

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Бортезомиб-Фарм-Синтез, 1 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения.

Бортезомиб-Фарм-Синтез, 3 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения.

Бортезомиб-Фарм-Синтез, 3,5 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения.

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бортезомиб.

Бортезомиб-Фарм-Синтез, 1 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения

Каждый флакон содержит 1 мг бортезомиба.

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

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

Бортезомиб-Фарм-Синтез, 3 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения

Каждый флакон содержит 3 мг бортезомиба.

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

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

Бортезомиб-Фарм-Синтез, 3,5 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения

Каждый флакон содержит 3,5 мг бортезомиба.

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

После восстановления 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.

Белая или почти белая лиофилизированная масса или порошок.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

Препарат Бортезомиб-Фарм-Синтез показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет при:

- множественной миеломе;
- мантийноклеточной лимфоме.

## 4.2. Режим дозирования и способ применения

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

### Режим дозирования

#### *Монотерапия*

#### Рецидивирующая множественная миелома и рецидивирующая мантийноклеточная лимфома

Рекомендуемая доза бортезомиба составляет 1,3 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела два 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 бортезомиба должно пройти не менее 72-х часов.

При длительности лечения более 8 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-го или 4-го 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 бортезомиба и 20 мг на 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.

#### 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/м<sup>2</sup> снижают до 1,0 мг/м<sup>2</sup>; дозу 1,0 мг/м<sup>2</sup> снижают до 0,7 мг/м<sup>2</sup>).

При появлении связанной с применением 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 <sup>2</sup> или изменить режим введения на 1,3 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в неделю. |

|                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2-я степень с болью или 3-я степень (нарушение повседневной активности)                                                               | Приостановить применение бортезомиба до исчезновения симптомов токсичности. После этого возобновить лечение, снизив дозу препарата до 0,7 мг/м <sup>2</sup> и уменьшив частоту введения до одного раза в неделю. |
| 4-я степень (сенсорная нейропатия, приводящая к инвалидности или двигательная нейропатия, угрожающая жизни или приводящая к параличу) | Прекратить применение 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-Фарм-Синтез 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 с 5-го по 9-й – 1 раз в неделю (дни 1, 8, 22 и 29).

Таблица 2. Рекомендуемая схема введения бортезомиба, применяемого в комбинации с мелфаланом и преднизолоном 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<br>(1,3 мг/м <sup>2</sup> )                                       | день<br>1 | ---       | ---       | день<br>4 | день<br>8 | день<br>11 | период<br>отдыха | день<br>22 | день<br>25 | день<br>29 | день<br>32 | период<br>отдыха |
| Мелфалан<br>(9 мг/м <sup>2</sup> ) +<br>Преднизон<br>(60 мг/м <sup>2</sup> ) | день<br>1 | день<br>2 | день<br>3 | день<br>4 | ---       | ---        | период<br>отдыха | ---        | ---        | ---        | ---        | период<br>отдыха |
| Бортезомиб 1 раз в неделю (циклы 5–9)                                        |           |           |           |           |           |            |                  |            |            |            |            |                  |
| Неделя                                                                       | 1         |           |           |           | 2         |            | 3                | 4          |            | 5          |            | 6                |
| Бортезомиб<br>(1,3 мг/м <sup>2</sup> )                                       | день<br>1 | ---       | ---       | ---       | день<br>8 |            | период<br>отдыха | день<br>22 |            | день<br>29 |            | период<br>отдыха |
| Мелфалан<br>(9 мг/м <sup>2</sup> ) +<br>Преднизон<br>(60 мг/м <sup>2</sup> ) | день<br>1 | день<br>2 | день<br>3 | день<br>4 | ---       |            | период<br>отдыха | ---        |            | ---        |            | период<br>отдыха |

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

Перед началом нового цикла лечения:

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

Таблица 3. Коррекция дозы при последующих циклах лечения

| Токсичность                                                                                                                                                                                                                | Коррекция или отсрочка дозы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Гематологическая токсичность в ходе предыдущего цикла:</b>                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Длительная нейтропения или тромбоцитопения 4-й степени, либо тромбоцитопения с кровотечением</li> </ul>                                                                             | В следующем цикле дозу мелфалана следует уменьшить на 25 %.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Содержание тромбоцитов <math>\leq 30000/\text{мкл}</math> или АЧН <math>\leq 750/\text{мкл}</math> в день введения бортезомиба (кроме дня 1)</li> </ul>                             | Отложить введение бортезомиба.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Несколько отсрочек введения бортезомиба в одном цикле (<math>\geq 3</math>-х раз при введении 2 раза в неделю или <math>\geq 2</math>-х раз при введении 1 раз в неделю)</li> </ul> | Дозу бортезомиба снижают на 1 ступень (с $1,3 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $1,0 \text{ мг}/\text{м}^2$ ; с $1,0 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $0,7 \text{ мг}/\text{м}^2$ ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Негематологическая токсичность <math>\geq 3</math>-й степени</b>                                                                                                                                                        | Применение бортезомиба откладывают до снижения негематологической токсичности до 1-й степени или до исходного уровня. После этого лечение бортезомибом можно возобновить в дозе, сниженной на 1 ступень (с $1,3 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $1,0 \text{ мг}/\text{м}^2$ ; 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. |

Дополнительная информация о мелфалане и преднизоне приводится в инструкциях по медицинскому применению (общих характеристиках лекарственных препаратов) этих препаратов.

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

#### Рекомендуемая доза

Рекомендуемая начальная доза бортезомиба при применении в комбинации с другими лекарственными препаратами составляет  $1,3 \text{ мг}/\text{м}^2$  площади поверхности тела два 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-х до 6-и таких циклов. Между введением последовательных доз препарата Бортезомиб-Фарм-Синтез должно пройти не менее 72-х часов.

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

Указания по дозированию лекарственных препаратов, применяемых в комбинации с бортезомибом, приведены в соответствующих инструкциях по медицинскому применению (общих характеристиках лекарственных препаратов).

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

Дополнительная информация о пегилированном липосомальном доксорубине приводится в инструкции по медицинскому применению (общей характеристике лекарственного препарата) 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 (общей характеристике лекарственного препарата) 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 преднизолоном

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

Коррекция дозы во время терапии ранее нелеченой мантийноклеточной лимфомы

Перед началом нового цикла лечения (кроме цикла 1):

- содержание тромбоцитов должно быть  $\geq 100000/\text{мкл}$  и АЧН  $\geq 1500/\text{мкл}$ ;
- концентрация гемоглобина должна быть  $\geq 8 \text{ г/дл}$  ( $\geq 4,96 \text{ ммоль/л}$ );
- негематологическая токсичность должна снизиться до 1-й 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 |
|-------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Гематологическая токсичность</b> |                             |

|                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Нейтропения <math>\geq</math> 3-й степени с лихорадкой или нейтропения 4-й степени продолжительностью более 7 дней, содержание тромбоцитов <math>\leq</math> 10000/мкл</li> </ul> | <p>Терапия бортезомибом должна быть приостановлена на срок до 2-х недель до момента, когда у пациента будут наблюдаться следующие показатели: АЧН <math>\geq</math> 750/мкл, содержание тромбоцитов <math>\geq</math> 25000/мкл.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Если после приостановки терапии токсичность не разрешается до описанных выше показателей, то терапию необходимо полностью прекратить.</li> <li>Если токсичность разрешается до показателей: АЧН <math>\geq</math> 750/мкл, содержание тромбоцитов <math>\geq</math> 25000/мкл, то доза бортезомиба должна быть снижена на 1 ступень (с 1,3 мг/м<sup>2</sup> до 1,0 мг/м<sup>2</sup>, или с 1,0 мг/м<sup>2</sup> до 0,7 мг/м<sup>2</sup>).</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Содержание тромбоцитов <math>&lt;</math> 25000/мкл или АЧН <math>&lt;</math> 750/мкл в день введения бортезомиба (кроме дня 1)</li> </ul>                                         | Отложить введение бортезомиба.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p><b>Негематологическая токсичность <math>\geq</math> 3-й степени</b></p>                                                                                                                                               | <p>Применение бортезомиба откладывают до снижения негематологической токсичности до 2-й степени или ниже. После этого лечение бортезомибом можно возобновить в дозе, сниженной на 1 ступень (с 1,3 мг/м<sup>2</sup> до 1,0 мг/м<sup>2</sup> или с 1,0 мг/м<sup>2</sup> до 0,7 мг/м<sup>2</sup>).</p> <p>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.</p>                                                                                                                                                                                                                        |

Информация о режиме дозирования ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубина и преднизона приведена в инструкциях по медицинскому применению (общих характеристиках лекарственных препаратов) этих препаратов.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты с почечной недостаточностью*

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

##### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

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                                   | $\leq$ 1,0 x ВГН        | $>$ ВГН        | Не требуется             |



|         |                     |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------|---------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | > 1,0 х – 1,5 х ВГН | любая | Не требуется                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Средняя | > 1,5 х – 3 х ВГН   | любая | Требуется назначать бортезомиб в уменьшенной дозе 0,7 мг/м <sup>2</sup> в течение первого цикла. Следует рассмотреть возможность увеличения дозы до 1,0 мг/м <sup>2</sup> или дальнейшего уменьшения дозы до 0,5 мг/м <sup>2</sup> в последующих циклах в зависимости от переносимости пациентом. |
| Тяжелая | >3 х ВГН            | любая |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

АСТ – аспаратаминотрансфераза

ВГН – верхняя граница нормы

### Дети

Безопасность и эффективность препарата Бортезомиб-Фарм-Синтез у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделе 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

### Способ применения

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

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Препарат Бортезомиб-Фарм-Синтез вводится внутривенно струйно в течение 3–5 секунд или подкожно.

