ЛП-№(000200)-(РГ-RU) от 31.07.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бортезомиб.

Каждый флакон содержит 3,5 мг бортезомиба.

После разведения 1 мл раствора для внутривенного введения содержит 1 мг бортезомиба.

После разведения 1 мл раствора для подкожного введения содержит 2,5 мг бортезомиба.

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения.

Лиофилизированная масса или порошок от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Бортезол показан к применению у взрослых для лечения:

- множественной миеломы
- мантийноклеточной лимфомы.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Монотерапия

Рецидивирующая множественная миелома и рецидивирующая мантийноклеточная лимфома

Рекомендуемая доза бортезомиба составляет 1,3 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 Бортезол должно пройти не менее 72 ч.

При длительности лечения более 8 циклов Бортезол можно применять по стандартной схеме или по схеме поддерживающей терапии рецидивирующей множественной миеломы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

- еженедельно в течение 4 недель (дни 1, 8, 15, 22) с последующим 13-дневным периодом отдыха (дни 23-35). Пациентам, у которых терапия препаратом Бортезол не дала клинического ответа (прогрессирование или стабилизация заболевания после 2 или 4 циклов соответственно), может быть назначена комбинация высоких доз дексаметазона с препаратом Бортезол. В этом случае 40 мг дексаметазона назначается перорально с каждой дозой препарата Бортезол: 20 мг в день введения препарата Бортезол и 20 мг в следующий день после введения препарата Бортезол. 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 Бортезол следует приостановить. После исчезновения симптомов токсичности лечение препаратом Бортезол можно возобновить в дозе, сниженной на 25 % (дозу 1,3 мг/м^2 снижают до 1,0 мг/м^2; дозу 1,0 мг/м^2 снижают до 0,7 мг/м^2).

При появлении связанной с применением препарата Бортезол 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 Бортезол можно применять только после тщательной оценки соотношения риск/польза.

Таблица 1. Рекомендуемое изменение дозы при развитии, вызванной препаратом Бортезол 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^2 или изменить режим введения на 1,3 мг/м^2 1 раз в неделю
2-я степень с болью или 3-я степень (нарушение повседневной активности)	Приостановить применение препарата Бортезол до исчезновения симптомов токсичности. После этого возобновить лечение, снизив дозу препарата Бортезол

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Тяжесть периферической нейропатии	Изменение дозы и частоты введения
	до 0,7 мг/м^2 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 Бортезол

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 преднизоном

Бортезол вводят внутривенно струйно в течение 3-5 секунд или подкожно в комбинации с мелфаланом и преднизоном, принимаемые внутрь. Проводят девять 6-недельных циклов, как показано в таблице 2. В циклах 1-4 Бортезол 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 Бортезол, применяемого в комбинации с мелфаланом и преднизоном у пациентов с ранее нелеченой множественной миеломой, которым не показано проведение трансплантации стволовых клеток

Бортезол 2 раза в неделю (циклы 1-4)						
Неделя	1	2	3	4	5	6
Бортезол (1,3 мг/м^2)	день - - день 1 4	день день 8 11	период отдыха	день день 22 25	день день 29 32	период отдыха
Мелфалан (9 мг/м^2) + Преднизон (60 мг/м^2)	день день день день 1 2 3 4	- -	период отдыха	- -	- -	период отдыха
Бортезол 1 раз в неделю (циклы 5-9)						
Неделя	1	2	3	4	5	6
Бортезол (1,3 мг/м^2)	день - - - 1	день 8	период отдыха	день 22	день 29	период отдыха
Мелфалан (9 мг/м^2) + Преднизон	день день день день 1 2 3 4	-	период отдыха	-	-	период отдыха

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

(60 мг/м^2)						

Коррекция дозы при комбинированной терапии с мелфаланом и преднизоном

Перед началом нового цикла лечения:

- Содержание тромбоцитов должно быть ≥ 70000/мкл;
- Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) ≥ 1000/мкл;
- Негематологическая токсичность должна снизиться до 1 степени или до исходного уровня.

