

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
**ВЕЛМИБ® 3,5**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** ВЕЛМИБ® 3,5

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** бортезомиб

**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения

**Состав**

1 флакон содержит:

*действующее вещество:*

|            |        |
|------------|--------|
| бортезомиб | 3,5 мг |
|------------|--------|

*вспомогательное вещество:*

|          |         |
|----------|---------|
| маннитол | 35,0 мг |
|----------|---------|

**Описание**

От белого до почти белого цвета лиофилизированная масса или порошок.

**Фармакотерапевтическая группа**

Противоопухолевые средства; другие противоопухолевые средства; ингибиторы протеасом.

**Код АТХ:** L01XG01

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Бортезомиб – это обратимый ингибитор химотрипсин-подобной активности 26S-протеасомы клеток млекопитающих. Эта протеасома представляет собой крупный белковый комплекс, который расщепляет белки, конъюгированные с убиквитином. Убиквитин-протеасомный путь играет ключевую роль в регуляции внутриклеточной концентрации некоторых белков и, таким образом, поддерживает внутриклеточный гомеостаз. Подавление активности 26S-протеасомы предотвращает этот селективный

протеолиз, что может влиять на многие каскады реакций передачи сигнала в клетке.

Нарушение механизма поддержания гомеостаза может приводить к гибели клетки.

*In vivo* бортезомиб вызывал замедление роста опухоли во многих экспериментальных моделях, включая множественную миелому.

В экспериментах *in vitro*, *ex vivo* и на животных моделях бортезомиб усиливал дифференцировку и активность остеобластов и ингибировал функцию остеокластов. Эти эффекты наблюдались у пациентов с множественной миеломой с множественными очагами остеолита, получающих терапию бортезомибом.

### **Фармакокинетика**

#### Всасывание

При внутривенном струйном введении бортезомиба в дозах 1,0 мг/м<sup>2</sup> и 1,3 мг/м<sup>2</sup> больным с множественной миеломой максимальные концентрации препарата в плазме составляют соответственно 57 и 112 нг/мл. При последующем введении препарата максимальные концентрации в плазме крови находятся в пределах 67-106 нг/мл для дозы 1,0 мг/м<sup>2</sup> и примерно 89-120 для дозы 1,3 мг/м<sup>2</sup>.

При введении в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup> подкожно или внутривенно больным с множественной миеломой общее системное воздействие после повторного введения в той же дозе ( $AUC_{last}$ ) было эквивалентно для обоих путей введения (155 нг·ч/мл при подкожном введении и 151 нг·ч/мл при внутривенном введении).  $C_{max}$  после подкожного введения (20,4 нг/мл) была ниже, чем после внутривенного введения (223 нг/мл).

Среднее геометрическое соотношение  $AUC_{last}$  составило 0,99, а 90 %-ные доверительные интервалы – 80,18-122,80 %.  $T_{max}$  составляло 30 мин при подкожном введении и 2 мин при внутривенном введении.

#### Распределение

После однократного или многократного введения в дозах 1,0 мг/м<sup>2</sup> и 1,3 мг/м<sup>2</sup> средний объем распределения бортезомиба у пациентов с множественной миеломой составляет 1659-3294 л (489-1884 л/м<sup>2</sup>). Это позволяет предположить, что бортезомиб интенсивно распределяется в периферических тканях. При концентрациях бортезомиба 100-1000 нг/мл связывание препарата с белками плазмы крови составляет в среднем 83 %. Фракция бортезомиба, связанного с белками плазмы, не зависит от концентрации.

#### Метаболизм

В условиях *in vitro* метаболизм бортезомиба преимущественно осуществляется изоферментами цитохрома P450 – CYP3A4, CYP2C19 и CYP1A2.

Участие изоферментов CYP2D6 и CYP2C9 в метаболизме бортезомиба незначительно. Основным путем метаболизма является отщепление атомов бора с образованием двух

метаболизмов, которые в дальнейшем гидроксилируются с образованием нескольких других метаболитов. Метаболиты бортезомиба не ингибируют протеасому 26S.

#### Выведение

Средний период полувыведения препарата при многократном введении составляет 40-193 часа. Препарат быстрее выводится после первой дозы по сравнению с последующими дозами. После первого введения в дозах 1,0 мг/м<sup>2</sup> и 1,3 мг/м<sup>2</sup> средний общий клиренс составляет соответственно 102 и 112 л/ч, а после последующих введений – соответственно 15-32 л/ч. Пути выведения бортезомиба у человека не изучались.

#### **Фармакокинетика у особых групп пациентов**

##### Возраст

Фармакокинетика бортезомиба изучалась у детей в возрасте от 2 до 16 лет с острой лимфобластной лейкемией или острой миелоидной лейкемией при внутривенном болюсном введении в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в неделю. По данным популяционного анализа фармакокинетики, выведение бортезомиба ускорялось при увеличении площади поверхности тела пациента. Среднее значение (коэффициент вариации, %) клиренса бортезомиба составило 7,79 (25 %) л/ч/м<sup>2</sup>, равновесный объем распределения составил 834 (39 %) л/м<sup>2</sup>, а период полувыведения – 100 (44 %) часов. После коррекции эффекта площади поверхности тела, другие демографические переменные (такие как возраст, масса тела и пол) не оказывали клинически значимого влияния на клиренс бортезомиба. Клиренс бортезомиба у детей, нормализованный по площади поверхности тела, был сопоставим с таковым у взрослых.

##### Пациенты с нарушением функции печени

Исследования фармакокинетики бортезомиба у онкологических пациентов с нарушениями функции печени проводились на 61 пациенте с различной степенью тяжести нарушений функции печени (см. таблицу 5) с применением доз бортезомиба 0,5-1,3 мг/м<sup>2</sup>. Нарушение функции печени легкой степени не влияет на фармакокинетику бортезомиба. У пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени наблюдается 60 % увеличение AUC (площадь под кривой «концентрация-время») бортезомиба по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Для пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени рекомендуется уменьшение начальной дозы бортезомиба. Требуется внимательное наблюдение таких пациентов.

##### Пациенты с нарушением функции почек

Фармакокинетика бортезомиба в дозах 0,7-1,3 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 2 раза в неделю у пациентов с нарушениями функции почек легкой, средней или тяжелой степени, включая

пациентов, находящихся на диализе, сопоставима с фармакокинетикой препарата у пациентов с нормальной функцией почек.

### **Показания к применению**

- множественная миелома;
- мантийноклеточная лимфома.

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к бортезомибу, бору или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата;
- беременность и период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет (отсутствие опыта применения);
- острые диффузные инфильтративные заболевания легких;
- поражение перикарда;
- одновременное применение с сильными индукторами изофермента CYP3A (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, зверобой продырявленный).

### **С осторожностью**

- нарушения функции печени тяжелой и средней степени;
- нарушения функции почек тяжелой степени;
- судороги или эпилепсия в анамнезе;
- обмороки;
- диабетическая нейропатия в анамнезе;
- одновременный прием гипотензивных препаратов;
- обезвоживание на фоне диареи или рвоты;
- запор;
- риск развития хронической сердечной недостаточности;
- одновременный прием ингибиторов или субстратов изофермента CYP3A4, одновременный прием субстратов изофермента CYP2C9, пероральных гипогликемических препаратов.

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

### *Контрацепция у мужчин и женщин*

Мужчины и женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные средства контрацепции во время и в течение 3 месяцев после окончания лечения.

### *Беременность*

Препарат противопоказан в период беременности.

### *Лактация*

Препарат противопоказан в период грудного вскармливания. На время лечения препаратом следует прекратить кормление грудью.

## **Способ применения и дозы**

Лечение бортезомибом следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой химиотерапии.

Бортезомиб вводится внутривенно струйно в течение 3-5 секунд или подкожно.

Бортезомиб показан только для внутривенного и подкожного введения. При интратекальном введении были зафиксированы случаи смерти.

При внутривенном введении концентрация раствора должна составлять 1 мг/мл. При подкожном введении концентрация раствора должна составлять 2,5 мг/мл.

Концентрация раствора должна рассчитываться очень тщательно в связи с различием концентраций раствора для внутривенного введения и раствора для подкожного введения.

## **Монотерапия**

### **Рецидивирующая множественная миелома и рецидивирующая мантийноклеточная лимфома**

Рекомендуемая доза бортезомиба составляет  $1,3 \text{ мг/м}^2$  площади поверхности тела два раза в неделю в течение 2 недель (дни 1, 4, 8 и 11) с последующим 10-дневным перерывом (дни 12-21). Между введением последовательных доз препарата ВЕЛМИБ 3,5 должно пройти не менее 72 ч.

При длительности лечения более 8 циклов препарат ВЕЛМИБ 3,5 можно применять по стандартной схеме или по схеме поддерживающей терапии рецидивирующей множественной миеломы - еженедельно в течение 4 недель (дни 1, 8, 15, 22) с последующим 13-дневным периодом отдыха (дни 23-35). Пациентам, у которых терапия препаратом ВЕЛМИБ 3,5 не дала клинического ответа (прогрессирование или стабилизация заболевания после 2 или 4 циклов соответственно), может быть назначена комбинация высоких доз дексаметазона с препаратом ВЕЛМИБ 3,5. В этом случае 40 мг дексаметазона назначается перорально с каждой дозой препарата ВЕЛМИБ 3,5: 20 мг в день введения

препарата ВЕЛМИБ 3,5 и 20 мг в следующий день после введения препарата ВЕЛМИБ 3,5.