Лекарственный препарат Бортезомиб-Фарм-Синтез 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.

#### *Внутривенное введение*

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

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

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

#### *Подкожное введение*

При подкожном введении концентрация раствора должна составлять 2,5 мг/мл. Концентрация раствора должна рассчитываться очень тщательно в связи с различием концентраций раствора для внутривенного введения и раствора для подкожного введения. Приготовленный раствор вводят подкожно в область бедра (правое или левое) или в область живота (справа или слева). Необходимо постоянно менять место введения препарата. Каждая последующая инъекция должна вводиться на расстоянии как минимум 2,5 см от места предыдущей инъекции. Нельзя вводить препарат в чувствительные области, поврежденные области (покраснения, синяки), а также области, где введение иглы затруднено.

В случае возникновения местных реакций в области подкожного введения препарата Бортезомиб-Фарм-Синтез можно использовать менее концентрированный раствор для подкожного введения (1 мг/мл вместо 2,5 мг/мл; для этого содержимое флакона растворяют в

1 мл 0,9 % раствора хлорида натрия для дозировки 1,0 мг, в 3,0 мл 0,9 % раствора хлорида натрия для дозировки 3,0 мг и в 3,5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для дозировки 3,5 мг).

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

#### 4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к бортезомибу, бору или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6);
- острые диффузные инфильтративные заболевания легких;
- поражение перикарда;
- одновременное применение с сильными индукторами изофермента CYP3A (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, зверобой продырявленный).

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

Лечение препаратом Бортезомиб-Фарм-Синтез следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой химиотерапии.

При неумышленном введении бортезомиба интратекально были зафиксированы случаи смерти. Лекарственный препарат Бортезомиб-Фарм-Синтез показан только для внутривенного и подкожного введения. Не вводить интратекально.

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

##### Гематологическая токсичность

Терапия бортезомибом может приводить к тромбоцитопении и нейтропении. Наименьшее число тромбоцитов обычно наблюдается на 11-й 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  $< 25000/\text{мкл}$  или при одновременном применении с мелфаланом и преднизолоном, когда количество тромбоцитов  $\leq 30000/\text{мкл}$ , 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 масс.

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

##### Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

С целью предотвращения тошноты и рвоты рекомендуется применение противорвотных препаратов. При возникновении диареи назначают противодиарейные лекарственные средства. Для предотвращения или лечения обезвоживания пациентам необходимо проводить регидратационную терапию и поддерживать водно-электролитный баланс.



Сообщалось о случаях развития кишечной непроходимости (нечасто). В связи с возможным развитием непроходимости кишечника у пациентов с запорами препарат надо применять с осторожностью. Необходимо проводить динамическое наблюдение.

#### Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Об очень редких случаях развития вирусной инфекции Джона Каннингема неизвестной этиологии, приводившей к ПМЛ и к смерти, сообщалось у пациентов, принимающих бортезомиб. Пациенты с диагнозом ПМЛ 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-ом цикле лечения бортезомибом. При появлении новых или усилении имеющихся симптомов периферической нейропатии может потребоваться снижение дозы и изменение режима введения препарата.

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

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

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

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

#### Судороги

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

#### Ортостатическая гипотензия

Терапия бортезомибом часто сопровождается ортостатической гипотензией. В большинстве случаев она бывает слабой или средней тяжести и может наблюдаться в ходе всего лечения. Редко отмечались кратковременные потери сознания. Следует соблюдать осторожность при применении бортезомиба у пациентов, имеющих в анамнезе обмороки, диабетическую нейропатию, получающих гипотензивные препараты, а также у пациентов с обезвоживанием на фоне диареи или рвоты. Пациентов следует проинструктировать о необходимости обращения к врачу в случае головокружения, чувства «легкости в голове» или обморока. При развитии ортостатической гипотензии рекомендуется гидратация, введение

глюкокортикостероидов и/или симпатомиметиков; при необходимости следует снизить дозу гипотензивных препаратов.

### Сердечная недостаточность

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

### Печеночная недостаточность

Описаны случаи возникновения острой печеночной недостаточности у пациентов, которые на фоне терапии бортезомибом одновременно принимали в качестве сопутствующего лечения другие препараты. Такие признаки нарушения функции печени, как увеличение активности «печеночных» ферментов, гипербилирубинемия или гепатит, обычно проходили при отмене бортезомиба. 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 (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 задней обратимой энцефалопатии следует прекратить применение бортезомиба. Безопасность возобновления лечения 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 преднизолом, частота реактивации вируса *Herpes zoster* была большей по сравнению с пациентами, получающими терапию мелфаланом и преднизолом (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 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 инструкции по медицинскому применению (общей характеристике лекарственного препарата) препарата ритуксимаб за более подробной информацией.

### Нарушения функции легких

В редких случаях при применении бортезомиба наблюдались острые диффузные инфильтративные заболевания легких неизвестной этиологии, такие как пневмонит,

интерстициальная пневмония, легочная инфильтрация и синдром острой дыхательной недостаточности. Некоторые из этих состояний привели к летальному исходу. В случае появления симптомов расстройства функции легких или ухудшения уже имеющихся симптомов необходимо сразу же провести диагностику и назначить пациентам соответствующее лечение.

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

#### 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.

#### Проведение исследования электрокардиографии (ЭКГ)

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

#### Почечная недостаточность

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

#### Прочее

При применении бортезомиба у пациентов, одновременно принимающих пероральные гипогликемические препараты, следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови и при необходимости провести коррекцию дозы гипогликемических препаратов. В период лечения любого из половых партнеров рекомендуется использовать надежные методы контрацепции.

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

### **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 бортезомиба.

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

Исследование лекарственного взаимодействия с комбинацией «мелфалан – преднизон» показало увеличение средних значений AUC бортезомиба на 17 %. Это изменение считается клинически не значимым.

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

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

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### Контрацепция у мужчин и женщин

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

##### Беременность

Применение препарата Бортезомиб-Фарм-Синтез при беременности противопоказано.

##### Лактация

Применение препарата Бортезомиб-Фарм-Синтез в период грудного вскармливания противопоказано. На время лечения препаратом следует прекратить кормление грудью.

#### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Пациентов необходимо предупредить о возможности появления во время лечения бортезомибом головокружения, обморока, зрительных расстройств и других нежелательных реакций, которые могут повлиять на способность управлять транспортными средствами. При

возникновении этих симптомов пациентам рекомендуется воздержаться от управления автомобилем и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

#### 4.8. Нежелательные реакции

##### Резюме профиля безопасности

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

##### Табличное резюме нежелательных реакций

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

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом:

очень часто ( $\geq 1/10$ );

часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ );

нечасто ( $\geq 1/1\,000$ , но  $< 1/100$ );

редко ( $\geq 1/10\,000$ , но  $< 1/1\,000$ );

очень редко ( $< 1/10\,000$ );

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

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

| Системно-органный класс | Частота | Нежелательные реакции                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Инфекции и инвазии      | Часто   | Опоясывающий герпес (в том числе диссеминированный и офтальмогерпес), пневмония*, простой герпес*, грибковые инфекции*                                                                                                                                                                                                              |
|                         | Нечасто | Инфекция*, бактериальные, вирусные инфекции*, сепсис (в том числе септический шок)*, бронхопневмония, герпес-вирусная инфекция*, герпетический менингоэнцефалит <sup>#</sup> , бактериемия (в том числе стафилококковая), ячмень, грипп, воспаление подкожно-жировой клетчатки, инфекции, ассоциированные с применением медицинских |

