

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Бартизар, 2,5 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения.

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

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: бортезомиб.

Бартизар, 2,5 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения

Каждый флакон содержит 2,5 мг бортезомиба (в виде боронового эфира маннитола).

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

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

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

Каждый флакон содержит 3,5 мг бортезомиба (в виде боронового эфира маннитола).

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

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Ллиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения.

Бартизар, 2,5 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения

Ллиофилизированная масса или порошок белого или почти белого цвета.

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

Ллиофилизированная масса или порошок белого или почти белого цвета.

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****4.1. Показания к применению**

Бартизар 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

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

### Монотерапия

#### Рецидивирующая множественная миелома и рецидивирующая мантийноклеточная лимфома

Рекомендуемая доза бортезомиба составляет 1,3 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела 2 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 Бартизар должно пройти не менее 72 ч.

При длительности лечения более 8 циклов препарат Бартизар 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 Бартизар не дала клинического ответа (прогрессирование или стабилизация заболевания после 2 или 4 циклов соответственно), может быть назначена комбинация высоких доз дексаметазона с препаратом Бартизар. В этом случае 40 мг дексаметазона назначается перорально с каждой дозой препарата Бартизар: 20 мг в день введения препарата Бартизар и 20 мг в следующий день после введения препарата Бартизар. 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 Бартизар следует приостановить. После исчезновения симптомов токсичности лечение препаратом Бартизар 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 Бартизар 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 (см. раздел 4.8.). У пациентов с тяжелой нейропатией в анамнезе препарат Бартизар можно применять только после тщательной оценки соотношения «польза – риск».

**Таблица 1.** Рекомендуемое изменение дозы при развитии вызванной препаратом Бартизар 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 препарата 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 Бартизар до исчезновения симптомов                                               |

|                                                                                                                                        |                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                        | токсичности. После этого возобновить лечение, снизив дозу препарата до 0,7 мг/м <sup>2</sup> и уменьшив частоту введения до 1 раза в неделю |
| 4-я степень (сенсорная нейропатия, приводящая к инвалидности, или двигательная нейропатия, угрожающая жизни или приводящая к параличу) | Прекратить применение препарата Бартизар                                                                                                    |

#### 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

Бартизар вводят внутривенно (в/в) струйно в течение 3–5 секунд или подкожно (п/к) в комбинации с мелфаланом и преднизолом, принимаемыми внутрь. Проводят девять 6-недельных циклов: в циклах 1–4 препарат Бартизар применяют 2 раза в неделю (дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 и 32), а в 5–9 циклах – 1 раз в неделю (дни 1, 8, 22 и 29), таблица 2.

**Таблица 2.** Рекомендуемая схема дозирования препарата Бартизар, применяемого в комбинации с мелфаланом и преднизолом у пациентов с ранее не леченной множественной миеломой, которым не показано проведение трансплантации стволовых клеток

| Бартизар 2 раза в неделю (циклы 1–4)                          |        |        |        |        |        |         |               |         |         |         |         |               |
|---------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|---------------|---------|---------|---------|---------|---------------|
| Неделя                                                        | 1      |        |        |        | 2      |         | 3             | 4       |         | 5       |         | 6             |
| Бартизар 1,3 мг/м <sup>2</sup>                                | день 1 | —      | —      | день 4 | день 8 | день 11 | период отдыха | день 22 | день 25 | день 29 | день 32 | период отдыха |
| мелфалан 9 мг/м <sup>2</sup> + преднизон 60 мг/м <sup>2</sup> | день 1 | день 2 | день 3 | день 4 | —      | —       | период отдыха | —       | —       | —       | —       | период отдыха |
| Бартизар 1 раз в неделю (циклы 5–9)                           |        |        |        |        |        |         |               |         |         |         |         |               |
| Неделя                                                        | 1      |        |        |        | 2      |         | 3             | 4       |         | 5       |         | 6             |
| Бартизар 1,3 мг/м <sup>2</sup>                                | день 1 | —      | —      | —      | день 8 |         | период отдыха | день 22 |         | день 29 |         | период отдыха |
| мелфалан 9 мг/м <sup>2</sup> + преднизон 60 мг/м <sup>2</sup> | день 1 | день 2 | день 3 | день 4 | —      |         | период отдыха | —       |         | —       |         | период отдыха |

#### Коррекция дозы при комбинированной терапии с мелфаланом и преднизолом

Перед началом нового цикла лечения:

- содержание тромбоцитов должно быть  $\geq 70 \times 10^9/\text{л}$ ;
- абсолютное число нейтрофилов (АЧН)  $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ ;
- негематологическая токсичность должна снизиться до 1 степени или до исходного уровня.

**Таблица 3.** Коррекция дозы при последующих циклах лечения

| Токсичность | Коррекция или отсрочка дозы |
|-------------|-----------------------------|
|-------------|-----------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Гематологическая токсичность в ходе предыдущего цикла:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- длительная нейтропения или тромбоцитопения 4 степени либо тромбоцитопения с кровотечением</li> <li>- содержание тромбоцитов <math>\leq 30 \times 10^9/\text{л}</math> или АЧН <math>\leq 0,75 \times 10^9/\text{л}</math> в день введения препарата Бартизар (кроме дня 1)</li> <li>- несколько отсрочек введения препарата Бартизар в одном цикле (<math>\geq 3</math> раз при введении 2 раза в неделю или <math>\geq 2</math> раз при введении 1 раз в неделю)</li> </ul> | <p>В следующем цикле дозу мелфалана следует уменьшить на 25 %</p> <p>Отложить введение препарата Бартизар</p> <p>Дозу препарата Бартизар снижают на 1 ступень (с <math>1,3 \text{ мг/м}^2</math> до <math>1,0 \text{ мг/м}^2</math>; с <math>1,0 \text{ мг/м}^2</math> до <math>0,7 \text{ мг/м}^2</math>)</p>                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p><b>Негематологическая токсичность <math>\geq 3</math> степени</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>Применение препарата Бартизар откладывают до снижения негематологической токсичности до 1 степени или до исходного уровня. После этого лечение препаратом можно возобновить в дозе, сниженной на 1 ступень (с <math>1,3 \text{ мг/м}^2</math> до <math>1,0 \text{ мг/м}^2</math>; с <math>1,0 \text{ мг/м}^2</math> до <math>0,7 \text{ мг/м}^2</math>). При развитии нейропатической боли и/или периферической нейропатии, связанной с применением препарата Бартизар, введение очередной дозы откладывают и/или корректируют дозу, как описано в таблице 1</p> |

Дополнительная информация о мелфалане и преднизоне изложена в инструкциях по медицинскому применению (листочках-вкладышах) 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  $1,3 \text{ мг/м}^2$  площади поверхности тела 2 раза в неделю в течение 2 недель (дни 1, 4, 8 и 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 Бартизар должно пройти не менее 72 ч.

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 Бартизар, приведены в соответствующих инструкциях по медицинскому применению (листочках-вкладышах).

#### Рецидивирующая множественная миелома

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

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

Пегилированный липосомальный доксорубицин применяется в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> в 4-й день 3-х недельного цикла приема препарата Бартизар в виде в/в инфузии продолжительностью 1 ч сразу после введения бортезомиба.

Дополнительная информация о пегилированном липосомальном доксорубицине приводится в инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше) данного препарата.

Рекомендуемая доза при применении в комбинации с дексаметазоном

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

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

Дополнительная информация о дексаметазоне приводится в инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше) данного препарата.

Повторная терапия множественной миеломы

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

Указания по дозированию описаны в подразделе «Монотерапия».

Ранее не леченная мантийноклеточная лимфома

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

Указания по дозе и коррекции дозы препарата Бартизар 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 Бартизар.

В 1-й день каждого 3-недельного цикла терапии препаратом Бартизар 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 Бартизар.

Коррекция дозы во время терапии ранее не леченной мантийноклеточной лимфомы

Перед началом нового цикла лечения (кроме цикла 1):

- содержание тромбоцитов должно быть  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$  и АЧН  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ ;
- концентрация гемоглобина должна быть  $\geq 8$  г/дл ( $\geq 4,96$  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 Бартизар следует приостановить. Указания по коррекции дозы приведены в таблице 4.

**Таблица 4.** Коррекция дозы во время терапии у пациентов с ранее не леченной мантийноклеточной лимфомой

| Токсичность | Коррекция или отсрочка дозы |
|-------------|-----------------------------|
|-------------|-----------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Гематологическая токсичность</b></p> <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 10 \times 10^9/\text{л}</math></li> <li>• Содержание тромбоцитов <math>&lt; 25 \times 10^9/\text{л}</math> или АЧН <math>&lt; 0,75 \times 10^9/\text{л}</math> в день введения препарата Бартизар (кроме дня 1)</li> </ul> | <p>Терапия препаратом Бартизар должна быть приостановлена на срок до 2 недель до момента, когда у пациента будут наблюдаться следующие показатели: АЧН <math>\geq 0,75 \times 10^9/\text{л}</math>, содержание тромбоцитов <math>\geq 25 \times 10^9/\text{л}</math>.</p> <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 0,75 \times 10^9/\text{л}</math>, содержание тромбоцитов <math>\geq 25 \times 10^9/\text{л}</math>, то доза препарата Бартизар должна быть снижена на 1 ступень (с <math>1,3 \text{ мг}/\text{м}^2</math> до <math>1,0 \text{ мг}/\text{м}^2</math>; или с <math>1,0 \text{ мг}/\text{м}^2</math> до <math>0,7 \text{ мг}/\text{м}^2</math>)</li> </ul> <p>Отложить введение препарата Бартизар</p> |
| <p><b>Негематологическая токсичность <math>\geq 3</math> степени</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>Применение препарата Бартизар откладывают до снижения негематологической токсичности до 2 степени или ниже. После этого лечение препаратом можно возобновить в дозе, сниженной на 1 ступень (с <math>1,3 \text{ мг}/\text{м}^2</math> до <math>1,0 \text{ мг}/\text{м}^2</math>; или с <math>1,0 \text{ мг}/\text{м}^2</math> до <math>0,7 \text{ мг}/\text{м}^2</math>). При развитии нейропатической боли и/или периферической нейропатии, связанной с применением препарата Бартизар, введение очередной дозы откладывают и/или корректируют дозу, как описано в таблице 1</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

Информация о режиме дозирования ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубицина и преднизона приведена в инструкциях по медицинскому применению (листочках-вкладышах) этих препаратов.

