

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

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

Борамилан, 3,0 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бортезомиб.

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

Каждый флакон содержит 2,5 мг бортезомиба.

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

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

Борамилан, 3,0 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения

Каждый флакон содержит 3,0 мг бортезомиба.

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

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения.

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

Белая или почти белая пористая масса или порошок.

Борамилан, 3,0 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения

Белая или почти белая пористая масса или порошок.

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

Препарат Борамилан показан к применению у взрослых пациентов для лечения:

- множественной миеломы;
- мантийноклеточной лимфомы.

4.2 Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Монотерапия

Рецидивирующая множественная миелома и рецидивирующая мантийноклеточная лимфома

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

Степень клинического ответа рекомендуется оценивать после проведения 3-х и 5-ти циклов лечения.

В случае достижения полного клинического ответа рекомендуется проведение 2-х дополнительных циклов лечения.

При длительности лечения более 8-ми циклов бортезомиб можно применять по стандартной схеме или по схеме поддерживающей терапии рецидивирующей множественной миеломы – еженедельно в течение 4-х недель (дни 1, 8, 15, 22) с последующим 13-дневным периодом отдыха (дни 23–35). Пациентам, у которых терапия бортезомибом не дала клинического ответа (прогрессирование или стабилизация заболевания после 2 или 4 циклов, соответственно), может быть назначена комбинация высоких доз дексаметазона с бортезомибом. В этом случае 40 мг дексаметазона назначается перорально с каждой дозой бортезомиба: 20 мг в день введения препарата Бортезомиб и 20 мг на следующий день после введения препарата. Таким образом, прием дексаметазона производят в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 день, суммарно 160 мг за 3 недели.

Рекомендации по коррекции дозы во время лечения и возобновление терапии

При развитии гематологической токсичности 4-й степени тяжести или любого негематологического токсического эффекта 3-й степени тяжести, за исключением нейропатии, лечение бортезомибом следует приостановить. После исчезновения симптомов токсичности лечение бортезомибом можно возобновить в дозе, сниженной на 25% (дозу $1,3 \text{ мг/м}^2$ снижают до $1,0 \text{ мг/м}^2$; дозу $1,0 \text{ мг/м}^2$ снижают до $0,7 \text{ мг/м}^2$).

При появлении связанной с применением бортезомиба нейропатической боли и/или периферической сенсорной нейропатии дозу препарата изменяют в соответствии с таблицей 1. Отмечались случаи возникновения вегетативной нейропатии тяжелой степени тяжести, приводящие к прекращению или приостановлению терапии. У пациентов с

тяжелой нейропатией в анамнезе бортезомиб можно применять только после тщательной оценки соотношения риск/польза.

Таблица 1. Рекомендации по коррекции дозы при развитии нейропатической боли и/или периферической сенсорной или двигательной нейропатии, вызванной бортезомибом

Тяжесть нейропатии	Коррекция дозы
1-я степень (парестезия, слабость и/или угасание рефлексов) без боли или утраты функции	Доза и режим введения не требует коррекции.
1-я степень с болью или 2-я степень (нарушение функции, но не повседневной активности)	Снизить дозу до 1,0 мг/м ² или изменить режим введения на 1,3 мг/м ² 1 раз в неделю.
2-я степень с болью или 3-я степень (нарушение повседневной активности)	Приостановить применение бортезомиба до исчезновения симптомов токсичности. После этого возобновить лечение, снизив дозу препарата до 0,7 мг/м ² 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 бортезомиба.

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

Препарат Борамилан вводят внутривенно струйно в течение 3–5 секунд или подкожно в комбинации с мелфаланом и преднизолом, принимаемыми внутрь. Проводят девять 6-недельных циклов, как показано в таблице 2. В циклах 1–4 бортезомиб применяют 2 раза в неделю (дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 и 32), а в циклах 5–9 – 1 раз в неделю (дни 1, 8, 22 и 29).

Таблица 2. Рекомендуемая схема введения бортезомиба, применяемого в комбинации с мелфаланом и преднизолом у пациентов с ранее нелеченой множественной миеломой, которым не показано проведение трансплантации стволовых клеток

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

Бортезомиб 1,3 мг/м ²	день -- -- -- 1	день 8	Период отдыха	день 22	день 29	Период отдыха
Мелфалан (9 мг/м ²) + Преднизон (60 мг/м ²)	день день день день 1 2 3 4	--	Период отдыха	--	--	Период отдыха

Коррекция дозы во время лечения и возобновление лечения при комбинированной терапии с мелфаланом и преднизоном

Перед началом нового цикла терапии:

- количество тромбоцитов должно быть $\geq 70000/\text{мкл}$;
- абсолютное число нейтрофилов (АЧН) $\geq 1000/\text{мкл}$;
- негематологическая токсичность должна снизиться до 1-й степени тяжести или до исходного уровня.

Таблица 3. Коррекция дозы во время последующих циклов терапии бортезомибом в комбинации с мелфаланом и преднизоном

Токсичность	Коррекция дозы или отсрочка введения
<i>Гематологическая токсичность в ходе предыдущего цикла:</i>	
• Длительная нейтропения или тромбоцитопения 4-й степени тяжести, либо тромбоцитопения с кровотечением	В следующем цикле дозу мелфалана следует уменьшить на 25%.
• Содержание тромбоцитов $\leq 30000/\text{мкл}$ или АЧН $\leq 750/\text{мкл}$ в день введения бортезомиба (кроме дня 1)	Отложить введение бортезомиба.
• Несколько отсрочек введения бортезомиба в одном цикле (≥ 3 раз при введении 2 раза в неделю или ≥ 2 раз при введении 1 раз в неделю)	Дозу бортезомиба снижают на 1 ступень (с 1,3 мг/м ² до 1,0 мг/м ² ; с 1,0 мг/м ² до 0,7 мг/м ²).
Негематологическая токсичность ≥ 3 -й степени тяжести	Применение бортезомиба откладывают до снижения негематологической токсичности до 1-й степени тяжести или до исходного уровня. После этого лечение бортезомибом можно возобновить в дозе, сниженной на 1 ступень (с 1,3 мг/м ² до 1,0 мг/м ² ; с 1,0 мг/м ² до 0,7 мг/м ²). При развитии нейропатической боли и/или периферической нейропатии, связанной с применением бортезомиба, введение очередной дозы откладывают и/или корректируют дозу, как описано в таблице 1.

Дополнительная информация о мелфалане и преднизоне приводится в общих характеристиках этих лекарственных препаратов.

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

Рекомендуемая начальная доза бортезомиба при применении в комбинации с другими лекарственными средствами составляет 1,3 мг/м² площади поверхности тела 2 раза в неделю в течение 2-х 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 Борамилан 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 средств, применяемых в комбинации с бортезомибом, приведены в соответствующих общих характеристиках лекарственных препаратов.

Рецидивирующая множественная миелома

Рекомендуемая доза при применении в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином

Рекомендуемая доза бортезомиба приведена в разделе 4.2, пункте «Монотерапия». Пегилированный липосомальный доксорубицин вводят в дозе 30 мг/м² на 4-й день 3-х недельного цикла применения бортезомиба в виде внутривенной инфузии продолжительностью 1 ч сразу после введения бортезомиба.