Таким образом, прием дексаметазона производят в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 день, суммарно 160 мг за 3 недели.

#### Коррекция дозы и возобновление терапии

При развитии гематологической токсичности 4-й степени или любого негематологического токсического эффекта 3-й степени, за исключением нейропатии, лечение препаратом ВЕЛМИБ 3,5 следует приостановить. После исчезновения симптомов токсичности лечение препаратом ВЕЛМИБ 3,5 можно возобновить в дозе, сниженной на 25 % (дозу 1,3 мг/м<sup>2</sup> снижают до 1,0 мг/м<sup>2</sup>; дозу 1,0 мг/м<sup>2</sup> снижают до 0,7 мг/м<sup>2</sup>).

При появлении связанной с применением препарата ВЕЛМИБ 3,5 нейропатической боли и/или периферической сенсорной нейропатии дозу препарата изменяют в соответствии с таблицей 1. Отмечались случаи возникновения вегетативной нейропатии тяжелой степени, приводящие к прекращению или приостановлению терапии. У больных с тяжелой нейропатией в анамнезе ВЕЛМИБ 3,5 можно применять только после тщательной оценки соотношения риск/польза.

Таблица 1. Рекомендуемое изменение дозы при развитии вызванной препаратом ВЕЛМИБ 3,5 нейропатической боли и/или периферической сенсорной или двигательной нейропатии

| Тяжесть периферической нейропатии                                                                                                     | Изменение дозы и частоты введения                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-я степень (парестезия, слабость и/или угасание рефлексов) без боли или утраты функции                                               | Доза и режим введения не требуют коррекции                                                                                                                                                                                           |
| 1-я степень с болью или 2-я степень (нарушение функции, но не повседневной активности)                                                | Снизить дозу до 1,0 мг/м <sup>2</sup> или изменить режим введения на 1,3 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в неделю                                                                                                                            |
| 2-я степень с болью или 3-я степень (нарушение повседневной активности)                                                               | Приостановить применение препарата ВЕЛМИБ 3,5 до исчезновения симптомов токсичности. После этого возобновить лечение, снизив дозу препарата ВЕЛМИБ 3,5 до 0,7 мг/м <sup>2</sup> и уменьшив частоту введения до одного раза в неделю. |
| 4-я степень (сенсорная нейропатия, приводящая к инвалидности или двигательная нейропатия, угрожающая жизни или приводящая к параличу) | Прекратить применение препарата ВЕЛМИБ 3,5.                                                                                                                                                                                          |

#### Комбинированная терапия

Множественная миелома у пациентов, ранее не получавших лечение, и которые не являются кандидатами на проведение трансплантации стволовых клеток

#### Рекомендуемая доза в комбинации с мелфаланом и преднизолом

ВЕЛМИБ 3,5 вводят внутривенно струйно в течение 3-5 секунд или подкожно в комбинации с мелфаланом и преднизолом, принимаемые внутрь. Проводят девять 6-

недельных циклов, как показано в таблице 2. В циклах 1-4 ВЕЛМИБ 3,5 применяют 2 раза в неделю (дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 и 32), а в циклах 5-9 – 1 раз в неделю (дни 1, 8, 22 и 29).

*Таблица 2. Рекомендуемая схема дозирования препарата ВЕЛМИБ 3,5, применяемого в комбинации с мелфаланом и преднизоном у пациентов с ранее нелеченой множественной миеломой, которым не показано проведение трансплантации стволовых клеток*

| <b>ВЕЛМИБ 3,5 2 раза в неделю (циклы 1-4)</b>                       |                                |                   |                  |                    |                    |                  |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------|------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| Неделя                                                              | 1                              | 2                 | 3                | 4                  | 5                  | 6                |
| ВЕЛМИБ 3,5 (1,3 мг/м <sup>2</sup> )                                 | день - - день<br>1 4           | день день<br>8 11 | период<br>отдыха | день день<br>22 25 | день день<br>29 32 | период<br>отдыха |
| Мелфалан (9 мг/м <sup>2</sup> ) + Преднизон (60 мг/м <sup>2</sup> ) | день день день день<br>1 2 3 4 | - -               | период<br>отдыха | - -                | - -                | период<br>отдыха |
| <b>ВЕЛМИБ 3,5 1 раз в неделю (циклы 5-9)</b>                        |                                |                   |                  |                    |                    |                  |
| Неделя                                                              | 1                              | 2                 | 3                | 4                  | 5                  | 6                |
| ВЕЛМИБ 3,5 (1,3 мг/м <sup>2</sup> )                                 | день - - -<br>1                | день<br>8         | период<br>отдыха | день<br>22         | день<br>29         | период<br>отдыха |
| Мелфалан (9 мг/м <sup>2</sup> ) + Преднизон (60 мг/м <sup>2</sup> ) | день день день день<br>1 2 3 4 | -                 | период<br>отдыха | -                  | -                  | период<br>отдыха |

**Коррекция дозы при комбинированной терапии с мелфаланом и преднизоном**

Перед началом нового цикла лечения:

- Содержание тромбоцитов должно быть  $\geq 70000/\text{мкл}$ ;
- Абсолютное число нейтрофилов (АЧН)  $\geq 1000/\text{мкл}$ ;
- Негематологическая токсичность должна снизиться до 1 степени или до исходного уровня.

*Таблица 3. Коррекция дозы при последующих циклах лечения*

| <b>Токсичность</b>                                                                                                                                         | <b>Коррекция или отсрочка дозы</b>                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Гематологическая токсичность в ходе предыдущего цикла:</b>                                                                                              |                                                                                                                                                         |
| • Длительная нейтропения или тромбоцитопения 4 степени, либо тромбоцитопения с кровотечением                                                               | В следующем цикле дозу мелфалана следует уменьшить на 25 %                                                                                              |
| • Содержание тромбоцитов $\leq 30000/\text{мкл}$ или АЧН $\leq 750/\text{мкл}$ в день введения препарата ВЕЛМИБ 3,5 (кроме дня 1)                          | • Отложить введение препарата ВЕЛМИБ 3,5                                                                                                                |
| • Несколько отсрочек введения препарата ВЕЛМИБ 3,5 в одном цикле ( $\geq 3$ раз при введении 2 раза в неделю или $\geq 2$ раз при введении 1 раз в неделю) | • Дозу препарата ВЕЛМИБ 3,5 снижают на 1 ступень (с 1,3 мг/м <sup>2</sup> до 1,0 мг/м <sup>2</sup> ; с 1,0 мг/м <sup>2</sup> до 0,7 мг/м <sup>2</sup> ) |

|                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Негематологическая токсичность <math>\geq 3</math> степени</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Применение препарата ВЕЛМИБ 3,5 откладывают до снижения негематологической токсичности до 1 степени или до исходного уровня. После этого лечение препаратом ВЕЛМИБ 3,5 можно возобновить в дозе, сниженной на 1 ступень (с 1,3 мг/м<sup>2</sup> до 1,0 мг/м<sup>2</sup>; с 1,0 мг/м<sup>2</sup> до 0,7 мг/м<sup>2</sup>). При развитии нейропатической боли и/или периферической нейропатии, связанной с применением препарата ВЕЛМИБ 3,5, введение очередной дозы откладывают и/или корректируют дозу, как описано в таблице 1.</li> </ul> |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Дополнительная информация о мелфалане и преднизоне приводится в инструкциях по медицинскому применению этих препаратов.

**Множественная миелома у пациентов, ранее не получавших лечение, и которые являются кандидатами на проведение трансплантации стволовых клеток**

**Рекомендуемая доза**

Рекомендуемая начальная доза бортезомиба при применении в комбинации с другими лекарственными препаратами составляет 1,3 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела два раза в неделю в течение 2 недель (дни 1, 4, 8, 11) с последующим перерывом продолжительностью 10-18 дней, что составляет 1 цикл лечения. Необходимо провести от 3 до 6 таких циклов. Между введением последовательных доз препарата ВЕЛМИБ 3,5 должно пройти не менее 72 часов.

Коррекцию дозы у пациентов, которым показано проведение трансплантации стволовых клеток, необходимо проводить согласно рекомендациям, описанным в таблице 1.

Указания по дозированию лекарственных препаратов, применяемых в комбинации с препаратом ВЕЛМИБ 3,5, приведены в соответствующих инструкциях по медицинскому применению.

**Рецидивирующая множественная миелома**

**Рекомендуемая доза при применении в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином**

Указания по дозе и коррекции дозы препарата ВЕЛМИБ 3,5 описаны выше в подразделе «Монотерапия».

Пегилированный липосомальный доксорубин применяется в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> в 4-ый день 3-х недельного цикла приема препарата ВЕЛМИБ 3,5 в виде внутривенной инфузии продолжительностью 1 ч. сразу после введения бортезомиба.