#### Особые группы пациентов

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

Степень нарушения функции почек не влияет на фармакокинетику препарата Бартизар, поэтому для пациентов с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Диализ может снижать концентрацию бортезомиба в крови, поэтому препарат Бартизар 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 препарат Бартизар в уменьшенной дозе (таблица 5).

**Таблица 5.** Рекомендуемые изменения начальной дозы препарата Бартизар 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                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                          | $> 1,0 - 1,5 \times \text{ВГН}$   | Любая           | Не требуется                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Средняя                                  | $> 1,5 - 3 \times \text{ВГН}$     | Любая           | Требуется назначать Бартизар в уменьшенной дозе $0,7 \text{ мг/м}^2$ в течение первого цикла. Следует рассмотреть возможность увеличения дозы до $1,0 \text{ мг/м}^2$ или дальнейшего уменьшения до $0,5 \text{ мг/м}^2$ в последующих циклах в зависимости от переносимости пациентом |
| Тяжелая                                  | $> 3 \times \text{ВГН}$           | Любая           |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

\*АСТ – аспартатаминотрансфераза

\*\*ВГН – верхняя граница нормы

### Дети

Безопасность и эффективность препарата Бартизар у детей до 18 лет на данный момент не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделе 5.2. ОХЛП, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

### Способ применения

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

При работе с препаратом Бартизар следует соблюдать общепринятые правила обращения с цитотоксическими препаратами. Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Бартизар вводится внутривенно струйно в течение 3–5 секунд или подкожно.

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

#### *Внутривенное введение*

При внутривенном введении концентрация раствора должна составлять  $1 \text{ мг/мл}$ . Концентрация раствора должна рассчитываться очень тщательно в связи с различием концентраций раствора для внутривенного введения и раствора для подкожного введения. Полученный раствор вводят путем 3–5-секундной внутривенной инъекции 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  $2,5 \text{ мг/мл}$ . Концентрация раствора должна рассчитываться очень тщательно в связи с различием концентраций раствора для внутривенного введения и раствора для подкожного введения. Полученный раствор вводят п/к 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  $2,5 \text{ см}$  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 препарата Бартизар можно использовать менее концентрированный раствор для п/к введения (1 мг/мл) вместо 2,5 мг/мл или перейти на в/в введение препарата.

Инструкции по приготовлению 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.;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);
- острые диффузные инфильтративные заболевания легких;
- поражение перикарда;
- одновременное применение с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, зверобой продырявленный).

#### 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

**При неумышленном введении бортезомиба интратекально были зафиксированы случаи смерти. Лекарственный препарат Бартизар 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 препаратом Бартизар 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 или при одновременном применении с мелфаланом и преднизолоном, когда количество тромбоцитов  $\leq 30000$  мкл, терапию препаратом Бартизар 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.

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).

В связи с возможным развитием непроходимости кишечника у пациентов с запорами препарат надо применять с осторожностью. Необходимо проводить динамическое наблюдение.

#### Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Об очень редких случаях развития вирусной инфекции Джона Каннингема неизвестной этиологии, приводившей к ПМЛ и к смерти, сообщалось у пациентов, принимающих бортезомиб. Пациенты с диагнозом ПМЛ проходили лечение иммунодепрессантами до или одновременно с бортезомибом. Большинство случаев ПМЛ были диагностированы в течение 12 месяцев от начала лечения бортезомибом. Требуется особое внимание относительно подозрительных ПМЛ симптомов, которые пациент может сам не заметить (например, когнитивные, неврологические или психиатрические). При подозрении на ПМЛ следует приостановить дальнейшее лечение бортезомибом до исключения диагноза ПМЛ. Пациента необходимо направить к специалисту в области ПМЛ и принять 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 препарата.

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 нейропатий 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 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. Требуется особая осторожность при лечении пациентов, имеющих какие-либо факторы риска развития судорог, в том числе судороги и эпилепсию в анамнезе.

#### 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 отмечалась кратковременная потеря сознания. Следует соблюдать осторожность при применении бортезомиба у пациентов, имеющих в анамнезе обмороки, диабетическую нейропатию, получающих гипотензивные препараты, а также у пациентов с обезвоживанием на фоне диареи или рвоты. 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. Пациентам с симптомами нарушения функции печени следует назначать препарат 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 и тяжелой степени (см. раздел 4.2.).

#### Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии

У пациентов, принимающих бортезомиб, отмечался синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии – 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 лейкоэнцефалопатии следует прекратить применение бортезомиба. Безопасность возобновления лечения бортезомибом после ранее выявленного синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии неизвестна.

#### Реактивация вируса *Herpes zoster*

Лечащим врачам следует рассмотреть возможность проведения противовирусной профилактики у пациентов, получающих терапию препаратом Бартизар. 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 применения препарата Бартизар 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 препаратом Бартизар. 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), получавшие высокие дозы цитарабина ( $2 \text{ г/м}^2$  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 ( $2 \text{ г/м}^2$  в день) путем непрерывной инфузии в течение 24 часов не рекомендуется.

#### Синдром лизиса опухоли

Так как Бартизар 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.

#### Реакции иммунокомплексного типа

Описаны случаи возникновения реакций иммунокомплексного типа (сывороточная болезнь, полиартрит с сыпью и пролиферативный гломерулонефрит). В этих случаях лечение бортезомибом следует прекратить.

#### Исследование ЭКГ

В клинических исследованиях были зарегистрированы единичные случаи удлинения интервала QT, однако причинно-следственная связь подобной нежелательной реакции с бортезомибом не установлена.

#### Почечная недостаточность

У пациентов с множественной миеломой часто наблюдаются проблемы с почками. За пациентами с нарушением функции почек необходимо тщательное наблюдение (см. раздел 4.2. и 5.2.).

#### Прочее

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

#### **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 пациентами, применяющими 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 для бортезомиба в среднем на 45 %. Поэтому не рекомендуется применять препарат Бартизар вместе с сильными индукторами CYP3A4, т. к. 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 лекарственного взаимодействия с комбинацией мелфалан-преднизон показало увеличение средних значений AUC бортезомиба на 17 %. Это изменение считается клинически незначимым.

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

При применении бортезомиба в сочетании с препаратами, которые могут ассоциироваться с периферической невропатией (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.

##### Беременность

Применение препарата Бартизар при беременности противопоказано.

##### Лактация

Применение препарата Бартизар в период грудного вскармливания противопоказано.

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 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 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 по частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), 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 препарат бортезомиб в монотерапии и в комбинации

| Системно-органный класс | Частота | Нежелательные реакции                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Инфекции и инвазии      | Часто   | Опоясывающий герпес (в том числе диссеминированный и офтальмогерпес), пневмония*, простой герпес*, грибковые инфекции*                                                                                                                                                                   |
|                         | Нечасто | 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*                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                            | Редко       | Менингит (в том числе бактериальный), Эпштейн – Барр-вирусная инфекция, генитальный герпес, тонзиллит, мастоидит, синдром поствирусной усталости                                                                                                                                                                                                   |
| Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы) | Редко       | Злокачественные новообразования, плазмочитарный 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 микроангиопатия (в том числе тромбоцитопеническая пурпура) <sup>#</sup> , нарушения со стороны крови неуточненные, геморрагический диатез, лимфоцитарная инфильтрация |
| Нарушения со стороны иммунной системы                                                      | Нечасто     | Отек Квинке <sup>#</sup> , 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 В <sub>12</sub> , подагра, повышенный аппетит, непереносимость алкоголя                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 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 том числе обморок), головокружение*, извращение вкуса*, вялость, головная боль*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                      | Нечасто     | 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                                                                                                                                                                                          |
|                                      | Редко       | 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 |
|                                      | Очень редко | Синдром Гийена – Барре <sup>#</sup> , демиелинизирующая полинейропатия <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Нарушения со стороны органа зрения   | Часто       | Отек глаз*, нарушения зрения*, конъюнктивит*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                      | Нечасто     | 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                      | Редко       | Поражение роговицы*, экзофтальм, ретинит, скотома, поражение глаз (в том числе век)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                                                |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                |         | неуточненные, дакриoadенит, светобоязнь, фотопсия, оптическая нейропатия <sup>#</sup> , различные степени нарушения зрения (до слепоты)*                                                                                                                                                                                                                      |
| Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта                                  | Часто   | Вертиго*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                | Нечасто | Неполная глухота (в том числе 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 <sup>#</sup> , 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 |
|                                                                                | Редко   | 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                                                   | Часто   | Понижение артериального давления*, ортостатическая гипотензия, повышение артериального давления*                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                | Нечасто | Инсульт <sup>#</sup> , тромбоз глубоких вен*, кровотечение*, тромбофлебит (в том числе поверхностный), циркуляторный коллапс (в том числе гиповолемический шок), флебит, приливы*, гематома (в том числе периренальная)*, снижение периферического кровообращения*, васкулит, гиперемия (в том числе 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 том числе острый), легочное альвеолярное кровоизлияние <sup>#</sup> , бронхоспазм, хроническая обструктивная болезнь легких*, гипоксемия*, заложенность дыхательных путей*, гипоксия, 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 том числе кровотечение 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                    | Нечасто     | 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 <sup>#</sup> , воспаление слизистой оболочки ЖКТ*, 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 том числе 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 <sup>#</sup> , синдром Стивенса – Джонсона <sup>#</sup> , дерматит*, изменение структуры волос*, петехия, экхимоз, поражение кожи, пурпура, новообразования кожи*, псориаз, гипергидроз, ночная потливость, пролежни <sup>#</sup> , угревая сыпь*, волдыри*, нарушение пигментации кожи* |
|                                                                 | 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 системы и молочных желез    | Нечасто     | Вагинальные кровотечения, боль в гениталиях*, эректильная дисфункция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                 | 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 том числе 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 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        | Часто       | Понижение массы тела                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                               | Нечасто     | Гипербилирубинемия*, изменение белковых показателей*, увеличение массы тела, изменение показателей крови*, повышение концентрации С-реактивного белка                                                                                                                                                                                                     |
|                                               | Редко       | Изменение содержания газов в крови*, изменения кардиограммы (в том числе 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 MedDRA

