ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
БОРТЕЗОМИБ КАНОН

Регистрационный номер: ЛП-№(008652)-(РГ-RU)
Торговое наименование: Бортезомиб Канон
Международное непатентованное или группировочное наименование: бортезомиб
Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения
Состав
Дозировка 2,5 мг
1 флакон лиофилизата содержит:
действующее вещество: бортезомиб в форме трехмерного бороксина, в пересчете на бортезомиб мономер бороновой кислоты 2,5 мг;
вспомогательное вещество: маннитол 25,0 мг.
Дозировка 3,0 мг
1 флакон лиофилизата содержит:
действующее вещество: бортезомиб в форме трехмерного бороксина, в пересчете на бортезомиб мономер бороновой кислоты 3,0 мг;
вспомогательное вещество: маннитол 30,0 мг.
Дозировка 3,5 мг
1 флакон лиофилизата содержит:
действующее вещество: бортезомиб в форме трехмерного бороксина, в пересчете на бортезомиб мономер бороновой кислоты 3,5 мг;
вспомогательное вещество: маннитол 35,0 мг.
Описание
Лиофилизат: пористая или раскрошенная пористая масса белого или почти белого цвета.
Восстановленный раствор: прозрачная бесцветная жидкость.
Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; другие противоопухолевые средства; ингибиторы протеасом.
Код АТХ: L01XG01
Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Бортезомиб - это обратимый ингибитор химотрипсин-подобной активности 26S-протеасомы клеток млекопитающих. Эта протеасома представляет собой крупный белковый комплекс, который расщепляет белки, конъюгированные с убиквитином. Убиквитин-протеасомный путь играет ключевую роль в регуляции внутриклеточной концентрации некоторых белков и, таким образом, поддерживает внутриклеточный гомеостаз. Подавление активности протеасомы предотвращает этот селективный протеолиз, что может влиять на многие каскады реакций передачи сигнала в клетке. Нарушение механизма поддержания гомеостаза может приводить к гибели клетки. *In vivo* бортезомиб вызывал замедление роста опухоли во многих экспериментальных моделях, включая множественную миелому.
В экспериментах *in vitro*, *ex vivo* и на животных моделях бортезомиб усиливал дифференцировку и активность остеобластов и ингибировал функцию остеокластов. Эти эффекты наблюдались у пациентов с множественной миеломой с множественными очагами остеолиза, получающих терапию бортезомибом.
Фармакокинетика
При внутривенном струйном введении бортезомиба в дозах 1,0 мг/м^2 и 1,3 мг/м^2 больным с множественной миеломой максимальные концентрации препарата в плазме составляют соответственно 57 и 112 нг/мл. При последующем введении препарата максимальные концентрации в плазме крови находятся в пределах 67–106 нг/мл для дозы 1,0 мг/м^2 и 89 – 120 нг/мл для дозы 1,3 мг/м^2. Средний период полувыведения препарата при многократном введении составляет 40–193 часа.
Препарат быстрее выводится после первой дозы по сравнению с последующими дозами. После первого введения в дозах 1,0 мг/м^2 и 1,3 мг/м^2 средний общий клиренс составляет соответственно 102 и 112 л/ч, а после последующих введений – соответственно 15–32 л/ч.
При введении в дозе 1,3 мг/м^2 подкожно или внутривенно больным с множественной миеломой общее системное воздействие после повторного введения в той же дозе (AUC_{last}) было эквивалентно для обоих путей введения (155 нг*ч/мл при подкожном введении и 151 нг*ч/мл при внутривенном введении). C_{max} после подкожного введения (20,4 нг/мл) была ниже, чем после внутривенного введения (223 нг/мл). Среднее геометрическое соотношение AUC_{last} составило 0,99, а 90 %-ные доверительные интервалы – 80,18–122,80 %. T_{max} составляло 30 мин при подкожном введении и 2 мин при внутривенном введении.