Таблица 3. Коррекция дозы при последующих циклах лечения

Токсичность	**Коррекция или отсрочка дозы**
Гематологическая токсичность в ходе предыдущего цикла:	
• Длительная нейтропения или тромбоцитопения 4 степени, либо тромбоцитопения с кровотечением	В следующем цикле дозу мелфалана следует уменьшить на 25 %
• Содержание тромбоцитов ≤ 30000/мкл или АЧН ≤ 750/мкл в день введения препарата Бортезол (кроме дня 1)	Отложить введение препарата Бортезол
• Несколько отсрочек введения препарата Бортезол в одном цикле (≥ 3 раз при введении 2 раза в неделю или ≥ 2 раз при введении 1 раз в неделю)	Дозу препарата Бортезол снижают на 1 ступень (с 1,3 мг/м^2 до 1,0 мг/м^2; с 1,0 мг/м^2 до 0,7 мг/м^2)
Негематологическая токсичность ≥ 3 степени	Применение препарата Бортезол откладывают до снижения негематологической токсичности до 1 степени или до исходного уровня. После этого лечение препаратом Бортезол можно возобновить в дозе, сниженной на 1 ступень (с 1,3 мг/м^2 до 1,0 мг/м^2; с 1,0 мг/м^2 до 0,7 мг/м^2). При развитии нейропатической боли и/или периферической нейропатии, связанной с применением препарата Бортезол,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

	введение очередной дозы откладывают и/или корректируют дозу, как описано в таблице 1.

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^2 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 Бортезол 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 Бортезол, 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 Бортезол описаны выше в подразделе «Монотерапия».

Пегилированный липосомальный доксорубицин применяется в дозе 30 мг/м^2 в 4-ый день 3-х недельного цикла приема препарата Бортезол в виде внутривенной инфузии продолжительностью 1 ч. сразу после введения бортезомиба.

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

Рекомендуемая доза при применении в комбинации с дексаметазоном

Указания в дозе и коррекции дозы препарата Бортезол описаны выше в подразделе «Монотерапия».

Дексаметазон принимается внутрь в дозе 20 мг в сутки в день введения препарата Бортезол и на следующий за ним день.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

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 Бортезол (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 Бортезол 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 Бортезол.

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

Коррекция дозы во время терапии ранее нелеченой мантийноклеточной лимфомы

Перед началом нового цикла лечения (кроме цикла 1):

- Содержание тромбоцитов должно быть ≥ 100000/мкл и абсолютное число нейтрофилов (АЧН) ≥ 1500/мкл
- Концентрация гемоглобина должна быть ≥ 8 г/дл (≥ 4,96 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 Бортезол 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**
Гематологическая токсичность:	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

• Нейтропения ≥ 3 степени с лихорадкой или нейтропения 4 степени продолжительностью более 7 дней, содержание тромбоцитов ≤ 10000/мкл	Терапия препаратом Бортезол должна быть приостановлена на срок до 2-х недель до момента, когда у пациента будут наблюдаться следующие показатели: АЧН ≥ 750/мкл, содержащие тромбоцитов ≥ 25000/мкл • Если после приостановки терапии токсичность не разрешается до описанных выше показателей, то терапию необходимо полностью прекратить • Если токсичность разрешается до показателей: АЧН ≥ 750/мкл содержание тромбоцитов ≥ 25000/мкл, то доза препаратом Бортезол должна быть снижена на 1 ступень (с 1,3 мг/м^2 до 1,0 мг/м^2, или с 1,0 мг/м^2 до 0,7 мг/м^2)
• Содержание тромбоцитов < 25000/мкл или АЧН < 750/мкл в день введения препарата Бортезол (кроме дня 1)	Отложить введение препарата Бортезол
Негематологическая токсичность ≥ 3 степени	Применение препарата Бортезол откладывают до снижения негематологической токсичности до 2 степени или ниже. После этого лечение препаратом Бортезол можно возобновить в дозе, сниженной на 1 ступень (с 1,3 мг/м^2 до 1,0 мг/м^2, или с 1,0 мг/м^2 до 0,7 мг/м^2). При развитии нейропатической боли и/или периферической нейропатии, связанной с применением препарата Бортезол, 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

Степень нарушения функции почек не влияет на фармакокинетику препарата Бортезол. Поэтому для больных с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Поскольку диализ может снижать концентрацию препарата Бортезол 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 Бортезол в уменьшенной дозе (см. таблицу 5).