Дополнительная информация о пегилированном липосомальном доксорубицине приводится в общей характеристике данного лекарственного средства.

Рекомендуемая доза при применении в комбинации с дексаметазоном

Пациентам, у которых терапия бортезомибом не дала клинического ответа (прогрессирование или стабилизация заболевания после 2-х или 4-х циклов соответственно), может быть назначена комбинация высоких доз дексаметазона с бортезомибом.

Рекомендуемая доза бортезомиба приведена в разделе 4.2, пункте «Монотерапия».

Дексаметазон применяется перорально в дозе 20 мг с каждой дозой бортезомиба: 20 мг в день введения бортезомиба и 20 мг в следующий день после введения бортезомиба. Таким образом, прием дексаметазона производят в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 дни, суммарно 160 мг за 3 недели. Дополнительная информация о дексаметазоне приводится в общей характеристике данного лекарственного препарата.

Повторная терапия множественной миеломы

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

Рекомендуемая доза бортезомиба приведена в разделе 4.2, пункте «Монотерапия».

Ранее нелеченая мантийноклеточная лимфома

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

Рекомендуемая доза бортезомиба приведена в разделе 4.2, пункте «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 бортезомибом.

В 1-й день каждого 3-х недельного цикла терапии бортезомибом необходимо вводить следующие лекарственные средства в виде внутривенных инфузий: ритуксимаб в дозе 375 мг/м², циклофосфамид в дозе 750 мг/м² и доксорубицин в дозе 50 мг/м². Преднизон принимается внутрь в дозе 100 мг/м² в дни 1, 2, 3, 4 и 5 каждого цикла терапии бортезомибом.

Коррекция дозы во время терапии ранее нелеченой мантийноклеточной лимфомы

Перед началом нового цикла лечения (кроме цикла 1):

- количество тромбоцитов должно быть $\geq 100000/\text{мкл}$ и АЧН $\geq 1500/\text{мкл}$;
- концентрация гемоглобина должна быть ≥ 8 г/дл ($\geq 4,96$ ммоль/л);
- негематологическая токсичность должна снизиться до 1-й степени тяжести или до исходного уровня.

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

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

Токсичность	Коррекция или отсрочка дозы
Гематологическая токсичность:	
• Нейтропения ≥ 3-й степени тяжести с лихорадкой или нейтропения 4-й степени тяжести продолжительностью более 7 дней, содержание тромбоцитов $\leq 10000/\text{мкл}$.	Терапия бортезомибом должна быть приостановлена на срок до 2-х недель до момента, когда у пациента будут наблюдаться следующие показатели: АЧН $\geq 750/\text{мкл}$, содержание тромбоцитов $\geq 25000/\text{мкл}$. Если после приостановки терапии

Токсичность	Коррекция или отсрочка дозы
	токсичность не разрешается до описанных выше показателей, то терапию необходимо полностью прекратить. Если токсичность разрешается до показателей: АЧН ≥ 750 /мкл, содержание тромбоцитов ≥ 25000 /мкл, то доза бортезомиба должна быть снижена на 1 ступень (с $1,3 \text{ мг/м}^2$ до $1,0 \text{ мг/м}^2$ или с $1,0 \text{ мг/м}^2$ до $0,7 \text{ мг/м}^2$).
• Содержание тромбоцитов < 25000 /мкл или АЧН < 750 /мкл в день введения бортезомиба (кроме дня 1)	Отложить введение бортезомиба.
Негематологическая токсичность ≥ 3 -й степени тяжести	Применение бортезомиба откладывают до снижения негематологической токсичности до 2-й степени тяжести или ниже. После этого лечение бортезомибом можно возобновить в дозе, сниженной на 1 ступень (с $1,3 \text{ мг/м}^2$ до $1,0 \text{ мг/м}^2$; с $1,0 \text{ мг/м}^2$ до $0,7 \text{ мг/м}^2$). При развитии нейропатической боли и/или периферической нейропатии, связанной с применением бортезомиба, введение очередной дозы откладывают и/или корректируют дозу, как описано в таблице 1.

Информация о режиме дозирования ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубицина и преднизона приведена в общих характеристиках этих лекарственных препаратов.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Степень нарушения функции почек не влияет на фармакокинетику бортезомиба. Поэтому для пациентов с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Препарат Борамилан следует вводить после проведения диализа, т.к. диализ может снижать концентрацию бортезомиба в плазме крови.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести не требуется коррекции начальной дозы. Следует назначать рекомендуемую дозу. Пациентам с нарушением функции печени средней и тяжелой степени тяжести следует назначать бортезомиб в сниженной дозе (см. таблицу 5).

Таблица 5. Коррекция начальной дозы бортезомиба у пациентов с нарушением функции печени

Степень тяжести нарушения функции печени	Концентрация билирубина	Активность АСТ*	Коррекция начальной дозы
Легкая	$\leq 1,0 \times \text{ВГН}$	$> \text{ВГН}^{**}$	Не требуется
	$> 1,0 \times - 1,5 \times \text{ВГН}$	Любая	Не требуется
Средняя	$> 1,5 \times - 3 \times \text{ВГН}$	Любая	Требуется назначать бортезомиб в сниженной 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 дозы до $0,5 \text{ мг/м}^2$ в последующих циклах в зависимости от переносимости пациентом.
Тяжелая	$> 3 \times \text{ВГН}$	Любая	

Примечания: *АСТ – аспартатаминотрансфераза; **ВГН – верхняя граница нормы.

Дети

Безопасность и эффективность бортезомиба у детей в возрасте менее 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Борамилан показан только для внутривенного и подкожного введения. При интратекальном введении бортезомиба возможны случаи смерти.

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

При подкожном введении концентрация раствора должна составлять 2,5 мг/мл. Концентрация раствора должна рассчитываться очень тщательно в связи с различием концентраций раствора для внутривенного введения и раствора для подкожного введения.

При внутривенном введении восстановленный раствор вводят путем внутривенной болюсной инъекции в течение 3–5 секунд через периферический или центральный венозный катетер, который затем промывают 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций.

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

В случае возникновения местных реакций в области подкожного введения бортезомиба можно использовать менее концентрированный раствор для подкожного введения (1 мг/мл вместо 2,5 мг/мл) или перейти на внутривенное введение препарата.

Инструкции по приготовлению раствора для внутривенного введения и раствора для подкожного введения представлены 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 CYP3A (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, зверобой продырявленный).
- Детский возраст (отсутствие опыта применения).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Нарушения функции печени тяжелой и средней степени.
- Тяжелые нарушения функции почек.
- Судороги или эпилепсия в анамнезе.
- Обмороки.
- Диабетическая нейропатия в анамнезе.
- Одновременный прием гипотензивных препаратов.
- Обезвоживание на фоне диареи или рвоты.
- Запор.
- Риск развития хронической сердечной недостаточности.
- Одновременный прием ингибиторов или субстратов изофермента CYP3A4, одновременный прием субстратов изофермента CYP2C9, пероральных гипогликемических препаратов.

Особые указания

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

Инtrateкальное введение

Лекарственный препарат Борамилан предназначен только для внутривенного и подкожного введения. Не вводить инtrateкально. При неумышленном введении бортезомиба

интратекально были зафиксированы случаи смерти.

