

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

БОРТЕЗОМИБ-ПРОМОМЕД, 2,5 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения

БОРТЕЗОМИБ-ПРОМОМЕД, 3 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения

БОРТЕЗОМИБ-ПРОМОМЕД, 3,5 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бортезомиб.

БОРТЕЗОМИБ-ПРОМОМЕД, 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.

БОРТЕЗОМИБ-ПРОМОМЕД, 3 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения

Каждый флакон содержит 3 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.

БОРТЕЗОМИБ-ПРОМОМЕД, 3,5 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения

Каждый флакон содержит 3,5 мг бортезомиба.

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

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения.

БОРТЕЗОМИБ-ПРОМОМЕД, 2,5 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения

Пористая масса или порошок с фрагментами пористой массы белого или почти белого цвета.

БОРТЕЗОМИБ-ПРОМОМЕД, 3 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения

Пористая масса или порошок с фрагментами пористой массы белого или почти белого цвета.

БОРТЕЗОМИБ-ПРОМОМЕД, 3,5 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения

Пористая масса или порошок с фрагментами пористой массы белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат БОРТЕЗОМИБ-ПРОМОМЕД показан для лечения взрослых пациентов с множественной миеломой и мантийноклеточной лимфомой.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом БОРТЕЗОМИБ-ПРОМОМЕД должно инициироваться и проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении пациентов со злокачественными опухолями.

Режим дозирования

Монотерапия

Рецидивирующая множественная миелома и рецидивирующая мантийноклеточная лимфома

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

При длительности лечения более 8 циклов бортезомиб 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 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-ПРОМОМЕД 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.

Коррекция дозы и возобновление терапии

При развитии гематологической токсичности 4-й степени или любого негематологического токсического эффекта 3-й степени, за исключением нейропатии, лечение бортезомибом следует приостановить. После исчезновения симптомов токсичности лечение бортезомибом можно возобновить в дозе, сниженной на 25 % (дозу 1,3 мг/м² снижают до 1,0 мг/м²; дозу 1,0 мг/м² снижают до 0,7 мг/м²).

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, 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. Рекомендуемое изменение дозы при развитии вызванной бортезомибом нейропатической боли и/или периферической сенсорной или двигательной нейропатии

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

Препарат БОРТЕЗОМИБ-ПРОМОМЕД вводят внутривенно струйно в течение 3–5 секунд или подкожно в комбинации с мелфаланом и преднизолоном, 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 дозирования бортезомиба, применяемого в комбинации с мелфаланом и преднизоном у пациентов с ранее нелеченной 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 при комбинированной терапии с мелфаланом и преднизоном

Перед началом нового цикла лечения:

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

Таблица 3. Коррекция дозы при последующих циклах лечения

Токсичность	Коррекция или отсрочка дозы
Гематологическая токсичность в ходе предыдущего цикла:	
• Длительная нейтропения или тромбоцитопения 4 степени, либо тромбоцитопения с кровотечением	В следующем цикле дозу мелфалана следует уменьшить на 25 %
• Содержание тромбоцитов $\leq 30000/\text{мкл}$ 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 степени	Применение бортезомиба откладывают до снижения негематологической токсичности до 1 степени 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 инструкциях по медицинскому применению этих препаратов.

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

Рекомендуемая доза

Рекомендуемая начальная доза бортезомиба при применении в комбинации с другими лекарственными препаратами составляет 1,3 мг/м² площади поверхности тела два 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 БОРТЕЗОМИБ-ПРОМОМЕД 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 бортезомибом, приведены в соответствующих инструкциях по медицинскому применению.

Рецидивирующая множественная миелома

Рекомендуемая доза при применении в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином

Указания по дозе и коррекции дозы бортезомиба описаны выше в подразделе «Монотерапия». Пегилированный липосомальный доксорубицин применяется в дозе 30 мг/м² на 4-й день 3-недельного цикла приема бортезомиба в виде внутривенной инфузии продолжительностью 1 ч сразу после введения бортезомиба.

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

Рекомендуемая доза при применении в комбинации с дексаметазоном

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

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

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

Повторная терапия множественной миеломы

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

Указания по дозированию описаны в подразделе «Монотерапия».

Ранее нелеченая мантийноклеточная лимфома

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

Указания по дозе и коррекции дозы бортезомиба 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 бортезомибом.

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

Коррекция дозы во время терапии ранее нелеченой мантийноклеточной лимфомы

Перед началом нового цикла лечения (кроме цикла 1):

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

При развитии гематологической токсичности 3-й степени или любого негематологического токсического эффекта 3-й степени, за исключением нейропатии,

лечение бортезомибом следует приостановить. Указания по коррекции дозы приведены в таблице 4.