Таблица 5. Рекомендуемые изменения начальной дозы препарата Бортезол у пациентов с нарушениями функции печени

Степень тяжести нарушений функции печени	Концентрация билирубина	Активность АСТ	Изменение начальной дозы
Легкая	≤ 1,0 х ВГН	>ВГН	Не требуется
	> 1,0 х -1,5 х ВГН	любая	Не требуется
Средняя	> 1,5 х-3 х ВГН	любая	Требуется назначать Бортезол в уменьшенной дозе 0,7 мг/м^2 в течение первого цикла. Следует рассмотреть возможность увеличения дозы до 1,0 мг/м^2 или дальнейшее уменьшение дозы до 0,5 мг/м^2 в последующих циклах в зависимости от переносимости пациентом.
Тяжелая	> 3 х ВГН	любая	

АСТ = аспартатаминотрансфераза

ВГН = верхняя граница нормы

Дети

Безопасность и эффективность препарата Бортезол у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделе 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

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

Лекарственный препарат Бортезол показан только для внутривенного и подкожного введения. При интратекальном введении были зафиксированы случаи смерти.

Внутривенное введение

При внутривенном введении концентрация раствора должна составлять 1 мг/мл.

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

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.

Подкожное введение

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.

Полученный раствор вводят подкожно в область бедра (правое или левое) или 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.

Инструкции по растворению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к бортезомибу, бору или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

- беременность и период кормления грудью;
- острые диффузные инфильтративные заболевания легких;
- поражение перикарда;
- одновременное применение с сильными индукторами изофермента CYP3A (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, зверобой продырявленный).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При неумышленном введении бортезомиба интратекально были зафиксированы случаи смерти. Лекарственный препарат Бортезол 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.

Гематологическая токсичность

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 числа тромбоцитов наблюдалась 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/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 ≤ 30000/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 переливание 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 больным необходимо проводить регидратационную терапию и поддерживать водно-электролитный баланс. Сообщалось о случаях развития кишечной непроходимости (нечасто).

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Об очень редких случаях развития вирусной инфекции Джона Каннингема неизвестной этиологии, приводившей к прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии и к смерти, сообщалось у пациентов, принимающих бортезомиб. 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, невропатическая 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, принимающих бортезомиб в комбинации с препаратами, способными вызвать нейропатию (например, талидомид). При этом следует рассмотреть возможность соответствующего снижения дозы или прекращения лечения.

Судороги

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

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 больных, имеющих в анамнезе обмороки, диабетическую нейропатию, получающих гипотензивные препараты, а также у больных с обезвоживанием на фоне диареи или рвоты следует соблюдать осторожность. Больных следует проинструктировать о необходимости обращения к врачу в случае головокружения, чувства «легкости в голове» или обморока. При развитии ортостатической гипотензии рекомендуется гидратация, введение глюкокортикоидов 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. Больные 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 4.2).

Синдром задней обратимой энцефалопатии

У пациентов, принимающих бортезомиб 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 обратимой задней энцефалопатии следует

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ-0009)

прекратить прием 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*.

Гепатит В

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-ух), получавшие высокие дозы цитарабина (2 г/м^2 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^2 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

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 больных, одновременно принимающих пероральные гипогликемические препараты, следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови и при необходимости провести коррекцию дозы гипогликемических препаратов.

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

При работе с препаратом Бортезол следует соблюдать общепринятые правила обращения с цитотоксическими препаратами.

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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 сильным 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 больными,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

получающими одновременно бортезомиб и сильный ингибитор изофермента CYP3A4 (кетоконазол, ритонавир).

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

Исследование влияния лекарственного взаимодействия с рифампицином – сильным 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 сильными 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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.

Применение препарата противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания. На время лечения препаратом следует прекратить кормление грудью.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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 т. ч. сенсорная), головная боль, парестезия, снижение аппетита, одышка, сыпь, опоясывающий герпес и миалгия.

Табличное резюме нежелательных реакций

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^2.