Гематологическая токсичность

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

Терапия бортезомибом может приводить к тромбоцитопении и нейтропении. Наименьшее количество тромбоцитов обычно наблюдается на 11-й день цикла и восстанавливается к началу следующего цикла. У пациентов с множественной миеломой или мантийноклеточной лимфомой может наблюдаться цикловая периодичность уменьшения и увеличения количества тромбоцитов. Отсутствуют данные, подтверждающие нарастающую тромбоцитопению или нейтропению при любом из режимов дозирования. При снижении количества тромбоцитов $<25000/\text{мкл}$ терапию бортезомибом следует приостановить. При восстановлении количества тромбоцитов лечение следует продолжить в уменьшенных дозах при тщательном сопоставлении возможной пользы и риска лечения. Для лечения гематологической токсичности можно применять колониестимулирующие факторы, переливание тромбоцитарной и эритроцитарной массы. При одновременном применении с мелфаланом и преднизолоном, когда количество тромбоцитов $\leq 30000/\text{мкл}$, терапию бортезомибом следует приостановить. Сообщалось о случаях развития желудочно-кишечных кровотечений и внутримозговых кровоизлияний при применении бортезомиба. При развитии указанных нежелательных реакций следует рассмотреть проведение переливания крови и поддерживающей терапии.

Желудочно-кишечные нарушения

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

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Об очень редких случаях развития вирусной инфекции Джона Каннингема неизвестной этиологии, приводившей к прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии и к смерти, сообщалось у пациентов, получающих терапию бортезомибом. Пациенты с диагнозом ПМЛ получали иммуносупрессивную терапию до или одновременно с применением бортезомиба. В большинстве случаев ПМЛ диагностируют в течение 12 месяцев с момента введения первой дозы бортезомиба. Пациентов необходимо наблюдать на регулярной основе на предмет возникновения или ухудшения неврологических

симптомов или признаков, которые могут свидетельствовать о ПМЛ. При подозрении на ПМЛ пациента необходимо направить к специалисту в области ПМЛ и предпринять соответствующие диагностические меры. Следует прекратить применение бортезомиба в случае диагностирования ПМЛ.

Периферическая нейропатия

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

Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением в связи с возможностью возникновения симптомов нейропатии (ощущение жжения, гиперестезия, гипестезия, парестезия, ощущение дискомфорта, невропатическая боль или слабость). Частота возникновения нейропатии при подкожном введении бортезомиба ниже, чем 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 тяжести, приводящие к прекращению или приостановлению терапии.

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

Судороги

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

Ортостатическая гипотензия

Терапия бортезомибом часто сопровождается ортостатической гипотензией. В большинстве случаев она бывает легкой или средней степени тяжести и может наблюдаться в ходе всего лечения. Редко отмечаются кратковременные потери сознания. У пациентов, имеющих в анамнезе обмороки, диабетическую нейропатию, получающих гипотензивные

препараты, а также у пациентов с обезвоживанием на фоне диареи или рвоты следует соблюдать осторожность. Пациентов следует проинструктировать о необходимости обращения к врачу в случае головокружения, чувства «легкости в голове» или обморока. При развитии ортостатической гипотензии рекомендуется гидратация, введение глюкокортикостероидов и/или симпатомиметиков; при необходимости следует снизить дозу гипотензивных препаратов.

Сердечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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

Пациентам с симптомами нарушения функции печени следует назначать бортезомиб в более низких начальных дозах и проводить мониторинг на предмет возникновения токсичности, так как бортезомиб метаболизируется «печеночными» ферментами, и его концентрация может увеличиться при нарушении функции печени средней и тяжелой степени тяжести (см. раздел 4.2).

Синдром задней обратимой энцефалопатии

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

Реактивация вируса Herpes zoster

Следует рассмотреть возможность проведения противовирусной профилактики у пациентов, получающих терапию бортезомибом. У пациентов, получающих терапию

бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном, частота реактивации вируса *Herpes zoster* больше по сравнению с пациентами, получающими терапию мелфаланом и преднизолоном (14% и 4% соответственно). Проведение противовирусной профилактики достоверно снижает частоту реактивации вируса *Herpes zoster*.

Гепатит В

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

Нарушение функции легких

В редких случаях при применении бортезомиба наблюдаются острые диффузные инфильтративные заболевания легких неизвестной этиологии, такие как пневмонит, интерстициальная пневмония, легочная инфильтрация и синдром острой дыхательной недостаточности. Некоторые из этих состояний могут привести 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.

Схема лечения с одновременным введением высоких доз цитарабина (2 г/м^2 в день) путем непрерывной инфузии в течение 24 часов не рекомендуется, т.к. описаны случаи смерти от острого респираторного дистресс-синдрома в начале курса терапии при введении высоких доз цитарабина (2 г/м^2 в день) путем непрерывной инфузии в течение 24 часов с даунорубицином и бортезомибом для лечения рецидивирующей острой миелоидной лейкемии.

Синдром лизиса опухоли

Так как бортезомиб является цитотоксическим препаратом и может быстро разрушать злокачественные клетки, при его применении возможно развитие синдрома лизиса опухоли. У пациентов с высокой опухолевой нагрузкой до начала терапии повышен риск развития синдрома лизиса опухоли. Следует тщательно наблюдать за такими пациентами и соблюдать соответствующие меры предосторожности.

В связи с возможным развитием гиперурикемии, связанной с синдромом лизиса опухоли, пациентам во время терапии рекомендуется определять концентрацию мочевой кислоты и креатинина в плазме крови. Для предотвращения гиперурикемии рекомендуется обильное

питье, при необходимости – аллопуринол и защелачивание мочи.

Одновременное применение с пероральными гипогликемическими препаратами

При применении бортезомиба у пациентов, одновременно принимающих пероральные гипогликемические лекарственные препараты, следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови и при необходимости проводить коррекцию дозы гипогликемических лекарственных препаратов.

Эмбриофетальный риск

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

Реакции иммунокомплексного типа

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

Исследование электрокардиограммы

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

Почечная недостаточность

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

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В исследованиях *in vitro* и исследованиях *in vivo* бортезомиб проявлял 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.

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику (ФК) бортезомиба

Исследование лекарственного взаимодействия с сильным ингибитором изофермента CYP3A4 кетоконазолом показало увеличение средних значений AUC бортезомиба в среднем на 35%. Поэтому следует тщательно наблюдать за пациентами, получающими одновременно бортезомиб и сильный ингибитор изофермента CYP3A4 (кетоконазол, ритонавир).

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

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

Исследование лекарственного взаимодействия бортезомиба с комбинацией мелфалан–преднизолон 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 лекарственными препаратами, которые могут ассоциироваться с периферической нейропатией (такие как амиодарон, противовирусные препараты, изониазид, нитрофурантоин или статины), и лекарственными препаратами, снижающими артериальное давление, следует соблюдать осторожность.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам с детородным потенциалом следует рекомендовать использование эффективных средств контрацепции во время терапии препаратом Борамилан.

Беременность

Препарат Борамилан противопоказан во время беременности (см. раздел 4.3).

Лактация

Способность бортезомиба проникать в грудное молоко у человека не изучена. Риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, исключить нельзя. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Формальные исследования потенциального влияния бортезомиба на репродуктивную функцию человека не проводились.