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

Токсичность	Коррекция или отсрочка дозы
Гематологическая токсичность: Нейтропения ≥ 3 степени с лихорадкой или нейтропения 4 степени продолжительностью более 7 дней, содержание тромбоцитов $< 10000/\text{мкл}$	Терапия бортезомибом должна быть приостановлена на срок до 2-х недель до момента, когда у пациента будут наблюдаться следующие показатели: АЧН $> 750/\text{мкл}$, содержание тромбоцитов $> 25000/\text{мкл}$. Если после приостановки терапии токсичность не разрешается до описанных выше показателей, то терапию необходимо полностью прекратить. Если токсичность разрешается до показателей: АЧН $> 750/\text{мкл}$, содержание тромбоцитов $> 25000/\text{мкл}$, то доза бортезомиба должна быть снижена на 1 ступень (с $1,3 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $1,0 \text{ мг}/\text{м}^2$, или с $1,0 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $0,7 \text{ мг}/\text{м}^2$).
Содержание тромбоцитов $< 25000/\text{мкл}$ или АЧН $< 750/\text{мкл}$ в день введения бортезомиба (кроме дня 1)	Отложить введение бортезомиба.
Негематологическая токсичность ≥ 3 степени	Применение бортезомиба откладывают до снижения негематологической токсичности до 2 степени или ниже. После этого лечение бортезомибом можно возобновить в дозе, сниженной на 1 ступень (с $1,3 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $1,0 \text{ мг}/\text{м}^2$, или с $1,0 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $0,7 \text{ мг}/\text{м}^2$). 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, циклофосфида, доксорубина и преднизона приведена в инструкциях по медицинскому применению этих препаратов.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

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

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести не требуется изменения начальной дозы. Следует назначать рекомендуемую дозу. Пациентам с

нарушениями функции печени средней и тяжелой степени тяжести следует назначать бортезомиб в уменьшенной дозе (см. таблицу 5).

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

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

АСТ – аспартатаминотрансфераза, ВГН – верхняя граница нормы

Дети

Эффективность и безопасность применения препарата БОРТЕЗОМИБ-ПРОМОМЕД у пациентов младше 18 лет не установлена. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделе 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Препарат БОРТЕЗОМИБ-ПРОМОМЕД показан только для внутривенного и подкожного введения. При интратекальном введении были зафиксированы случаи смерти.

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

Препарат БОРТЕЗОМИБ-ПРОМОМЕД вводится внутривенно струйно в течение 3–5 секунд или подкожно.

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.

Внутривенное введение

Приготовленный раствор (см. раздел 6.6) вводят путем внутривенной болюсной инъекции продолжительностью 3–5 секунд через периферический или центральный венозный катетер, который затем промывают 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций.

Подкожное введение

Приготовленный раствор (см. раздел 6.6) вводят подкожно в область бедра (правое или левое) или в область живота (справа или слева). Необходимо постоянно менять место введения препарата. Каждая последующая инъекция должна вводиться на расстоянии как минимум 2,5 см от места предыдущей инъекции. Нельзя вводить препарат в чувствительные области, поврежденные области (покраснения, синяки), а также в области, где введение иглы затруднено.

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

Инструкции по приготовлению раствора для внутривенного введения и раствора для подкожного введения описаны в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к бортезомибу, бору или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Острые диффузные инфильтративные заболевания легких.
- Поражение перикарда.
- Одновременное применение с сильными индукторами изофермента CYP3A (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, зверобой продырявленный).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Лечение препаратом БОРТЕЗОМИБ-ПРОМОМЕД следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой химиотерапии.

При неумышленном введении бортезомиба интратекально были зафиксированы случаи смерти. Препарат БОРТЕЗОМИБ-ПРОМОМЕД 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.

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

Гематологическая токсичность

Терапия бортезомибом может приводить к тромбоцитопении и нейтропении. Наименьшее число тромбоцитов обычно наблюдается на 11 день цикла и восстанавливается к началу следующего цикла. Цикловая периодичность уменьшения и увеличения числа