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

Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательные реакции**
Инфекции и инвазии	Часто	Опоясывающий герпес (в т. ч. диссеминированный и офтальмогерпес), пневмония*, простой герпес*, грибковые инфекции*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательные реакции**
	Нечасто	Инфекция*, бактериальные, вирусные инфекции*, сепсис (в т. ч. септический шок)*, бронхопневмония, герпесвирусная инфекция*, герпетический менингоэнцефалит#, бактериемия (в т. ч. стафилококковая), ячмень, грипп, воспаление подкожно-жировой клетчатки, инфекции, ассоциированные с применением медицинских приборов, инфекции кожи*, инфекции уха*, стафилококковые инфекции, зубные инфекции*
	Редко	Менингит (в т. ч. бактериальный), Эпштейн-Барр-вирусная инфекция, генитальный герпес, тонзиллит, мастоидит, синдром хронической усталости
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Редко	Злокачественные новообразования, плазмоцитарный лейкоз, карцинома почки, новообразования, опухоль, грибовидный микоз, доброкачественные новообразования*
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Тромбоцитопения*, нейтропения*, анемия*
	Часто	Лейкопения*, лимфопения*
	Нечасто	Панцитопения*, фебрильная нейтропения, коагулопатия*, лейкоцитоз*, лимфаденопатия, гемолитическая анемия*
	Редко	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром), тромбоцитоз*, синдром повышенной вязкости крови, нарушения со стороны тромбоцитов неуточненные, тромботическая

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательные реакции**
		микроангиопатия (в т. ч. тромбоцитопеническая пурпура)[#], нарушения со стороны крови неуточненные, геморрагический диатез, лимфоцитарная инфильтрация
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Отек Квинке[#], гиперчувствительность*
	Редко	Анафилактический шок, амилоидоз, реакции с образованием иммунных комплексов (тип III)
Эндокринные нарушения	Нечасто	Синдром Иценко-Кушинга*, гипертиреоз*, нарушение секреции антидиуретического гормона
	Редко	Гипотиреоз
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Снижение аппетита
	Часто	Обезвоживание, гипокалиемия*, гипонатриемия*, изменение концентрации глюкозы в крови*, гипокальциемия*, изменение активности ферментов*
	Нечасто	Синдром лизиса опухоли, отсутствие прибавки массы тела*, гипомагниемия*, гипофосфатемия*, гиперкалиемия*, гиперкальциемия*, гипернатриемия*, изменение концентрации мочевой кислоты*, сахарный диабет*, задержка жидкости
	Редко	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательные реакции**
Психические нарушения	Часто	Расстройства и нарушения настроения*, тревожность*, расстройства и нарушения сна*
	Нечасто	Изменения психического статуса*, галлюцинации*, психотическое расстройство*, спутанность сознания*, возбужденное состояние
	Редко	Суицидальные мысли*, расстройство адаптации, делирий, снижение либидо
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Нейропатия*, периферическая сенсорная нейропатия, дизестезия*, невралгия*
	Часто	Двигательная нейропатия*, потеря сознания (в т. ч. обморок), головокружение*, извращение вкуса*, вялость, головная боль*
	Нечасто	Тремор, периферическая сенсомоторная нейропатия, дискинезия*, нарушение равновесия*, потеря памяти (искл. деменцию)*, энцефалопатия*, синдром задней обратимой энцефалопатии#, нейротоксичность, судороги*, постгерпетическая невралгия, расстройство речи*, синдром «беспокойных ног», мигрень, ишиас, нарушение концентрации внимания, патологические рефлексы*, паросмия
	Редко	Внутримозговое кровоизлияние*, внутричерепное кровоизлияние (в т. ч. 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательные реакции**
		компрессия спинного мозга, когнитивные расстройства неуточненные, расстройства движений, расстройства нервной системы неуточненные, радикулит, слюнотечение, гипотония
	Очень редко	синдром Гийена-Барре[#], демиелинизирующая полинейропатия[#]
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Отек глаз*, нарушения зрения*, конъюнктивит*
	Нечасто	Кровоизлияние в глаз*, инфекции век*, халязион[#], блефарит[#], воспаление глаз*, диплопия, сухость глаз*, раздражение глаз*, боль в глазах, усиленное слезотечение, выделения из глаз
	Редко	Поражение роговицы*, экзофтальм, ретинит, скотома, поражение глаз (в т. ч. век) неуточненные, дакриоаденит, светобоязнь, фотопсия, оптическая нейропатия[#], различные степени нарушения зрения (до слепоты)*
Нарушения со стороны органов слуха и лабиринта	Часто	Вертиго*
	Нечасто	Неполная глухота (в т. ч. звон в ушах)*, нарушение слуха (до глухоты), дискомфорт в области уха*
	Редко	Кровотечение, вестибулярный нейронит, поражение уха неуточненное
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Тампонада сердца[#], кардиопульмонарный шок*, фибрилляция сердца (в т. ч. фибрилляция предсердий), сердечная недостаточность (в т. ч. левого и правого желудочков)*, аритмия*, тахикардия*, ощущение сердцебиения, стенокардия, перикардит (в т. ч. экссудативный