Дополнительная информация о пегилированном липосомальном доксорубине приводится в инструкции по медицинскому применению данного препарата.

Рекомендуемая доза при применении в комбинации с дексаметазоном

Указания в дозе и коррекции дозы препарата ВЕЛМИБ 3,5 описаны выше в подразделе «Монотерапия».

Дексаметазон принимается внутрь в дозе 20 мг в сутки в день введения препарата ВЕЛМИБ 3,5 и на следующий за ним день.

Дополнительная информация о дексаметазоне приводится в инструкции по медицинскому применению данного препарата.

Повторная терапия множественной миеломы

В случае рецидива у пациентов, ранее ответивших на терапию препаратом ВЕЛМИБ 3,5 (монотерапию или комбинированную терапию), необходимо начинать терапию с самой высокой переносимой дозы.

Указания по дозированию описаны в подразделе «Монотерапия».

**Ранее нелеченая мантийноклеточная лимфома**

Рекомендуемая доза при применении в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизоном

Указания по дозе и коррекции дозы препарата ВЕЛМИБ 3,5 описаны выше в подразделе «Монотерапия». Необходимо провести 6 циклов терапии бортезомибом. В случае, если у пациента ответ на терапию впервые наблюдается во время 6-го цикла, рекомендуется провести еще 2 дополнительных цикла терапии препаратом ВЕЛМИБ 3,5.

В 1-ый день каждого 3-недельного цикла терапии препаратом ВЕЛМИБ 3,5 необходимо вводить следующие лекарственные препараты в виде внутривенных инфузий: ритуксимаб в дозе 375 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид в дозе 750 мг/м<sup>2</sup> и доксорубицин в дозе 50 мг/м<sup>2</sup>. Преднизон принимается внутрь в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в дни 1, 2, 3, 4 и 5 каждого цикла терапии препаратом ВЕЛМИБ 3,5.

Коррекция дозы во время терапии ранее нелеченой мантийноклеточной лимфомы

Перед началом нового цикла лечения (кроме цикла 1):

- Содержание тромбоцитов должно быть  $\geq 100000/\text{мкл}$  и абсолютное число нейтрофилов (АЧН)  $\geq 1500/\text{мкл}$
- Концентрация гемоглобина должна быть  $\geq 8 \text{ г/дл}$  ( $\geq 4,96 \text{ ммоль/л}$ )
- Негематологическая токсичность должна снизиться до 1 степени или до исходного уровня

При развитии гематологической токсичности 3-й степени или любого негематологического токсического эффекта 3-й степени, за исключением нейропатии, лечение препаратом ВЕЛМИБ 3,5 следует приостановить. Указания по коррекции дозы приведены в таблице 4.

Таблица 4. Коррекция дозы во время терапии у пациентов с ранее нелеченой мантийноклеточной лимфомой

| Токсичность                                                                                                                                                                                                                 | Коррекция или отсрочка дозы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Гематологическая токсичность:</b>                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Нейтропения <math>\geq 3</math> степени с лихорадкой или нейтропения 4 степени продолжительностью более 7 дней, содержание тромбоцитов <math>\leq 10000/\text{мкл}</math></li> </ul> | Терапия препаратом ВЕЛМИБ 3,5 должна быть приостановлена на срок до 2-х недель до момента, когда у пациента будут наблюдаться следующие показатели: АЧН $\geq 750/\text{мкл}$ , содержащие тромбоцитов $\geq 25000/\text{мкл}$ <ul style="list-style-type: none"> <li>Если после приостановки терапии токсичность не разрешается до описанных выше показателей, то терапию необходимо полностью прекратить</li> <li>Если токсичность разрешается до показателей: АЧН <math>\geq 750/\text{мкл}</math> содержание тромбоцитов <math>\geq 25000/\text{мкл}</math>, то доза препаратом ВЕЛМИБ 3,5 должна быть снижена на 1 ступень (с <math>1,3 \text{ мг/м}^2</math> до <math>1,0 \text{ мг/м}^2</math>, или с <math>1,0 \text{ мг/м}^2</math> до <math>0,7 \text{ мг/м}^2</math>)</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Содержание тромбоцитов <math>&lt; 25000/\text{мкл}</math> или АЧН <math>&lt; 750/\text{мкл}</math> в день введения препарата ВЕЛМИБ 3,5 (кроме дня 1)</li> </ul>                     | Отложить введение препарата ВЕЛМИБ 3,5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Негематологическая токсичность <math>\geq 3</math> степени</b>                                                                                                                                                           | Применение препарата ВЕЛМИБ 3,5 откладывают до снижения негематологической токсичности до 2 степени или ниже. После этого лечение препаратом ВЕЛМИБ 3,5 можно возобновить в дозе, сниженной на 1 ступень (с $1,3 \text{ мг/м}^2$ до $1,0 \text{ мг/м}^2$ , или с $1,0 \text{ мг/м}^2$ до $0,7 \text{ мг/м}^2$ ). При развитии нейропатической боли и/или периферической нейропатии, связанной с применением препарата ВЕЛМИБ 3,5, введение очередной дозы откладывают и/или корректируют дозу, как описано в таблице 1.                                                                                                                                                                                                                                                                     |

Информация о режиме дозирования ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубицина и преднизона приведена в инструкциях по медицинскому применению этих препаратов.

### **Особые группы пациентов**

#### **Пациенты с нарушениями функции почек**

Степень нарушения функции почек не влияет на фармакокинетику препарата ВЕЛМИБ 3,5. Поэтому для больных с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Поскольку диализ может снижать концентрацию препарата ВЕЛМИБ 3,5 в крови, то препарат следует вводить после проведения диализа.

#### **Пациенты с нарушениями функции печени**

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени не требуется изменения

начальной дозы. Следует назначать рекомендуемую дозу. Пациентам с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени следует назначать ВЕЛМИБ 3,5 в уменьшенной дозе (см. таблицу 5).

*Таблица 5. Рекомендуемые изменения начальной дозы препарата ВЕЛМИБ 3,5 у пациентов с нарушениями функции печени*

| Степень тяжести нарушений функции печени | Концентрация билирубина               | Активность АСТ | Изменение начальной дозы                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------|---------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Легкая                                   | $\leq 1,0 \times \text{ВГН}$          | $> \text{ВГН}$ | Не требуется                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                          | $> 1,0 \times -1,5 \times \text{ВГН}$ | любая          | Не требуется                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Средняя                                  | $> 1,5 \times -3 \times \text{ВГН}$   | любая          | Требуется назначать ВЕЛМИБ 3,5 в уменьшенной дозе 0,7 мг/м <sup>2</sup> в течение первого цикла. Следует рассмотреть возможность увеличения дозы до 1,0 мг/м <sup>2</sup> или дальнейшего уменьшения дозы до 0,5 мг/м <sup>2</sup> в последующих циклах в зависимости от переносимости пациентом. |
| Тяжелая                                  | $> 3 \times \text{ВГН}$               | любая          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

АСТ = аспартатаминотрансфераза

ВГН = верхняя граница нормы

### **Способ применения**

Бортезомиб является противоопухолевым препаратом. При приготовлении раствора и обращении с препаратом следует проявлять осторожность. Следует соблюдать соответствующие меры асептики. Рекомендуется пользоваться перчатками и другой защитной одеждой для предотвращения контакта с кожей.

Препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, за исключением 0,9 % раствора натрия хлорида.

### **Приготовление раствора для внутривенного введения**

Содержимое флакона растворяют в 3,5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Концентрация приготовленного раствора для внутривенного введения – 1,0 мг/мл.

Приготовленный раствор должен быть прозрачным и бесцветным. При обнаружении механических включений или изменения цвета приготовленный раствор использовать нельзя.

Полученный раствор вводят путем внутривенной болюсной инъекции продолжительностью 3-5 секунд через периферический или центральный венозный катетер, который затем промывают 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций.

### **Приготовление раствора для подкожного введения**

Содержимое флакона растворяют в 1,4 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Концентрация приготовленного раствора для подкожного введения – 2,5 мг/мл.

Приготовленный раствор должен быть прозрачным и бесцветным. При обнаружении механических включений или изменения цвета приготовленный раствор использовать нельзя.

Полученный раствор вводят подкожно в область бедра (правое или левое) или в область живота (справа или слева). Необходимо постоянно менять место введения препарата. Каждая последующая инъекция должна вводиться на расстоянии как минимум 2,5 см от места предыдущей инъекции. Нельзя вводить препарат в чувствительные области, поврежденные области (покраснения, синяки), а также в области, где введение иглы затруднено.

В случае возникновения местных реакций в области подкожного введения бортезомиба можно использовать менее концентрированный раствор для подкожного введения (1 мг/мл вместо 2,5 мг/мл; для этого содержимое флакона растворяют в 3,5 мл 0,9 % раствора хлорида натрия) или перейти на внутривенное введение препарата.