|                                                                                            |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                            |             | приборов, инфекции кожи*, инфекции уха*, стафилококковые инфекции, зубные инфекции*                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                            | Редко       | Менингит (в том числе бактериальный), Эпштейн-Барр-вирусная инфекция, генитальный герпес, тонзиллит, мастоидит, синдром поствирусной усталости                                                                                                                                                                                                      |
| Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы) | Редко       | Злокачественные новообразования, плазмочитарный лейкоз, карцинома почки, новообразования, опухоль, грибовидный микоз, доброкачественные новообразования*                                                                                                                                                                                            |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы                                         | Очень часто | Тромбоцитопения*, нейтропения*, анемия*                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                            | Часто       | Лейкопения*, лимфопения*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                            | Нечасто     | Панцитопения*, фебрильная нейтропения, коагулопатия*, лейкоцитоз*, лимфаденопатия, гемолитическая анемия*                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                            | Редко       | Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром), тромбоцитоз*, синдром повышенной вязкости крови, нарушения со стороны тромбоцитов неуточненные, тромботическая микроангиопатия (в том числе. тромбоцитопеническая пурпура) <sup>#</sup> , нарушения со стороны крови неуточненные, геморрагический диатез, лимфоцитарная инфильтрация |
| Нарушения со стороны иммунной системы                                                      | Нечасто     | Ангioneвротический отек <sup>#</sup> , гиперчувствительность*                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                            | Редко       | Анафилактический шок, амилоидоз, реакция, опосредованная иммунным комплексом (тип III)                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Эндокринные нарушения                                                                      | Нечасто     | Синдром Иценко-Кушинга*, гипертиреоз*, нарушение секреции антидиуретического гормона                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                            | Редко       | Гипотиреоз                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Нарушения метаболизма и питания                                                            | Очень часто | Снижение аппетита                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                            | Часто       | Обезвоживание, гипокалиемия*, гипонатриемия*, изменение концентрации глюкозы в крови*, гипокальциемия*, изменение активности ферментов*                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                            | Нечасто     | Синдром лизиса опухоли, отсутствие прибавки массы тела*, гипомагниемия*, гипофосфатемия*, гиперкалиемия*, гиперкальциемия*, гипернатриемия*, изменение концентрации мочевой кислоты*, сахарный диабет*, задержка жидкости                                                                                                                           |
|                                                                                            | Редко       | Гипермагниемия*, ацидоз, нарушение водно-электролитного баланса*, гиперволемиа, гипохлоремия*, гиповолемиа, гиперхлоремия*, гиперфосфатемия*, нарушение обмена веществ, дефицит витаминов группы В, дефицит витамина В <sub>12</sub> ,                                                                                                              |



|                                      |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      |             | подагра, повышенный аппетит, непереносимость алкоголя                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Психические нарушения                | Часто       | Расстройства и нарушения настроения*, тревожность*, расстройства и нарушения сна*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                      | Нечасто     | Изменения психического статуса*, галлюцинации*, психотическое расстройство*, спутанность сознания*, возбужденное состояние                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                      | Редко       | Суицидальные мысли*, расстройство адаптации, делирий, снижение либидо                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Нарушения со стороны нервной системы | Очень часто | Нейропатия*, периферическая сенсорная нейропатия, дизестезия*, невралгия*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                      | Часто       | Двигательная нейропатия*, потеря сознания (в том числе обморок), головокружение*, извращение вкуса*, вялость, головная боль*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                      | Нечасто     | Тремор, периферическая сенсомоторная нейропатия, дискинезия*, нарушение равновесия*, потеря памяти (исключая деменцию)*, энцефалопатия*, синдром задней обратимой энцефалопатии <sup>#</sup> , нейротоксичность, судорожные расстройства*, постгерпетическая невралгия, расстройство речи*, синдром «беспокойных ног», мигрень, ишиас, нарушение концентрации внимания, патологические рефлексы*, паросмия                                                                                                                                                                                                       |
|                                      | Редко       | Внутричерепное кровоизлияние*, внутричерепное кровоизлияние (в том числе субарахноидальное)*, отек головного мозга, транзиторная ишемическая атака, кома, симптомы расстройства вегетативной нервной системы, вегетативная нейропатия, паралич черепных нервов*, паралич*, парез*, предобморочное состояние, синдром поражения ствола мозга, нарушение мозгового кровообращения, корешковый синдром, психомоторная гиперактивность, компрессия спинного мозга, когнитивные расстройства неуточненные, двигательные нарушения, расстройства нервной системы неуточненные, радикулит, слюнотечение, гипотония мышц |
|                                      | Очень редко | Синдром Гийена-Барре <sup>#</sup> , демиелинизирующая полинейропатия <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Нарушения со стороны органа зрения   | Часто       | Отек глаз*, нарушения зрения*, конъюнктивит*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                      | Нечасто     | Кровоизлияние в глаз*, инфекции век*, халязион <sup>#</sup> , блефарит <sup>#</sup> , воспаление глаз*, диплопия, сухость глаз*, раздражение глаз*, боль в глазах, усиленное слезотечение, выделения из глаз                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                      | Редко       | Поражение роговицы*, экзофтальм, ретинит, скотома, поражения глаз (в том числе век) неуточненные, дакриoadенит, светобоязнь, фотопсия, оптическая                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                                                |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                |         | нейропатия <sup>#</sup> , нарушение остроты зрения различной степени тяжести (до слепоты)*                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта                                  | Часто   | Вертиго*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                | Нечасто | Неполная глухота (в том числе звон в ушах)*, нарушение слуха (до глухоты), дискомфорт в области уха*                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                | Редко   | Кровотечение из уха, вестибулярный нейронит, поражение уха неуточненное                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Нарушения со стороны сердца                                                    | Нечасто | Тампонада сердца <sup>#</sup> , кардиопульмонарный шок*, фибрилляция сердца (в том числе фибрилляция предсердий), сердечная недостаточность (в том числе левого и правого желудочков)*, аритмия*, тахикардия*, ощущение сердцебиения, стенокардия, перикардит (в том числе плевральный выпот)*, кардиомиопатия*, желудочковая дисфункция*, брадикардия |
|                                                                                | Редко   | Трепетание предсердий, инфаркт миокарда*, атриовентрикулярная блокада*, сердечно-сосудистые нарушения (в том числе кардиогенный шок), аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт», стенокардия нестабильная, заболевания клапанов сердца*, коронарная недостаточность, остановка синусового узла                                              |
| Нарушения со стороны сосудов                                                   | Часто   | Понижение артериального давления*, ортостатическая гипотензия, повышение артериального давления*                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                | Нечасто | Инсульт <sup>#</sup> , тромбоз глубоких вен*, кровотечение*, тромбофлебит (в том числе поверхностный), циркуляторный коллапс (в том числе гиповолемический шок), флебит, приливы*, гематома (в том числе периренальная)*, нарушение периферического кровообращения*, васкулит, гиперемия (в том числе окулярная)*                                      |
|                                                                                | Редко   | Эмболия периферических артерий, лимфедема, бледность, эритромелалгия, вазодилатация, изменение окраски вен, венозная недостаточность                                                                                                                                                                                                                   |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Часто   | Одышка*, носовое кровотечение, инфекции верхних и нижних дыхательных путей*, кашель*                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                | Нечасто | Легочная эмболия, плевральный выпот, отек легких (в том числе острый), легочное альвеолярное кровоизлияние <sup>#</sup> , бронхоспазм, хроническая обструктивная болезнь легких*, гипоксемия*, заложенность дыхательных путей*, гипоксия, плеврит*, икота, ринорея, дисфония, свистящее дыхание                                                        |
|                                                                                | Редко   | Дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, апноэ, пневмоторакс, ателектаз, легочная гипертензия, кровохарканье, гипервентиляция, ортопноэ, пневмонит, респираторный алкалоз, тахипноэ, фиброз легких, нарушения со стороны                                                                                                    |

|                                                    |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    |             | бронхов*, гипокания*, интерстициальное заболевание легких, инфильтрация легких, ощущение стеснения в горле, сухость в горле, повышенная секреция в верхних дыхательных путях, раздражение горла, кашлевой синдром верхних дыхательных путей                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта    | Очень часто | Тошнота*, рвота*, диарея*, запор                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                    | Часто       | Желудочно-кишечное кровотечение (в том числе из слизистой оболочки)*, диспепсия, стоматит*, нарушение тонуса желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), боль в горле и глотке*, боли в области живота (в том числе желудочно-кишечная боль и боль в селезенке)*, нарушения со стороны ротовой полости*, метеоризм                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                    | Нечасто     | Панкреатит (в том числе хронический)*, рвота кровью, отечность губ*, обструкция ЖКТ (в том числе кишечная непроходимость (включая непроходимость тонкого кишечника))* , дискомфорт в животе, афтозный стоматит*, энтерит*, гастрит*, кровотечение из десен, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь*, колит (в том числе псевдомембранозный колит)*, ишемический колит <sup>#</sup> , воспаление слизистой оболочки ЖКТ*, дисфагия, синдром раздраженного кишечника, нарушения со стороны ЖКТ неуточненные, налет на языке, нарушение моторики ЖКТ*, нарушения со стороны слюнных желез* |
|                                                    | Редко       | Острый панкреатит, перитонит*, отек языка*, асцит, эзофагит, хейлит, недержание кала, атония анального сфинктера, фекалома*, изъязвления и перфорация ЖКТ*, гипертрофия десен, мегаколон, выделения из прямой кишки, появление волдырей в глотке*, боль в губах, периодонтит, анальная трещина, изменение ритма дефекации, прокталгия, нарушения стула                                                                                                                                                                                                                                  |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | Часто       | Изменение уровня печеночных ферментов*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                    | Нечасто     | Гепатотоксичность (в том числе печеночные нарушения), гепатит*, холестаз                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                    | Редко       | Печеночная недостаточность, гепатомегалия, синдром Бадда-Киари, цитомегаловирусный гепатит, печеночное кровотечение, желчнокаменная болезнь                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей       | Часто       | Сыпь*, зуд*, эритема, сухость кожи                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                    | Нечасто     | Мультиформная эритема, крапивница, острый фебрильный нейтрофильный дерматоз, токсическая кожная сыпь, токсический эпидермальный некролиз <sup>#</sup> , синдром Стивенса-Джонсона <sup>#</sup> , дерматит*, изменение структуры волос*, петехия, экхимоз, поражение кожи, пурпура, новообразования кожи*, псориаз, гипергидроз, ночная потливость, пролежни <sup>#</sup> , угревая сыпь*, волдыри*, нарушение пигментации кожи*                                                                                                                                                         |