тромбоцитов наблюдалась в ходе клинических исследований у пациентов с множественной миеломой или мантийноклеточной лимфомой. Отсутствуют данные, подтверждающие нарастающую тромбоцитопению или нейтропению при любом из режимов дозирования. При снижении количества тромбоцитов $< 25000/\text{мкл}$ терапию бортезомибом следует приостановить. При восстановлении количества тромбоцитов лечение следует продолжить в уменьшенных дозах при тщательном сопоставлении возможной пользы и риска лечения. Для лечения гематологической токсичности можно применять колониестимулирующие факторы, переливание тромбоцитарной и эритроцитарной массы. При одновременном применении с мелфаланом и преднизолоном, когда количество тромбоцитов $\leq 30000/\text{мкл}$, терапию препаратом следует приостановить. Сообщалось о случаях развития желудочно-кишечных и внутримозговых кровоизлияний при применении бортезомиба. При развитии указанных нежелательных реакций 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 больным 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, принимающих бортезомиб. Пациенты с диагнозом ПМЛ получали иммуносупрессивную терапию до или одновременно с применением бортезомиба. В большинстве случаев ПМЛ была диагностирована в течение 12 месяцев с момента введения первой дозы бортезомиба. Пациентов необходимо наблюдать на регулярной основе на предмет возникновения или ухудшения неврологических симптомов или признаков, которые могут свидетельствовать о ПМЛ. При подозрении на ПМЛ пациента необходимо направить к специалисту в области ПМЛ и предпринять соответствующие диагностические меры. Следует прекратить применение бортезомиба в случае диагностирования ПМЛ.

Периферическая нейропатия

При возникновении нейропатии проводят поддерживающую терапию. Обычно частота развития периферической нейропатии достигает максимума на 5 цикле лечения бортезомибом. При появлении новых или усилении имеющихся симптомов

периферической нейропатии может потребоваться снижение дозы и изменение режима введения бортезомиба. Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением в связи с возможностью возникновения симптомов нейропатии (ощущение жжения, гиперестезия, гипестезия, парестезия, ощущение дискомфорта, невропатическая боль или слабость). Частота возникновения нейропатии при подкожном введении бортезомиба ниже, чем таковая при внутривенном введении.

В дополнение к периферической нейропатии возможен вклад вегетативной нейропатии в некоторые нежелательные реакции, такие как постуральная гипотензия, 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 больных с отсутствием судорог или эпилепсии в анамнезе описаны нечастые случаи развития судорог. При лечении больных, имеющих какие-либо факторы риска развития судорог, требуется особая осторожность.

Ортостатическая гипотензия

Терапия бортезомибом часто сопровождается ортостатической гипотензией. В большинстве случаев она бывает слабой или средней степени тяжести и может наблюдаться в ходе всего лечения. Редко отмечались кратковременные потери сознания. У больных, имеющих в анамнезе обмороки, диабетическую нейропатию, получающих гипотензивные препараты, а также у больных с обезвоживанием на фоне диареи или рвоты следует соблюдать осторожность. Больных следует проинструктировать о необходимости обращения к врачу в случае головокружения, чувства «легкости в голове» или обморока. При развитии ортостатической гипотензии рекомендуется гидратация, введение 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. Больные с факторами риска или с заболеваниями сердца в анамнезе должны подвергаться тщательному наблюдению.

Печеночная недостаточность

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

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

Синдром задней обратимой энцефалопатии

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

Реактивация вируса *Herpes zoster*

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

Гепатит В

В случае совместного использования бортезомиба и ритуксимаба у пациентов с риском развития инфекции гепатита В необходимо проводить скрининговый анализ 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 для лекарственного препарата ритуксимаб за более подробной информацией.

Нарушения функции легких

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

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

Синдром лизиса опухоли

Так как бортезомиб является цитотоксическим препаратом и может быстро разрушать злокачественные клетки, при его применении возможно развитие синдрома лизиса 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.

Одновременное применение с пероральными гипогликемическими препаратами

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

Контрацепция

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

Реакции иммунокомплексного типа

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

Исследование ЭКГ

В клинических исследованиях были зарегистрированы единичные случаи удлинения интервала QT, однако причинно-следственная связь подобного нежелательного явления 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.

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, 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 последнего.

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 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 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 нейропатией (такие как амиодарон, противовирусные средства, изониазид, нитрофурантоин или статины) и препаратами, снижающими артериальное давление, следует соблюдать осторожность.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Пациенты мужского и женского пола с детородным потенциалом должны использовать эффективные способы контрацепции во время и в течение 3 месяцев после лечения.

Беременность

Применение препарата БОРТЕЗОМИБ-ПРОМОМЕД противопоказано при беременности.

Лактация

Применение препарата БОРТЕЗОМИБ-ПРОМОМЕД противопоказано в период грудного вскармливания. На время лечения препаратом следует прекратить кормление грудью.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Пациентов необходимо предупредить о возможности появления во время лечения бортезомибом головокружения, обморока, зрительных расстройств и других нежелательных явлений, которые могут повлиять на способность управлять 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 получали бортезомиб в дозе 1,3 мг/м².