### **Побочное действие**

Серьезные нежелательные реакции нечасто наблюдались во время терапии бортезомибом и включали сердечную недостаточность, синдром лизиса опухоли, легочную гипертензию, синдром обратимой задней энцефалопатии, острые диффузные инфильтративные легочные заболевания. Кроме того, в редких случаях наблюдалась вегетативная нейропатия. Наиболее часто во время терапии бортезомибом отмечались следующие нежелательные реакции: тошнота, диарея, запор, рвота, усталость, пирексия, тромбоцитопения, анемия, нейтропения, периферическая нейропатия (в том числе сенсорная), головная боль, парестезия, снижение аппетита, одышка, сыпь, опоясывающий герпес и миалгия.

Ниже перечислены нежелательные реакции, которые были расценены как вероятно или возможно связанные с применением бортезомиба. Информация о нежелательных реакциях в таблице 6 основана на объединенных данных о 5476 пациентах, из которых 3996 принимали бортезомиб в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup>.

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: *очень часто* ( $\geq 1/10$ ), *часто* ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), *нечасто* ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ), *редко* ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ) и *частота неизвестна* (частоту невозможно оценить по имеющимся

данным). В каждой группе нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Таблица 6. Нежелательные реакции у пациентов с множественной миеломой, получавших препарат бортезомиб в монотерапии и в комбинации.

| Системно-органный класс                                                                    | Частота            | Нежелательные реакции                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Инфекции и инвазии                                                                         | <i>часто</i>       | опоясывающий герпес (в том числе диссеминированный и офтальмогерпес), пневмония*, простой герпес*, грибковые инфекции*                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                            | <i>нечасто</i>     | инфекция*, бактериальные, вирусные инфекции*, сепсис (в том числе септический шок)*, бронхопневмония, герпесвирусная инфекция, герпетический менингоэнцефалит <sup>#</sup> , бактериемия (в том числе стафилококковая), ячмень, грипп, воспаление подкожно-жировой клетчатки, инфекции, ассоциированные с применением медицинских приборов, инфекции кожи*, инфекции уха*, стафилококковые инфекции, зубные инфекции* |
|                                                                                            | <i>редко</i>       | менингит (в том числе бактериальный), Эпштейн-Барр вирусная инфекция, генитальный герпес, тонзиллит, мастоидит, синдром хронической усталости.                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы) | <i>редко</i>       | злокачественные новообразования, плазмочитарный лейкоз, карцинома почки, новообразования, опухоль, грибовидный микоз, доброкачественные новообразования*                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы                                         | <i>очень часто</i> | тромбоцитопения*, нейтропения*, анемия*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                            | <i>часто</i>       | лейкопения*, лимфопения*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                            | <i>нечасто</i>     | панцитопения*, фебрильная нейтропения, коагулопатия*, лейкоцитоз*, лимфаденопатия, гемолитическая анемия*                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                            | <i>редко</i>       | диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром), тромбоцитоз*, синдром повышенной вязкости крови, нарушения со стороны тромбоцитов неуточненные, тромботическая микроангиопатия (в т.ч. тромбоцитопеническая пурпура) <sup>#</sup> , нарушения со стороны крови неуточненные, геморрагический диатез, лимфоцитарная инфильтрация                                                                         |
| Нарушения со стороны иммунной системы                                                      | <i>нечасто</i>     | отек Квинке <sup>#</sup> , гиперчувствительность*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                            | <i>редко</i>       | анафилактический шок, амилоидоз, реакции с образованием иммунных комплексов (тип III)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Эндокринные нарушения                                                                      | <i>нечасто</i>     | синдром Иценко-Кушинга*, гипертиреоз*, нарушение секреции антидиуретического гормона                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                            | <i>редко</i>       | гипотиреоз                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Нарушения метаболизма и питания                                                            | <i>очень часто</i> | снижение аппетита                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                            | <i>часто</i>       | обезвоживание, гипокалиемия*, гипонатриемия*, изменение концентрации глюкозы в крови*, гипокальциемия*, изменение активности ферментов*                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|                                      |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      | <i>нечасто</i>     | синдром лизиса опухоли, отсутствие прибавки массы тела*, гипомагниемия*, гипофосфатемия*, гиперкалиемия*, гиперкальциемия*, гипернатриемия*, изменение концентрации мочевой кислоты*, сахарный диабет*, задержка жидкости                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                      | <i>редко</i>       | гипермагниемия*, ацидоз, нарушение водно-электролитного баланса*, избыточное накопление жидкости, гипохлоремия*, гиповолемия, гиперхлоремия*, гиперфосфатемия*, нарушение обмена веществ, дефицит витаминов группы В, дефицит витамина В12, подагра, повышенный аппетит, непереносимость алкоголя                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Психические расстройства             | <i>часто</i>       | расстройства и нарушения настроения*, тревожность*, расстройства и нарушения сна*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                      | <i>нечасто</i>     | изменения психического статуса*, галлюцинации*, психотическое расстройство*, спутанность сознания*, возбужденное состояние                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                      | <i>редко</i>       | суицидальные мысли*, расстройство адаптации, делирий, снижение либидо                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Нарушения со стороны нервной системы | <i>очень часто</i> | нейропатия*, периферическая сенсорная нейропатия, дизестезия*, невралгия*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                      | <i>часто</i>       | двигательная нейропатия*, потеря сознания (в том числе обморок), головокружение*, извращение вкуса*, вялость, головная боль*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                      | <i>нечасто</i>     | тремор, периферическая сенсомоторная нейропатия, дискинезия*, нарушение равновесия*, потеря памяти (исключая деменцию)*, энцефалопатия*, синдром задней обратимой энцефалопатии <sup>#</sup> , нейротоксичность, судороги*, постгерпетическая невралгия, расстройство речи*, синдром «беспокойных ног», мигрень, ишиас, нарушение концентрации внимания, патологические рефлексы*, паросмия                                                                                                                                                                                          |
|                                      | <i>редко</i>       | внутричерепное кровоизлияние*, внутричерепное кровоизлияние (в том числе субарахноидальное)*, отек мозга, транзиторная ишемическая атака, кома, дисбаланс вегетативной нервной системы, вегетативная нейропатия, паралич черепных нервов*, паралич*, парез*, предобморочное состояние, синдром поражения ствола мозга, нарушение мозгового кровообращения, корешковый синдром, психомоторная гиперактивность, компрессия спинного мозга, когнитивные расстройства неуточненные, расстройства движений, расстройства нервной системы неуточненные, радикулит, слюнотечение, гипотония |
|                                      | <i>очень редко</i> | синдром Гийена-Барре <sup>#</sup> , демиелинизирующая полинейропатия <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Нарушения со стороны органа зрения   | <i>часто</i>       | отек глаз*, нарушения зрения*, конъюнктивит*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                      | <i>нечасто</i>     | кровоизлияние в глаз*, инфекции век*, халязион <sup>#</sup> , блефарит <sup>#</sup> , воспаление глаз*, диплопия, сухость глаз*, раздражение глаз*, боль в глазах, усиленное слезотечение, выделения из глаз                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                      | <i>редко</i>       | поражение роговицы*, экзофтальм, ретинит, скотома, поражение глаз (в том числе век), дакриoadенит, светобоязнь, фотопсия, оптическая нейропатия <sup>#</sup> , различные степени нарушения зрения (до слепоты)*.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                                |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта                                  | <i>часто</i>       | вертиго*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                | <i>нечасто</i>     | неполная глухота (в т.ч. звон в ушах)*, нарушение слуха (до глухоты), дискомфорт в области уха*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                | <i>редко</i>       | кровоотечение, вестибулярный нейронит, поражение уха неуточненное                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Нарушения со стороны сердца                                                    | <i>нечасто</i>     | тампонада сердца#, кардиопульмонарный шок*, фибрилляция сердца (в том числе фибрилляция предсердий), сердечная недостаточность (в том числе левого и правого желудочков)*, аритмия*, тахикардия*, ощущение сердцебиения, стенокардия, перикардит (в том числе экссудативный перикардит)*, кардиомиопатия*, желудочковая дисфункция*, брадикардия                                                                                                                                               |
|                                                                                | <i>редко</i>       | трепетание предсердий, инфаркт миокарда*, атриовентрикулярная блокада*, сердечно-сосудистые нарушения (в том числе кардиогенный шок), аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт», стенокардия нестабильная, заболевания клапанов сердца*, коронарная недостаточность, остановка синусового узла                                                                                                                                                                                      |
| Нарушения со стороны сосудов                                                   | <i>часто</i>       | понижение артериального давления*, ортостатическая гипотензия, повышение артериального давления*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                | <i>нечасто</i>     | инсульт#, тромбоз глубоких вен*, кровоотечение*, тромбоз флегбит (в том числе поверхностный), циркуляторный коллапс (в том числе гиповолемический шок), флегбит, приливы*, гематома (в том числе периренальная)*, снижение периферического кровообращения*, васкулит, гиперемия (в том числе окулярная)*                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                | <i>редко</i>       | эмболия периферических сосудов, лимфедема, бледность, эритроцитоз, вазодилатация, изменение окраски вен, венозная недостаточность                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | <i>часто</i>       | Одышка*, носовое кровоотечение, инфекции верхних и нижних дыхательных путей*, кашель*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                | <i>нечасто</i>     | легочная эмболия, плевральный выпот, отек легких (в том числе острый), легочное альвеолярное кровоизлияние#, бронхоспазм, хроническая обструктивная болезнь легких*, гипоксемия*, заложенность дыхательных путей*, гипоксия, плеврит*, икота, ринорея, дисфония, свистящее дыхание                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                | <i>редко</i>       | дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, апноэ, пневмоторакс, ателектаз, легочная гипертензия, кровохарканье, гипервентиляция, ортопноэ, пневмонит, респираторный алкалоз, тахипноэ, фиброз легких, нарушения со стороны бронхов*, гипокания*, интерстициальное заболевание легких, инфильтрация легких, чувство стеснения в горле, сухость в горле, повышенная секреция в верхних дыхательных путях, раздражение горла, кашлевой синдром верхних дыхательных путей |
| Желудочно-кишечные нарушения                                                   | <i>очень часто</i> | тошнота*, рвота*, диарея*, запор                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                | <i>часто</i>       | кровоотечение из ЖКТ (в том числе кровоотечение слизистой оболочки)*, диспепсия, стоматит*, нарушение тонуса ЖКТ, боль в области горла и                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                                                                 |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                 |                    | глотки, боли в области живота (в том числе желудочно-кишечная боль и боль в селезенке)*, нарушения со стороны ротовой полости*, метеоризм                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                 | <i>нечасто</i>     | панкреатит (в том числе хронический)*, рвота кровью, отечность губ*, обструкция ЖКТ (в том числе кишечная непроходимость (включая непроходимость тонкого кишечника))* , дискомфорт в животе, изъязвления слизистой оболочки полости рта*, энтерит*, гастрит*, кровотечение из десен, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь*, колит (в том числе псевдомембранозный колит)*, ишемический колит#, воспаление слизистой оболочки ЖКТ*, дисфагия, синдром раздраженного кишечника, нарушения со стороны ЖКТ неуточненные, налет на языке, нарушение моторики ЖКТ*, нарушения со стороны слюнных желез* |
|                                                                 | <i>редко</i>       | острый панкреатит, перитонит*, отек языка*, асцит, эзофагит, хейлит, недержание кала, атония анального сфинктера, фекалома*, изъязвления и перфорация желудочно-кишечного тракта*, гипертрофия десен, мегаколон, выделения из прямой кишки, появление волдырей в глотке*, боль в губах, периодонтит, анальная трещина, изменение ритма дефекации, прокталгия, нарушения стула                                                                                                                                                                                                                       |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей              | <i>часто</i>       | изменение активности «печеночных» ферментов*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                 | <i>нечасто</i>     | гепатотоксичность (в том числе печеночные нарушения), гепатит*, холестаз                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                 | <i>редко</i>       | печеночная недостаточность, гепатомегалия, синдром Бадда-Киари, цитомегаловирусный гепатит, печеночное кровотечение, желчнокаменная болезнь                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки                 | <i>часто</i>       | сыпь*, зуд*, эритема, сухость кожи                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                 | <i>нечасто</i>     | мультиформная эритема, крапивница, острый фебрильный нейтрофильный дерматоз, токсическая кожная сыпь, токсический эпидермальный некролиз#, синдром Стивенса-Джонсона#, дерматит*, изменение структуры волос*, петехия, экхимоз, поражение кожи, пурпура, новообразования кожи*, псориаз, гипергидроз, ночная потливость, пролежни#, угревая сыпь*, волдыри*, нарушение пигментации кожи*                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                 | <i>редко</i>       | реакции со стороны кожи, лимфоцитарная инфильтрация Джесснера, ладонно-подошвенная эритродизестезия, подкожные кровотечения, сетчатое ливедо, индурация кожи, папула, реакции фоточувствительности, себорея, холодный пот, поражения кожи неуточненные, эритроз, язвы кожи, поражение ногтей                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | <i>очень часто</i> | костно-мышечные боли*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                 | <i>часто</i>       | мышечные спазмы*, боли в конечностях, слабость мышц                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                 | <i>нечасто</i>     | мышечные подергивания, отеки суставов, артрит*, тугоподвижность суставов, миопатия*, ощущение тяжести                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                 | <i>редко</i>       | рабдомиолиз, синдром височно-нижнечелюстного сустава, фистула, суставной выпот, боль в челюсти, костные нарушения, инфекции и воспаление костно-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|                                                              |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                              |                    | мышечной и соединительной ткани*, синовиальные кисты                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей             | <i>часто</i>       | нарушение функции почек*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                              | <i>нечасто</i>     | острая почечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность*, инфекции мочевыводящих путей*, жалобы со стороны мочевыводящих путей*, гематурия*, задержка мочи, нарушение мочеиспускания*, протеинурия, азотемия, олигурия*, поллакиурия                                                                                                                        |
|                                                              | <i>редко</i>       | раздражение мочевого пузыря                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез | <i>нечасто</i>     | вагинальные кровотечения, боль в гениталиях*, эректильная дисфункция                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                              | <i>редко</i>       | нарушение функции яичек*, простатит, нарушение функции молочной железы, болезненность придатков яичек, эпидидимит, боль в области малого таза, изъязвление вульвы                                                                                                                                                                                                         |
| Врожденные, семейные и генетические нарушения                | <i>редко</i>       | аплазия, мальформация ЖКТ, ихтиоз                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                   | <i>очень часто</i> | пирексия*, повышенная утомляемость, астения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                              | <i>часто</i>       | отеки (в том числе периферические), озноб, боль*, дискомфорт*                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                              | <i>нечасто</i>     | ухудшение общего физического здоровья*, отек лица*, реакции в месте введения*, нарушения со стороны слизистых оболочек*, боль в области груди, нарушение походки, ощущение холода, экстравазация*, осложнения от применения катетера*, изменение чувства жажды*, дискомфорт в области груди, ощущение изменения температуры тела*, боль в месте введения*                 |
|                                                              | <i>редко</i>       | смерть (в том числе внезапная), полиорганная недостаточность, кровотечение в месте введения*, грыжа*, нарушение процессов заживления*, воспаление, флебит в месте введения*, болезненность, изъязвления, раздражительность, некардиальная боль в груди, боль в месте введения катетера, ощущение инородного тела                                                          |
| Лабораторные и инструментальные данные                       | <i>часто</i>       | понижение массы тела                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                              | <i>нечасто</i>     | гипербилирубинемия*, изменение белковых показателей*, увеличение массы тела, изменение показателей крови*, повышение концентрации С-реактивного белка                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                              | <i>редко</i>       | изменение содержание газов в крови*, изменения кардиограммы (в том числе увеличение зубца QT)*, изменение международного нормализованного отношения (МНО)*, изменение протромбинового времени, понижение pH желудочного сока, увеличение агрегации тромбоцитов, повышение концентрации тропонина I, обнаружение вирусов и изменение серологии*, изменения в анализе мочи* |
| Травмы, интоксикации и осложнения процедур                   | <i>нечасто</i>     | падения, контузии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                              | <i>редко</i>       | трансфузионные реакции, переломы*, ригидность*, травмы лица, травмы суставов*, ожоги, разрывы, боль во время процедуры, радиационное поражение*                                                                                                                                                                                                                           |