|                                                                           |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                           | Редко          | Кожные реакции, лимфоцитарная инфильтрация<br>Джесснера, ладонно-подошвенная эритродизестезия,<br>подкожные кровотечения, сетчатое ливедо, индурация<br>кожи, папула, реакции фоточувствительности, себорея,<br>холодный пот, поражения кожи неуточненные, эритроз,<br>язвы кожи, поражение ногтей                |
| Нарушения со<br>стороны мышечной,<br>костной и<br>соединительной<br>ткани | Очень<br>часто | Костно-мышечные боли*                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                           | Часто          | Мышечные спазмы*, боли в конечностях, мышечная<br>слабость                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                           | Нечасто        | Мышечные подергивания, отеки суставов, артрит*,<br>тугоподвижность суставов, миопатия*, ощущение<br>тяжести                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                           | Редко          | Рабдомиолиз, синдром височно-нижнечелюстного<br>сустава, фистула, суставной выпот, боль в челюсти,<br>костные нарушения, инфекции и воспаление костно-<br>мышечной и соединительной ткани*, синовиальные<br>кисты                                                                                                 |
| Нарушения со<br>стороны почек и<br>мочевыводящих<br>путей                 | Часто          | Нарушение функции почек*                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                           | Нечасто        | Острая почечная недостаточность, хроническая<br>почечная недостаточность*, инфекции мочевыводящих<br>путей*, жалобы со стороны мочевыводящих путей*,<br>гематурия*, задержка мочи, нарушение<br>мочеиспускания*, протеинурия, азотемия, олигурия*,<br>поллакиурия                                                 |
|                                                                           | Редко          | Раздражение мочевого пузыря                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Нарушения со<br>стороны<br>репродуктивной<br>системы и<br>молочных желез  | Нечасто        | Вагинальные кровотечения, боль в области гениталий*,<br>эректильная дисфункция                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                           | Редко          | Нарушение функции яичек*, простатит, нарушение<br>функции молочной железы, болезненность придатков<br>яичек, эпидидимит, боль в области малого таза,<br>изъязвление вульвы                                                                                                                                        |
| Врожденные,<br>семейные и<br>генетические<br>нарушения                    | Редко          | Аплазия, мальформация ЖКТ, ихтиоз                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Общие нарушения и<br>реакции в месте<br>введения                          | Очень<br>часто | Пирексия*, повышенная утомляемость, астения                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                           | Часто          | Отеки (в том числе периферические), озноб, боль*,<br>дискомфорт*                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                           | Нечасто        | Ухудшение общего физического здоровья*, отек лица*,<br>реакции в месте введения*, изменения со стороны<br>слизистых оболочек*, боль в грудной клетке, нарушение<br>походки, ощущение холода, экстравазация*,<br>осложнения, связанные с катетеризацией*, изменение<br>чувства жажды*, дискомфорт в области груди, |

|                                            |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            |         | ощущение изменения температуры тела*, боль в месте введения*                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                            | Редко   | Смерть (в том числе внезапная), полиорганная недостаточность, кровотечение в месте введения*, грыжа*, нарушение процессов заживления*, воспаление, флебит в месте введения*, болезненность, изъязвления, раздражительность, некардиальная боль в груди, боль в месте введения катетера, ощущение инородного тела                                     |
| Лабораторные и инструментальные данные     | Часто   | Снижение массы тела                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                            | Нечасто | Гипербилирубинемия*, изменение белковых показателей*, увеличение массы тела, изменение показателей крови*, повышение концентрации С-реактивного белка                                                                                                                                                                                                |
|                                            | Редко   | Изменение содержания газов в крови*, изменения кардиограммы (в том числе удлинение интервала QT)*, изменение международного нормализованного отношения (МНО)*, понижение показателя pH желудочного сока, увеличение агрегации тромбоцитов, повышение концентрации тропонина I, обнаружение вирусов и изменение серологии*, изменения в анализе мочи* |
| Травмы, интоксикации и осложнения процедур | Нечасто | Падения, контузии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                            | Редко   | Трансфузионные реакции, переломы*, ригидность*, травмы лица, травмы суставов*, ожоги, разрывы, боль во время процедуры, радиационное поражение*                                                                                                                                                                                                      |
| Хирургические и медицинские процедуры      | Редко   | Активация макрофагов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

\* сгруппировано более одного термина, согласно классификации MedDRA

# нежелательные реакции, выявленные в пострегистрационном периоде

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

Профиль безопасности бортезомиба, изучавшийся у 240 пациентов с мантийноклеточной лимфомой, которые применяли бортезомиб в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (VcR-CAP) по сравнению с 242 пациентами, получавшими ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон (R-CHOP) в целом соответствует наблюдаемому у пациентов с множественной миеломой с основными отличиями, перечисленными ниже. Дополнительными нежелательными реакциями, которые были идентифицированы как связанные с применением комбинированной терапии (VcR-CAP), были инфекция вирусом гепатита В (< 1 %) и ишемия миокарда (1,3 %). Частота указанных нежелательных реакций была схожа в обеих группах, что указывает на то, что эти нежелательные реакции связаны не только с применением бортезомиба. Значимыми отличиями у пациентов с мантийноклеточной лимфомой по сравнению с пациентами в исследовании множественной миеломы были повышенная частота (на  $\geq 5$  %) нежелательных реакций со стороны крови (нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, анемия, лимфопения), периферическая сенсорная нейропатия, гипертензия, пирексия, пневмония, стоматит и нарушения со стороны волос. Нежелательные реакции с частотой  $\geq 1$  %, со схожей

частотой или выше в группе VcR-CAP и с как минимум возможной или предполагаемой причинно-следственной связью с компонентами VcR-CAP указаны ниже в Таблице 7. Также включены нежелательные реакции, выявленные в группе VcR-CAP, которые были расценены исследователями как имеющие возможную 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 ( $\geq 1/1\,000$ , но  $< 1/100$ );

редко ( $\geq 1/10\,000$ , но  $< 1/1\,000$ );

очень редко ( $< 1/10\,000$ );

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

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

| Системно-органный класс                            | Частота     | Нежелательные реакции                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Инфекции и инвазии                                 | Очень часто | Пневмония*                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                    | Часто       | Сепсис (в том числе септический шок)*, опоясывающий герпес (в том числе диссеминированный и офтальмогерпес), герпес-вирусная инфекция*, бактериальные инфекции*, инфекции верхних / нижних дыхательных путей*, грибковые инфекции*, простой герпес* |
|                                                    | Нечасто     | Гепатит В*, инфекция*, бронхопневмония                                                                                                                                                                                                              |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | Очень часто | Тромбоцитопения*, фебрильная нейтропения, нейтропения*, лейкопения*, анемия*, лимфопения*                                                                                                                                                           |
|                                                    | Нечасто     | Панцитопения*                                                                                                                                                                                                                                       |
| Нарушения со стороны иммунной системы              | Часто       | Гиперчувствительность*                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                    | Нечасто     | Анафилактические реакции                                                                                                                                                                                                                            |
| Нарушения метаболизма и питания                    | Очень часто | Снижение аппетита                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                    | Часто       | Гипокалиемия*, изменение концентрации глюкозы в крови*, гипонатриемия*, сахарный диабет*, задержка жидкости                                                                                                                                         |
|                                                    | Нечасто     | Синдром лизиса опухоли                                                                                                                                                                                                                              |
| Психические нарушения                              | Часто       | Расстройства и нарушения сна*                                                                                                                                                                                                                       |