Распределение
После однократного или многократного введения в дозах 1,0 мг/м^2 и 1,3 мг/м^2 средний объем распределения бортезомиба у пациентов с множественной миеломой составляет 1659–3294 л (489–1884 л/м^2). Это позволяет предположить, что бортезомиб интенсивно распределяется в периферических тканях. При концентрациях бортезомиба 100–1000 нг/мл связывание препарата с белками плазмы крови составляет в среднем 83 %. Фракция бортезомиба, связанного с белками плазмы, не зависит от концентрации.
Метаболизм
В условиях *in vitro* метаболизм бортезомиба преимущественно осуществляется изоферментами цитохрома P450 – CYP3A4, CYP2C19 и CYP1A2.
Участие изоферментов CYP2D6 и CYP2C9 в метаболизме бортезомиба незначительно. Основным путем метаболизма является отщепление атомов бора с образованием двух метаболитов, которые в дальнейшем гидроксилируются с образованием нескольких других метаболитов. Метаболиты бортезомиба не ингибируют протеасому 26S.
Выведение
Пути выведения бортезомиба у человека не изучались.
Особые группы пациентов
Возраст, пол и раса
Фармакокинетика бортезомиба изучалась у детей в возрасте от 2 до 16 лет с острой лимфобластной лейкемией или острой миелоидной лейкемией при внутривенном болюсном введении в дозе 1,3 мг/м^2 2 раза в неделю. По данным популяционного анализа фармакокинетики, выведение бортезомиба ускорялось по мере увеличения площади поверхности тела пациента. Среднее значение (коэффициент вариации, %) клиренса бортезомиба составило 7,79 (25 %) л/ч/м^2, равновесный объем распределения составил 834 (39 %) л/м^2, а период полувыведения – 100 (44 %) ч. После коррекции эффекта площади поверхности тела другие демографические переменные (такие как возраст, масса тела и пол) не оказывали клинически значимого влияния на клиренс бортезомиба. Клиренс бортезомиба у детей, нормализованный по площади поверхности тела, был сопоставим с таковым у взрослых. Влияние пола и расы на фармакокинетику бортезомиба не изучалось.
Пациенты с нарушением функции печени
Исследования фармакокинетики бортезомиба у онкологических больных с нарушениями функции печени проводились на 60 пациентах с различной степенью тяжести нарушений функции печени (см. таблицу 5) с применением доз бортезомиба 0,5–1,3 мг/м^2. Легкие нарушения функции печени не влияют на фармакокинетику бортезомиба. У пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени наблюдается 60 % увеличение AUC (площадь под кривой «концентрация-время») бортезомиба по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Для пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени рекомендуется уменьшение начальной дозы бортезомиба. Требуется внимательное наблюдение таких пациентов.
Пациенты с нарушением функции почек
Фармакокинетика бортезомиба в дозах 0,7–1,3 мг/м^2 внутривенно 2 раза в неделю у больных с легкими, средними или тяжелым нарушениями функции почек, включая пациентов, находящихся на диализе, сопоставима с фармакокинетикой препарата у больных с нормальной функцией почек.
Показания к применению
Бортезомиб предназначен для лечения:
- множественной миеломы;
- мантийноклеточной лимфомы.