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

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

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко
<i>Инфекции и инвазии</i>				
	простой герпес*	бактериальные, вирусные инфекции*	менингит (в т. ч. бактериальный)	
	опоясывающий герпес (в т. ч. диссеминированный и офтальмогерпес)	сепсис (в т. ч. септический шок)*	Эпштейна-Барр-вирусная инфекция	
	пневмония*	бронхопневмония	генитальный герпес	
	грибковые инфекции*	герпесвирусная инфекция*	тонзиллит	
		герпетический менингоэнцефалит	мастоидит	

		бактериемия (в т. ч. стафи- лококковая)	синдром послевирусной астении	
		ячмень		
		грипп		
		воспаление подкожно-жиро- вой клетчатки		
		инфекции, ассоциирован- ные с применением медицинских приборов		
		инфекции кожи*		
		инфекции уха*		
		стафилококко- вые инфекции		
		зубные инфекции*		
		инфекция*		
<i>Доброкачественные, злокачественные и неопределенные (включая кисты и полипы) новообразования</i>				
			злокачественные новообразования	
			плазмочитарный лейкоз	
			карцинома почки	
			новообразования	
			грибовидный микоз	
			опухоль	
			доброкачест- венные новообразова- ния*	
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>				
тромбоцитопе- ния*	лейкопения*	панцитопения*	диссеминирован- ное внутри- сосудистое свертывание (ДВС-синдром)	
нейтропения*	лимфопения*	фебрильная нейтропения	тромбоцитоз*	
анемия*		коагулопатия*	синдром повышенной вязкости крови	
		лимфаденопатия	нарушения со стороны тромбоцитов неуточненные	
		гемолитическая анемия*	микроангиопатия (в т.ч. тромбоцитопе- ническая пурпура#)	

		лейкоцитоз*	нарушения со стороны крови неуточненные	
			геморрагический диатез	
			лимфоцитарная инфильтрация	
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>				
		отек Квинке [#]	анафилактический шок	
		гиперчувствительность*	амилоидоз	
			реакция с образованием иммунных комплексов (тип III)	
<i>Эндокринные нарушения</i>				
		синдром Иценко-Кушинга*	гипотиреоз	
		гипертиреоз*		
		нарушение секреции антидиуретического гормона		
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>				
снижение аппетита	обезвоживание	синдром лизиса опухоли	гипермагниемия*	
	гипокалиемия*	отсутствие прибавки массы тела*	нарушение водно-электролитного баланса*	
	гипонатриемия*	гипомагниемия*	избыточное накопление жидкости	
	изменение концентрации глюкозы в крови*	гипофосфатемия*	гипохлоремия*	
	гипокальциемия*	гиперкалиемия*	гиповолемия	
	изменение активности ферментов*	гиперкальциемия*	гиперхлоремия*	
		гипернатриемия*	гиперфосфатемия*	
		изменение концентрации мочевой кислоты*	нарушение обмена веществ	
		сахарный диабет*	дефицит витаминов группы В	
		задержка жидкости	дефицит витамина B12	
			подагра	
			повышенный	

			аппетит	
			непереносимость алкоголя	
			ацидоз	
<i>Психические нарушения</i>				
	расстройства и нарушения настроения*	изменение психического статуса*	суицидальные мысли*	
	тревожность*	галлюцинации*	расстройство адаптации	
	расстройства и нарушения сна*	психотическое расстройство*	делирий	
		спутанность сознания*	снижение либидо	
		возбужденное состояние		
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>				
нейропатии*	двигательная нейропатия*	тремор	внутричерепное кровоизлияние*	синдром Гийена-Барре [#]
периферическая сенсорная нейропатия	потеря сознания (в т. ч. обморок)	периферическая сенсомоторная нейропатия	внутричерепное кровоизлияние (в т. ч. субарахноидальное)*	демиелинизирующая полинейропатия [#]
дизестезия*	головокружение*	дискинезия*	отек головного мозга	
невралгия*	извращение вкуса*	нарушение равновесия*	транзиторная ишемическая атака	
	заторможенность	потеря памяти (исключая деменцию)*	кома	
	головная боль*	энцефалопатия*	дисбаланс вегетативной нервной системы	
		синдром задней обратимой энцефалопатии [#]	вегетативная нейропатия	
		нейротоксичность	паралич черепных нервов*	
		судороги*	паралич*	
		постгерпетическая невралгия	парез*	
		расстройство речи*	предобморочное состояние	
		синдром «беспокойных ног»	синдром поражения ствола мозга	
		мигрень	нарушение мозгового кровообращения	
		ишиас	корешковый синдром	
		нарушение концентрации внимания	психомоторная гиперактивность	