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

Множественная миелома

Серьезные нежелательные реакции нечасто наблюдаются во время терапии бортезомибом и включают сердечную недостаточность, синдром лизиса опухоли, легочную гипертензию, синдром обратимой задней энцефалопатии, острые диффузные инфильтративные легочные заболевания. Кроме того, в редких случаях наблюдается вегетативная нейропатия. Наиболее часто во время терапии бортезомибом отмечаются 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.

Ранее нелеченая мантийноклеточная лимфома

Профиль безопасности бортезомиба, изучавшийся у 240 пациентов с мантийноклеточной лимфомой, которые получали бортезомиб в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизоном (VcR-CAP), по сравнению с 242 пациентами, получавшими ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон (R-CHOP), в целом соответствует наблюдаемому у пациентов с множественной миеломой с основными отличиями, перечисленными ниже. Дополнительными нежелательными реакциями, которые были идентифицированы как связанные с применением комбинированной терапии (VcR-CAP), были гепатит 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 с множественной миеломой 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 $\geq 1\%$ в группе VcR-CAP и с как минимум возможной или предполагаемой причинно-следственной связью с компонентами терапии VcR-CAP указаны 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 данных исследований множественной миеломы.

Рецидивирующая мантийноклеточная лимфома

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 и 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.

Табличное резюме нежелательных реакций

Множественная миелома

В таблице 6 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 получали бортезомиб в дозе 1,3 мг/м².

Нежелательные реакции сгруппированы в зависимости от системно-органный класса и частоты их проявления следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности.

Таблица 6. Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе клинических исследований у пациентов с множественной миеломой, получавших бортезомиб в монотерапии и в комбинации

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
Инфекции и инвазии	Простой герпес	Часто
	Опоясывающий герпес (в т.ч. диссеминированный и офтальмогерпес)	Часто
	Пневмония	Часто
	Грибковые инфекции	Часто
	Инфекция	Нечасто
	Бактериальные, вирусные инфекции	Нечасто
	Сепсис (в т.ч. септический шок)	Нечасто
	Бронхопневмония	Нечасто
	Герпесвирусная инфекция	Нечасто
	Герпетический менингоэнцефалит	Нечасто
	Бактериemia (в т.ч. стафилококковая)	Нечасто
	Ячмень	Нечасто

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
	Грипп	Нечасто
	Воспаление подкожно-жировой клетчатки	Нечасто
	Инфекции, ассоциированные с применением медицинских приборов	Нечасто
	Инфекции кожи	Нечасто
	Инфекции уха	Нечасто
	Стафилококковые инфекции	Нечасто
	Зубные инфекции	Нечасто
	Менингит (в т.ч. бактериальный)	Редко
	Эпштейн-Барр-вирусная инфекция	Редко
	Генитальный герпес	Редко
	Тонзиллит	Редко
	Мастоидит	Редко
	Синдром хронической усталости	Редко
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Злокачественные новообразования	Редко
	Плазмочитарный лейкоз	Редко
	Карцинома почки	Редко
	Новообразования	Редко
	Грибовидный микоз	Редко
	Доброкачественные новообразования	Редко
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения	Очень часто
	Нейтропения	Очень часто
	Анемия	Очень часто
	Лейкопения	Часто
	Лимфопения	Часто
	Панцитопения	Нечасто
	Фебрильная нейтропения	Нечасто
	Коагулопатия	Нечасто
	Лейкоцитоз,	Нечасто
	Лимфаденопатия	Нечасто
	Гемолитическая анемия	Нечасто
	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром)	Редко
	Тромбоцитоз	Редко
	Синдром повышенной вязкости крови	Редко
	Нарушения со стороны тромбоцитов	Редко
	Тромбоцитопеническая пурпура	Редко
	Нарушения со стороны крови	Редко
	Геморрагический диатез	Редко
	Лимфоцитарная инфильтрация	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Отек Квинке	Нечасто
	Гиперчувствительность	Нечасто
	Анафилактический шок	Редко
	Амилоидоз	Редко
	Реакции с образованием иммунных комплексов (тип III)	Редко
Эндокринные нарушения	Синдром Иценко-Кушинга	Нечасто

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
	Гипертиреоз	Нечасто
	Нарушение секреции антидиуретического гормона	Нечасто
	Гипотиреоз	Редко
Нарушения метаболизма и питания	Снижение аппетита	Очень часто
	Обезвоживание	Часто
	Гипокалиемия	Часто
	Гипонатриемия	Часто
	Изменение концентрации глюкозы в крови	Часто
	Гипокальциемия	Часто
	Изменение активности ферментов	Часто
	Синдром лизиса опухоли	Нечасто
	Отсутствие прибавки массы тела	Нечасто
	Гипомагниемия	Нечасто
	Гипофосфатемия	Нечасто
	Гиперкалиемия	Нечасто
	Гиперкальциемия	Нечасто
	Гипернатриемия	Нечасто
	Изменение концентрации мочевой кислоты	Нечасто
	Сахарный диабет	Нечасто
	Задержка жидкости	Нечасто
	Гипермагниемия	Редко
	Ацидоз	Редко
	Нарушение водно-электролитного баланса	Редко
	Избыточное накопление жидкости	Редко
	Гипохлоремия	Редко
	Гиповолемия	Редко
	Гиперхлоремия	Редко
	Гиперфосфатемия	Редко
	Нарушение обмена веществ	Редко
	Дефицит витаминов группы В	Редко
	Дефицит витамина В ₁₂	Редко
	Подагра	Редко
	Повышенный аппетит	Редко
	Непереносимость алкоголя	Редко
Психические нарушения	Расстройства и нарушения настроения	Часто
	Тревожность	Часто
	Расстройства и нарушения сна	Часто
	Изменения психического статуса	Нечасто
	Галлюцинации	Нечасто
	Психотическое расстройство	Нечасто
	Спутанность сознания	Нечасто
	Возбужденное состояние	Нечасто
	Суицидальные мысли	Редко
	Расстройство адаптации	Редко
	Делирий	Редко

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
Нарушения со стороны нервной системы	Снижение либидо	Редко
	Нейропатия	Очень часто
	Периферическая сенсорная нейропатия	Очень часто
	Дизестезия	Очень часто
	Невралгия	Очень часто
	Двигательная нейропатия	Часто
	Потеря сознания (в т.ч. обморок)	Часто
	Головокружение	Часто
	Извращение вкуса	Часто
	Вялость	Часто
	Головная боль	Часто
	Тремор	Нечасто
	Периферическая сенсомоторная нейропатия	Нечасто
	Дискинезия	Нечасто
	Нарушение равновесия	Нечасто
	Потеря памяти (искл. деменцию)	Нечасто
	Энцефалопатия	Нечасто
	Синдром задней обратимой энцефалопатии	Нечасто
	Нейротоксичность	Нечасто
	Судороги	Нечасто
	Постгерпетическая невралгия	Нечасто
	Расстройство речи	Нечасто
	Синдром «беспокойных ног»	Нечасто
	Мигрень	Нечасто
	Ишиас	Нечасто
	Нарушение концентрации внимания	Нечасто
	Патологические рефлексy	Нечасто
	Паросмия	Нечасто
	Внутричерепное кровоизлияние	Редко
	Внутричерепное кровоизлияние (в т.ч. субарахноидальное)	Редко
	Отек мозга	Редко
	Транзиторная ишемическая атака	Редко
	Кома	Редко
	Дисбаланс вегетативной нервной системы	Редко
	Вегетативная нейропатия	Редко
	Паралич черепных нервов	Редко
	Паралич	Редко
	Парез	Редко
	Предобморочное состояние	Редко
	Синдром поражения ствола мозга	Редко
	Нарушение мозгового кровообращения	Редко
	Корешковый синдром	Редко
	Психомоторная гиперактивность	Редко
	Компрессия спинного мозга	Редко
	Когнитивные расстройства	Редко