Противопоказания
- повышенная чувствительность к бортезомибу, бору и маннитолу;
- беременность и период кормления грудью;
- детский возраст (отсутствие опыта применения);
- острые диффузные инфильтративные заболевания легких;
- поражение перикарда;
- одновременное применение с сильными индукторами изофермента CYP3A (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, зверобой продырявленный).

С осторожностью
- нарушения функции печени тяжелой и средней степени;
- тяжелые нарушения функции почек;
- судороги или эпилепсия в анамнезе;
- обмороки;
- диабетическая нейропатия в анамнезе;
- одновременный прием гипотензивных препаратов;
- обезвоживание на фоне диареи или рвоты;
- запор;
- риск развития хронической сердечной недостаточности;
- одновременный прием ингибиторов или субстратов изофермента CYP3A4, одновременный прием субстратов изофермента CYP2C9, пероральных гипогликемических препаратов.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания
Мужчины и женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные средства контрацепции во время и в течение 3-х месяцев после окончания лечения. Применение бортезомиба во время беременности противопоказано. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.
Способ применения и дозы
Препарат Бортезомиб Канон вводится внутривенно струйно в течение 3–5 секунд или подкожно.
Препарат Бортезомиб Канон показан только для внутривенного и подкожного введения. При интратекальном введении были зафиксированы случаи смерти.
При внутривенном введении концентрация раствора должна составлять 1 мг/мл. При подкожном введении концентрация раствора должна составлять 2,5 мг/мл.
Концентрация раствора должна рассчитываться очень тщательно в связи с различием концентраций раствора для внутривенного введения и раствора для подкожного введения.
Монотерапия
Рецидивирующая множественная миелома и рецидивирующая мантийноклеточная лимфома
Рекомендуемая доза бортезомиба составляет 1,3 мг/м^2 площади поверхности тела два раза в неделю в течение 2 недель (дни 1, 4, 8 и 11) с последующим 10-дневным перерывом (дни 12– 21). Между введением последовательных доз препарата Бортезомиб Канон должно пройти не менее 72 ч.
Степень клинического ответа рекомендуется оценивать после проведения 3 и 5 циклов лечения.
В случае достижения полного клинического ответа рекомендуется проведение 2-х дополнительных циклов лечения.
При длительности лечения более 8 циклов бортезомиб можно применять по стандартной схеме или по схеме поддерживающей терапии рецидивирующей множественной миеломы - еженедельно в течение 4 недель (дни 1, 8, 15, 22) с последующим 13-дневным периодом отдыха (дни 23–35). Пациентам, у которых терапия бортезомибом не дала клинического ответа (прогрессирование или стабилизация заболевания после 2 или 4 циклов, соответственно), может быть назначена комбинация высоких доз дексаметазона с бортезомибом. В этом случае 40 мг дексаметазона назначается перорально с каждой дозой бортезомиба: 20 мг в день введения препарата Бортезомиб Канон и 20 мг в следующий день после введения препарата. Таким образом, прием дексаметазона производят в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 день, суммарно 160 мг за 3 недели.
Коррекция дозы и возобновление терапии
При развитии гематологической токсичности 4-й степени или любого негематологического токсического эффекта 3-й степени, за исключением нейропатии, лечение бортезомибом следует приостановить. После исчезновения симптомов токсичности лечение бортезомибом можно возобновить в дозе, сниженной на 25 % (дозу 1,3 мг/м^2 снижают до 1,0 мг/м^2; дозу 1,0 мг/м^2 снижают до 0,7 мг/м^2).
Таблица 1. Рекомендуемое изменение дозы при развитии вызванной бортезомибом нейропатической боли и/или периферической сенсорной или двигательной нейропатии.

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

При появлении связанной с применением бортезомибом нейропатической боли и/или периферической сенсорной нейропатии дозу препарата изменяют в соответствии с таблицей 1. Отмечались случаи возникновения вегетативной нейропатии тяжелой степени, приводящие к прекращению или приостановлению терапии. У больных с тяжелой нейропатией в анамнезе бортезомиб можно применять только после тщательной оценки соотношения риск/польза.
Комбинированная терапия
Множественная миелома у пациентов, ранее не получавших лечение, и которые не являются кандидатами на проведение трансплантации стволовых клеток
Рекомендуемая доза в комбинации с мелфаланом и преднизоном
Препарат Бортезомиб Канон вводят внутривенно струйно в течение 3–5 секунд или подкожно в комбинации с мелфаланом и преднизоном, принимаемыми внутрь. Проводят девять 6- недельных циклов, как показано в таблице 2. В циклах 1–4 бортезомиб применяют 2 раза в неделю (дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 и 32), а в циклах 5–9 – 1 раз в неделю (дни 1, 8, 22 и 29).
Таблица 2. Рекомендуемая схема дозирования бортезомиба, применяемого в комбинации с мелфаланом и преднизоном у пациентов с ранее нелеченой множественной миеломой

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

Коррекция дозы при комбинированной терапии с мелфаланом и преднизоном
Перед началом нового цикла лечения:
- Содержание тромбоцитов должно быть ≥70000/мкл;
- Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) ≥1000/мкл;
- Негематологическая токсичность должна снизиться до 1 степени или до исходного уровня.