|                                           |   |              |                      |
|-------------------------------------------|---|--------------|----------------------|
| Хирургические<br>медицинские<br>процедуры | и | <i>редко</i> | активация макрофагов |
|-------------------------------------------|---|--------------|----------------------|

\* сгруппировано более одного термина, согласно классификации MedRA

# пострегистрационный опыт применения

### ***Пациенты с мантийноклеточной лимфомой, ранее не получавшие лечение***

Профиль безопасности бортезомиба, изучавшийся у 240 пациентов с мантийноклеточной лимфомой, которые применяли бортезомиб в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (VcR-CAP) по сравнению с 242 пациентами, получавшими ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизолон (R-CHOP) в целом соответствует наблюдаемому у пациентов с множественной миеломой с основными отличиями, перечисленными ниже. Дополнительными нежелательными реакциями, которые были идентифицированы как связанные с применением комбинированной терапии (VcR-CAP), были инфекция вирусом гепатита В (<1%) и ишемия миокарда (1,3 %). Частота указанных нежелательных реакций была схожа в обеих группах, что указывает на то, что эти нежелательные реакции связаны не только с применением бортезомиба. Значимыми отличиями у пациентов с мантийноклеточной лимфомой по сравнению с пациентами в исследовании множественной миеломы были повышенная частота (на >5%) нежелательных реакций со стороны крови (нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, анемия, лимфопения), периферическая сенсорная нейропатия, гипертензия, пирексия, пневмония, стоматит и нарушения со стороны волос. Нежелательные реакции, с частотой >1%, со схожей частотой или выше в группе VcR-CAP и с как минимум возможной или предполагаемой причинно-следственной связью с компонентами VcR-CAP указаны ниже в таблице 7. Также включены нежелательные реакции, выявленные в группе VcR-CAP, которые были расценены исследователями как имеющие возможную или предполагаемую причинно-следственную связь с препаратом бортезомиба на основании исторических данных исследований множественной миеломы.