|                                                                                |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения со стороны нервной системы                                           | Очень часто | Периферическая сенсорная нейропатия, дизестезия*, невралгия*                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                | Часто       | Нейропатии*, двигательная нейропатия*, потеря сознания (в том числе обморок), энцефалопатия*, периферическая сенсорно-моторная нейропатия, головокружение*, извращение вкуса*, автономная нейропатия                                                                                                                                                  |
|                                                                                | Нечасто     | Симптомы расстройства вегетативной нервной системы                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                                | Очень редко | Синдром Гийена-Барре <sup>#</sup> , демиелинизирующая полинейропатия <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Нарушения со стороны органа зрения                                             | Часто       | Нарушения зрения*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта                                  | Часто       | Слуховая дизестезия (в том числе шум в ушах)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                | Нечасто     | Вертиго*, снижение слуха (до глухоты)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Нарушения со стороны сердца                                                    | Часто       | Фибрилляция сердца (в том числе фибрилляция предсердий), аритмия*, сердечная недостаточность (в том числе левого и правого желудочков)*, ишемия миокарда, дисфункция желудочков*                                                                                                                                                                      |
|                                                                                | Нечасто     | Сердечно-сосудистые нарушения (в том числе кардиогенный шок)                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Нарушения со стороны сосудов                                                   | Часто       | Гипертензия*, гипотензия*, ортостатическая гипотензия                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Часто       | Одышка*, кашель*, икота                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                | Нечасто     | Острый респираторный дистресс-синдром, легочная эмболия, пневмонит, легочная гипертензия, отек легких (включая острый)                                                                                                                                                                                                                                |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта                                | Очень часто | Симптомы тошноты и рвоты*, диарея*, стоматит*, запор                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                | Часто       | Желудочно-кишечное кровотечение (в том числе из слизистой оболочки)*, метеоризм, диспепсия, боль в горле и глотке*, гастрит*, язвы ротовой полости*, дискомфорт в области живота, дисфагия, воспаление желудочно-кишечного тракта*, боль в животе (в том числе желудочно-кишечная боль и боль в области селезенки)*, заболевания полости рта и языка* |
|                                                                                | Нечасто     | Колит (в том числе псевдомембранозный колит)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей                             | Часто       | Гепатотоксичность (в том числе печеночные нарушения)                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                | Нечасто     | Печеночная недостаточность                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                | Очень часто | Заболевания волосяного покрова*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                                                               |             |                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                  | Часто       | Зуд*, дерматит*, сыпь*                                                                           |
| Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани | Часто       | Спазмы мышц*, боль в мышцах*, боль в конечностях                                                 |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей              | Часто       | Инфекции мочевыводящих путей*                                                                    |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                    | Очень часто | Лихорадка*, усталость, астения                                                                   |
|                                                               | Часто       | Отек (в том числе периферический), озноб, реакции в месте введения*, общее недомогание*          |
| Лабораторные и инструментальные данные                        | Часто       | Гипербилирубинемия*, изменение белковых показателей*, снижение массы тела, увеличение массы тела |

\* сгруппировано более одного термина, согласно классификации MedDRA

# пострегистрационный опыт применения

#### *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 нежелательных реакций

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

##### Множественная миелома

У 26 % пациентов, принимавших бортезомиб совместно с мелфаланом и преднизолоном, была проведена противовирусная профилактика. Частота развития инфекции *Herpes zoster* у пациентов, принимавших бортезомиб совместно с мелфаланом и преднизолоном, была 17 % в случае, если не была проведена противовирусная профилактика и 3 % в случае, если была проведена противовирусная профилактика.

##### Мантийноклеточная лимфома

В исследовании ранее не леченной мантийноклеточной лимфомы у 137 из 240 пациентов (57 %) в группе VcR-CAР была проведена противовирусная профилактика. Частота развития инфекции *Herpes zoster* у пациентов в группе VcR-CAР 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 IFM-2005-01) и дексаметазоном и талидомидом (исследование MMY-3010), представлена в Таблице ниже.

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

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

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

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

##### Мантийноклеточная лимфома

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

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

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

ПН — периферическая нейропатия.

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

#### *Пожилые пациенты с мантийноклеточной лимфомой*

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

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

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

Общая частота возникновения диареи, желудочно-кишечной и брюшной боли, астенических состояний, инфекций верхних дыхательных путей и периферических невропатий была на 12–15 % ниже в группе подкожного введения по сравнению с группой внутривенного введения. Кроме того, частота развития периферических невропатий степени 3 и выше была на 10 % ниже, а частота прекращения терапии из-за периферических невропатий – на 8 % ниже в группе подкожного введения по сравнению с группой внутривенного введения.

У 6 % пациентов наблюдались реакции в месте введения при подкожном применении, в основном покраснение. Такие случаи разрешались в среднем в течение 6 дней, у 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 %), невропатия (40 %), анемия (37 %), диарея (35 %), запор (28 %). Периферическая невропатия всех степеней тяжести и степени  $\geq 3$  наблюдалась у 40 % и 8,5 % пациентов, соответственно.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

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

или [npr@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:npr@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://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 не известен. 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 (см. разделы 4.2 и 4.4).

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

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

Код АТХ: L01XG01.

### Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Бортезомиб – это обратимый ингибитор химотрипсин-подобной активности 26S-протеасомы клеток млекопитающих. Эта протеасома представляет собой крупный белковый комплекс, который расщепляет белки, конъюгированные с убиквитином. Убиквитин-протеасомный путь играет ключевую роль в регуляции внутриклеточной концентрации некоторых белков и таким образом поддерживает внутриклеточный гомеостаз. Подавление активности протеасомы предотвращает этот селективный протеолиз, что может влиять на многие каскады реакций передачи сигнала в клетке. Нарушение механизма поддержания гомеостаза может приводить к гибели клетки.

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

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

### Клиническая эффективность и безопасность

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

В проспективном международном рандомизированном (1:1) открытом клиническом исследовании III фазы (MMY-3002 VISTA) с участием 682 пациентов применение бортезомиба (1,3 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно) в комбинации с мелфаланом (9 мг/м<sup>2</sup>) и преднизолоном (60 мг/м<sup>2</sup>) приводило к уменьшению времени до прогрессирования заболевания (ВДП) по сравнению с мелфаланом (9 мг/м<sup>2</sup>) и преднизолоном (60 мг/м<sup>2</sup>) у пациентов с множественной миеломой, ранее не получавших лечения. Лечение проводилось максимум до 9 циклов (примерно 54 недели) и было преждевременно прекращено из-за прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Медиана возраста пациентов в исследовании составляла 71 год, 50 % из них мужчины, 88 % – представители европеоидной расы, а медиана индекса функционального состояния по шкале Карновского для пациентов составила 80. Пациенты имели миелому типа IgG/IgA/легкой цепи в 63/25/8 % случаев, медиану гемоглобина 105 г/л и медиану тромбоцитов

221,5×10<sup>9</sup>/л. Эти же подгруппы пациентов имели клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин (3 % в каждой группе). За время предварительно определенного промежуточного анализа была достигнута первичная конечная точка, время до прогрессирования, и пациентам в группе «мелфалан + преднизон» (М + П) было предложено лечение «бортезомиб + мелфалан + преднизон» (Бт + М + П). Медиана последующего наблюдения составила 16,3 месяца. Были обновлены данные окончательной выживаемости при медиане последующего наблюдения 60,1 месяцев. Наблюдалось статистически значимое улучшение выживаемости в пользу группы лечения комбинацией «бортезомиб + мелфалан + преднизолон» (p=0,00043). Медиана выживаемости в группе лечения «бортезомиб + мелфалан + преднизолон» составила 56,4 месяцев по сравнению с 43,1 месяца в группе лечения комбинацией «мелфалан + преднизолон». Результаты эффективности представлены в Таблице 10.

Таблица 10. Результаты оценки эффективности бортезомиба в исследовании VISTA

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



| Медиана продолжительности ответа <sup>a</sup> |                          |                        |
|-----------------------------------------------|--------------------------|------------------------|
| ПО <sup>f</sup>                               | 24 мес.                  | 12,8 мес.              |
| ПО+ЧО <sup>f</sup>                            | 19,9 мес.                | 13,1 мес.              |
| Время до следующей терапии<br>События n (%)   | 224 (65,1)               | 260 (76,9)             |
| Медиана <sup>a</sup><br>(95 % ДИ)             | 27 мес.<br>(24,7 / 31,1) | 19,2 мес.<br>(17 / 21) |
| Отношение рисков <sup>b</sup><br>(95 % ДИ)    | 0,557<br>(0,462 / 0,671) |                        |
| p-значение <sup>c</sup>                       | ≤ 0,000001               |                        |

- a Оценка по Каплану-Мейеру
- b Оценка отношения рисков основана на модели пропорциональных рисков Кокса, скорректированной для стратификационных факторов:  $\beta_2$ -микроглобулин, альбумин. Отношение рисков равно менее чем 1 указывает на преимущество группы «Бт + М + П»
- c Номинальное p-значение, основанное на стратификационном логранк-тесте, скорректированном для стратификационных факторов:  $\beta_2$ -микроглобулин, альбумин
- d p-значение для частоты ответа (ПО + ЧО) из хи-квадрат теста Кохрана-Мантела-Хензеля, скорректированного для стратификационных факторов
- e Ответ популяции включает пациентов с измеряемыми проявлениями заболевания на исходном уровне
- f ПО – полный ответ, ЧО – частичный ответ. Критерии Европейского общества по трансплантации костного мозга
- g Все рандомизированные пациенты с секреторным заболеванием
- \* Обновление данных о выживаемости при медиане последующего наблюдения, равной 60,1 месяца.

ДИ Доверительный интервал

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

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

В исследовании IFM-2005-01 бортезомиб в сочетании с дексаметазоном (n=240) сравнивали с комбинацией «винкристин + доксорубин + дексаметазон» (n=242). Пациенты в 1-ой группе получали четыре 21-дневных цикла, каждый из которых состоял из бортезомиба (1,3 мг/м<sup>2</sup> внутривенно два раза в неделю в дни 1, 4, 8 и 11) и дексаметазона (40 мг/день перорально в дни с 1-го по 4-й и дни с 9-го по 12-й в циклах 1 и 2 и в дни с 1-го по 4-й в циклах 3 и 4).