Таблица 3. Коррекция дозы при последующих циклах лечения

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

Дополнительная информация о мелфалане и преднизоне приводится в инструкциях по медицинскому применению этих препаратов.
Множественная миелома у пациентов, ранее не получавших лечение, и которые являются кандидатами на проведение трансплантации стволовых клеток
Рекомендуемая доза
Рекомендуемая начальная доза бортезомиба при применении в комбинации с другими лекарственными препаратами составляет 1,3 мг/м^2 площади поверхности тела два раза в неделю в течение 2 недель (дни 1, 4, 8 и 11) с последующим перерывом продолжительностью 10-18 дней, что составляет 1 цикл лечения. Необходимо провести от 3 до 6 таких циклов. Между введением последовательных доз препарата Бортезомиб Канон должно пройти не менее 72 ч.
Коррекцию дозы у пациентов, которым показано проведение трансплантации стволовых клеток, необходимо проводить согласно рекомендациям, описанным в таблице 1.
Указания по дозированию лекарственных препаратов, применяемых в комбинации с бортезомибом, приведены в соответствующих инструкциях по медицинскому применению.
Рецидивирующая множественная миелома
Рекомендуемая доза при применении в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином
Указания по дозе и коррекции дозы бортезомиба описаны выше в подразделе «Монотерапия». Пегилированный липосомальный доксорубицин применяется в дозе 30 мг/м^2 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 доксорубицине приводится в инструкции по медицинскому применению данного препарата.
Рекомендуемая доза при применении в комбинации с дексаметазоном
Указания по дозе и коррекции дозы бортезомиба описаны выше в подразделе «Монотерапия». Дексаметазон принимается внутрь в дозе 20 мг в сутки в день введения бортезомиба и на следующий за ним день.
Дополнительная информация о дексаметазоне приводится в инструкции по медицинскому применению данного препарата.
Повторная терапия множественной миеломы
В случае рецидива у пациентов, ранее ответивших на терапию бортезомибом (монотерапию или комбинированную терапию), необходимо начинать терапию с самой высокой переносимой дозы.
Указания по дозированию описаны в подразделе «Монотерапия».
Ранее нелеченая мантийноклеточная лимфома
Рекомендуемая доза при применении в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизоном
Указания по дозе и коррекции дозы бортезомиба описаны выше в подразделе «Монотерапия». Необходимо провести 6 циклов терапии бортезомибом. В случае, если у пациента ответ на терапию впервые наблюдается во время 6-го цикла, рекомендуется провести ещё 2 дополнительных цикла терапии бортезомибом.
В 1-ый день каждого 3-х недельного цикла терапии бортезомибом необходимо вводить следующие лекарственные препараты в виде внутривенных инфузий: ритуксимаб в дозе 375 мг/м^2, циклофосфамид в дозе 750 мг/м^2 и доксорубицин в дозе 50 мг/м^2. Преднизон принимается внутрь в дозе 100 мг/м^2 в дни 1, 2, 3, 4 и 5 каждого цикла терапии бортезомибом.
Коррекция дозы во время терапии ранее нелеченой мантийноклеточной лимфомы
Перед началом нового цикла лечения (кроме цикла 1):
- Содержание тромбоцитов должно быть >100000/мкл и абсолютное число нейтрофилов (АЧН) >1500/мкл;
- Концентрация гемоглобина должна быть >8 г/дл (>4,96 ммоль/л);
- Негематологическая токсичность должна снизиться до 1 степени или до исходного уровня. При развитии гематологической токсичности 3-й степени или любого негематологического токсического эффекта 3-й степени, за исключением нейропатии, лечение бортезомибом следует приостановить. Указания по коррекции дозы приведены в таблице 4.