# Нежелательные реакции, выявленные в постмаркетинговом периоде

*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, доксорубин, 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 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  $\geq 5$  %) 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  $\geq 1$  %, 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 по частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но <  $1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но <  $1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ , но <  $1/1000$ ), очень редко (<  $1/10000$ ), 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 том числе септический шок)*, опоясывающий герпес (в том числе диссеминированный и офтальмогерпес), герпесвирусная 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*                                                                                                                                                                                                                                      |
| Нарушения со стороны иммунной системы              | Часто       | Гиперчувствительность*                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                    | 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 том числе обмороки), 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 том числе шум в ушах)*                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                | Нечасто     | Вертиго*, снижение слуха (до глухоты)                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Нарушения со стороны сердца                                                    | Часто       | Фибрилляция сердца (в том числе фибрилляция предсердий), аритмия*, сердечная недостаточность (в том числе левого и правого желудочков)*, ишемия миокарда, дисфункция желудочков*                                                                                                                                                           |
|                                                                                | Нечасто     | Сердечно-сосудистые нарушения (в том числе кардиогенный шок)                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 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 (включая острый)                                                                                                                                                                                                                     |
| Желудочно-кишечные нарушения                                                   | Очень часто | Симптомы тошноты и рвоты*, диарея*, стоматит*, запор                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                | Часто       | Желудочно-кишечное кровотечение (в том числе 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 том числе 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                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                                                  |             |                                                                                                  |
|--------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 том числе 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 MedDRA

### *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 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   |              | ММУ-3010     |               |
|---------------------------------------|---------------|--------------|--------------|---------------|
|                                       | ВДД (n = 239) | ВД (n = 239) | ТД (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, доксорубицин, дексаметазон; ВД – 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*

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 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  $\geq 75$  лет. Хотя пациенты в возрасте  $\geq 75$  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 невропатий степени 3 и выше была на 10 % ниже, а частота прекращения терапии из-за периферических невропатий – на 8 % ниже в группе подкожного введения по сравнению с группой внутривенного введения.

У 6 % пациентов наблюдались реакции в месте введения при подкожном применении, в основном покраснение. Такие случаи разрешались в среднем в течение 6 дней, у 2 пациентов потребовалось изменение дозы. У 2 (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.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

#### *Российская Федерация*

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-93

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

[www.roszdravnadzor.gov.ru](http://www.roszdravnadzor.gov.ru)

#### *Республика Армения*

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

Телефон: (+374-10) 20-05-05, (+374-96) 22-05-05

Факс: (+374 10) 232118, 232942

Электронная почта: [vigilance@pharm.am](mailto:vigilance@pharm.am)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: [www.pharm.am](http://www.pharm.am)

#### *Республика Беларусь*

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Телефон: + 375-17-242-00-29

Факс: +375-17-299-53-58

Электронная почта: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: [rceth.by](http://rceth.by)

#### *Республика Казахстан*

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13

Телефон: 8 (7172) 235-135

Электронная почта: [farm@dari.kz](mailto:farm@dari.kz)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)

#### *Кыргызская Республика*

Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, д. 25

Телефон: 0800-800-26-26

Факс: +996 312 21 05 08

Электронная почта: [dlomt@pharm.kg](mailto:dlomt@pharm.kg)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: [www.pharm.kg](http://www.pharm.kg)

### **4.9. Передозировка**

#### Симптомы

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

#### Лечение

Следует контролировать показатели жизненных функций пациента и температуры тела, проводить соответствующую терапию для поддержания артериального давления (инфузионная терапия, сосудосуживающие и/или инотропные препараты) (см. разделы 4.2. и 4.4.). Специфический антидот неизвестен.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; другие противоопухолевые средства; ингибиторы протеасом.

Код АТХ: L01XG01

### Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Бортезомиб – это обратимый ингибитор химотрипсинподобной 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 остеолитического поражения, получающих терапию бортезомибом.

### Клиническая эффективность и безопасность

*Клиническая эффективность у пациентов с множественной миеломой, ранее не получавших лечения*

В проспективном международном рандомизированном (1:1) открытом клиническом исследовании фазы III (MMY-3002 VISTA) с участием 682 пациентов применение бортезомиба (1,3 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно) в комбинации с мелфаланом (9 мг/м<sup>2</sup>) и преднизолоном (60 мг/м<sup>2</sup>) приводило к улучшению времени до прогрессирования заболевания (ВДП) по сравнению с мелфаланом (9 мг/м<sup>2</sup>) и преднизолоном (60 мг/м<sup>2</sup>) у пациентов с множественной миеломой, ранее не получавших лечения. Лечение проводилось максимум до 9 циклов (примерно 54 недели), или до прогрессирования заболевания, или развития неприемлемой токсичности. Медиана возраста пациентов в исследовании составляла 71 год, 50 % составляли мужчины, 88 % — представители европеоидной расы, а медиана индекса функционального состояния по шкале Карновского для пациентов составила 80. У пациентов была миелома типа IgG / IgA / легкой цепи в 63/25/8 % случаев, медиана гемоглобина составляла 105 г/л, а медиана тромбоцитов —  $221,5 \times 10^9/\text{л}$ . У аналогичного количества пациентов был клиренс креатинина  $\leq 30$  мл/мин (3 % в каждой группе).

На момент промежуточного анализа по заранее предусмотренным переменным была достигнута первичная конечная точка, время до прогрессирования, и пациентам в группе лечения комбинацией мелфалана и преднизона (M + P) было предложено лечение комбинацией бортезомиба, мелфалана и преднизона (Bt + M + P). Медиана последующего наблюдения составила 16,3 месяца. Последнее обновление данных о выживаемости было проведено при медиане последующего наблюдения, равной 60,1 месяца. Наблюдалось статистически значимое улучшение выживаемости в пользу группы лечения комбинацией Bt + M + P (OR = 0,695;  $p = 0,00043$ ), несмотря на последующую терапию, включая схемы на основе бортезомиба. Медиана выживаемости в группе лечения комбинацией Bt + M + P составила 56,4 месяца по сравнению с 43,1 месяца в группе лечения комбинацией M + P. Результаты оценки эффективности представлены в таблице 10.