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательные реакции**
		перикардит)*, кардиомиопатия*, желудочковая дисфункция*, брадикардия
	Редко	Трепетание предсердий, инфаркт миокарда*, атриовентрикулярная блокада*, сердечно-сосудистые нарушения (в т. ч. кардиогенный шок), аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт», стенокардия нестабильная, заболевания клапанов сердца*, коронарная недостаточность, остановка синусового узла
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Понижение артериального давления*, ортостатическая гипотензия, повышение артериального давления*
	Нечасто	Инсульт[#], тромбоз глубоких вен*, кровотечение*, тромбофлебит (в т. ч. поверхностный), циркуляторный коллапс (в т. ч. гиповолемический шок), флебит, приливы*, гематома (в т. ч. перирenальная)*, снижение периферического кровообращения*, васкулит, гиперемия (в т. ч. окулярная)*
	Редко	Эмболия периферических сосудов, лимфедема, бледность, эритромелалгия, вазодилатация, изменение окраски вен, венозная недостаточность
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Одышка*, носовое кровотечение, инфекции верхних и нижних дыхательных путей*, кашель*
	Нечасто	Легочная эмболия, плевральный выпот, отек легких (в т. ч. острый), легочное альвеолярное кровоизлияние,[#] бронхоспазм, хроническая обструктивная болезнь легких*, гипоксемия*, заложенность дыхательных путей*, гипоксия,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательные реакции**
		плеврит*, икота, ринорея, дисфония, свистящее дыхание
	Редко	Дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, апноэ, пневмоторакс, ателектаз, легочная гипертензия, кровохарканье, гипервентиляция, ортопноэ, пневмонит, респираторный алкалоз, тахипноэ, фиброз легких, нарушения со стороны бронхов*, гипокапния*, 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	Очень часто	Тошнота*, рвота*, диарея*, запор
	Часто	Кровотечение из ЖКТ (в т. ч. кровотечение слизистой оболочки)*, диспепсия, стоматит*, нарушение тонуса ЖКТ, боль в области горла и глотки*, боли в области живота (в т. ч. желудочно-кишечная боль и боль в селезенке)*, нарушения со стороны ротовой полости*, метеоризм
	Нечасто	Панкреатит (в т. ч. хронический)*, рвота кровью, отечность губ*, обструкция ЖКТ (в т. ч. кишечная непроходимость (включая непроходимость тонкого кишечника))*, дискомфорт в животе, изъязвления слизистой оболочки полости рта*, энтерит*, гастрит*, кровотечение из десен, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь*, колит (в т. ч. псевдомембранозный колит)*, ишемический колит[#], воспаление слизистой оболочки ЖКТ*,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательные реакции**
		дисфагия, синдром раздраженного кишечника, нарушения со стороны ЖКТ неуточненные, налет на языке, нарушение моторики ЖКТ*, нарушения со стороны слюнных желез*
	Редко	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	Часто	Изменение активности печеночных ферментов*
	Нечасто	Гепатотоксичность (в т. ч печеночные нарушения), гепатит*, холестаз
	Редко	Печеночная недостаточность, гепатомегалия, синдром Бадда-Киари, цитомегаловирусный гепатит, печеночное кровотечение, желчнокаменная болезнь
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь*, зуд*, эритема, сухость кожи
	Нечасто	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*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательные реакции**
	Редко	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	Очень часто	Костно-мышечные боли*
	Часто	Мышечные спазмы*, боли в конечностях, слабость мышц
	Нечасто	Мышечные подергивания, отеки суставов, артрит*, тугоподвижность суставов, миопатия*, ощущение тяжести
	Редко	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	Часто	Нарушение функции почек*
	Нечасто	Острая почечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность*, инфекции мочевыводящих путей*, жалобы со стороны мочевыводящих путей*, гематурия*, задержка мочи, нарушение мочеиспускания*, протеинурия, азотемия, олигурия*, поллакиурия
	Редко	Раздражение мочевого пузыря
Нарушения со стороны репродуктивной	Нечасто	Вагинальные кровотечения, боль в гениталиях*, эректильная дисфункция