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

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

Информация о режиме дозирования ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубицина и преднизона приведена в инструкциях по медицинскому применению этих препаратов.
Особые группы пациентов
Пациенты с нарушениями функции почек
Степень нарушения функции почек не влияет на фармакокинетику бортезомиба. Поэтому для больных с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Поскольку диализ может снижать концентрацию бортезомиба в крови, то препарат следует вводить после проведения диализа.
Пациенты с нарушениями функции печени
У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени не требуется изменения начальной дозы. Следует назначать рекомендуемую дозу. Пациентам с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени следует назначать бортезомиб в уменьшенной дозе (см. таблицу 5).
Таблица 5. Рекомендуемые изменения начальной дозы бортезомиба у пациентов с нарушениями функции печени

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

АСТ = Аспартатаминотрансфераза, ВГН = верхняя граница нормы.
Способ применения
Бортезомиб является противоопухолевым препаратом. При приготовлении раствора и обращении с препаратом следует проявлять осторожность. Следует соблюдать соответствующие меры асептики. Рекомендуется пользоваться перчатками и другой защитной одеждой для предотвращения контакта с кожей. Препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, за исключением 0,9 % раствора натрия хлорида.
Приготовление раствора для внутривенного введения
Содержимое флакона растворяют в 3,5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Концентрация приготовленного раствора для внутривенного введения – 1,0 мг/мл.
Приготовленный раствор должен быть прозрачным и бесцветным. При обнаружении механических включений или изменения цвета приготовленный раствор использовать нельзя. Полученный раствор вводят путем внутривенной болюсной инъекции продолжительностью 3- 5 секунд через периферический или центральный венозный катетер, который затем промывают 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций.
Приготовление раствора для подкожного введения
Содержимое флакона растворяют в 1,4 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Концентрация приготовленного раствора для подкожного введения – 2,5 мг/мл.
Приготовленный раствор должен быть прозрачным и бесцветным. При обнаружении механических включений или изменения цвета приготовленный раствор использовать нельзя. Полученный 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 в области, где введение иглы затруднено.
В случае возникновения местных реакций в области подкожного введения бортезомиба можно использовать менее концентрированный раствор для подкожного введения (1 мг/мл вместо 2,5 мг/мл; для этого содержимое флакона растворяют в 3,5 мл 0,9 % раствора хлорида натрия) или перейти на внутривенное введение препарата.
Побочное действие
Серьезные нежелательные реакции нечасто наблюдались во время терапии бортезомибом и включали сердечную недостаточность, синдром лизиса опухоли, легочную гипертензию, синдром обратимой задней энцефалопатии, острые диффузные инфильтративные легочные заболевания. Кроме того, в редких случаях наблюдалась вегетативная нейропатия. Наиболее часто во время терапии бортезомибом отмечались следующие нежелательные реакции: тошнота, диарея, запор, рвота, усталость, пирексия, тромбоцитопения, анемия, нейтропения, периферическая нейропатия (в т.ч. сенсорная), головная боль, парестезия, снижение аппетита, одышка, сыпь, опоясывающий герпес и миалгия.
Табличное резюме нежелательных реакций
Ниже перечислены нежелательные реакции, которые были расценены как вероятно или возможно связанные с применением бортезомиба. Информация о нежелательных реакциях основана на объединенных данных о 5476 пациентах, из которых 3996 получали бортезомиб в дозе 1,3 мг/м^2.
Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10000, но <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить частоту невозможно).
Таблица 6. Нежелательные реакции у пациентов с множественной миеломой, получавших бортезомиб в монотерапии и в комбинации