Аутологичные трансплантаты стволовых клеток получили 198 (82 %) пациентов и 208 (87 %) пациентов в группе 1 и 2 соответственно; большинству пациентов была проведена однократная трансплантация. Медиана продолжительности лечения составляла 13 недель для группы 1 и 11 недель для группы 2. Медиана количества полученных циклов для обеих групп равна 4. Первичной конечной точкой эффективности исследования была частота постиндукционного ответа (ПО + пПО). Статистически значимое различие наблюдалось в пользу группы, включавшей бортезомиб в сочетании с дексаметазоном. Вторичные конечные точки эффективности включали частоту ответа после трансплантации (ПО + пПО, ПО + пПО + ОХЧО + ЧО), выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость. Основные результаты эффективности представлены в Таблице 11.

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

| Контрольные точки                                                                                 | БтДекс                                 | ВДДекс                             | ОШ; 95 % ДИ;<br>Р <sup>а</sup> значение                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| FM-2005-01                                                                                        | N=240 (ITT популяция)                  | N=242 (ITT популяция)              |                                                           |
| Част. отв. (после индукции)<br>* ПО + пПО<br>ПО + пПО + ОХЧО + ЧО<br>% (95 % ДИ)                  | 14,6 (10,4; 19,7)<br>77,1 (71,2; 82,2) | 6,2 (3,5; 10)<br>60,7 (54,3; 66,9) | 2,58 (1,37; 4,85); 0,003<br>2,18 (1,46; 3,24);<br>< 0,001 |
| Част. отв. (после трансплантации) <sup>б</sup><br>ПО + пПО<br>ПО + пПО + ОХЧО + ЧО<br>% (95 % ДИ) | 37,5 (31,4; 44)<br>79,6 (73,9; 84,5)   | 23,1 (18; 29)<br>74,4 (68,4; 79,8) | 1,98 (1,33; 2,95); 0,001<br>1,34 (0,87; 2,05); 0,179      |

ДИ – доверительный интервал; ПО – полный ответ; пПО – почти полный ответ; ITT – совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению; Част. отв.– частота ответа; Бт-бортезомиб; БтДекс – бортезомиб, дексаметазон; ВДДекс – винкристин, доксорубицин, дексаметазон; ОХЧО – очень хороший частичный ответ; ЧО – частичный ответ; ОШ – отношение шансов.

\* Первичная конечная точка

а Отношение шансов для частоты ответа основывалось на оценке общего отношения шансов по Мантелю-Хензелю для стратифицированных таблиц; р-значение на основе теста Кохрана- Мантеля- Хензеля.

б Относится к частоте ответа после вторичной трансплантации у пациентов, которым была проведена вторичная трансплантация (42/240 (18 %) в группе БтДекс и 52/242 (21 %) в группе ВДДекс).

Примечание: отношение шансов > 1 указывает на преимущество бортезомиб-содержащей индукционной терапии.

В исследовании ММУ-3010 индукционное лечение препаратом бортезомиб в комбинации с талидомидом и дексаметазоном (БтТДекс, n=130) сравнивали с лечением талидомидом-дексаметазоном (ТДекс, n=127). Пациенты в группе БтТДекс получали шесть 4-недельных циклов, каждый из которых состоял из бортезомиба (1,3 мг/м<sup>2</sup> дважды в неделю в дни 1, 4, 8 и 11, с последующим 17-дневным периодом отдыха с 12-го по 28-й день), дексаметазона (40 мг перорально в дни с 1-го по 4-й и дни с 8-го по 11-й) и талидомида (50 мг в день перорально в дни 1–14, с увеличением дозы до 100 мг в дни 15–28, а затем до 200 мг ежедневно). Однократную аутологичную трансплантацию стволовых клеток провели 105 (81 %) пациентам и 78 (61 %) пациентам в группах БтТДекс и ТДекс соответственно. Демографические характеристики пациентов и исходные характеристики заболевания были сходны в обеих группах. Пациенты в группах БтТДекс и ТДекс имели медиану возраста 57 лет в первой группе, 56 во второй группе; 99 % были европеоидной расы в первой группе и 98 % во второй группе; 58 % мужчин в первой группе и 54 % во второй. В группе БтТДекс 12 % пациентов имели высокий цитогенетический риск и 16 % – в ТДекс группе. Медиана продолжительности лечения составляла 24 недели, а медиана количества полученных циклов лечения составила 6, согласуясь между группами лечения. Первичными конечными точками эффективности исследования были показатели постиндукционного ответа и ответа после трансплантации. Статистически значимое отличие в ПО + пПО группе наблюдалось в пользу комбинации бортезомиба с дексаметазоном и талидомидом. Вторичные конечные точки эффективности включали выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость. Основные результаты эффективности представлены в Таблице 12.

Таблица 12. Результаты эффективности в исследовании ММУ-3010

| Контрольные точки | БтТДекс | ТДекс | ОШ; 95 % ДИ;<br>Р <sup>а</sup> значение |
|-------------------|---------|-------|-----------------------------------------|
|-------------------|---------|-------|-----------------------------------------|

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

ДИ – доверительный интервал; ПО – полный ответ; пПО – почти полный ответ; ИТТ – совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению; Част. отв. – частота ответа; Бт – Бортезомиб; БтТДекс – Бортезомиб, талидомид, дексаметазон; ТДекс – талидомид, дексаметазон; ЧО – частичный ответ; ОШ – отношение шансов.

\* Первичная конечная точка.

а ОШ для частоты ответа на основе оценки Мантеля-Хензеля общего отношения шансов для стратифицированных таблиц; р-значение на основе критерия Кохрана-Мантеля-Хензеля.

Примечание: ОШ > 1 указывает на преимущество индукционной терапии Бт.

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

Безопасность и эффективность бортезомиба (вводимого внутривенно) оценивались двумя исследованиями в рекомендуемой дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup>: фаза III рандомизированного сравнительного исследования (APEX) и дексаметазона (Dex) у 669 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой, которые получили предшествующие от 1 до 3 линий терапии, и фаза II одной группы исследования из 202 пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, которые получили по меньшей мере 2 предшествующие линии терапии, и у которых было прогрессирование во время последнего лечения.

В фазе III исследования лечение бортезомибом привело к значительному увеличению времени до прогрессирования, значительному пролонгированию выживаемости и значительно более высокой частоте ответа по сравнению с лечением дексаметазоном (см. Таблицу 13), у всех пациентов так же, как и у пациентов, получивших 1 предшествующую линию терапии. В результате заранее спланированного промежуточного анализа группа дексаметазона была приостановлена по рекомендации комитета по мониторингу данных и всем пациентам, рандомизированным для лечения дексаметазоном, было предложено лечение бортезомибом, независимо от статуса заболевания. Из-за этого перехода в лечении медиана продолжительности последующего наблюдения за выживаемостью пациентов составляет 8,3 месяца. Как у пациентов, трудно поддающихся лечению в предшествующей терапии, так и у тех, кто таковыми не являлся, общая выживаемость была значительно дольше и частота ответа – значительно выше в группе лечения бортезомибом.

Из 669 задействованных пациентов 245 (37 %) были в возрасте 65 лет или старше. Параметры ответа у таких пациентов так же, как и время до прогрессирования (ВДП) оставались значительно лучше у группы, получавших бортезомиб вне зависимости от возраста. Независимо от уровней β<sub>2</sub>-микроглобулина от исходного значения, все параметры эффективности (время до прогрессирования и общая выживаемость, так же, как и частота ответа) значительно улучшались в группе, получавших бортезомиб.

В фазе II исследования у пациентов, трудно поддающихся лечению, ответы определялись Независимым комитетом по оценке, а критерии ответа – Европейской группой трансплантации костного мозга. Медиана выживаемости всех задействованных пациентов составила 17 месяцев (от менее 1 до 36+ месяцев). Эта выживаемость была больше, нежели медиана выживаемости от 6 до 9 месяцев, прогнозируемая клиническими исследователями-консультантами для подобной группы пациентов. Согласно комплексному анализу, частота ответа не зависела от типа миеломы, функционального статуса, стадии делеции 13-й хромосомы или от количества или типа предыдущих терапий. Пациенты, которые получали от 2-х до 3-х предшествующих режимов терапии, имели частоту ответа 32 % (10 / 32), и пациенты, которые получили более семи предшествующих режимов терапии, имели частоту ответа 31 % (21 / 67).

Таблица 13. Резюме исходов заболевания в фазе III (APEX) и II

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

|                                    |    |    |    |    |    |    |     |
|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|-----|
| Время до<br>ответа ПО<br>+ЧО (дни) | 43 | 43 | 44 | 46 | 41 | 27 | 38* |
|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|-----|

a ITT популяция.

b p-значение из стратифицированного логранк-теста; анализ линий терапии исключает стратификацию историй терапий;  $p < 0,0001$ .

c Ответ популяции включает пациентов, у которых были измеряемые проявления заболевания и которые получили хотя бы 1 дозу исследуемого препарата.

d p-значение из хи-квадрат теста Кохрана-Мантеля-Хензеля, скорректированное для стратификационных факторов; анализ линий терапии исключает стратификацию историй терапий.

\* ПО + ЧО + МО.

\*\* ПО = ПО, (IF-); пПО = ПО (IF+).