		патологические рефлексy*	компрессия спинного мозга	
		паросмия	когнитивные расстройства неуточненные	
			расстройства движений, двигательное нарушение	
			расстройства нервной системы неуточненные	
			радикулит	
			слюнотечение	
			гипотония	
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>				
	отек глаз*	кровоизлияние в глаз*	поражение роговицы*	
	нарушения зрения*	инфекции век*	экзофтальм	
		халязион#	ретинит	
		блефарит*	скотома	
	конъюнктивит*	воспаление глаза*	поражения глаз (в т. ч. век) неуточненные	
		диплопия	дакриoadенит	
		сухость глаз*	светобоязнь	
		раздражение глаз*	фотопсия	
		боль в глазах	оптическая нейропатия*	
		усиленное слезотечение	различные степени нарушения зрения (до слепоты)*	
		выделения из глаз		
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>				
	вертиго*	неполная глухота (в т.ч. звон в ушах)*	кровоотечение	
		нарушение слуха (до глухоты)	вестибулярный нейронит	
		дискомфорт в области уха*	поражение уха неуточненное	
<i>Нарушения со стороны сердца</i>				
		тампонада сердца*	трепетание предсердий	
		кардиопульмонарный шок*	инфаркт миокарда*	
		фибрилляция сердца (в т. ч. фибрилляция предсердий)	атриовентрикулярная блокада*	
		сердечная	сердечно-	

		недостаточность (в т. ч. левого и правого желудочков)*	сосудистые нарушения (в т. ч. кардиогенный шок)	
		аритмия*	аритмия желудочковая тахисистоличес- кая типа «пируэт»	
		тахикардия*	стенокардия нестабильная	
		ощущение сердцебиения	заболевания клапанов сердца*	
		стенокардия	коронарная недостаточность	
		перикардит (в т. ч. плевральный выпот)*	остановка синусового узла	
		кардиомиопатия*		
		желудочковая дисфункция*		
		брадикардия		
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>				
	понижение артериального давления*	инсульт*	эмболия периферических сосудов	
	ортостатическая гипотензия	тромбоз глубоких вен*	лимфатический отек	
	повышение артериального давления*	кровотечение*	бледность	
		тромбофлебит (в т. ч. поверхностный)	эритроцитопения	
		циркуляторный коллапс (в т. ч. гиповолемичес- кий шок)	вазодилатация	
		флебит	изменение окраски вен	
		приливы*	венозная недостаточность	
		гематома (в т. ч. периренальная)*		
		снижение периферичес- кого крово- обращения*		
		васкулит		
		гиперемия (в т. ч. глаз)*		
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>				
	одышка*	легочная эмболия	дыхательная недостаточ-	

		нось		
	носовое кровотечение	плевральный выпот	острый респираторный дистресс- синдром	
	инфекции верхних и нижних дыхательных путей*	отек легких (в т. ч. острый)	апноэ	
	кашель*	легочное альвеолярное кровоизлияние*	пневмоторакс	
		бронхоспазм	ателектаз	
		хроническая обструктивная болезнь легких*	легочная гипертензия	
		гипоксемия*	кровохарканье	
		заложенность дыхательных путей*	гипервентиляция	
		гипоксия	ортопноэ	
		плеврит*	пневмонит	
		икота	респираторный алкалоз	
		ринорея	тахипноэ	
		дисфония	фиброз легких	
		свистящее дыхание	нарушения со стороны bronхов*	
			гипокапния*	
			интерстици- альное заболевание легких	
			инфильтрация легких	
			чувство стеснения в горле	
			сухость в горле	
			повышенная секреция в верхних дыхательных путях	
			раздражение горла	
			кашлевой синдром верхних дыхательных путей	
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>				
тошнота*	кровотечение из ЖКТ (в т. ч. кровотечение	панкреатит (в т. ч. хронический)*	острый панкреатит	

	слизистой оболочки)*			
рвота*	диспепсия	рвота кровью	перитонит*	
диарея*	стоматит*	отечность губ*	отек языка*	
запор	нарушение тонуса ЖКТ	обструкция ЖКТ (в т. ч. кишечная непроходимость (включая непроходимость тонкого кишечника))*	асцит	
	боль в области горла и глотки*	дискомфорт в животе	эзофагит	
	боли в области живота (в т. ч. желудочно- кишечная боль и боль в селезенке)*	афтозный стоматит*	хейлит	
	нарушения со стороны ротовой полости*	энтерит*	недержание кала	
	метеоризм	гастрит*	недостаточность анального сфинктера	
		кровотечение из десен	фекалома*	
		гастроэзофаге- альная рефлюксная болезнь*	изъязвления и перфорация ЖКТ*	
		колит (в т. ч. псевдомембраноз ный колит)*	гипертрофия десен	
		ишемический колит#	мегаколон	
		воспаление слизистой оболочки ЖКТ*	выделения из прямой кишки	
		дисфагия	появление волдырей в ротоглотке*	
		синдром раздраженного кишечника	боль в губах	
		нарушения со стороны ЖКТ неуточненные	анальная трещина	
		налет на языке	изменение ритма дефекации	
		нарушение моторики ЖКТ*	прокталгия	
		нарушения со стороны слюнных желез*	нарушения стула	