**Таблица 10.** Результаты оценки эффективности после последнего обновления данных о выживаемости в исследовании VISTA

| Конечная точка эффективности                        | <b>Bt + M + P</b><br><b>n = 344</b> | <b>M + P</b><br><b>n = 338</b> |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Время до прогрессирования</b>                    |                                     |                                |
| События, n (%)                                      | 101 (29)                            | 152 (45)                       |
| Медиана <sup>a</sup> (95 % ДИ)                      | 20,7 мес.<br>(17,6, 24,7)           | 15,0 мес.<br>(14,1, 17,9)      |
| Отношение рисков <sup>b</sup> (95 % ДИ)             | 0,54<br>(0,42, 0,70)                |                                |
| P-значение <sup>c</sup>                             | 0,000002                            |                                |
| <b>Выживаемость без прогрессирования</b>            |                                     |                                |
| События, n (%)                                      | 135 (39)                            | 190 (56)                       |
| Медиана <sup>a</sup> (95 % ДИ)                      | 18,3 мес.<br>(16,6, 21,7)           | 14,0 мес.<br>(11,1, 15,0)      |
| Отношение рисков <sup>b</sup> (95 % ДИ)             | 0,61<br>(0,49, 0,76)                |                                |
| P-значение <sup>c</sup>                             | 0,00001                             |                                |
| <b>Общая выживаемость*</b>                          |                                     |                                |
| События (смерти), n (%)                             | 176 (51,2)                          | 211 (62,4)                     |
| Медиана <sup>a</sup> (95 % ДИ)                      | 56,4 мес.<br>(52,8, 60,9)           | 43,1 мес.<br>(35,3, 48,3)      |
| Отношение рисков <sup>b</sup> (95 % ДИ)             | 0,695<br>(0,567, 0,852)             |                                |
| P-значение <sup>c</sup>                             | 0,00043                             |                                |
| <b>Частота ответа</b>                               |                                     |                                |
| популяция <sup>e</sup> , n = 668                    | n = 337                             | n = 331                        |
| ПО <sup>f</sup> , n (%)                             | 102 (30)                            | 12 (4)                         |
| ЧО <sup>f</sup> , n (%)                             | 136 (40)                            | 103 (31)                       |
| пПО, n (%)                                          | 5 (1)                               | 0                              |
| ПО + ЧО <sup>f</sup> , n (%)                        | 238 (71)                            | 115 (35)                       |
| P-значение <sup>d</sup>                             | < 10 <sup>-10</sup>                 |                                |
| <b>Снижение М-белка в сыворотке</b>                 |                                     |                                |
| популяция <sup>g</sup> , n = 667                    | n = 336                             | n = 331                        |
| ≥ 90 %, n (%)                                       | 151 (45)                            | 34 (10)                        |
| <b>Время до первого ответа в группе ПО + ЧО</b>     |                                     |                                |
| Медиана                                             | 1,4 мес.                            | 4,2 мес.                       |
| <b>Медиана продолжительности ответа<sup>a</sup></b> |                                     |                                |
| ПО <sup>f</sup>                                     | 24,0 мес.                           | 12,8 мес.                      |
| ПО + ЧО <sup>f</sup>                                | 19,9 мес.                           | 13,1 мес.                      |
| <b>Время до следующей терапии</b>                   |                                     |                                |
| События, n (%)                                      | 224 (65,1)                          | 260 (76,9)                     |
| Медиана <sup>a</sup> (95 % ДИ)                      | 27,0 мес.<br>(24,7, 31,1)           | 19,2 мес.<br>(17,0, 21,0)      |
| Отношение рисков <sup>b</sup> (95 % ДИ)             | 0,557<br>(0,462, 0,671)             |                                |
| P-значение <sup>c</sup>                             | < 0,000001                          |                                |

<sup>a</sup> Оценка по Каплану-Мейеру.

<sup>b</sup> Оценка отношения рисков основана на модели пропорциональных рисков Кокса, скорректированной с учетом факторов стратификации: β<sub>2</sub>-микроглобулин, альбумин и регион. Отношение рисков менее 1 указывает на преимущество группы Bt + M + P.

<sup>c</sup> Номинальное p-значение, основанное на логарифмическом ранговом критерии, скорректированном с учетом факторов стратификации: β<sub>2</sub>-микроглобулин, альбумин и регион.

<sup>d</sup> P-значение для частоты ответа (ПО + ЧО) из хи-квадрат критерия (Кохрана-Мантеля-Хензеля),

- скорректированного с учетом факторов стратификации.
- <sup>e</sup> Популяция пациентов с ответом включает пациентов с измеримыми проявлениями заболевания на исходном уровне.
  - <sup>f</sup> ПО — полный ответ, ЧО — частичный ответ. Критерии Европейского общества по трансплантации костного мозга.
  - <sup>g</sup> Все рандомизированные пациенты с секреторной формой заболевания.
  - \* Обновление данных о выживаемости при медиане последующего наблюдения, равной 60,1 месяца.
- мес. = месяцы; ДИ = доверительный интервал.

#### Пациенты, являющиеся кандидатами на трансплантацию стволовых клеток

Два рандомизированных открытых многоцентровых исследования фазы III (IFM-2005-01, ММУ-3010) были проведены для демонстрации безопасности и эффективности бортезомиба в двойных и тройных комбинациях с другими химиотерапевтическими агентами в качестве индукционной терапии перед трансплантацией стволовых клеток у пациентов с множественной миеломой, ранее не получавших лечения.

В исследовании IFM-2005-01 бортезомиб в комбинации с дексаметазоном (BtDx, n = 240) сравнивали с комбинацией винкристин + доксорубицин + дексаметазон [VDDx, n = 242]. Пациенты в группе BtDx прошли четыре 21-дневных цикла, каждый из которых состоял из бортезомиба (1,3 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 2 раза в неделю в дни 1, 4, 8 и 11) и дексаметазона (40 мг/сут внутрь в дни с 1 по 4 и дни с 9 по 12 в циклах 1 и 2, а также в дни с 1 по 4 в циклах 3 и 4).

Аутологичную трансплантацию стволовых клеток провели 198 (82 %) пациентам и 208 (87 %) пациентам в группах VDDx и BtDx соответственно; большинству пациентов была проведена однократная процедура трансплантации. Демографические характеристики пациентов и исходные характеристики заболевания были сходны между группами лечения. Медиана возраста пациентов, участвовавших в исследовании, составила 57 лет, 55 % были мужского пола, у 48 % пациентов был высокий цитогенетический риск. Медиана продолжительности лечения составила 13 недель в группе VDDx и 11 недель в группе BtDx. Медиана количества циклов, проведенных в обеих группах, была равна 4. Первичной конечной точкой эффективности исследования была частота достижения постиндукционного ответа (ПО + пПО). Наблюдалось статистически значимое различие в частоте ПО + пПО в пользу группы, получавшей комбинацию бортезомиба с дексаметазоном. Вторичные конечные точки эффективности включали частоту посттрансплантационного ответа (ПО + пПО, ПО + пПО + ОХЧО + ЧО), выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость. Основные результаты оценки эффективности представлены в таблице 11.

**Таблица 11.** Результаты оценки эффективности в исследовании IFM-2005-01

| Конечные точки                                       | BtDx                    | VDDx                    | ОШ; 95 % ДИ;<br>Р-значение <sup>a</sup> |
|------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|
| <b>IFM-2005-01</b>                                   | N = 240 (популяция ИТТ) | N = 242 (популяция ИТТ) |                                         |
| <i>Част. отв. (после индукции)</i>                   |                         |                         |                                         |
| *ПО + пПО                                            | 14,6 (10,4, 19,7)       | 6,2 (3,5, 10,0)         | 2,58 (1,37, 4,85); 0,003                |
| ПО + пПО + ОХЧО + ЧО                                 | 77,1 (71,2, 82,2)       | 60,7 (54,3, 66,9)       | 2,18 (1,46, 3,24); < 0,001              |
| % (95 % ДИ)                                          |                         |                         |                                         |
| <i>Част. отв. (после трансплантации)<sup>b</sup></i> |                         |                         |                                         |
| ПО + пПО                                             | 37,5 (31,4, 44,0)       | 23,1 (18,0, 29,0)       | 1,98 (1,33, 2,95); 0,001                |

|                                     |                   |                   |                          |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------------|
| ПО + пПО + ОХЧО + ЧО<br>% (95 % ДИ) | 79,6 (73,9, 84,5) | 74,4 (68,4, 79,8) | 1,34 (0,87, 2,05); 0,179 |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------------|

ДИ — доверительный интервал; ПО — полный ответ; пПО — почти полный ответ; ИТТ — совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению; Част. отв. — частота ответа; Вt — бортезомиб; ВtDx — бортезомиб, дексаметазон; VDDx — винкристин, доксорубицин, дексаметазон; ОХЧО — очень хороший частичный ответ; ЧО — частичный ответ; ОШ — отношение шансов.

\* Первичная конечная точка.

<sup>a</sup> Отношение шансов для частоты ответа на основе оценки общего отношения шансов Мантеля-Хензеля для стратифицированных таблиц; р-значения на основе хи-квадрат критерия (Кохрана-Мантеля-Хензеля).

<sup>b</sup> Относится к частоте ответа после второй трансплантации у пациентов, которым была проведена вторая трансплантация (42/240 (18 %) в группе VcDx и 52/242 (21 %) в группе VDDx).

Примечание: отношение шансов > 1 указывает на преимущество индукционной терапии, включающей бортезомиб.

В исследовании ММУ-3010 сравнивали индукционную терапию бортезомибом в комбинации с талидомидом и дексаметазоном [ВtDx, n = 130] и индукционную терапию талидомидом-дексаметазоном [TDx, n = 127]. Пациенты в группе ВtDx прошли шесть 4-недельных циклов, каждый из которых включал бортезомиб (введение 1,3 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в неделю в дни 1, 4, 8 и 11, с последующим 17-дневным периодом отдыха с 12 по 28 день), дексаметазон (40 мг внутрь в дни с 1 по 4 и дни с 8 по 11) и талидомид (50 мг в сутки внутрь в дни 1–14, с увеличением дозы до 100 мг в дни 15–28, а затем до 200 мг ежедневно).

Однократную аутологичную трансплантацию стволовых клеток провели 105 (81 %) пациентам и 78 (61 %) пациентам в группах ВtDx и TDx соответственно. Демографические характеристики пациентов и исходные характеристики заболевания были сходны между группами лечения. Медиана возраста пациентов в группах ВtDx и TDx составила 57 и 56 лет соответственно, 99 % и 98 % пациентов были европеоидной расы, а 58 % и 54 % были мужского пола. У 12 % пациентов в группе ВtDx и у 16 % пациентов в группе TDx был высокий цитогенетический риск. Медиана продолжительности лечения составляла 24,0 недели, а медиана количества проведенных циклов лечения составляла 6,0, что согласуется между группами лечения.