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Часто	Опоясывающий герпес (в том числе диссеминированный и офтальмогерпес), пневмония*, простой герпес*, грибковые инфекции*
	Нечасто	Инфекция*, бактериальные, вирусные инфекции*, сепсис (в том числе септический шок)*, бронхопневмония, герпесвирусная инфекция*, герпетический менингоэнцефалит#, 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), Эпштейна-Барр-вирусная инфекция, генитальный герпес, тонзиллит, мастоидит, синдром послевирусной астении
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Редко	Злокачественные новообразования, плазмоцитарный лейкоз, карцинома почки, новообразования, опухоль, грибовидный микоз, доброкачественные новообразования*
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Тромбоцитопения*, нейтропения*, анемия*
	Часто	Лейкопения*, лимфопения*
	Нечасто	Панцитопения*, фебрильная нейтропения, коагулопатия*, лейкоцитоз*, лимфаденопатия, гемолитическая анемия*
	Редко	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром), тромбоцитоз*, синдром повышенной вязкости крови, неуточненное тромбоцитарное расстройство, тромботическая микроангиопатия (в том числе тромбоцитопеническая пурпура)#, нарушение со стороны крови неуточненное, геморрагический диатез, лимфоцитарная инфильтрация.
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Ангионевротический отек#, гиперчувствительность*
	Редко	Анафилактический шок, амилоидоз, реакция с образованием иммунных комплексов (тип III)
Эндокринные нарушения	Нечасто	Синдром Иценко-Кушинга*, гипертиреоз*, нарушение секреции антидиуретического гормона
	Редко	Гипотиреоз
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Снижение аппетита
	Часто	Обезвоживание, гипокалиемия*, гипонатриемия*, изменение концентрации глюкозы в крови*, гипокальциемия*, изменение активности ферментов*
	Нечасто	Синдром лизиса опухоли, отсутствие прибавки массы тела*, гипомагниемия*, гипофосфатемия*, гиперкалиемия*, гиперкальциемия*, гипернатриемия*, изменение концентрации мочевой кислоты*, сахарный диабет*, задержка жидкости
	Редко	Гипермагниемия*, нарушение водноэлектролитного баланса*, избыточное накопление жидкости гипохлоремия*, гиповолемия, гипергликемия*, гиперфосфатемия*, нарушение обмена веществ, дефицит витаминов группы В, дефицит витамина В12, подагра, повышенный аппетит, непереносимость алкоголя, ацидоз
Психические нарушения	Часто	Расстройства и нарушения настроения*, тревожность*, расстройства и нарушения сна*
	Нечасто	Изменение психического статуса*, галлюцинации*, психотическое расстройство*, спутанность сознания*, возбужденное состояние;
	Редко	Суицидальные мысли*, расстройство адаптации, делирий, снижение либидо
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Нейропатии*, периферическая сенсорная нейропатия, дизестезия*, невралгия*
	Часто	Двигательная нейропатия*, потеря сознания (в том числе обморок), головокружение*, извращение вкуса*, заторможенность, головная боль*
	Нечасто	Тремор, периферическая сенсомоторная нейропатия, дискинезия*, нарушение равновесия*, потеря памяти (исключая деменцию)*, энцефалопатия*, синдром задней обратимой энцефалопатии#, нейротоксичность, судорожные расстройства*, постгерпетическая невралгия, расстройство речи*, синдром «беспокойных ног», мигрень, ишиас, нарушение концентрации внимания, патологические рефлексы*, паросмия
	Редко	Внутримозговое 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, двигательное нарушение, расстройства нервной системы неуточненные, радикулит, слюнотечение, гипотония мышц
	Очень редко	Синдром Гийена-Барре#, демиелинизирующая полинейропатия#
Нарушение со стороны органа зрения	Часто	Отек глаз*, нарушения зрения*, конъюнктивит*
	Нечасто	Кровоизлияние в глаз*, инфекция века*, халязион#, блефарит#, воспаление глаза*, диплопия, сухость глаз*, раздражение глаз*, боль в глазу, повышенное слезотечение, выделение из глаз