			периодонтит	
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>				
	изменение активности «печеночных» ферментов *	гепатотоксичность (в т. ч. печеночные нарушения)	печеночная недостаточность	
		гепатит *	гепатомегалия	
		холестаз	синдром Бадда-Киари	
			цитомегаловирусный гепатит	
			печеночное кровотечение	
			желчекаменная болезнь	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>				
	сыпь *	мультиформная эритема	реакции со стороны кожи	
	зуд *	крапивница	лимфоцитарная инфильтрация Джесснера	
	эритема	острый фебрильный нейтрофильный дерматоз	ладонно-подошвенная эритродизестезия	
	сухость кожи	токсическая кожная сыпь	подкожные кровотечения	
		токсический эпидермальный некролиз [#]	сетчатое ливедо	
		синдром Стивенса-Джонсона [#]	индурация кожи	
		дерматит *	папула	
		изменение структуры волос *	реакции фоточувствительности	
		петехия	себорея	
		эксхимоз	холодный пот	
		поражение кожи	поражения кожи неуточненные	
		пурпура	эритроз	
		новообразования кожи *	язвы кожи	
		псориаз	поражение ногтей	
		гипергидроз		
		ночная потливость		
		пролежни *		
		угревая сыпь *		
		волдыри *		
		нарушение пигментации кожи *		

<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>				
костно-мышечные боли*	мышечные спазмы*	мышечные подергивания	рабдомиолиз	
	боли в конечностях	отеки суставов	синдром височно-нижнечелюстного сустава	
	слабость мышц	артрит*	фистула	
		тугоподвижность суставов	суставной выпот	
		миопатия*	боль в челюсти	
		ощущение тяжести	костные нарушения	
			инфекции и воспаление костно-мышечной и соединительной ткани*	
			синовиальные кисты	
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>				
	нарушение функции почек*	острая почечная недостаточность	раздражение мочевого пузыря	
		хроническая почечная недостаточность*		
		инфекции мочевыводящих путей*		
		жалобы со стороны мочевыводящих путей*		
		гематурия*		
		задержка мочи		
		нарушение мочеиспускания*		
		протеинурия		
		азотемия		
		олигурия*		
		поллакиурия		
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>				
		вагинальные кровотечения	нарушение функции яичек*	
		боль в гениталиях*	простатит	
		эректильная дисфункция	нарушение функции молочной железы	
			болезненность придатков яичек	
			эпидидимит	
			боль в области малого таза	

			изъязвление	
			вульвы	
<i>Врожденные, семейные и генетические нарушения</i>				
			аплазия	
			мальформация ЖКТ	
			ихтиоз	
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>				
пирексия*	отеки (в т. ч. периферические)	ухудшение общего физического здоровья*	смерть (в т. ч. внезапная)	
повышенная утомляемость	озноб	отек лица*	полиорганная недостаточность	
астения	боль*	реакции в месте введения*	кровотечение в месте введения*	
	дискомфорт*	нарушения со стороны слизистых оболочек*	грыжа*	
		боль в области груди	нарушение процессов заживления*	
		нарушение походки	воспаление	
		ощущение холода	флебит в месте введения*	
		экстравазация*	болезненность	
		осложнения от применения катетера*	изъязвления	
		изменение чувства жажды*	раздражительность	
		дискомфорт в области груди	некардиальная боль в груди	
		ощущение изменения температуры тела*	боль в месте введения катетера	
		боль в месте введения*	ощущение инородного тела	
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>				
	снижение массы тела	гипербилирубинемия*	изменение содержания газов в крови*	
		изменение белковых показателей*	изменения кардиограммы (в т. ч. увеличение зубца QT)*	
		увеличение массы тела	изменение международного нормализованного отношения (МНО)*	
		изменение показателей	понижение pH желудочного	

		крови*	сока	
		повышение концентрации С-реактивного белка	увеличение агрегации тромбоцитов	
			повышение концентрации тропонина I	
			обнаружение вирусов и изменение серологии*	
			изменения в анализе мочи*	
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>				
		падения	трансфузионные реакции	
		контузии	переломы*	
			ригидность*	
			травмы лица	
			травмы суставов*	
			ожоги	
			разрывы	
			боль во время процедуры	
			радиационное поражение*	
<i>Хирургические и медицинские процедуры</i>				
			активация макрофагов	

– пострегистрационный опыт применения.

* – сгруппировано более одного термина, согласно классификации MedDRA.