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
	Расстройства движений	Редко
	Расстройства нервной системы	Редко
	Радикулит	Редко
	Слюнотечение	Редко
	Гипотония мышц	Редко
	Синдром Гийена-Барре*	Очень редко
	Демиелинизирующая полинейропатия*	Очень редко
Нарушения со стороны органа зрения	Отек глаз	Часто
	Нарушения зрения	Часто
	Конъюнктивит	Часто
	Кровоизлияние в глаз	Нечасто
	Инфекции век	Нечасто
	Воспаление глаз	Нечасто
	Диплопия,	Нечасто
	Сухость глаз	Нечасто
	Раздражение глаз	Нечасто
	Боль в глазах	Нечасто
	Усиленное слезотечение	Нечасто
	Выделения из глаз	Нечасто
	Поражение роговицы	Редко
	Экзофтальм	Редко
	Ретинит	Редко
	Скотома	Редко
	Поражение глаз (в т.ч. век)	Редко
	Дакриоаденит	Редко
	Светобоязнь	Редко
	Фотопсия	Редко
	Оптическая нейропатия	Редко
	Различные степени нарушения зрения (до слепоты)	Редко
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Вертиго	Часто
	Звон в ушах	Нечасто
	Нарушение слуха (до глухоты)	Нечасто
	Дискомфорт в области уха	Нечасто
	Кровотечение	Редко
	Вестибулярный нейронит	Редко
	Поражение уха	Редко
Нарушения со стороны сердца	Тампонада сердца	Нечасто
	Кардиопульмонарный шок	Нечасто
	Фибрилляция сердца (в т.ч. фибрилляция предсердий)	Нечасто
	Сердечная недостаточность (в т.ч. левого и правого желудочков)	Нечасто
	Аритмия	Нечасто
	Тахикардия	Нечасто
	Ощущение сердцебиения	Нечасто
	Стенокардия	Нечасто

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
	Перикардит (в т.ч. экссудативный перикардит)	Нечасто
	Кардиомиопатия	Нечасто
	Желудочковая дисфункция	Нечасто
	Брадикардия	Нечасто
	Трепетание предсердий	Редко
	Инфаркт миокарда	Редко
	Атриовентрикулярная блокада	Редко
	Сердечно-сосудистые нарушения (в т.ч. кардиогенный шок)	Редко
	Аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт»	Редко
	Стенокардия нестабильная	Редко
	Заболевания клапанов сердца	Редко
	Коронарная недостаточность	Редко
	Остановка синусового узла	Редко
Нарушения со стороны сосудов	Понижение артериального давления	Часто
	Ортостатическая гипотензия	Часто
	Повышение артериального давления	Часто
	Инсульт	Нечасто
	Тромбоз глубоких вен	Нечасто
	Кровотечение	Нечасто
	Тромбофлебит (в т.ч. поверхностный)	Нечасто
	Циркуляторный коллапс (в т.ч. гиповолемический шок)	Нечасто
	Флебит	Нечасто
	Приливы	Нечасто
	Гематома (в т.ч. периренальная)	Нечасто
	Снижение периферического кровообращения	Нечасто
	Васкулит	Нечасто
	Гиперемия (в т.ч. окулярная)	Нечасто
	Эмболия периферических сосудов	Редко
	Лимфедема	Редко
	Бледность	Редко
	Эритромелалгия	Редко
	Вазодилатация	Редко
	Изменение окраски вен	Редко
	Венозная недостаточность	Редко
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Часто
	Носовое кровотечение	Часто
	Инфекции верхних и нижних дыхательных путей	Часто
	Кашель	Часто
	Легочная эмболия	Нечасто
	Плевральный выпот	Нечасто
	Отек легких (в т.ч. острый)	Нечасто
	Легочное альвеолярное кровоизлияние	Нечасто
	Бронхоспазм	Нечасто

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
	Хроническая обструктивная болезнь легких	Нечасто
	Гипоксемия	Нечасто
	Заложенность дыхательных путей	Нечасто
	Гипоксия	Нечасто
	Плеврит	Нечасто
	Икота	Нечасто
	Ринорея	Нечасто
	Дисфония	Нечасто
	Свистящее дыхание	Нечасто
	Дыхательная недостаточность	Редко
	Острый респираторный дистресс-синдром	Редко
	Апноэ	Редко
	Пневмоторакс	Редко
	Ателектаз	Редко
	Легочная гипертензия	Редко
	Кровохарканье	Редко
	Гипервентиляция	Редко
	Ортопноэ	Редко
	Пневмонит	Редко
	Респираторный алкалоз	Редко
	Тахипноэ	Редко
	Фиброз легких	Редко
	Нарушения со стороны бронхов	Редко
	Гипокапния	Редко
	Интерстициальное заболевание легких	Редко
	Инфильтрация легких	Редко
	Чувство стеснения в горле	Редко
	Сухость в горле	Редко
	Повышенная секреция в верхних дыхательных путях	Редко
	Раздражение горла	Редко
	Кашлевой синдром верхних дыхательных путей	Редко
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота	Очень часто
	Рвота	Очень часто
	Диарея	Очень часто
	Запор	Очень часто
	Кровотечение из ЖКТ (в т.ч. кровотечение слизистой оболочки)	Часто
	Диспепсия	Часто
	Стоматит	Часто
	Нарушение тонуса ЖКТ	Часто
	Боль в области горла и глотки	Часто

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
	Боли в области живота (в т.ч. желудочно-кишечная боль и боль в селезенке)	Часто
	Нарушения со стороны ротовой полости	Часто
	Метеоризм	Часто
	Панкреатит (в т.ч. хронический)	Нечасто
	Рвота кровью	Нечасто
	Отечность губ	Нечасто
	Обструкция ЖКТ (в т.ч. кишечная непроходимость)	Нечасто
	Дискомфорт в животе	Нечасто
	Изъязвления слизистой оболочки полости рта	Нечасто
	Энтерит	Нечасто
	Гастрит	Нечасто
	Кровотечение из десен	Нечасто
	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	Нечасто
	Колит (в т.ч. псевдомембранозный колит)	Нечасто
	Ишемический колит	Нечасто
	Воспаление слизистой оболочки ЖКТ	Нечасто
	Дисфагия	Нечасто
	Синдром раздраженного кишечника	Нечасто
	Нарушения со стороны ЖКТ	Нечасто
	Налет на языке	Нечасто
	Нарушение моторики ЖКТ	Нечасто
	Нарушения со стороны слюнных желез	Нечасто
	Острый панкреатит	Редко
	Перитонит	Редко
	Отек языка	Редко
	Асцит	Редко
	Эзофагит	Редко
	Хейлит	Редко
	Недержание кала	Редко
	Атония анального сфинктера	Редко
	Фекалома	Редко
	Изъязвления и перфорация ЖКТ	Редко
	Гипертрофия десен	Редко
	Мегаколон	Редко
	Выделения из прямой кишки	Редко
	Появление волдырей в глотке	Редко
	Боль в губах	Редко
	Периодонтит	Редко
	Анальная трещина	Редко
	Изменение ритма дефекации	Редко
	Прокталгия	Редко