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: *очень часто* (>1/10), *часто* (>1/100, <1/10), *нечасто* (>1/1000 и <1/100), *редко* (>1/10000 и <1/1000), *очень редко* (< 1/10000) и *частота неизвестна* (частоту невозможно оценить по имеющимся данным). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Таблица 7. Нежелательные реакции у пациентов с мантийноклеточной лимфомой, получавших терапию VcR-CAP.

| Системно-органный класс                                                        | Частота            | Нежелательные реакции                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Инфекции и инвазии                                                             | <i>очень часто</i> | пневмония*                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                | <i>часто</i>       | сепсис (в том числе септический шок)*, опоясывающий герпес (в том числе диссеминированный и офтальмогерпес), герпес-вирусная инфекция*, бактериальные инфекции*, инфекции верхних и нижних дыхательных путей*, грибковые инфекции*, простой герпес* |
|                                                                                | <i>нечасто</i>     | гепатит В, инфекция*, бронхопневмония                                                                                                                                                                                                               |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы                             | <i>очень часто</i> | тромбоцитопения*, фебрильная нейтропения, нейтропения*, лейкопения*, анемия*, лимфопения*                                                                                                                                                           |
|                                                                                | <i>нечасто</i>     | панцитопения*                                                                                                                                                                                                                                       |
| Нарушения со стороны иммунной системы                                          | <i>часто</i>       | гиперчувствительность*                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                | <i>нечасто</i>     | анафилактические реакции                                                                                                                                                                                                                            |
| Нарушения метаболизма и питания                                                | <i>очень часто</i> | снижение аппетита                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                | <i>часто</i>       | гипокалиемия*, изменение концентрации глюкозы в крови*, гипонатриемия*, сахарный диабет*, задержка жидкости                                                                                                                                         |
|                                                                                | <i>нечасто</i>     | синдром лизиса опухоли                                                                                                                                                                                                                              |
| Психические расстройства                                                       | <i>часто</i>       | Расстройства и нарушения сна*                                                                                                                                                                                                                       |
| Нарушения со стороны нервной системы                                           | <i>очень часто</i> | периферическая сенсорная нейропатия, дизестезия*, невралгия*                                                                                                                                                                                        |
|                                                                                | <i>часто</i>       | нейропатии*, двигательная нейропатия*, потеря сознания (в т.ч. обморок), энцефалопатия*, периферическая сенсорно-моторная нейропатия, головокружение*, извращение вкуса*, автономная нейропатия                                                     |
|                                                                                | <i>нечасто</i>     | дисбаланс вегетативной нервной системы                                                                                                                                                                                                              |
| Нарушения со стороны органа зрения                                             | <i>часто</i>       | нарушение зрения*                                                                                                                                                                                                                                   |
| Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта                                  | <i>часто</i>       | слуховая дизестезия (в том числе шум в ушах)*                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                | <i>нечасто</i>     | вертиго*, снижение слуха (до глухоты)                                                                                                                                                                                                               |
| Нарушения со стороны сердца                                                    | <i>часто</i>       | Фибрилляция сердца (в том числе фибрилляция предсердий), аритмия*, сердечная недостаточность (в том числе левого и правого желудочков)*, ишемия миокарда, дисфункция желудочков*                                                                    |
|                                                                                | <i>нечасто</i>     | Сердечно-сосудистые нарушения (в том числе кардиогенный шок)                                                                                                                                                                                        |
| Нарушения со стороны сосудов                                                   | <i>часто</i>       | Гипертензия*, гипотензия*, ортостатическая гипотензия                                                                                                                                                                                               |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | <i>часто</i>       | Одышка*, кашель*, икота                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                | <i>нечасто</i>     | Острый респираторный дистресс-синдром, легочная эмболия, пневмонит, легочная гипертензия, отек легких (в том числе острый)                                                                                                                          |

|                                                                 |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Желудочно-кишечные нарушения                                    | очень часто | Симптомы тошноты и рвоты*, диарея*, стоматит*, запор                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                 | часто       | Желудочно-кишечное кровотечение (в т.ч. слизистой оболочки)*, вздутие живота, диспепсия, боль во рту и глотке*, гастрит*, язвы ротовой полости*, дискомфорт в области живота, дисфагия, воспаление желудочно-кишечного тракта*, боль в животе (в том числе желудочно-кишечная боль и боль в селезенке)*, нарушения в ротовой полости* |
|                                                                 | нечасто     | Колит (в т.ч. псевдомембранозный колит)*                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей              | часто       | Гепатотоксичность (в т.ч. печеночные нарушения)                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                 | нечасто     | Печеночная недостаточность                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки                 | очень часто | Нарушения со стороны волос*                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                 | часто       | Зуд*, дерматит*, сыпь*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | часто       | Спазмы мышц*, боль в мышцах*, боль в конечностях                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей                | часто       | Инфекции мочевыводящих путей*                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                      | очень часто | пирексия*, усталость, астения                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                 | часто       | Отек (в т.ч. периферический), озноб, реакции в месте введения*, общее недомогание*                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Лабораторные и инструментальные данные                          | часто       | Гипербилирубинемия*, изменение белковых показателей*, снижение массы тела, увеличение массы тела                                                                                                                                                                                                                                      |

\* сгруппировано более одного термина, согласно классификации MedRA

### ***Пациенты с рецидивирующей мантийноклеточной лимфомой***

Показатели безопасности бортезомиба у этих пациентов были сходны с соответствующими показателями у пациентов с множественной миеломой. Значительные различия между двумя группами пациентов заключались в том, что тромбоцитопения, нейтропения, анемия, тошнота, рвота и пирексия чаще наблюдались у пациентов с множественной миеломой по сравнению с пациентами с мантийноклеточной лимфомой; а периферическая нейропатия, сыпь и зуд – у пациентов с мантийноклеточной лимфомой.

### **Описание отдельных нежелательных реакций**

#### ***Реактивация инфекции вирусом Herpes zoster***

Множественная миелома

У 26 % пациентов, принимавших бортезомиб совместно с мелфаланом и преднизолоном была проведена противовирусная профилактика. Частота развития инфекции Herpes zoster у пациентов, принимавших бортезомиб совместно с мелфаланом и преднизолоном была 17% в

случае, если не была проведена противовирусная профилактика и 3% в случае, если была проведена противовирусная профилактика.

#### Мантийноклеточная лимфома

В исследовании ранее не леченной мантийноклеточной лимфомы у 137 из 240 пациентов (57%) в группе VcR-CAP была проведена противовирусная профилактика. Частота развития инфекции Herpes zoster у пациентов в группе VcR-CAP была 10,7% в случае, если не была проведена противовирусная профилактика и 3,6% в случае, если была проведена противовирусная профилактика.

#### Инфекция и реактивация вируса гепатита В

#### Мантийноклеточная лимфома

В исследовании ранее не леченной мантийноклеточной лимфомы инфекция вируса гепатита В с фатальным исходом наблюдалась в 0,8% случаев (n=2) у пациентов в группе R-CHOP и в 0,4% случаев (n=1) в группе VcR-CAP. Общая частота развития инфекции вируса гепатита В была схожа у пациентов в группе VcR-CAP и R-CHOP (0,8% и 1,2% соответственно).

#### Периферическая нейропатия при комбинированной терапии

#### Множественная миелома

Частота развития периферической нейропатии согласно исследованиям, где бортезомиб назначался в качестве индукционной терапии в комбинации с дексаметазоном (исследование IFM-2005-01) и дексаметазоном и талидомидом (исследование ММУ-3010), представлена в таблице ниже:

Таблица 8. Частота развития периферической нейропатии во время индукционной терапии согласно токсичности и отмена терапии в связи с развитием периферической нейропатии

|                                       | IFM-2005-01    |            | ММУ-3010      |             |
|---------------------------------------|----------------|------------|---------------|-------------|
|                                       | ВДД<br>(N=239) | БД (N=239) | ТД<br>(N=126) | БТД (N=130) |
| Частота развития ПН (%)               |                |            |               |             |
| Все степени тяжести                   | 3              | 15         | 12            | 45          |
| Степень тяжести $\geq 2$              | 1              | 10         | 2             | 31          |
| Степень тяжести $\geq 3$              | <1             | 5          | 0             | 5           |
| Отмена терапии в связи с развитием ПН | <1             | 2          | 1             | 5           |

ВДД - винкристин, доксорубин, дексаметазон; БД - бортезомиб, дексаметазон; ТД - талидомид, дексаметазон; БТД - бортезомиб, талидомид, дексаметазон; ПН - периферическая нейропатия.

Примечание: «периферическая нейропатия» включает следующие термины: периферическая нейропатия, периферическая моторная нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, полинейропатия.