Первичными конечными точками эффективности исследования были показатели постиндукционного и посттрансплантационного ответа (ПО + пПО). Наблюдалось статистически значимое различие в частоте ПО + пПО в пользу группы лечения комбинацией бортезомиба с дексаметазоном и талидомидом. Вторичные конечные точки эффективности включали выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость. Основные результаты оценки эффективности представлены в таблице 12.

**Таблица 12.** Результаты оценки эффективности в исследовании ММУ-3010

| Конечные точки                             | ВtDx                       | TDx                        | ОШ; 95 % ДИ;<br>Р-значение <sup>a</sup> |
|--------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------------------|
| <b>ММУ-3010</b>                            | N = 130<br>(популяция ИТТ) | N = 127<br>(популяция ИТТ) |                                         |
| <i>*Част. отв. (после индукции)</i>        |                            |                            |                                         |
| ПО + пПО                                   | 49,2 (40,4, 58,1)          | 17,3 (11,2, 25,0)          | 4,63 (2,61, 8,22); < 0,001 <sup>a</sup> |
| ПО + пПО + ЧО %<br>(95 % ДИ)               | 84,6 (77,2, 90,3)          | 61,4 (52,4, 69,9)          | 3,46 (1,90, 6,27); < 0,001 <sup>a</sup> |
| <i>* Част. отв. (после трансплантации)</i> |                            |                            |                                         |
| ПО + пПО                                   | 55,4 (46,4, 64,1)          | 34,6 (26,4, 43,6)          | 2,34 (1,42, 3,87); 0,001 <sup>a</sup>   |
| ПО + пПО + ЧО %<br>(95 % ДИ)               | 77,7 (69,6, 84,5)          | 56,7 (47,6, 65,5)          | 2,66 (1,55, 4,57); < 0,001 <sup>a</sup> |

ДИ — доверительный интервал; ПО — полный ответ; пПО — почти полный ответ; ПТ — совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению; Част. отв. — частота ответа; Вt — бортезомиб, ВtТDх — бортезомиб, талидомид, дексаметазон; ТDх — талидомид, дексаметазон; ЧО — частичный ответ; ОШ — отношение шансов.

\* Первичная конечная точка.

<sup>a</sup> Отношение шансов для частоты ответа на основе оценки общего отношения шансов Мантеля-Хензеля для стратифицированных таблиц; р-значения на основе хи-квадрат критерия (Кохрана-Мантеля-Хензеля).

Примечание: отношение шансов > 1 указывает на преимущество индукционной терапии, включающей бортезомиб.

### *Клиническая эффективность у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой*

Безопасность и эффективность бортезомиба (вводимого внутривенно) в рекомендуемой дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup> оценивали в двух исследованиях: рандомизированном сравнительном исследовании фазы III (APEX) по сравнению с дексаметазоном (Dx) у 669 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой, которые получили от 1 до 3 предшествующих линий терапии, и несравнительном исследовании фазы II у 202 пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, которые получили по меньшей мере 2 предшествующие линии терапии и у которых отмечалось прогрессирование при последнем лечении.

В исследовании фазы III лечение бортезомибом привело к значительному увеличению времени до прогрессирования, значительному увеличению времени выживаемости и значительному повышению частоты ответа по сравнению с лечением дексаметазоном (см. таблицу 13) у всех пациентов, а также у пациентов, получивших 1 предшествующую линию терапии. В результате предварительно спланированного промежуточного анализа терапия в группе дексаметазона была приостановлена по рекомендации комитета по мониторингу данных, и всем пациентам, рандомизированным для лечения дексаметазоном, было предложено лечение бортезомибом, независимо от статуса заболевания. Из-за такого раннего перехода на другой исследуемый препарат медиана продолжительности последующего наблюдения за выживаемостью пациентов составляет 8,3 месяца. Как у пациентов, которые были невосприимчивы к последней предшествующей терапии, так и у пациентов, не демонстрировавших невосприимчивости, общая выживаемость была значительно дольше и частота ответа значительно выше в группе лечения бортезомибом.

Из 669 включенных в исследование пациентов 245 (37 %) были в возрасте 65 лет или старше. Показатели ответа и время до прогрессирования (ВДП) оставались значительно лучше у группы, получавшей бортезомиб, вне зависимости от возраста. Независимо от исходных уровней β<sub>2</sub>-микроглобулина, все показатели эффективности (время до прогрессирования и общая выживаемость, а также частота ответа) значительно улучшились в группе, получавшей бортезомиб.

В исследовании фазы II в популяции пациентов, невосприимчивых к терапии, ответы определялись Независимым комитетом по оценке согласно критериям ответа, установленным Европейским обществом по трансплантации костного мозга. Медиана выживаемости всех включенных в исследование пациентов составила 17 месяцев (диапазон от < 1 до 36+ месяцев). Такой уровень выживаемости превышал медиану выживаемости от 6 до 9 месяцев, прогнозируемую клиническими исследователями-консультантами для подобной группы пациентов. Согласно многофакторному анализу, частота ответа не зависела от типа миеломы, функционального статуса, стадии делеции 13-й хромосомы или от количества или типа предыдущих терапий. У пациентов, которые получали от 2 до

3 предшествующих режимов терапии, частота ответа составляла 32 % (10/32), а у пациентов, которые получили более 7 предшествующих режимов терапии, частота ответа составляла 31 % (21/67).

**Таблица 13.** Резюме данных об исходах заболевания в исследованиях фазы III (APeX) и фазы II

|                                           | Фаза III                       |                               | Фаза III                       |                                | Фаза III                       |                              | Фаза II                      |
|-------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                                           | Все пациенты                   |                               | 1 предыдущая линия терапии     |                                | > 1 предыдущей линии терапии   |                              | ≥ 2 предыдущих линий терапии |
| События, связанные со временем            | Bt<br>n = 333 <sup>a</sup>     | Dx<br>n = 336 <sup>a</sup>    | Bt<br>n = 132 <sup>a</sup>     | Dx<br>n = 119 <sup>a</sup>     | Bt<br>n = 200 <sup>a</sup>     | Dx<br>n = 217 <sup>a</sup>   | Bt<br>n = 202 <sup>a</sup>   |
| ВДП, дней<br>[95 % ДИ]                    | 189 <sup>b</sup><br>[148, 211] | 106 <sup>b</sup><br>[86, 128] | 212 <sup>d</sup><br>[188, 267] | 169 <sup>d</sup><br>[105, 191] | 148 <sup>b</sup><br>[129, 192] | 87 <sup>b</sup><br>[84, 107] | 210<br>[154, 281]            |
| Однолетняя выживаемость, %<br>[95 % ДИ]   | 80 <sup>d</sup><br>[74, 85]    | 66 <sup>d</sup><br>[59, 72]   | 89 <sup>d</sup><br>[82, 95]    | 72 <sup>d</sup><br>[62, 83]    | 73<br>[64, 82]                 | 62<br>[53, 71]               | 60                           |
| Лучший ответ (%)                          | Bt<br>n = 315 <sup>c</sup>     | Dx<br>n = 312 <sup>c</sup>    | Bt<br>n = 128                  | Dx<br>n = 110                  | Bt<br>n = 187                  | Dx<br>n = 202                | Bt<br>n = 193                |
| ПО                                        | 20 (6) <sup>b</sup>            | 2 (< 1) <sup>b</sup>          | 8 (6)                          | 2 (2)                          | 12 (6)                         | 0 (0)                        | (4)**                        |
| ПО + пПО                                  | 41 (13) <sup>b</sup>           | 5 (2) <sup>b</sup>            | 16 (13)                        | 4 (4)                          | 25 (13)                        | 1 (< 1)                      | (10)**                       |
| ПО + пПО + ЧО                             | 121 (38) <sup>b</sup>          | 56 (18) <sup>b</sup>          | 57 (45) <sup>d</sup>           | 29 (26) <sup>d</sup>           | 64 (34) <sup>b</sup>           | 27 (13) <sup>b</sup>         | (27)**                       |
| ПО + пПО + ЧО + МО                        | 146 (46)                       | 108 (35)                      | 66 (52)                        | 45 (41)                        | 80 (43)                        | 63 (31)                      | (35)**                       |
| Медиана продолжительности<br>Дни (месяцы) | 242 (8,0)                      | 169 (5,6)                     | 246 (8,1)                      | 189 (6,2)                      | 238 (7,8)                      | 126 (4,1)                    | 385*                         |
| Время до ответа<br>ПО + ЧО (дни)          | 43                             | 43                            | 44                             | 46                             | 41                             | 27                           | 38*                          |

<sup>a</sup> Совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению.

<sup>b</sup> Р-значение из стратифицированного логарифмического рангового критерия; анализ по линиям терапии исключает стратификацию по истории терапий;  $p < 0,0001$ .

<sup>c</sup> Популяция пациентов с ответом включает пациентов, у которых были измеримые проявления заболевания на исходном уровне и которые получили хотя бы 1 дозу исследуемого препарата.

<sup>d</sup> Р-значение из хи-квадрат критерия (Кохрана-Мантеля-Хензеля), скорректированного с учетом факторов стратификации; анализ по линиям терапии исключает стратификацию по истории терапий.