Пациенты с мантийноклеточной лимфомой, ранее не получавшие лечения

Профиль безопасности бортезомиба, изучавшийся у 240 пациентов с мантийноклеточной лимфомой, которые применяли бортезомиб в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизоном (VcR-CAP) по сравнению с 242 пациентами, получавшими ритуксимаб, циклофосфамид, 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 лечения, что указывает на то, что эти нежелательные реакции связаны не только с применением бортезомиба. Значимыми отличиями у пациентов с мантийноклеточной лимфомой по сравнению с пациентами в исследовании множественной миеломы были повышенная частота (на > 5 %) нежелательных реакций со

стороны крови (нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, анемия, лимфопения), периферическая сенсорная нейропатия, гипертензия, пирексия, пневмония, стоматит и нарушения со стороны волос. Нежелательные реакции с частотой $> 1\%$, со схожей частотой или выше в группе VcR-CAP и с как минимум возможной и 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 причинно-следственную связь с бортезомибом на основании исторических данных исследований множественной миеломы.

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

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

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
<i>Инфекции и инвазии</i>			
пневмония*	сепсис (в т. ч. септический шок)*	гепатит В*	
	опоясывающий герпес (в т. ч. диссеминированный и офтальмогерпес)	инфекция*	
	герпетическая инфекция*	бронхопневмония	
	инфекция верхних/нижних дыхательных путей*		
	грибковая инфекция*		
	простой герпес*		
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>			
тромбоцитопения*		панцитопения*	
фебрильная нейтропения			
нейтропения*			
лейкопения*			
анемия*			
лимфопения*			
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>			
гиперчувствительность*		анафилактическая реакция	
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>			
снижение аппетита	гипокалиемиа*	синдром лизиса	

		опухоли	
	изменение концентрации глюкозы в крови*		
	гипонатриемия*		
	сахарный диабет*		
	задержка жидкости		
<i>Психические нарушения</i>			
	расстройства и нарушения сна*		
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>			
периферическая сенсорная нейропатия	нейропатии*	расстройство вегетативной нервной системы	
дизестезия*	двигательная нейропатия*		
невралгия*	потеря сознания (в т. ч. обморок)		
	энцефалопатия*		
	периферическая сенсорно-моторная нейропатия		
	головокружение*		
	извращение вкуса*		
	автономная нейропатия		
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>			
	нарушение зрения*		
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>			
	слуховая дизестезия (в т. ч. шум в ушах)	снижение слуха (вплоть до глухоты)	кровотечение
		вертиго*	
<i>Нарушения со стороны сердца</i>			
	фибрилляция сердца (в т. ч. предсердий)	сердечно-сосудистые нарушения (в т. ч. кардиогенный шок)	
	аритмия*		
	сердечная недостаточность (в т. ч. левого и правого желудочков)*		
	ишемия миокарда		
	дисфункция желудочков*		
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>			
	гипертензия*		
	гипотензия*, ортостатическая гипотензия		
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>			
	одышка*	острый респираторный дистресс-синдром	
	кашель*	легочная эмболия	
	икота	пневмонит	
		легочная гипертензия	

		отек легких (в т. ч. острый)	
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>			
тошнота и рвота *	кровотечение из ЖКТ (в т. ч. кровотечение слизистой оболочки)*	колит (в т. ч. псевдомембранозный колит)*	
диарея*	вздутие живота		
стоматит*	диспепсия		
запор	боль во рту и глотке*		
	гастрит*		
	язвы ротовой полости*		
	дискомфорт в области живота		
	дисфагия		
	воспаление желудочно-кишечного тракта		
	боль в животе (в т. ч. желудочно-кишечная боль и боль в области селезенки)*		
	нарушения в ротовой полости*		
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>			
	гепатотоксичность (в т. ч. поражение печени)	печеночная недостаточность	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			
нарушения со стороны волос*	зуд*		
	дерматит*		
	сыпь*		
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>			
	мышечные спазмы*		
	боль в мышцах*		
	боль в конечностях		
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>			
	инфекции мочевыводящих путей*		
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>			
лихорадка*	отек (в т. ч. периферический)		
усталость	озноб		
астения	реакции в месте введения*		
	общее недомогание*		
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>			
	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 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 неблагоприятных 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 (см. раздел 4.4).

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 (ПН) согласно исследованиям, где бортезомиб назначался в качестве индукционной терапии в комбинации с дексаметазоном (исследование IFM2005-01) и дексаметазоном и талидомидом (исследование ММУ-3010), представлена в таблице ниже.

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

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

ВДД – винкристин, доксорубин, дексаметазон; БД – бортезомиб, дексаметазон; ТД – талидомид, дексаметазон; БТД – бортезомиб, талидомид, дексаметазон.

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 (RCAP), приведена в таблице ниже.

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

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

ПН – периферическая нейропатия.

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

Пожилые пациенты с мантийноклеточной лимфомой

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

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

В исследовании фазы III у пациентов, которые получали бортезомиб подкожно, общая частота возникновения нежелательных реакций степени 3 или выше была на 13 % ниже, а частота отмены бортезомиба была на 5 % ниже по сравнению с внутривенным путем введения.