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
	Нарушения стула	Редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Изменение активности «печеночных» ферментов	Часто
	Гепатотоксичность (в т.ч печеночные нарушения)	Нечасто
	Гепатит	Нечасто
	Холестаз	Нечасто
	Печеночная недостаточность	Редко
	Гепатомегалия	Редко
	Синдром Бадда-Киари	Редко
	Цитомегаловирусный гепатит	Редко
	Печеночное кровотечение	Редко
	Желчнокаменная болезнь	Редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь	Часто
	Зуд	Часто
	Эритема	Часто
	Сухость кожи	Часто
	Мультиформная эритема	Нечасто
	Крапивница	Нечасто
	Острый фебрильный нейтрофильный дерматоз	Нечасто
	Токсическая кожная сыпь	Нечасто
	Токсический эпидермальный некролиз	Нечасто
	Синдром Стивенса-Джонсона	Нечасто
	Дерматит,	Нечасто
	Изменение структуры волос	Нечасто
	Петехия	Нечасто
	Экхимоз	Нечасто
	Поражение кожи	Нечасто
	Пурпура	Нечасто
	Новообразования кожи	Нечасто
	Псориаз	Нечасто
	Гипергидроз	Нечасто
	Ночная потливость	Нечасто
	Пролежни	Нечасто
	Угревая сыпь	Нечасто
	Волдыри	Нечасто
	Нарушение пигментации кожи	Нечасто
	Реакции со стороны кожи	Редко
	Лимфоцитарная инфильтрация Джесснера	Редко
	Ладонно-подошвенная эритродизестезия	Редко
	Подкожные кровотечения	Редко
	Сетчатое ливедо	Редко
	Индурация кожи	Редко
	Папула	Редко
	Реакции фоточувствительности,	Редко

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
	Себорея	Редко
	Холодный пот	Редко
	Поражения кожи неуточненные	Редко
	Эритроз	Редко
	Язвы кожи	Редко
	Поражение ногтей	Редко
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Костно-мышечные боли	Очень часто
	Мышечные спазмы	Часто
	Боли в конечностях	Часто
	Слабость мышц	Часто
	Мышечные подергивания	Нечасто
	Отеки суставов	Нечасто
	Артрит	Нечасто
	Тугоподвижность суставов	Нечасто
	Миопатия	Нечасто
	Ощущение тяжести	Нечасто
	Рабдомиолиз	Редко
	Синдром височно-нижнечелюстного сустава	Редко
	Фистула	Редко
	Суставной выпот	Редко
	Боль в челюсти	Редко
	Костные нарушения	Редко
	Инфекции и воспаление костно-мышечной и соединительной ткани	Редко
	Синовиальные кисты	Редко
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нарушение функции почек	Часто
	Острая почечная недостаточность	Нечасто
	Хроническая почечная недостаточность	Нечасто
	Инфекции мочевыводящих путей	Нечасто
	Жалобы со стороны мочевыводящих путей	Нечасто
	Гематурия	Нечасто
	Задержка мочи	Нечасто
	Нарушение мочеиспускания	Нечасто
	Протеинурия	Нечасто
	Азотемия	Нечасто
	Олигурия	Нечасто
	Поллакиурия	Нечасто
	Раздражение мочевого пузыря	Редко
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Вагинальные кровотечения	Нечасто
	Боль в гениталиях	Нечасто
	Эректильная дисфункция	Нечасто
	Нарушение функции яичек	Редко
	Простатит	Редко
	Нарушение функции молочной железы	Редко
	Болезненность придатков яичек	Редко
	Эпидидимит	Редко

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
	Боль в области малого таза	Редко
	Изъязвление вульвы	Редко
	Аплазия	Нечасто
Врожденные, семейные и генетические нарушения	Мальформация ЖКТ	Нечасто
	Ихтиоз	Нечасто
	Пирексия	Очень часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Повышенная утомляемость	Очень часто
	Астения	Очень часто
	Отеки (в т.ч. периферические)	Часто
	Озноб	Часто
	Боль	Часто
	Дискомфорт	Часто
	Ухудшение общего физического здоровья	Нечасто
	Отек лица	Нечасто
	Реакции в месте введения	Нечасто
	Нарушения со стороны слизистых оболочек	Нечасто
	Боль в области груди	Нечасто
	Нарушение походки	Нечасто
	Ощущение холода	Нечасто
	Экстравазация	Нечасто
	Осложнения от применения катетера	Нечасто
	Изменение чувства жажды	Нечасто
	Дискомфорт в области груди	Нечасто
	Ощущение изменения температуры тела	Нечасто
	Боль в месте введения	Нечасто
	Смерть (в т.ч. внезапная)	Редко
	Полиорганная недостаточность	Редко
	Кровотечение в месте введения	Редко
	Грыжа	Редко
	Нарушение процессов заживления	Редко
	Воспаление	Редко
	Флебит в месте введения	Редко
	Болезненность	Редко
	Изъязвления	Редко
	Раздражительность	Редко
	Некардиальная боль в груди	Редко
	Боль в месте введения катетера	Редко
	Ощущение инородного тела	Редко
Лабораторные и инструментальные данные	Понижение массы тела	Часто
	Гипербилирубинемия	Нечасто
	Изменение белковых показателей	Нечасто
	Увеличение массы тела	Нечасто
	Изменение показателей крови	Нечасто
	Повышение концентрации С-реактивного белка	Нечасто
	Изменение содержания газов в крови	Редко

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
	Изменения кардиограммы (в т.ч. увеличение зубца QT)	Редко
	Изменение протромбинового времени	Редко
	Понижение pH желудочного сока	Редко
	Увеличение агрегации тромбоцитов	Редко
	Повышение концентрации тропонина I	Редко
	Обнаружение вирусов и изменение серологии	Редко
	Изменения в анализе мочи	Редко
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Падения	Часто
	Контузии	Часто
	Трансфузионные реакции	Редко
	Переломы	Редко
	Ригидность	Редко
	Травмы лица	Редко
	Травмы суставов	Редко
	Ожоги	Редко
	Разрывы	Редко
	Боль во время процедуры	Редко
	Радиационное поражение	Редко
Хирургические и медицинские процедуры	Активация макрофагов	Редко

Примечания: * пострегистрационный опыт применения.

Ранее нелеченая мантийноклеточная лимфома

В таблице 7 приведены нежелательные реакции, которые сгруппированы в зависимости от системно-оргannого класса и частоты их проявления следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности.