\* ПО + ЧО + МО \*\* ПО = ПО, (IF-); пПО = ПО (IF+)

НП — неприменимо, НО — не оценивалось; ВДП — время до прогрессирования; ДИ — доверительный интервал; Bt — бортезомиб; Dx — дексаметазон; ПО — полный ответ; пПО — почти полный ответ; ЧО — частичный ответ; МО — минимальный ответ.

В исследовании фазы II пациенты, не достигшие оптимального ответа на терапию только бортезомибом, могли получить высокодозную терапию дексаметазоном в комбинации с бортезомибом. Согласно протоколу, пациенты могли получать дексаметазон при условии, что их ответ на монотерапию бортезомибом был ниже оптимального. Всем 74 подходящим для оценки пациентам был назначен дексаметазон в комбинации с бортезомибом. Восемнадцать процентов пациентов достигли ответа или улучшения ответа (МО (11 %) или ЧО (7 %)) при комбинированной терапии.

Клиническая эффективность у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой при подкожном введении бортезомиба

В открытом рандомизированном клиническом исследовании не меньшей эффективности фазы III сравнивали эффективность и безопасность бортезомиба при подкожном и внутривенном введении. В это исследование были включены 222 пациента с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой, рандомизированные в соотношении 2:1 для получения 1,3 мг/м<sup>2</sup> бортезомиба подкожно или внутривенно в течение 8 циклов. Пациенты, которые после 4 циклов не достигли оптимального ответа на монотерапию бортезомибом (менее полного ответа [ПО]), могли получать 20 мг дексаметазона в день введения бортезомиба и на следующий день. Пациенты с периферической нейропатией степени  $\geq 2$  или с количеством тромбоцитов  $< 50\,000$ /мкл на исходном уровне были исключены. В общей сложности 218 пациентов подходили для оценки ответа.

Данное исследование достигло основной цели оценки не меньшей эффективности по частоте ответа (ПО + ЧО) после 4 циклов монотерапии бортезомибом как при подкожном, так и при внутривенном введении, частота ответа составила 42 % в обеих группах. Кроме того, вторичные конечные точки эффективности, связанные с ответом и временем до события, показали стабильные результаты как для подкожного, так и для внутривенного пути введения (таблица 14).

**Таблица 14.** Резюме данных анализа эффективности при сравнении подкожного и внутривенного введения бортезомиба

|                                                      | Группа внутривенного<br>введения бортезомиба | Группа подкожного<br>введения бортезомиба |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Популяция, подходящая для оценки<br>ответа           | n = 73                                       | n = 145                                   |
| <b>Частота ответа при 4 циклах, n (%)</b>            |                                              |                                           |
| ОЧО (ПО + ЧО)                                        | 31 (42)                                      | 61 (42)                                   |
| Р-значение <sup>a</sup>                              | 0,00201                                      |                                           |
| ПО, n (%)                                            | 6 (8)                                        | 9 (6)                                     |
| ЧО, n (%)                                            | 25 (34)                                      | 52 (36)                                   |
| пПО, n (%)                                           | 4(5)                                         | 9 (6)                                     |
| <b>Частота ответа при 8 циклах, n (%)</b>            |                                              |                                           |
| ОЧО (ПО + ЧО)                                        | 38 (52)                                      | 76 (52)                                   |
| Р-значение <sup>a</sup>                              | 0,0001                                       |                                           |
| ПО, n (%)                                            | 9 (12)                                       | 15 (10)                                   |
| ЧО, n (%)                                            | 29 (40)                                      | 61 (42)                                   |
| пПО, n (%)                                           | 7 (10)                                       | 14 (10)                                   |
| <b>Популяция ITT<sup>b</sup></b>                     | <b>n = 74</b>                                | <b>n = 148</b>                            |
| <b>ВДП, месяцы</b>                                   | 9,4                                          | 10,4                                      |
| (95 % ДИ)                                            | (7,6, 10,6)                                  | (8,5, 11,7)                               |
| Отношение рисков (95 % ДИ) <sup>c</sup>              | 0,839 (0,564, 1,249)                         |                                           |
| Р-значение <sup>d</sup>                              | 0,38657                                      |                                           |
| <b>Выживаемость без прогрессирования,<br/>месяцы</b> | 8,0                                          | 10,2                                      |
| (95 % ДИ)                                            | (6,7, 9,8)                                   | (8,1, 10,8)                               |
| Отношение рисков (95 % ДИ) <sup>c</sup>              | 0,824 (0,574, 1,183)                         |                                           |
| Р-значение <sup>d</sup>                              | 0,295                                        |                                           |
| <b>Общая однолетняя выживаемость (%)<sup>e</sup></b> | 76,7                                         | 72,6                                      |
| (95 % ДИ)                                            | (64,1, 85,4)                                 | (63,1, 80,0)                              |

<sup>a</sup> Р-значение согласно гипотезе о не меньшей эффективности, по которой группа п/к введения сохраняет не менее 60 % частоты ответа в группе в/в введения.

- <sup>b</sup> В исследование были включены 222 пациента; 221 пациент получил лечение бортезомибом.
- <sup>c</sup> Оценка отношения рисков на основе модели Кокса, скорректированной с учетом факторов стратификации: стадия ISS и количество предыдущих линий терапии.
- <sup>d</sup> Логарифмический ранговый критерий, скорректированный с учетом факторов стратификации: стадия ISS и количество предыдущих линий терапии.
- <sup>e</sup> Медиана продолжительности последующего наблюдения — 11,8 месяца.

Лечение бортезомибом в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином (исследование DOXIL-MMY-3001)

Рандомизированное открытое многоцентровое исследование фазы III в параллельных группах с участием 646 пациентов было проведено для сравнения безопасности и эффективности терапии комбинацией бортезомиб + пегилированный липосомальный доксорубицин по сравнению с монотерапией бортезомибом у пациентов с множественной миеломой, которые получили по крайней мере 1 предшествующую терапию и у которых не наблюдалось прогрессирования при получении терапии на основе антрациклинов. Первичной конечной точкой эффективности было ВДП, в то время как вторичными конечными точками эффективности являлись общая выживаемость и общая частота ответа (ПО + ЧО) с использованием критериев Европейского общества по трансплантации костного мозга (EBMT).

Определенный протоколом промежуточный анализ (основанный на 249 случаях ВДП) стал причиной досрочного окончания исследования эффективности. Данный промежуточный анализ показал снижение риска ВДП на 45 % (95 % ДИ; 29–57 %,  $p < 0,0001$ ) у пациентов, получавших комбинированную терапию бортезомибом и пегилированным липосомальным доксорубицином. Медиана ВДП составила 6,5 месяца для монотерапии бортезомибом в сравнении с 9,3 месяца для комбинированной терапии бортезомибом и пегилированным липосомальным доксорубицином. На основании этих предварительных/неокончательных результатов был составлен итоговый анализ, определяемый протоколом.

Итоговый анализ общей выживаемости, проведенный после последующего наблюдения с медианой 8,6 лет, не показал значительного различия в ОВ между двумя группами лечения. Медиана общей выживаемости составила 30,8 месяца (95 % ДИ; 25,2–36,5 месяца) для монотерапии бортезомибом и 33,0 месяца (95 % ДИ; 28,9–37,1 месяца) для комбинированной терапии бортезомибом и пегилированным липосомальным доксорубицином.

Лечение бортезомибом в комбинации с дексаметазоном

В отсутствие какого-либо прямого сравнения бортезомиба и комбинации бортезомиба с дексаметазоном у пациентов с прогрессирующей множественной миеломой был проведен статистический анализ согласованных пар для сравнения результатов нерандомизированной группы бортезомиба в комбинации с дексаметазоном (открытое исследование MMY-2045 фазы II). Результаты в группах монотерапии бортезомибом были получены из разных рандомизированных исследований фазы III (M34101-039 [APEX] и DOXIL MMY-3001) при одном и том же показании.

Анализ согласованных пар — это статистический метод, при котором пациенты в группе лечения (например, бортезомиб в комбинации с дексаметазоном) и пациенты в группе сравнения (например, бортезомиб) подвергаются сравнению в отношении искажающих факторов путем индивидуального подбора пар субъектов исследования. Это минимизирует эффекты наблюдаемых искажающих факторов при оценке воздействия лечения с применением нерандомизированных данных.

Были определены 127 пар пациентов. Анализ продемонстрировал улучшение ОЧО (ПО + ЧО) (отношение шансов 3,769; 95 % ДИ 2,045–6,947;  $p < 0,001$ ), ВБП (отношение рисков 0,511; 95 % ДИ 0,309–0,845;  $p = 0,008$ ), ВДП (отношение рисков 0,385; 95 % ДИ 0,212–0,698;  $p = 0,001$ ) для терапии бортезомибом в комбинации с дексаметазоном по сравнению с монотерапией бортезомибом.

Имеются ограниченные данные о повторном лечении рецидивирующей множественной миеломы бортезомибом. Открытое несравнительное исследование фазы II ММУ-2036 (RETRIEVE) было проведено для определения эффективности и безопасности повторного лечения бортезомибом. Сто тридцать пациентов ( $\geq 18$  лет) с множественной миеломой, у которых ранее был хотя бы частичный ответ на схему лечения с бортезомибом, повторно проходили лечение до прогрессирования. Применение бортезомиба начинали по крайней мере через 6 месяцев после предыдущей терапии с последней переносимой дозы  $1,3 \text{ мг/м}^2$  ( $n = 93$ ) или  $\leq 1,0 \text{ мг/м}^2$  ( $n = 37$ ), и вводили препарат на 1, 4, 8 и 11 дни каждые 3 недели (максимально до 8 циклов) либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с дексаметазоном в соответствии со стандартами лечения. Дексаметазон применяли в комбинации с бортезомибом у 83 пациентов в цикле 1 и еще у 11 пациентов, получавших дексаметазон в ходе курса циклов повторного лечения бортезомибом.