НП = неприменимо, НО – не оценивалось.

ВДП – время до прогрессирования.

ДИ – доверительный интервал.

Бт – бортезомиб; Декс – дексаметазон.

ПО – полный ответ; пПО – почти полный ответ.

ЧО – частичный ответ; МО – минимальный ответ.

В фазе II исследования пациенты, у которых не был получен оптимальный ответ на терапию только бортезомибом, смогли получить высокодозную терапию дексаметазона в комбинации с бортезомибом. Согласно протоколу пациенты получали дексаметазон при условии, если ответ у них был ниже оптимального на монотерапию бортезомибом.

Всем 74 исследуемым пациентам был назначен дексаметазон в комбинации с бортезомибом. Восемнадцать процентов пациентов достигли ответа или имели улучшенный ответ (МО (11 %) или ЧО (7 %)) в комбинированной терапии.

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

Рандомизированное открытое многоцентровое исследование фазы III с параллельными группами было проведено у 646 пациентов, в котором сравнивали безопасность и эффективность терапии комбинацией «бортезомиб + пегилированный липосомальный доксорубицин» по сравнению с монотерапией бортезомибом у пациентов с множественной миеломой, которые получали по крайней мере 1 предшествующую терапию, и у которых не наблюдалось прогрессирования при получении терапии на основе антрациклинов. Первичной конечной точкой эффективности было ВДП, в то время как вторичными конечными точками эффективности являлись общая выживаемость или общая частота ответа (полный ответ + частичный ответ) с использованием критериев Европейского общества трансплантации костного мозга.

Определенный протоколом промежуточный анализ (основанный на 249 случаях ВДП) вызвал досрочное окончание исследования эффективности. Промежуточный анализ показал снижение риска ВДП на 45 % (95 % ДИ; 29–57 %,  $p < 0,0001$ ) у пациентов, получавших комбинированную терапию бортезомибом и пегилированным липосомальным доксорубицином. Медиана ВДП составляла 6,5 месяцев в случае монотерапии бортезомибом в сравнении с 9,3 месяца для комбинированной терапии бортезомибом и пегилированным липосомальным доксорубицином. Эти результаты, не будучи окончательными, составили протокол, определяющий окончательный анализ.



Окончательный анализ общей выживаемости, проведенный после медианы последующего наблюдения в 8,6 лет не показал значительной разницы общей выживаемости в двух группах. Медиана общей выживаемости составила 30,8 месяцев (95 % ДИ; 25,2–36,5 месяцев) для монотерапии бортезомибом и 33,0 месяцев (95 % ДИ; 28,9–37,1 месяцев) для комбинированной терапии бортезомибом с пегилированным липосомальным доксорубицином.

#### Бортезомиб в комбинированной терапии с дексаметазоном

В отсутствие любого прямого сравнения бортезомиба и сочетания бортезомиба с дексаметазоном у пациентов с прогрессирующей множественной миеломой статистический анализ пар с согласованными характеристиками был проведен для сравнения результатов нерандомизированной группы бортезомиба в комбинации с дексаметазоном (фаза II открытого исследования ММУ-2045) с результатами, полученными в группе бортезомиба из фазы III разных рандомизированных исследований (M34101-039 [APEX] и DOXIL ММУ-3001) с одинаковым показанием.

Анализ пар с согласованными характеристиками – это статистический метод, при котором пациенты в группе лечения (например, бортезомиб в комбинации с дексаметазоном) и пациенты в сравниваемой группе (например, бортезомиба) сравниваются в отношении искажающих факторов исследованием индивидуально сочетаемых пар. Это минимизирует эффекты наблюдаемых искажающих факторов при оценке воздействия лечения с применением нерандомизированных данных. Были определены 127 пар пациентов. Анализ показал улучшение общей частоты ответа ( $p < 0,001$ ), ВВП ( $p=0,008$ ), ВДП ( $p=0,001$ ) в комбинации бортезомиба с дексаметазоном в отличие от монотерапии бортезомибом.

Имеются ограниченные данные о повторном лечении бортезомибом рецидивирующей множественной миеломы. Открытое одностороннее исследование фазы II ММУ-2036 (RETRIEVE) было проведено для определения эффективности и безопасности повторного лечения бортезомибом. Сто тридцать пациентов ( $\leq 18$  лет) с множественной миеломой, которые ранее имели хотя бы частичный ответ на лечение бортезомибом, были повторно пролечены до прогрессирования. Применение бортезомиба начинали с последней переносимой дозы  $1,3 \text{ мг/м}^2$  ( $n=93$ ) или  $1,0 \text{ мг/м}^2$  ( $n=37$ ) и он назначался на 1, 4, 8 и 11 дни каждые 3 недели (максимально до 8 циклов) либо как монотерапия, либо в комбинации с дексаметазоном в соответствии со стандартами лечения по крайней мере через 6 месяцев после предыдущей терапии. Дексаметазон назначался в комбинации с бортезомибом 83 пациентам в цикле 1 и еще 11 пациентам, получающим дексаметазон в ходе повторных циклов курса лечения бортезомибом. Первичной конечной точкой являлся лучший подтвержденный ответ на повторное лечение согласно критериям, установленным Европейским обществом по трансплантации костного мозга. Лучшая частота общего ответа на повторное лечение 130 пациентов составила 38,5 % (95 % ДИ: 30,1; 47,4).

#### Клиническая эффективность у ранее не леченных пациентов с мантийноклеточной лимфомой (МКЛ)

В рандомизированном открытом исследовании III фазы (LYM-3002) сравнивали эффективность и безопасность комбинации «бортезомиб + ритуксимаб + циклофосфамид + доксорубицин + преднизон» ( $n=243$ , группа 1) по сравнению с лечением комбинацией «ритуксимаб + циклофосфамид + доксорубицин + винкристин + преднизон» ( $n=244$ , группа 2) у взрослых пациентов с ранее нелеченной мантийноклеточной лимфомой (стадия II, III или IV). Пациенты в 1-й группе получали бортезомиб ( $1,3 \text{ мг/м}^2$ , на 1, 4, 8, 11 дни, перерыв на дни 12–21), ритуксимаб  $375 \text{ мг/м}^2$  на день 1; циклофосфамид  $750 \text{ мг/м}^2$  на день 1; доксорубицин  $50 \text{ мг/м}^2$  на день 1; и преднизон перорально  $100 \text{ мг/м}^2$  каждый 5-й день 21 цикла лечения бортезомибом. Для пациентов с впервые выявленным ответом в 6-м цикле лечения, были назначены 2 дополнительных цикла терапии. Продолжительность лечения (медиана = 17



недель) и длительность последующего наблюдения (медиана = 40 месяцев) сравнивались в обеих группах лечения. Первичной конечной точкой эффективности являлась выживаемость без прогрессирования, основанная на оценке Независимого комитета по оценке. Вторичные конечные точки включали время до прогрессирования (ВДП), время до следующей противопролиферативной терапии, продолжительность периода без лечения, общую частоту ответа (ОЧО) и частоту полного ответа (ПО/ПОн), общую выживаемость (ОВ) и продолжительность ответа.

Демографические и исходные характеристики заболевания были уравнированы между двумя группами: медиана возраста пациентов составляла 66 лет, 74 % мужчины, 66 % европеоидной расы и 32 % азиаты, 69 % пациентов имели положительный пунктат костного мозга и/или положительную биопсию костного мозга на МЖЛ, 54 % пациента имели Международный прогностический индекс (МПИ)  $\geq 3$ , и у 76 % была IV стадия заболевания. Продолжительность лечения (медиана = 17 недель) и длительность последующего наблюдения (медиана = 40 месяцев) сравнивались в обеих группах лечения.

Медиана, равная 6 циклам, была получена у пациентов в обеих группах лечения у 14 % пациентов в группе 1 и 17 % пациентов в группе 2, получающих 2 дополнительных цикла. Большинство пациентов в обеих группах завершили терапию, 80 % в группе 1 и 82 % в группе R2. Результаты эффективности представлены в Таблице 14.

Таблица 14. Результаты эффективности из исследования LYM-3002

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

a Основано на оценке Независимого комитета по оценке (только радиологические данные).

b Оценка отношения рисков основана на модели Кокса, стратифицированной по риску МПИ и стадии заболевания. Отношение рисков, равное менее 1, указывает на преимущество группы VcR-CAR.

c Основано на оценке предела продукта по Каплану-Мейеру.

d Основано на логранк-тесте, стратифицированному по риску МПИ и стадии заболевания.

e Для реализации стратифицированных таблиц была использована оценка общих рисков Мантиля-Хензеля с использованием в качестве факторов стратификации класса риска IPI и стадии заболевания.

f Включает все ПО + ПОн, подтвержденные IRC оценкой костного мозга и LDH.

- g Р-значение рассчитывается с помощью хи-квадрат-теста Кохрана-Мантлел-Хензеля с использованием в качестве факторов стратификации класс риска IPI и стадии заболевания.
- h Включает все радиологические ПО + ПОн + ЧО по МПИ независимо от верификации в отношении костного мозга и ЛДГ. ПО – полный ответ; ПОн – полный ответ не подтвержден; ЧО – частичный ответ; ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков; ОШ – отношение шансов; ИТТ – пациенты, включённые в исследование.