Общая частота возникновения диареи, желудочно-кишечной и брюшной боли, астенических состояний, инфекций верхних дыхательных путей и периферических невропатий была на 12–15 % ниже в группе подкожного введения по сравнению с группой внутривенного введения. Кроме того, частота развития периферических 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 двух пациентов потребовалось изменение дозы. У двух (1 %) пациентов наблюдались тяжелые реакции: 1 случай зуда и 1 случай покраснения.

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

Возобновление терапии у пациентов с рецидивирующей множественной миеломой

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)

Телефон: +7 (499) 578-02-63

Многоканальный телефон: +7 (499) 578-06-70

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Адрес в интернете: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L01XG01

Механизм действия

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 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}) препарата в плазме составляют соответственно 57 и 112 нг/мл. При последующем введении препарата максимальные концентрации в плазме крови находятся в пределах 67–106 нг/мл для дозы 1,0 мг/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} после подкожного введения (20,4 нг/мл) была ниже, чем после внутривенного введения (223 нг/мл). Среднее геометрическое соотношение AUC_{last} составило 0,99, а 90 %-ные доверительные интервалы – 80,18–122,80 %. T_{max} составляло 30 мин при подкожном введении и 2 мин при внутривенном введении.

Распределение

После однократного или многократного введения в дозах 1,0 мг/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 бортезомиба 100–1000 нг/мл связывание препарата с белками плазмы крови составляет в среднем 83 %. Фракция бортезомиба, связанного с белками плазмы, не зависит от концентрации.

Биотрансформация

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

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

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

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

Пол и раса

Влияние пола и расы на фармакокинетику бортезомиба не изучалось.

Печеночная недостаточность

Исследования фармакокинетики бортезомиба у онкологических больных с нарушениями функции печени проводились на 60 пациентах с различной степенью тяжести нарушений функции печени (см. таблицу 5) с применением доз бортезомиба 0,5–1,3 мг/м². Легкие нарушения функции печени не влияют на фармакокинетику бортезомиба. У пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени тяжести 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 тяжести рекомендуется уменьшение начальной дозы бортезомиба. Требуется внимательное наблюдение таких пациентов.

Почечная недостаточность

Фармакокинетика бортезомиба в дозах 0,7–1,3 мг/м² внутривенно 2 раза в неделю у больных с легкими, средними или тяжелыми нарушениями функции почек, включая пациентов, находящихся на диализе, сопоставима с фармакокинетикой препарата у больных с нормальной функцией почек.

Дети

Фармакокинетика бортезомиба изучалась у детей в возрасте от 2 до 16 лет с острой лимфобластной лейкемией или острой миелоидной лейкемией при внутривенном болюсном введении в дозе 1,3 мг/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

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
3 года.

Приготовленный раствор для инфузий

После растворения БОРТЕЗОМИБ-ПРОМОМЕД можно хранить при температуре ниже 25 °С в оригинальном флаконе или в шприце не более 8 ч.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °С.

Хранить в оригинальной упаковке (пачке/коробке).

Хранение препарата после восстановления описано в разделе 6.3

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 27,5 мг (2,5 мг бортезомиба), по 33,0 мг (3,0 мг бортезомиба) или по 38,5 мг (3,5 мг бортезомиба) лиофилизата во флаконы бесцветного стекла 1-го гидролитического класса, герметично укупоренные резиновыми бромо-бутиловыми пробками, обжатые колпачками комбинированными.

По 1, 5 или 10 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

По 25 или 50 флаконов с приложением листков-вкладышей в количестве, равном количеству флаконов, помещают в коробку из картона (для стационаров).

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

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

Описание восстановленного раствора

Прозрачный или опалесцирующий бесцветный раствор.

При обнаружении механических включений или изменения цвета приготовленный раствор использовать нельзя.

Приготовление раствора для подкожного введения

Содержимое флакона с дозировкой 2,5 мг растворяют в 1,0 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, содержимое флакона дозировкой 3 мг растворяют в 1,2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, а содержимое флакона с дозировкой 3,5 мг растворяют в 1,4 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Концентрация приготовленного раствора для подкожного введения должна составлять 2,5 мг/мл.

Описание восстановленного раствора

Прозрачный или опалесцирующий бесцветный раствор.

При обнаружении механических включений или изменения цвета приготовленный раствор использовать нельзя.

Утилизация

Флаконы предназначены только для одноразового использования. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Тел.: +7 (495) 640-25-28

E-mail: reception@promo-med.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Тел.: +7 (495) 640-25-28

E-mail: reception@promo-med.ru

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора:

8-800-777-86-04 (бесплатно)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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