Первичной конечной точкой являлся лучший подтвержденный ответ на повторное лечение согласно критериям EBMT. Частота лучшего общего ответа (ПО + ЧО) на повторное лечение у 130 пациентов составила 38,5 % (95 % ДИ: 30,1; 47,4).

*Клиническая эффективность у пациентов с мантийноклеточной лимфомой (МКЛ), ранее не получавших лечение*

В рандомизированном открытом исследовании фазы III (LYM-3002) сравнивали эффективность и безопасность комбинации бортезомиб + ритуксимаб + циклофосфамид + доксорубин + преднизон (BtR-CAP,  $n = 243$ ) и комбинации ритуксимаб + циклофосфамид + доксорубин + винкристин + преднизон (R-CHOP,  $n = 244$ ) у взрослых пациентов с ранее не леченной МКЛ (стадия II, III или IV). Пациенты в группе BtR-CAP получали бортезомиб ( $1,3 \text{ мг/м}^2$ , на 1, 4, 8, 11 дни, перерыв на дни 12–21), ритуксимаб  $375 \text{ мг/м}^2$  в/в на день 1, циклофосфамид  $750 \text{ мг/м}^2$  в/в на день 1, доксорубин  $50 \text{ мг/м}^2$  в/в на день 1 и преднизон внутрь  $100 \text{ мг/м}^2$  с 1-го по 5-й день 21-дневного цикла лечения бортезомибом. Пациентам с впервые зарегистрированным ответом в 6-м цикле лечения были проведены 2 дополнительных цикла терапии.

Первичной конечной точкой эффективности являлась выживаемость без прогрессирования, основанная на оценке Независимого комитета по оценке (IRC). Вторичные конечные точки включали время до прогрессирования (ВДП), время до следующей противомыеломной терапии (TNT), продолжительность периода без лечения (TFI), общую частоту ответа (ОЧО) и частоту полного ответа (ПО/ПОн), общую выживаемость (ОВ) и продолжительность ответа.

Демографические показатели и исходные характеристики заболевания были уравновешены между двумя группами лечения: медиана возраста пациентов составляла 66 лет, 74 % пациентов были мужского пола, 66 % являлись представителями европеоидной расы и 32 % — монголоидной расы, у 69 % пациентов были положительный пунктат костного мозга и (или) положительная биопсия костного мозга на предмет МКЛ, у 54 % пациентов международный прогностический индекс (МПИ) был  $\geq 3$ , и у 76 % была IV стадия заболевания. Продолжительность лечения (медиана = 17 недель) и длительность

последующего наблюдения (медиана = 40 месяцев) были сопоставимы в обеих группах лечения. Медиана, равная 6 циклам, была получена у пациентов в обеих группах лечения: у 14 % пациентов в группе VtR-CAP и у 17 % пациентов в группе R-CHOP, прошедших 2 дополнительных цикла. Большинство пациентов в обеих группах завершили терапию: 80 % в группе VtR-CAP и 82 % в группе R-CHOP. Результаты оценки эффективности представлены в таблице 15.

**Таблица 15.** Результаты оценки эффективности в исследовании LYM-3002

| Конечная точка эффективности                               | VtR-CAP           | R-CHOP          |                                                                                     |
|------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| п: пациенты популяции ИТТ                                  | 243               | 244             |                                                                                     |
| <b>Выживаемость без прогрессирования (IRC)<sup>a</sup></b> |                   |                 |                                                                                     |
| События, n (%)                                             | 133 (54,7 %)      | 165 (67,6 %)    | OR <sup>b</sup> (95 % ДИ) = 0,63 (0,50; 0,79)                                       |
| Медиана <sup>c</sup> (95 % ДИ) (месяцев)                   | 24,7 (19,8; 31,8) | 14,4 (12; 16,9) | p-значение <sup>d</sup> < 0,001                                                     |
| <b>Частота ответа</b>                                      |                   |                 |                                                                                     |
| п: пациенты с поддающимся оценке ответом                   | 229               | 228             |                                                                                     |
| Общий полный ответ (ПО + ПОн) <sup>f</sup> , n (%)         | 122 (53,3 %)      | 95 (41,7 %)     | OR <sup>c</sup> (95 % ДИ) = 1,688 (1,148; 2,481)<br>p-значение <sup>g</sup> = 0,007 |
| Общий ответ (ПО + ПОн + ЧО) <sup>h</sup> , n (%)           | 211 (92,1 %)      | 204 (89,5 %)    | OR <sup>c</sup> (95 % ДИ) = 1,428 (0,749; 2,722)<br>p-значение <sup>g</sup> = 0,275 |

- <sup>a</sup> Основано на оценке Независимого комитета по оценке (IRC) (только радиологические данные).
- <sup>b</sup> Оценка отношения рисков основана на модели Кокса со стратификацией по риску согласно МПИ и по стадии заболевания. Отношение рисков, равное < 1, указывает на преимущество для группы VtR-CAP.
- <sup>c</sup> Основано на множительных оценках Каплана-Мейера.
- <sup>d</sup> Основано на логарифмическом ранговом критерии со стратификацией по риску согласно МПИ и по стадии заболевания.
- <sup>e</sup> Для стратифицированных таблиц была использована оценка общего отношения шансов Мانتеля-Хензеля с использованием в качестве факторов стратификации риска согласно МПИ и стадии заболевания. Отношение шансов (ОШ) > 1 указывает на преимущество группы VtR-CAP.
- <sup>f</sup> Включает все ПО + ПОн, подтвержденные оценкой IRC в отношении костного мозга и ЛДГ.
- <sup>g</sup> Р-значение рассчитано с помощью хи-квадрат критерия (Кохрана-Мантеля-Хензеля) с использованием в качестве факторов стратификации риска согласно МПИ и стадии заболевания.
- <sup>h</sup> Включает все радиологические ПО + ПОн + ЧО по оценке IRC независимо от верификации в отношении костного мозга и ЛДГ.
- ПО — полный ответ; ПОн — неподтвержденный полный ответ; ЧО — частичный ответ; ДИ — доверительный интервал; ОР — отношение рисков; ОШ — отношение шансов; ИТТ — совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению.

Медиана ВБП по оценке исследователя составила 30,7 месяца в группе VtR-CAP и 16,1 месяца в группе R-CHOP (отношение рисков [OR] = 0,51; p < 0,001). Статистически значимое преимущество (p < 0,001) в пользу группы VtR-CAP по сравнению с группой R-CHOP наблюдалось в отношении ВДП (медиана 30,5 против 16,1 месяца), TNT (медиана 44,5 против 24,8 месяца) и TFI (медиана 40,6 против 20,5 месяца). Медиана продолжительности полного ответа составила 42,1 месяца в группе VtR-CAP по сравнению с 18 месяцами в группе R-CHOP. Продолжительность общего ответа была на 21,4 месяца больше в группе VtR-CAP (медиана 36,5 месяца по сравнению с 15,1 месяца в группе R-CHOP). Итоговый анализ ОВ провели после медианы периода последующего наблюдения 82 месяца. Медиана ОВ составила 90,7 месяца в группе VtR-CAP и 55,7 месяца

в группе R-CHOP (OR = 0,66; p = 0,001). Наблюдаемая итоговая медиана различия в ОВ между двумя группами лечения составила 35 месяцев.

*Пациенты с амилоидозом легкой цепи, ранее получавшие лечение*

Открытое нерандомизированное исследование фазы I/II было проведено для определения безопасности и эффективности бортезомиба у пациентов с амилоидозом легкой цепи, ранее получавших лечение. Во время исследования не наблюдалось новых проблем с безопасностью, в частности бортезомиб не усугубил поражение органа-мишени (сердце, почки и печень). Согласно анализу поисковых показателей эффективности, сообщалось о частоте ответа, равной 67,3 % (включая частоту полного ответа, равную 28,6 %) на основании определения гематологического ответа (М-белок) у 49 поддающихся оценке пациентов, получавших лечение максимально допустимыми дозами 1,6 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю и 1,3 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в неделю. Для этих дозовых когорт комбинированный показатель однолетней выживаемости составил 88,1 %.

*Пациенты детского возраста*

Европейское агентство лекарственных средств освободило от обязательства по предоставлению результатов исследований бортезомиба во всех подгруппах популяции пациентов детского возраста при множественной миеломе и мантийноклеточной лимфоме (информацию о применении в популяции пациентов детского возраста см. в разделе 4.2.). В несравнительном исследовании активности, безопасности и фармакокинетики фазы II, проведенном Детской онкологической группой, оценивалась активность добавления бортезомиба к схеме полихимиотерапии с повторной индукцией у детей и молодых взрослых пациентов с лимфоидными злокачественными новообразованиями (пре-B-клеточный острый лимфобластный лейкоз [ОЛЛ], Т-клеточный ОЛЛ и Т-клеточная лимфобластная лимфома [ЛЛ]). Эффективная схема полихимиотерапии с повторной индукцией применялась в 3 блоках лечения. Бортрезомиб вводили только в блоках 1 и 2, чтобы избежать вероятного пересечения профилей токсичности при одновременном введении препаратов в блоке 3.