Таблица 7. Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе клинических исследований у пациентов с мантийноклеточной лимфомой, получавших терапию VcR-CAP

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
Инфекции и инвазии	Пневмония	Очень часто
	Сепсис (в т.ч. септический шок)	Часто
	Опоясывающий герпес (в т.ч. диссеминированный и офтальмогерпес)	Часто
	Герпесвирусная инфекция	Часто
	Бактериальные инфекции	Часто
	Инфекции верхних и нижних дыхательных путей	Часто
	Грибковые инфекции	Часто

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
	Простой герпес	Часто
	Гепатит В	Нечасто
	Инфекция	Нечасто
	Бронхопневмония	Нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения	Очень часто
	Фебрильная нейтропения	Очень часто
	Нейтропения	Очень часто
	Лейкопения	Очень часто
	Анемия	Очень часто
	Лимфопения	Очень часто
	Панцитопения	Нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность	Часто
	Анафилактические реакции	Нечасто
Нарушения метаболизма и питания	Снижение аппетита	Очень часто
	Гипокалиемия	Часто
	Изменение концентрации глюкозы в крови	Часто
	Гипонатриемия	Часто
	Сахарный диабет	Часто
	Задержка жидкости	Часто
	Синдром лизиса опухоли	Нечасто
Психические нарушения	Расстройства и нарушения сна	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	Периферическая сенсорная нейропатия	Очень часто
	Дизестезия	Очень часто
	Невралгия	Очень часто
	Нейропатии	Часто
	Двигательная нейропатия	Часто
	Потеря сознания (в т.ч. обморок)	Часто
	Энцефалопатия	Часто
	Периферическая сенсорно-моторная нейропатия	Часто
	Головокружение	Часто
	Извращение вкуса	Часто
	Автономная нейропатия	Часто
	Дисбаланс вегетативной и нервной системы	Нечасто
	Синдром Гийена-Барре*	Очень редко
	Демиелинизирующая полинейропатия*	Очень редко
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения	Часто
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Слуховая дизестезия (в т.ч. шум в ушах)	Часто
	Вертиго	Нечасто
	Снижение слуха (до глухоты)	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	Фибрилляция сердца (в т.ч. фибрилляция предсердий)	Часто
	Аритмия	Часто

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
	Сердечная недостаточность (в т.ч. левого и правого желудочков)	Часто
	Ишемия миокарда	Часто
	Дисфункция желудочков	Часто
	Сердечно-сосудистые нарушения (в т.ч. кардиогенный шок)	Нечасто
Нарушения со стороны сосудов	Гипертензия	Часто
	Гипотензия	Часто
	Ортостатическая гипотензия	Часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Часто
	Кашель	Часто
	Икота	Часто
	Острый респираторный дистресс-синдром	Нечасто
	Легочная эмболия	Нечасто
	Пневмонит	Нечасто
	Легочная гипертензия	Нечасто
	Отек легких (в т.ч. острый)	Нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	Симптомы тошноты и рвоты	Очень часто
	Диарея	Очень часто
	Стоматит	Очень часто
	Запор	Очень часто
	Желудочно-кишечное кровотечение (в т.ч. слизистой оболочки)	Часто
	Вздутие живота	Часто
	Диспепсия	Часто
	Боль во рту и глотке	Часто
	Язвы ротовой полости	Часто
	Дискомфорт в области живота	Часто
	Дисфагия	Часто
	Воспаление желудочно-кишечного тракта	Часто
	Боль в животе (в т.ч. желудочно-кишечная боль и боль в селезенке)	Часто
	Нарушения в ротовой полости	Часто
	Колит (в т.ч. псевдомембранозный колит)	Нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатотоксичность (в т.ч. печеночные нарушения)	Часто
	Печеночная недостаточность	Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нарушения со стороны волос	Очень часто
	Зуд	Часто
	Дерматит	Часто
	Сыпь	Часто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Спазмы мышц	Часто
	Боль в мышцах	Часто
	Боли в конечностях	Часто
Нарушения со стороны почек и	Инфекции мочевыводящих путей	Часто

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
мочевыводящих путей		
Общие нарушения и реакции в месте введения	Пирексия	Очень часто
	Усталость	Очень часто
	Астения	Очень часто
	Отек (в т.ч. периферический)	Часто
	Озноб	Часто
	Реакции в месте введения	Часто
	Общее недомогание	Часто
Лабораторные и инструментальные данные	Гипербилирубинемия	Часто
	Изменение белковых показателей	Часто
	Снижение массы тела	Часто
	Увеличение массы тела	Часто

Примечания: * пострегистрационный опыт применения.

Описание отдельных нежелательных реакций

Реактивация вируса 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, составляла 17% в случае, если не была проведена противовирусная профилактика, и 3% в случае, если была проведена противовирусная профилактика.

Мантйноклеточная лимфома

В исследовании ранее нелеченой мантйноклеточной 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 составляла 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

Мантйноклеточная лимфома

В исследовании ранее нелеченой мантйноклеточной лимфомы гепатит В с летальным исходом наблюдался 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 гепатита В была схожа у пациентов в группах VcR-CAP и R-CHOP (0,8% и 1,2%, соответственно).

Периферическая нейропатия при комбинированной терапии

Множественная миелома

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

представлена в таблице 8.

Таблица 8. Частота развития периферической нейропатии во время индукционной терапии в соответствии со степенями тяжести и отмена терапии в связи с развитием периферической нейропатии

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

Примечания: *ПН – периферическая нейропатия (понятие включает следующие термины: периферическая невропатия, периферическая моторная нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, полинейропатия); **ВДД – винкристин, доксорубицин, дексаметазон; ***БД – бортезомиб, дексаметазон; ****ТД – талидомид, дексаметазон; *****БТД – бортезомиб, талидомид, дексаметазон.

Мантйноклеточная лимфома

Частота развития периферической нейропатии при применении комбинированных режимов в исследовании ранее нелеченой мантйноклеточной лимфомы, где бортезомиб применялся в комбинации с ритускимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (R-CAP), приведена в таблице 9.

Таблица 9. Частота развития периферической нейропатии в соответствии со степенями тяжести и отмена терапии в связи с развитием периферической нейропатии

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

Примечание: *ПН – периферическая нейропатия (понятие включает следующие термины: периферическая невропатия, периферическая моторная нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, полинейропатия).

Значимые различия в профиле безопасности бортезомиба при подкожном и внутривенном введении при монотерапии

В исследовании III фазы у пациентов, которые получали бортезомиб подкожно, общая частота нежелательных реакций 3 степени тяжести или выше была на 13% ниже, а частота отмены бортезомиба была на 5% ниже по сравнению с внутривенным путем введения. Общая частота диареи, желудочно-кишечной и абдоминальной 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 3 степени тяжести и

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

У 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 летальных исходов при проведении терапии составила 5% в группе подкожного введения и 7% в группе внутривенного введения. Частота летальных исходов по причине прогрессирования заболевания составила 18% в группе подкожного введения и 9% в группе внутривенного введения.

Возобновление терапии у пациентов с рецидивирующей множественной миеломой

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

Прочие особые популяции

Пожилые пациенты с мантийноклеточной лимфомой

В исследовании ранее нелеченой мантийноклеточной лимфомы в группе VcR-CAP 42,9% пациентов были в возрасте от 65 до 74 лет и 10,4% пациентов в возрасте ≥ 75 лет. Хотя пациенты в возрасте ≥ 75 лет были менее толерантны к режиму VcR-CAP, и к R-CHOP, частота развития серьезных нежелательных реакций в группах VcR-CAP и R-CHOP составила 68% и 42% 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 национальные системы 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) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9 Передозировка

Симптомы

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L01XG01.

