. ADMINISTRATION
- Once dissolved, withdraw the appropriate amount of the reconstituted solut on according to calculated dose based upon the patient' s Body Surface Area.
- Confirm the dose and concentration in the syringe prior to use. (check that the syringe is marked as subcutaneous administration).
- Inject the solution subcutaneously, under a 45-90° angle.
- The reconstituted solution is administered subcutaneously through the thighs (right or left) or abdomen (right or left).
- Injection sites should be rotated for successive injections.
- If local injection reactions occur following BORTEZOMIB NEAPOLIS injection subcutaneously, either a less concentrated BORTEZOMIB NEAPOLIS solution (1 mg/ml instead of 2.5 mg/ml) may be administered subcutaneously or a switch to intravenous injection is recommended.

BORTEZOMIB NEAPOLIS 3.5 mg powder for solution for injection IS FOR SUBCUTANEOUS OR INTRAVENOUS USE. Do not give by other routes. Intrathecal administration has resulted in death

3. DISPOSAL
A vial is for single use only and the remaining solution must be discarded.
Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements

NEAPOLIS PHARMA

NON00001 - 1B1

B.A.T

Sogim Meilleur Qualité
Bordereau Marlem
Borj Raccouch 2080 Ariana
Bloc A App. AR1
2019
Fax: 71 733 [illegible] Tel: 71 53 [illegible]
E-mail: sogimarlem@topnet.tn
UNITE
PAO

Client : NEAPOLIS **Contact: Walid KHALFALLAH** **Désignation :** NOTICE Bortezomib NEAPOLIS PHARMA **Format : 24 x 36 cm** **Impression : 2 couleur recto verso** **logiciel : Indesign CS4, Illustrator CS4,** **Grammage de papier : 60g** **Opérateur : MARWA KARRA**	**Date : 27-02-2019** **Code article : NON00001** **Version : 01** **Couleur :** PANTONE 293 C & PANTONE ORANGE 021 C **Police : Swis 721CN BT** **Corps : 5** **Interligne : 5** **Prepliè avec Bond** 18x3cm fermé et ouvert F: 24x36cm	**Signature client**