Полный ответ (ПО) оценивали в конце лечения в блоке 1. У пациентов группы В-ОЛЛ с рецидивом в течение 18 месяцев после постановки диагноза (n = 27) частота ПО составила 67 % (95 % ДИ: 46, 84); 4-месячная бессобытийная выживаемость составила 44 % (95 % ДИ: 26, 62). У пациентов с В-ОЛЛ с рецидивом через 18–36 месяцев после постановки диагноза (n = 33) частота ПО составила 79 % (95 % ДИ: 61, 91), а 4-месячная бессобытийная выживаемость — 73 % (95 % ДИ: 54, 85). Частота ПО у пациентов с первым рецидивом Т-клеточного ОЛЛ (n = 22) составила 68 % (95 % ДИ: 45, 86), а 4-месячная бессобытийная выживаемость составила 67 % (95 % ДИ: 42, 83). Представленные данные об эффективности считаются неокончательными (см. раздел 4.2.).

В исследование были включены и оценены на предмет безопасности 140 пациентов с ОЛЛ или ЛЛ; медиана возраста составила 10 лет (диапазон от 1 до 26 лет). При добавлении бортезомиба к стандартной схеме фоновой химиотерапии пациентов детского возраста с пре-B-клеточным ОЛЛ новых проблем с безопасностью не наблюдалось. Следующие нежелательные реакции (степень  $\geq 3$ ) наблюдались с более высокой частотой при применении схемы лечения, включающей бортезомиб, по сравнению с исследованием исторического контроля, в котором применялась только схема фоновой химиотерапии: в блоке 1 периферическая сенсорная нейропатия (3 % против 0 %); кишечная непроходимость (2,1 % против 0 %); гипоксия (8 % против 2 %). В этом исследовании

отсутствовала доступная информация о возможных последствиях или о скорости разрешения периферической нейропатии. Кроме того, отмечалась более высокая частота инфекций с нейтропенией  $\geq 3$  степени (24 % против 19 % в блоке 1 и 22 % против 11 % в блоке 2), повышением АЛТ (17 % против 8 % в блоке 2), гипокалиемией (18 % против 6 % в блоке 1 и 21 % против 12 % в блоке 2) и гипонатриемией (12 % против 5 % в блоке 1 и 4 % против 0 в блоке 2).

## 5.2. Фармакокинетические свойства

### Абсорбция

При внутривенном (в/в) струйном введении бортезомиба в дозах 1,0 мг/м<sup>2</sup> и 1,3 мг/м<sup>2</sup> пациентам с множественной миеломой максимальные концентрации ( $C_{\max}$ ) в плазме составляют соответственно 57 и 112 нг/мл. При последующем введении бортезомиба максимальные концентрации в плазме крови находятся в пределах 67–106 нг/мл для дозы 1,0 мг/м<sup>2</sup> и 89–120 нг/мл для дозы 1,3 мг/м<sup>2</sup>.

При введении в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup> п/к или в/в пациентам с множественной миеломой общее системное воздействие после повторного введения в той же дозе ( $AUC_{\text{last}}$ ) было эквивалентно для обоих путей введения (155 нг×ч/мл при подкожном введении и 151 нг×ч/мл при внутривенном введении).  $C_{\max}$  после п/к введения (20,4 нг/мл) была ниже, чем после в/в введения (223 нг/мл). Среднее геометрическое соотношение  $AUC_{\text{last}}$  составило 0,99, а 90 %-е доверительные интервалы – 80,18–122,80 %.  $T_{\max}$  составлял 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 %.

### Биотрансформация

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 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. Бортезомиб 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> 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.

### Особые группы пациентов

#### Пол и раса

Влияние пола и расы не изучалось.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Исследования фармакокинетики бортезомиба у онкологических пациентов с нарушениями функции печени проводились на 60 пациентах с различной степенью тяжести нарушений функции печени (см. раздел 4.2.) с применением доз бортезомиба 0,5–1,3 мг/м<sup>2</sup>. Легкие нарушения функции печени не влияют 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 легкими, средними или тяжелым нарушениями функции почек, включая пациентов, находящихся на диализе, сопоставима с фармакокинетикой препарата у пациентов 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup>, равновесный объем распределения составил 834 (39 %) л/м<sup>2</sup>, 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.

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

Бортезомиб продемонстрировал кластогенную активность (структурные хромосомные aberrации) в анализе хромосомных aberrаций *in vitro* с использованием клеток яичника китайского хомяка при низких концентрациях (3,125 мкг/мл). Бортезомиб не был генотоксичен в анализе Эймса и анализе микроядер, проведенном *in vivo* на мышах.

Исследования репродуктивной токсичности на крысах и кроликах выявили тератогенный эффект бортезомиба на плод при дозах, токсичных для матери и отсутствие прямой эмбриофетальной токсичности в дозах, ниже токсических для матери. Исследования фертильности не проводилось, но оценка репродуктивных тканей проводилась в исследованиях общей токсичности. В 6-месячном исследовании на крысах, действие бортезомиба приводило к развитию дегенеративных эффектов как в семенниках, так и в яичниках. Поэтому вполне вероятно, что бортезомиб может оказывать потенциальное влияние как на мужскую, так и на женскую фертильность. Исследования пери- и постнатального развития не проводились.

Многоцикловые исследования общей токсичности, проведенные на крысах и обезьянах показали, что основными органами-мишенями были: желудочно-кишечный тракт, что

приводило к рвоте и/или диарее; кроветворные и лимфатические ткани, приводящие к цитопении периферической крови, атрофии лимфоидной ткани и гипоцеллюлярности кроветворения костного мозга; проявлялась периферическая нейропатия (наблюдалась у обезьян, мышей и собак) включая действие на аксоны сенсорных нервов; и легкие изменения почек. Все эти органы-мишени показали частичное или полное выздоровление после прекращения лечения.

Согласно исследованиям, на животных, проникновение бортезомиба через гематоэнцефалический барьер ограничено, если таковое имеется, и его значение для человека неизвестно.

Фармакологические исследования безопасности сердечно-сосудистой системы с участием обезьян и собак показывают, что внутривенные дозы ( $\text{мг/м}^2$ ), примерно в два-три раза превышающие рекомендованную клиническую дозу, связаны с увеличением частоты сердечных сокращений, снижением сократимости сердца, гипотонией и смертью. У собак снижение сократимости сердца и гипотензия реагировали на острое вмешательство с помощью положительных инотропных или прессорных агентов. Более того, в исследованиях на собаках наблюдалось небольшое увеличение скорректированного интервала QT.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ 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)**

Невскрытый флакон

Дозировка 2,5 мг – 2 года.

Дозировка 3,5 мг – 3 года.

Приготовленный раствор

После разведения 0,9 % раствором натрия хлорида допускается хранение во флаконе или шприце не более 8 ч при температуре не выше 25 °C.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить в оригинальной пачке при температуре не выше 25 °C.

Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 27,383 мг (соответствует 2,5 мг бортезомиба) или 38,336 мг (соответствует 3,5 мг бортезомиба) препарата во флаконах бесцветного нейтрального стекла тип I, укупоренных бромбутиловыми резиновыми пробками и обжатыми алюминиевыми колпачками, снабженными пластмассовыми крышечками.

Допускается наличие надписи «FLIP OFF» на пластмассовых крышечках.

1 флакон вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

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

Меры предосторожности при работе с препаратом

Бартизар 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.

Приготовление раствора для внутривенного введения

Содержимое флакона Бартизар (3,5 мг бортезомиба во флаконе) растворяют в 3,5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

Содержимое флакона Бартизар (2,5 мг бортезомиба во флаконе) растворяют в 2,5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

Концентрация приготовленного раствора для в/в введения – 1,0 мг/мл.

Приготовление раствора для подкожного введения

Содержимое флакона Бартизар (3,5 мг бортезомиба во флаконе) растворяют в 1,4 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

Содержимое флакона Бартизар (2,5 мг бортезомиба во флаконе) растворяют в 1 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

Концентрация приготовленного раствора для п/к введения – 2,5 мг/мл. Приготовленный раствор должен быть прозрачным и бесцветным. В случае возникновения местных реакций в области п/к введения препарата Бартизар можно использовать менее концентрированный раствор для п/к введения (1 мг/мл вместо 2,5 мг/мл) или перейти на в/в введение препарата.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

*Российская Федерация*

АО «Рафарма»

399540, Липецкая обл., Тербунский район, с. Тербуны, ул. Дорожная, д. 6А

Тел.: +7 (47474) 2-16-72.

Электронная почта: rafarma@rafarma.ru

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза**

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Российская Федерация, Республика Армения, Республика Беларусь*

АО «Рафарма»

399540, Липецкая обл., Тербунский район, с. Тербуны, ул. Дорожная, д. 6А

Тел.: +7 (47474) 2-16-72

Электронная почта: pharmacovigilance@sotex.ru

*Республика Казахстан*

ИП «Утегенова Б.А.»

050022, г. Алматы, ул. Мауленова д. 123 «а», кв. 7

Тел.: +77017076181

Электронная почта: b.utegenova\_ip@mail.ru

*Кыргызская Республика*

ОсОО «ФармаРег»

720001, г. Бишкек, ул. Токтогула, д. 130, 7-й этаж

Тел.: +996 (312) 66-33-42, +996 (312) 66-33-46

Электронная почта: pharmareg@pharmareg.pro

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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