Мантийноклеточная лимфома

Частота развития периферической нейропатии при применении комбинированных режимов в исследовании ранее не леченной мантийноклеточной лимфомы, где бортезомиб применялся в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (R-CAP), приведена в таблице ниже:

*Таблица 9. Частота развития периферической нейропатии согласно токсичности и отмена терапии в связи с развитием периферической нейропатии*

|                                       | VcR-CAP (N=240) | R-CHOP (N=242) |
|---------------------------------------|-----------------|----------------|
| Частота развития ПН (%)               |                 |                |
| Все степени тяжести                   | 30              | 29             |
| Степень тяжести $\geq 2$              | 18              | 9              |
| Степень тяжести $\geq 3$              | 8               | 4              |
| Отмена терапии в связи с развитием ПН | 2               | <1             |

ПН - периферическая нейропатия.

Примечание: «периферическая нейропатия» включает следующие термины: периферическая нейропатия, периферическая моторная нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, полинейропатия.

*Пожилые пациенты с мантийноклеточной лимфомой*

В исследовании ранее не леченной мантийноклеточной лимфомы в группе VcR-CAP 42,9% пациентов были в возрасте от 65 до 74 лет и 10,4% пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет. Хотя пациенты в возрасте  $\geq 75$  лет были менее толерантны к режиму VcR-CAP и к R-CHOP, частота развития серьезных нежелательных реакций в группах VcR-CAP и R-CHOP была 68% и 42% соответственно.

*Значимые различия в профиле безопасности бортезомиба при применении подкожно и внутривенно в качестве монотерапии*

В исследовании фазы III у пациентов, которые получали бортезомиб подкожно общая частота возникновения нежелательных реакций степени 3 или выше была на 13 % ниже, а частота отмены бортезомиба была на 5% ниже по сравнению с внутривенным путем введения. Общая частота возникновения диареи, желудочно-кишечной и брюшной боли, астенических состояний, инфекций верхних дыхательных путей и периферических невропатий была на 12% - 15% ниже в группе подкожного введения по сравнению с группой внутривенного введения. Кроме того, частота развития периферических невропатий

степени 3 и выше была на 10% ниже, а частота прекращения терапии из-за периферических нейропатий - на 8% ниже в группе подкожного введения по сравнению с группой внутривенного введения.

У шести процентов пациентов наблюдались реакции в месте введения при подкожном применении, в основном покраснение. Такие случаи разрешались в среднем в течение 6 дней, у двух пациентов потребовалось изменение дозы. У двух (1%) пациентов наблюдались тяжелые реакции: 1 случай зуда и 1 случай покраснения.

Частота смерти при проведении терапии составила 5% в группе подкожного введения и 7% в группе внутривенного введения. Частота смерти от «прогрессирующего заболевания» составила 18% в группе подкожного введения и 9% в группе внутривенного введения.

#### *Возобновление терапии у пациентов с рецидивирующей множественной миеломой*

В исследовании, где бортезомиб назначался 130 пациентам с рецидивирующей множественной миеломой, которые ранее имели хотя бы частичный ответ на бортезомибсодержащий режим, наиболее частыми нежелательными реакциями всех степеней тяжести, наблюдавшимися как минимум у 25% пациентов, были: тромбоцитопения (55%), нейропатия (40%), анемия (37%), диарея (35%), запор (28%). Периферическая нейропатия всех степеней тяжести и степени  $\geq 3$  наблюдалась у 40% и 8,5% пациентов, соответственно.

### **Передозировка**

#### Симптомы

Введение бортезомиба в дозе, превышающей рекомендуемую дозу более чем в 2 раза, сопровождалось острым снижением артериального давления и тромбоцитопенией со смертельным исходом.

#### Лечение

Специфический антидот к бортезомибу неизвестен. При передозировке следует контролировать показатели жизненных функций пациента и проводить соответствующую терапию для поддержания артериального давления (инфузионная терапия, сосудосуживающие и/или инотропные препараты) и температуры тела.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Бортезомиб проявляет свойства слабого ингибитора изоферментов цитохрома P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4.

Исходя из незначительного вклада изофермента CYP2D6 в метаболизм бортезомиба (7 %), у людей с низкой активностью этого изофермента не ожидается изменения общего распределения препарата.

Исследование влияния лекарственного взаимодействия с мощным ингибитором изофермента CYP3A4 кетоконазолом на фармакокинетику бортезомиба показало увеличение средних значений AUC (площадь под кривой «концентрация-время») бортезомиба в среднем на 35 %. Поэтому следует тщательно наблюдать за пациентами, получающими одновременно бортезомиб и мощный ингибитор изофермента CYP3A4 (кетоконазол, ритонавир).

В исследовании влияния лекарственного взаимодействия с мощным ингибитором изофермента CYP2C19 омепразолом на фармакокинетику бортезомиба, не выявлено существенного изменения фармакокинетики бортезомиба.

Исследование влияния лекарственного взаимодействия с рифампицином – мощным индуктором изофермента CYP3A4 – на фармакокинетику бортезомиба показало снижение средних значений AUC (площадь под кривой «концентрация-время») бортезомиба в среднем на 45 %. Поэтому не рекомендуется применять бортезомиб вместе с мощными индукторами CYP3A4, так как эффективность терапии может быть снижена. К индукторам CYP3A4 относятся рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал и зверобой продырявленный. В том же исследовании оценивали эффект дексаметазона – более слабого индуктора CYP3A4. Исходя из результатов исследования не выявлено существенного изменения фармакокинетики бортезомиба.

Исследование влияния лекарственного взаимодействия с комбинацией мелфалан-преднизон показало увеличение средних значений AUC (площадь под кривой «концентрация-время») бортезомиба на 17 %. Это изменение считается клинически не значимым.

У больных сахарным диабетом, получавших пероральные гипогликемические препараты, зарегистрированы случаи гипогликемии и гипергликемии.

При применении бортезомиба в сочетании с препаратами, которые могут ассоциироваться с периферической нейропатией (такие как амиодарон, противовирусные средства, изониазид, нитрофурантоин или статины) и препаратами, снижающими артериальное давление, следует соблюдать осторожность.

## Особые указания

При неумышленном введении бортезомиба интратекально зафиксированы случаи смерти. Бортезомиб показан только для внутривенного и подкожного введения. Не вводить интратекально.

До начала и во время каждого цикла терапии необходимо проводить полный анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и содержания тромбоцитов.

### *Тромбоцитопения/нейтропения*

Терапия бортезомибом может приводить к тромбоцитопении и нейтропении. Наименьшее число тромбоцитов обычно наблюдается на 11 день цикла и восстанавливается к началу следующего цикла. Цикловая периодичность уменьшения и увеличения количества тромбоцитов наблюдалось в ходе клинических исследований у пациентов с множественной миеломой или мантийноклеточной лимфомой. Отсутствуют данные, подтверждающие нарастающую тромбоцитопению или нейтропению при любом из режимов дозирования. При снижении количества тромбоцитов  $< 25000/\text{мкл}$  терапию бортезомибом следует приостановить. При восстановлении количества тромбоцитов лечение следует продолжить в уменьшенных дозах при тщательном сопоставлении возможной пользы и риска лечения. Для лечения гематологической токсичности можно применять колониестимулирующие факторы, переливание тромбоцитарной и эритроцитарной массы. При одновременном применении с мелфаланом и преднизолоном, когда количество тромбоцитов  $\leq 30000/\text{мкл}$ , терапию препаратом следует приостановить.

Сообщалось о случаях развития желудочно-кишечных и внутримозговых кровоизлияний при применении бортезомиба. При развитии указанных побочных эффектов следует рассмотреть проведение переливания крови и поддерживающей терапии.

### *Желудочно-кишечные нарушения*

С целью предотвращения тошноты и рвоты рекомендуется применение противорвотных препаратов. При возникновении диареи назначают противодиарейные лекарственные средства. Для предотвращения или лечения обезвоживания пациентам необходимо проводить регидратационную терапию и поддерживать водно-электролитный баланс. Сообщалось о случаях развития кишечной непроходимости (нечасто).

### *Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)*

Об очень редких случаях развития вирусной инфекции Джона Каннингема неизвестной этиологии, приводившей к прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии и к смерти, сообщалось у пациентов, получавших терапию бортезомибом. Пациенты с диагнозом ПМЛ получали иммуносупрессивную терапию до или одновременно с применением бортезомиба. В большинстве случаев ПМЛ была диагностирована в течение

12 месяцев с момента введения первой дозы бортезомиба. Пациентов необходимо наблюдать на регулярной основе на предмет возникновения или ухудшения неврологических симптомов или признаков, которые могут свидетельствовать о ПМЛ. При подозрении на ПМЛ пациента необходимо направить к специалисту в области ПМЛ и предпринять соответствующие диагностические меры. Следует прекратить применение бортезомиба в случае диагностирования ПМЛ.

#### *Периферическая нейропатия*

При возникновении нейропатии проводят поддерживающую терапию. Обычно частота развития периферической нейропатии достигает максимума на 5 цикле лечения бортезомибом. При появлении новых или усилении имеющихся симптомов периферической нейропатии может потребоваться снижение дозы и изменение режима введения бортезомиба.

Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением в связи с возможностью возникновения симптомов нейропатии (ощущение жжения, гиперестезия, гипестезия, парестезия, ощущение дискомфорта, нейропатическая боль или слабость). Частота возникновения нейропатии при подкожном введении бортезомиба ниже, чем таковая при внутривенном введении.