Медиана ВДП составила 30,7 мес в группе 1 и 16,1 мес в группе 2 ( $p < 0,001$ ). Статистически значимое преимущество ( $p < 0,001$ ) в пользу группы, содержащей бортезомиб, по сравнению с группой 2 наблюдалось для времени до прогрессирования (30,5 против 16,1 месяцев), времени до следующего лечения (44,5 против 24,8 месяцев) и времени без лечения (40,6 против 20,5 месяцев).

Средняя продолжительность полного ответа составила 42,1 месяца в группе 1 по сравнению с 18 месяцами в группе 2. Продолжительность общего ответа была на 21,4 месяца больше в группе 1. Средняя общая выживаемость в группе 1 составила 90,7 месяцев и 55,7 месяцев в группе 2. Окончательная разница наблюдаемых в средней общей выживаемости в 2 группах составила 35 месяцев.

#### *Пациенты с ранее леченым амилоидозом легкой цепи*

Фаза I/II открытого рандомизированного исследования была проведена для определения безопасности и эффективности бортезомиба у пациентов с ранее леченым амилоидозом легкой цепи. Во время исследования не наблюдалось новых проблем с безопасностью, в частности, бортезомиб не усугубил поражение органа-мишени (сердце, почки и печень). Согласно исследовательскому анализу эффективности, сообщалось о 67,3 % частоты ответа (включая 28,6 % частоты полного ответа) у 49 пациентов, получавших лечение максимально допустимыми дозами 1,6 мг/м<sup>2</sup> еженедельно и 1,3 мг/м<sup>2</sup> дважды в неделю. Для этих групп доз частота комбинированной однолетней выживаемости составила 88,1 %.

#### *Пациенты детского возраста*

В одноранговом исследовании фазы II активности, эффективности, безопасности и фармакокинетики, проведенном Детской онкологической группой, оценивалась активность добавления бортезомиба к схеме полихимиотерапии с повторной индукцией у детей и молодых взрослых пациентов с лимфоидными новообразованиями (пре-В-клеточный острый лимфобластный лейкоз, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз и Т-клеточная лимфобластная лимфома. Хорошо известная своей эффективностью схема химиотерапии с несколькими лекарственными средствами при повторной индукции применялась в 3-х различных блоках лечения. Бортезомиб вводили только в блоках 1 и 2, чтобы избежать потенциального накопления токсичности при одновременном введении лекарств в блоке 3.

Полный ответ оценивали в конце лечения в блоке 1. У пациентов с пре-В-клеточным острым лимфобластным лейкозом с рецидивом в течение 18 месяцев после постановки диагноза ( $n=27$ ) уровень полного ответа составил 67 %, уровень бессобытийной выживаемости через 4 месяца составил 44 %. У пациентов с пре-В-клеточным острым лимфобластным лейкозом с рецидивом через 18–36 месяцев после постановки диагноза ( $n = 33$ ) уровень полного ответа составил 79 %, а уровень бессобытийной выживаемости через 4 месяца составил 73 %. Процент полного ответа у пациентов с Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом при первом рецидиве ( $n=22$ ) составил 68 %, а процент бессобытийной выживаемости через 4 месяца – 67 %. Приведенные данные об эффективности были признаны неубедительными.

В исследование были включены и оценены по критериям безопасности 140 пациентов с острым лимфобластным лейкозом или лимфобластным лейкозом, средний возраст которых составил 10 лет (диапазон от 1 до 26 лет). При добавлении бортезомиба к стандартной схеме химиотерапии пациентов детского возраста с пре-В-клеточным острым лимфобластным лейкозом новых проблем с безопасностью не наблюдалось. Следующие нежелательные

реакции (степень  $\geq 3$ ) наблюдались с более высокой частотой при использовании схемы лечения, содержащей бортезомиб, по сравнению с историческим контрольным исследованием, в котором применялась только схема фоновой химиотерапии: в блоке 1 периферическая сенсорная невропатия (3 % против 0 %); кишечная непроходимость (2,1 % против 0 %); гипоксия (8 % против 2 %). В этом исследовании не было доступной информации о возможных последствиях или скорости разрешения периферической нейропатии. Кроме того, была отмечена более высокая частота инфекций с нейтропенией степени  $\geq 3$  (24 % против 19 % в блоке 1 и 22 % против 11 % в блоке 2), увеличением АЛТ (17 % против 8 % в блоке 2), гипокалиемией (18 % против 6 % в блоке 1 и 21 % против 12 % в блоке 2) и гипонатриемией (12 % против 5 % в блоке 1 и 4 % против 0 в блоке 2).

## 5.2. Фармакокинетические свойства

### Абсорбция

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

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

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

### Распределение

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

### 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

Средний период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) бортезомиба при многократном назначении варьировал от 40 до 193 часов, причем скорость выделения препарата из организма после первого введения выше, чем после повторного.

Препарат быстрее выводится после первой дозы по сравнению с последующими дозами. После первого введения в дозах 1,0 мг/м<sup>2</sup> и 1,3 мг/м<sup>2</sup> средний общий клиренс составляет соответственно 102 и 112 л/ч, а после последующих введений – соответственно 15–32 л/ч.

### Особые группы пациентов

Влияние возраста, пола и расы на фармакокинетику бортезомиба не изучалось.

#### *Почечная недостаточность*

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

#### *Печеночная недостаточность*

Исследования фармакокинетики бортезомиба у онкологических пациентов с нарушениями функции печени проводились на 60 пациентах с различной степенью тяжести нарушений функции печени (см. раздел 4.2, Таблица 5) с применением доз бортезомиба 0,5–1,3 мг/м<sup>2</sup>. Легкие нарушения функции печени не влияют на фармакокинетику бортезомиба. У пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени тяжести наблюдается 60 % увеличение AUC бортезомиба по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Для пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени рекомендуется уменьшение начальной дозы бортезомиба. Требуется внимательное наблюдение таких пациентов.

### Дети

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Маннитол

### **6.2. Несовместимость**

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

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

#### Невскрытый флакон

2 года.

#### Приготовленный раствор

Восстановленный раствор хранить при температуре не выше 25 °С при нормальной освещенности в оригинальном флаконе или в шприце не более 8 ч.

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

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (в пачке картонной) для защиты от света.

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

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

Лиофилизат, содержащий 1,0, 3,0 или 3,5 мг бортезомиба, помещают во флаконы из коричневого нейтрального стекла 1-го гидролитического класса с эластомерной пробкой из бромбутилового каучука, обжатой алюминиево-пластиковым колпачком с крышкой типа Flip-Off.

На флаконы наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону с препаратом, помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или полиэтилентерефталатной.

По 1 контурной ячейковой упаковке с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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

##### Общие меры предосторожности

Бортезомиб относится к цитотоксическим лекарственным средствам.

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

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

##### Приготовление раствора для внутривенного введения

Содержимое флакона с дозировкой 1 мг растворяют в 1,0 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

Содержимое флакона с дозировкой 3 мг растворяют в 3,0 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

Содержимое флакона с дозировкой 3,5 мг растворяют в 3,5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

Соответственно, концентрация приготовленного раствора для внутривенного введения должна составлять – 1,0 мг/мл.

##### *Описание восстановленного раствора*

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

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



Восстановленный раствор для внутривенного введения необходимо хранить при температуре не выше 25 °С при нормальной освещенности в оригинальном флаконе или в шприце не более 8 ч.

Восстановленный раствор следует использовать сразу же после приготовления. В случае, когда это невозможно, ответственность за соблюдение срока и условий хранения перед применением несет потребитель.

#### Приготовление раствора для подкожного введения

Содержимое флакона с дозировкой 1 мг растворяют в 0,4 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

Содержимое флакона с дозировкой 3 мг растворяют в 1,2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

Содержимое флакона с дозировкой 3,5 мг растворяют в 1,4 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

Соответственно, концентрация приготовленного раствора для подкожного введения должна составлять – 2,5 мг/мл.

#### *Описание восстановленного раствора*

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

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

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

Восстановленный раствор для подкожного введения необходимо хранить при температуре не выше 25 °С при нормальной освещенности в оригинальном флаконе или в шприце не более 8 ч.

Восстановленный раствор следует использовать сразу же после приготовления. В случае, когда это невозможно, ответственность за соблюдение срока и условий хранения перед применением несет потребитель.

#### Утилизация

Препарат предназначен только для однократного применения. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

ООО «Фарм-Синтез»

Юридический адрес: 249010, Калужская обл., район Боровский, г. Боровск, ул. Московская, д. 30

Тел.: +7 (4842) 92-24-10



Адрес электронной почты: info@pharm-sintez.info

#### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фарм-Синтез»

Юридический адрес: 249010, Калужская обл., район Боровский, г. Боровск,  
ул. Московская, д. 30

Тел: +7 (4842) 92-24-10

Адрес электронной почты: info@pharm-sintez.ru; npr@pharm-sintez.ru

#### **8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

#### **9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Бортезомиб-Фарм-Синтез доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) ([https://lk.regmed.ru/Register/EAEU\\_SmPC](https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC)).