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательные реакции**
системы и молочных желез	Редко	Нарушение функции яичек*, простатит, нарушение функции молочной железы, болезненность придатков яичек, эпидидимит, боль в области малого таза, изъязвление вульвы
Врожденные, семейные и генетические нарушения	Редко	Аплазия, мальформация ЖКТ, ихтиоз
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Пирексия*, повышенная утомляемость, астения
	Часто	Отеки (в т. ч. периферические), озноб, боль*, дискомфорт*
	Нечасто	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*
	Редко	Смерть (в т. ч. 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	Часто	Понижение массы тела
	Нечасто	Гипербилирубинемия*, изменение белковых показателей*, увеличение массы тела, изменение показателей крови*, повышение концентрации С-реактивного белка

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательные реакции**
	Редко	Изменение содержания газов в крови*, изменения кардиограммы (в т. ч. увеличение зубца QT)*, изменение международного нормализованного отношения (МНО)* 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	Нечасто	Падения, контузии
	Редко	Трансфузионные реакции, переломы*, ригидность*, травмы лица, травмы суставов*, ожоги, разрывы, боль во время процедуры, радиационное поражение*
Хирургические и медицинские процедуры	Редко	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 преднизоном (VcR-CAP) по сравнению с 242 пациентами, получавшими ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон (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 B (< 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

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 бортезомибом 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	Очень часто	Пневмония*
	Часто	Сепсис (в т. ч. септический шок)*, опоясывающий герпес (в т. ч. диссеминированный и офтальмогерпес), герпес-вирусная инфекция*, бактериальные инфекции*, инфекции верхних и нижних дыхательных путей*, грибковые инфекции*, простой герпес*
	Нечасто	Гепатит В, инфекция*, бронхопневмония
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Тромбоцитопения*, фебрильная нейтропения, нейтропения*, лейкопения*, анемия*, лимфопения*
	Нечасто	Панцитопения*
	Часто	Гиперчувствительность*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательные реакции**
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Анафилактические реакции
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Снижение аппетита
	Часто	Гипокалиемия*, изменение концентрации глюкозы в крови*, гипонатриемия*, сахарный диабет*, задержка жидкости
	Нечасто	Синдром лизиса опухоли
Психические нарушения	Часто	Расстройства и нарушения сна*
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Периферическая сенсорная нейропатия, дизестезия*, невралгия*
	Часто	Нейропатии*, двигательная нейропатия*, потеря сознания (в т. ч. обморок), энцефалопатия*, периферическая сенсорно-моторная нейропатия, головокружение*, извращение вкуса*, автономная нейропатия
	Нечасто	Дисбаланс вегетативной нервной системы
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Нарушения зрения*
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Часто	Слуховая дизестезия (в т. ч. шум в ушах)*
	Нечасто	Вертиго*, снижение слуха (до глухоты)
Нарушения со стороны сердца	Часто	Фибрилляция сердца (в т. ч. фибрилляция предсердий), аритмия*, сердечная недостаточность (в т. ч. левого и правого желудочков)*, ишемия миокарда, дисфункция желудочков*
	Нечасто	Сердечно-сосудистые нарушения (в т. ч. кардиогенный шок)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательные реакции**
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Гипертензия*, гипотензия*, ортостатическая гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Одышка*, кашель*, икота
	Нечасто	Острый респираторный дистресс-синдром, легочная эмболия, пневмонит, легочная гипертензия, отек легких (вкл. 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 т. ч. 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 подкожных тканей	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательные реакции**
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 преднизоном была проведена противовирусная профилактика. Частота развития инфекции *Herpes zoster* у пациентов, принимавших бортезомиб совместно с мелфаланом и преднизоном 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

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 MMY-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		MMY-3010	
	ВДД (N=239)	БД (N=239)	ТД (N=126)	БТД (N=130)
Частота развития ПН (%)				
Все степени тяжести	3	15	12	45
Степень тяжести ≥ 2	1	10	2	31
Степень тяжести ≥ 3	< 1	5	0	5
Отмена терапии в связи с развитием ПН	< 1	2	1	5

ВДД – винкристин, доксорубицин, дексаметазон; БД – бортезомиб, дексаметазон; ТД – талидомид, дексаметазон; БТД – бортезомиб, талидомид, дексаметазон; ПН – периферическая нейропатия.