В дополнение к периферической нейропатии, возможен вклад вегетативной нейропатии в некоторые нежелательные реакции, такие как постуральная гипотензия и тяжелый запор с кишечной непроходимостью. Информация о вегетативной нейропатии и ее вкладе в указанные нежелательные реакции ограничена.

Отмечались случаи возникновения вегетативной нейропатии тяжелой степени, приводящие к прекращению или приостановлению терапии.

Ранний и регулярный мониторинг на наличие симптомов нейропатии с неврологической оценкой должен проводиться у пациентов, получающих терапию бортезомибом в комбинации с препаратами, способными вызывать нейропатию (например, талидомид). При этом следует рассмотреть возможность соответствующего снижения дозы или прекращения лечения.

#### *Судороги*

У пациентов с отсутствием судорог или эпилепсии в анамнезе описаны нечастые случаи развития судорог. При лечении пациентов, имеющих какие-либо факторы риска развития судорог, требуется особая осторожность.

#### *Ортостатическая гипотензия*

Терапия бортезомибом часто сопровождается ортостатической гипотензией. В большинстве случаев она бывает слабой или средней тяжести и может наблюдаться в ходе

всего лечения. Редко отмечались кратковременные потери сознания. У пациентов, имеющих в анамнезе обмороки, диабетическую нейропатию, получающих гипотензивные препараты, а также у пациентов с обезвоживанием на фоне диареи или рвоты следует соблюдать осторожность. Пациентов следует проинструктировать о необходимости обращения к врачу в случае головокружения, чувства «легкости в голове» или обморока. При развитии ортостатической гипотензии рекомендуется гидратация, введение глюкокортикостероидов и/или симпатомиметиков; при необходимости следует снизить дозу гипотензивных препаратов.

#### *Сердечная недостаточность*

При применении бортезомиба описано развитие или усиление имеющейся хронической сердечной недостаточности. К развитию признаков и симптомов сердечной недостаточности может предрасполагать задержка жидкости. Пациенты с факторами риска или с заболеваниями сердца в анамнезе должны подвергаться тщательному наблюдению.

#### *Печеночная недостаточность*

Описаны случаи возникновения острой печеночной недостаточности у пациентов, которые на фоне терапии бортезомибом одновременно принимали в качестве сопутствующего лечения другие препараты. Такие признаки нарушения функции печени, как увеличение активности печеночных ферментов, гипербилирубинемия или гепатит, обычно проходили при отмене бортезомиба. Данные о состоянии этих пациентов после возобновления терапии бортезомибом ограничены.

Пациентам с симптомами нарушения функции печени, следует назначать бортезомиб в более низких начальных дозах и проводить мониторинг на предмет возникновения токсичности, так как бортезомиб метаболизируется печеночными ферментами и его концентрация может увеличиться при нарушении функции печени средней – тяжелой степени (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### *Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии*

У пациентов, получавших терапию бортезомибом, отмечался синдром задней обратимой энцефалопатии – редкое обратимое неврологическое нарушение, которое может сопровождаться судорогами, повышением артериального давления, головной болью, летаргией, спутанностью сознания, слепотой и другими визуальными и неврологическими нарушениями. Для подтверждения диагноза проводится магнитно-резонансная томография головного мозга. При развитии синдрома задней обратимой энцефалопатии следует прекратить применение бортезомиба. Безопасность возобновления терапии бортезомибом после ранее выявленного синдрома задней обратимой энцефалопатии неизвестна.

### *Реактивация вируса Herpes zoster*

Лечащим врачам следует рассмотреть возможность проведения противовирусной профилактики у пациентов, получающих терапию бортезомибом. У пациентов, получающих терапию бортезомибом, мелфаланом и преднизоном, частота реактивации вируса *Herpes zoster* была большей по сравнению с пациентами, получающими терапию мелфаланом и преднизоном (14 % и 4 % соответственно). Проведение противовирусной профилактики достоверно снижает частоту реактивации вируса *Herpes zoster*.

### *Gepatit B*

В случае совместного использования бортезомиба и ритуксимаба, у пациентов с риском развития инфекции гепатита В необходимо проводить соответствующий скрининг перед началом лечения. Носители вируса гепатита В и пациенты с гепатитом В в анамнезе должны тщательно наблюдаться на предмет клинических и лабораторных признаков активации вируса гепатита В во время комбинированной терапии ритуксимабом и бортезомибом. Следует рассмотреть противовирусную профилактику. Необходимо обратиться к инструкции препарата ритуксимаб за более подробной информацией.

### *Нарушения функции легких*

В редких случаях при применении бортезомиба наблюдались острые диффузные инфильтративные заболевания легких неизвестной этиологии, такие как пневмонит, интерстициальная пневмония, легочная инфильтрация и синдром острой дыхательной недостаточности. Некоторые из этих состояний привели к летальному исходу. В случае появления симптомов расстройства функции легких или ухудшения уже имеющихся симптомов необходимо сразу же провести диагностику и назначить пациентам соответствующее лечение.

В клинических исследованиях. 2 пациента (из 2-х), получавшие высокие дозы цитарабина (2 г/м<sup>2</sup> в день) путем непрерывной инфузии в течение 24 часов с даунорубицином и бортезомибом для рецидивирующей острой миелоидной лейкемии, умерли от острого респираторного дистресс-синдрома в начале курса терапии, и исследование было закончено. Таким образом, данная схема лечения с одновременным введением высоких доз цитарабина (2 г/м<sup>2</sup> в день) путем непрерывной инфузии в течение 24 часов не рекомендуется.

### *Синдром лизиса опухоли*

Так как бортезомиб является цитотоксическим препаратом и может быстро разрушать злокачественные клетки, при его применении возможно развитие синдрома лизиса опухоли. У пациентов с высокой опухолевой нагрузкой до начала терапии повышен риск

развития синдрома лизиса опухоли. Следует тщательно наблюдать за такими пациентами и соблюдать соответствующие меры предосторожности.

В связи с возможным развитием гиперурикемии, связанной с синдромом лизиса опухоли, пациентам во время терапии рекомендуется определять концентрацию мочевой кислоты и креатинина в сыворотке крови. Для предотвращения гиперурикемии рекомендуется обильное питье, при необходимости – аллопуринол и защелачивание мочи.

При применении бортезомиба у пациентов, одновременно принимающих пероральные гипогликемические препараты, следует тщательно контролировать уровень глюкозы в крови и при необходимости провести коррекцию дозы гипогликемических препаратов.

В период лечения любого из половых партнеров рекомендуется использовать надежные методы контрацепции.

#### *Реакции иммунокомплексного типа*

Реакции иммунокомплексного типа, такие как сывороточная болезнь, полиартрит с сыпью, пролиферативный гломерулонефрит были зарегистрированы нечасто. Следует прекратить применение бортезомиба при возникновении серьезных реакций.

#### *Исследование ЭКГ*

В клинических исследованиях наблюдались случаи удлинения интервала QT, причинно-следственная связь не установлена.

#### *Почечная недостаточность*

У пациентов с множественной миеломой часто наблюдаются проблемы с почками. За пациентами с нарушением функции почек необходимо тщательное наблюдение.

#### *Меры предосторожности при применении*

При работе с бортезомибом следует соблюдать общепринятые правила обращения с цитотоксическими препаратами.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Пациентов необходимо предупредить о возможности появления во время лечения бортезомибом головокружения, обморока, зрительных расстройств и других нежелательных явлений, которые могут повлиять на способность управлять транспортными средствами. При возникновении этих симптомов пациентам рекомендуется воздержаться от управления автомобилем и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

### **Форма выпуска**

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения, 3,5 мг.

По 3,5 мг бортезомиба в бесцветный прозрачный флакон из стекла типа I вместимостью 10 мл, укупоренный бромбутиловой пробкой, обжатым алюминиево-пластиковым колпачком типа «флип-офф». По 1 флакону с препаратом вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °C в оригинальной упаковке для защиты от действия света.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

3 года.

Не применять после истечения срока годности.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Производитель**

Хетеро Лабс Лимитед, Юнит VI, уч. № 410 и 411, ТСИИК, Формулэйшн СЭЗ, Полепалли Вилладж, Джадчерла Мандал, район Махабубнагар, Телангана, 509301, Индия

#### *Вторичная упаковка*

Хетеро Лабс Лимитед, Юнит VI, уч. № 410 и 411, ТСИИК, Формулэйшн СЭЗ, Полепалли Вилладж, Джадчерла Мандал, район Махабубнагар, Телангана, 509301, Индия

и/или

ООО «МАКИЗ-ФАРМА», Россия

109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 4

### **Держатель регистрационного удостоверения**

Хетеро Лабс Лимитед, «Хетеро Корпорейт», 7-2-A2, Индастриал Эстейтс, Санат Нагар, Хайдарабад – 500018, Телангана, Индия

**Организация, принимающая претензии потребителей**

Московское представительство Компании «Хетеро Лабс Лимитед» (Индия)

109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д.6 стр. 5

Тел./факс: (495) 981-00-88

e-mail: DrugSafety-Russia@hetero.com