Бортезомиб – это обратимый ингибитор химотрипсин-подобной активности 26S-протеасомы клеток млекопитающих. Протеасома представляет собой крупный белковый комплекс, который расщепляет белки, конъюгированные с убиквитином. Убиквитин-протеасомный путь играет ключевую роль в регуляции внутриклеточной концентрации некоторых белков и, таким образом, поддерживает внутриклеточный гомеостаз. Подавление активности 26S-протеасомы предотвращает селективный протеолиз, что может влиять на многие каскады реакций передачи сигнала в клетке. Нарушение механизма поддержания гомеостаза может приводить к гибели клетки. Во многих экспериментальных моделях *in vivo* бортезомиб вызывает замедление роста опухоли, включая множественную миелому.

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

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При внутривенном струйном введении бортезомиба в дозах 1,0 мг/м² и 1,3 мг/м² пациентам с множественной миеломой максимальные концентрации ($C_{\max}$) бортезомиба в плазме крови составляют соответственно 57 нг/мл 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/м² и 89–120 нг/мл для дозы 1,3 мг/м².

При введении в дозе 1,3 мг/м² подкожно или внутривенно пациентам с множественной миеломой общее системное воздействие после повторного введения в той же дозе (AUC_{last}) было эквивалентно для обоих путей введения (155 нг^ч/мл при подкожном введении и 151 нг^ч/мл при внутривенном введении). $C_{\max}$ бортезомиба после подкожного введения (20,4 нг/мл) ниже, чем после внутривенного введения (223 нг/мл). Среднее геометрическое соотношение AUC_{last} составило 0,99, а 90% доверительный интервал – 80,18–122,80%. $T_{\max}$ составляло 30 мин при подкожном введении и 2 мин при внутривенном введении.

Распределение

После однократного или многократного введения в дозах 1,0 мг/м² и 1,3 мг/м² средний объем распределения бортезомиба у пациентов с множественной миеломой составляет 1659–3294 л (489–1884 л/м²). Это позволяет предположить, что бортезомиб интенсивно распределяется в периферических тканях. При концентрациях 100–1000 нг/мл связывание бортезомиба с белками плазмы крови составляет в среднем 83%. Фракция бортезомиба, связанного с белками плазмы, не зависит от концентрации.

Биотрансформация

В условиях *in vitro* метаболизм бортезомиба преимущественно осуществляется изоферментами цитохрома 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 26S-протеасому.

Элиминация

Пути выведения бортезомиба у человека не изучались.

Средний период полувыведения бортезомиба 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/м² и 1,3 мг/м² средний общий клиренс составляет соответственно 102 л/ч и 112 л/ч, а после последующих введений – соответственно 15–32

л/ч.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пол и раса

Влияние пола и расы на фармакокинетику бортезомиба не изучалось.

Пациенты с нарушением функции почек

Фармакокинетика бортезомиба в дозах 0,7–1,3 мг/м² внутривенно 2 раза в неделю у пациентов с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени тяжести, включая пациентов, находящихся на диализе, сопоставима с фармакокинетикой бортезомиба у пациентов с нормальной функцией почек.

Пациенты с нарушением функции печени

Исследования фармакокинетики бортезомиба у онкологических пациентов с нарушением функции печени проводились на 61 пациенте с нарушениями функции печени различной степени тяжести (см. таблицу 5) с применением доз бортезомиба 0,5–1,3 мг/м². Нарушение функции печени легкой степени тяжести не влияет на фармакокинетику бортезомиба. У пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени тяжести наблюдается 60% увеличение AUC (площади под кривой «концентрация–время») бортезомиба по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Для пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени тяжести рекомендуется уменьшение начальной дозы бортезомиба. Требуется внимательное наблюдение таких пациентов.

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/м² 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/м², равновесный объем распределения составил 834 (39%) л/м², а период полувыведения – 100 (44%) ч. После коррекции эффекта площади поверхности тела другие демографические переменные (такие как возраст, масса тела и пол) не оказывали клинически значимого влияния на клиренс бортезомиба. Клиренс бортезомиба у детей, нормализованный по площади поверхности тела, был сопоставим с таковым у взрослых.

6. 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

3 года.

Приготовленный раствор

После восстановления раствор хранить при температуре не выше 25 °С при естественном освещении в оригинальном флаконе не более 8 часов.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

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

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

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения 2,5 мг и 3,0 мг.

По 2,5 мг и 3,0 мг бортезомиба во флаконах темного стекла вместимостью 10 мл, герметично укупоренных пробками из резины и колпачками алюминиево-пластиковыми.

1 флакон с препаратом упаковывают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки полиэтилентерефталатной. 1 контурную ячейковую упаковку и инструкцию по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Неиспользованный раствор уничтожить. Попадание лекарственного препарата в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не допускается утилизация препарата Борамилан с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

Инструкция по приготовлению раствора для внутривенного и подкожного введения

Борамилан является противоопухолевым препаратом. При приготовлении раствора и обращении с лекарственным препаратом следует проявлять осторожность. Следует соблюдать соответствующие меры асептики. Рекомендуется пользоваться перчатками и другой защитной одеждой для предотвращения контакта с кожей. Препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, за исключением 0,9% раствора натрия хлорида. Химическая и физическая стабильность сохраняется в течение 8 часов при

температуре не выше 25 °С при хранении в оригинальном флаконе при естественном освещении. С микробиологической точки зрения приготовленный раствор должен быть использован немедленно. В случае если препарат не был использован незамедлительно, ответственность за соблюдение сроков и условий хранения после вскрытия до применения несет потребитель.

Инструкция по приготовлению раствора для внутривенного введения

Содержимое флакона с дозировкой 2,5 мг растворяют в 2,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида, а содержимое флакона с дозировкой 3,0 мг растворяют в 3,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Концентрация приготовленного раствора для внутривенного введения должна составлять 1 мг/мл.

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

Инструкция по приготовлению раствора для подкожного введения

Содержимое флакона с дозировкой 2,5 мг растворяют в 1,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида, а содержимое флакона с дозировкой 3,0 мг растворяют в 1,2 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Концентрация приготовленного раствора для подкожного введения должна составлять 2,5 мг/мл.

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

В случае возникновения местных реакций в области подкожного введения препарата Борамилан можно использовать менее концентрированный раствор для подкожного введения – 1 мг/мл вместо 2,5 мг/мл. Для этого содержимое флакона с дозировкой 2,5 мг растворяют в 2,5 мл 0,9% раствора хлорида натрия, а содержимое флакона с дозировкой 3,0 мг растворяют в 3,0 мл 0,9% раствора хлорида натрия.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Фарментал групп»

123242, Россия, г. Москва, ул. Конюшковская, д. 28, эт. 3, пом. 1А, ком. 9.

Тел.: (499) 685-00-15

e-mail: phm@phm.group.

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фармментал групп»

123242, Россия, г. Москва, ул. Конюшковская, д. 28, эт. 3, пом. 1А, ком. 9.

Тел.: (499) 685-00-15

е-mail: phm@phm.group.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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