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

Мантийноклеточная лимфома

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

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 преднизоном (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 ≥ 2	18	9
Степень тяжести ≥ 3	8	4
Отмена терапии в связи с развитием ПН	2	<1

ПН – периферическая нейропатия.

Примечание: «периферическая нейропатия» включает следующие термины: периферическая невропатия, 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 ≥ 75 лет. Хотя пациенты в возрасте ≥ 75 лет были менее толерантны и 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 нейропатий степени 3 и выше была на 10 % ниже, а частота прекращения терапии из-за

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

периферических нейропатий – на 8 % ниже в группе подкожного введения по сравнению с группой внутривенного введения.

У шести процентов 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 бортезомиб – содержащий 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 ≥ 3 наблюдалась у 40 % и 8,5 % пациентов, соответственно.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7-800-550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Передозировка, превышающая рекомендуемую дозу более чем в 2 раза, сопровождалась у больных острым снижением артериального давления и тромбоцитопенией со смертельным исходом.

Специфический антидот к препарату Бортезол не известен. При передозировке следует контролировать показатели жизненных функций больного и проводить соответствующую терапию для поддержания артериального давления (инфузионная терапия, сосудосуживающие и/или инотропные препараты) и температуры тела.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство.

Код АТХ: L01XX32

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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 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 остеолиза, получающих терапию бортезомибом.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При внутривенном струйном введении бортезомиба в дозах 1,0 мг/м^2 и 1,3 мг/м^2 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^2 и примерно 89-120 для дозы 1,3 мг/м^2.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

При введении в дозе 1,3 мг/м^2 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^{x}ч/мл при подкожном введении и 151 нг^{x}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^2 и 1,3 мг/м^2 средний объем распределения бортезомиба у пациентов с множественной миеломой составляет 1659-3294 л (489-1884 л/м^2). 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.

Биотрансформация

В условиях *in vitro* метаболизм бортезомиба преимущественно осуществляется изоферментами цитохрома Р450 – CYP3A4, CYP2C19 и CYP1A2.

Участие изоферментов CYP2D6 и CYP2C9 в метаболизме бортезомиба незначительно. Основным путем метаболизма является отщепление атомов бора с образованием двух метаболитов, которые в дальнейшем гидроксилируются с образованием нескольких других метаболитов. Метаболиты бортезомиба не ингибируют протеасому 26S.

Элиминация

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^2 и 1,3 мг/м^2 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.

Пол и раса

Влияние пола и расы на фармакокинетику бортезомиба не изучалось.

Печеночная недостаточность

Исследования фармакокинетики бортезомиба у онкологических больных с нарушениями функции печени проводились на 61 пациенте с различной степенью тяжести нарушений функции печени с применением доз бортезомиба 0,5-1,3 мг/м^2. Нарушение функции печени легкой степени не влияет на фармакокинетику бортезомиба. У пациентов с нарушениями

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

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.

Почечная недостаточность

Фармакокинетика бортезомиба в дозах 0,7-1,3 мг/м^2 внутривенно 2 раза в неделю у больных с нарушениями функции почек легкой, средней или тяжелой степени, включая пациентов, находящихся на диализе, сопоставима с фармакокинетикой препарата у больных с нормальной функцией почек.

Дети

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^2 2 раза в неделю. По данным популяционного анализа фармакокинетики, выведение бортезомиба ускорялось по мере увеличения площади поверхности тела пациента. Среднее значение (коэффициент вариации, %) клиренса бортезомиба составило 7,79 (25 %) л/ч/м^2, равновесный объем распределения составил 834 (39 %) л/м^2, а период полувыведения – 100 (44 %) ч. 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

По 3,5 мг бортезомиба во флакон бесцветного стекла (тип 1) вместимостью 10 мл, укупоренный бромбутиловой пробкой и закрытый алюминиевым колпачком типа «flip-off». На флакон наклеивают этикетку.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в картонную пачку из картона для потребительской тары. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов.

По 5 флаконов с равным количеством листков-вкладышей в картонную коробку с перегородкой (для стационаров). На картонную коробку наклеивают самоклеящуюся этикетку из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Бортезол 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.

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.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.07.2024 № 15443
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

Юридический адрес: 194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н.

Тел.: +7 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

Адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, ул. Лётчика Акаева, д. 8, к. 3, стр. 1

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Бортезол доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/