	Редко	Поражение роговицы*, экзофтальм, ретинит, скотома, неуточненные поражение глаз (в том числе век), дакриоаденит, светобоязнь, фотопсия, оптическая нейропатия#, 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)*, потеря слуха (до глухоты), дискомфорт в области уха*
	Редко	Кровотечение из уха, вестибулярный нейронит, неуточненное поражение уха
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Тампонада сердца#, кардиопульмонарный шок*, фибрилляция сердца (в том числе предсердий), сердечная недостаточность (в том числе левого и правого желудочка)*, аритмия*, тахикардия*, ощущение сердцебиения, стенокардия, перикардит (в том числе плевральный выпот)*, кардиомиопатия*, желудочковая дисфункция*, брадикардия
	Редко	Трепетание предсердий, инфаркт миокарда*, атриовентрикулярная блокада*, сердечно-сосудистое расстройство (в том числе кардиогенный шок), аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт», нестабильная стенокардия, заболевания клапанов сердца*, коронарная недостаточность, остановка синусового узла
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Понижение артериального давления*, ортостатическая гипотензия, повышение артериального давления*
	Нечасто	Инсульт#, тромбоз глубоких вен*, кровотечение*, тромбофлебит (в том числе поверхностный), циркуляторный коллапс (в том числе гиповолемический шок), флебит, приливы*, гематома (в том числе перинеальная)*, нарушение периферического кровообращения*, васкулит, гиперемия (в том числе глаз)*
	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, инфекция верхних и нижних дыхательных путей*, кашель*
	Нечасто	Легочная эмболия, плевральный выпот, отек легких (в том числе острый), легочное альвеолярное кровоизлияние#, 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, кровохаркание, гипервентиляция, ортопноэ, пневмонит, респираторный алкалоз, тахипноэ, фиброз легких, нарушение со стороны бронхов*, гипокапния*, 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
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Тошнота*, рвота*, диарея*, запор
	Часто	Желудочно-кишечное кровотечение (в том числе из слизистой оболочки)*, диспепсия, стоматит*, нарушение тонуса ЖКТ, боль в горле и глотке*, боль в области живота (включая желудочно-кишечную боль и боль в селезенке)*, нарушения со стороны ротовой полости*, метеоризм
	Нечасто	Панкреатит (включая хронический)*, рвота кровью, отечность губ*, обструкция желудочно-кишечного тракта (в том числе кишечная непроходимость (включая непроходимость тонкого кишечника))*, дискомфорт в животе, афтозный стоматит*, энтерит*, гастрит*, кровоточивость десен, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь*, колит (в том числе псевдомембранозный колит)*, ишемический колит#, воспаление слизистой оболочки ЖКТ*, дисфагия, синдром раздраженного кишечника, неуточненное желудочно-кишечное нарушение, налет на языке, расстройство моторики ЖКТ*, нарушение со стороны слюнных желез*
	Редко	Острый панкреатит, перитонит*, отек языка*, асцит, эзофагит, хейлит, недержание кала, недостаточность анального сфинктера, фекалома*, изъязвление и перфорация ЖКТ*, гипертрофия десен, мегаколон, выделение из прямой кишки, появление волдырей в ротоглотке*, боль в губах, периодонтит, анальная трещина, изменение ритма дефекации, прокталгия, нарушения стула
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Изменение активности печеночных ферментов*
	Нечасто	Гепатотоксичность (в том числе поражение печени), гепатит*, холестаз
	Редко	Печеночная недостаточность, гепатомегалия, синдром Бадда-Киари, цитомегаловирусный гепатит, печеночное кровотечение, желчекаменная болезнь
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь*, зуд*, эритема, сухость кожи
	Нечасто	Мультиформная эритема, крапивница, острый фебрильный нейтрофильный дерматоз, токсическая кожная сыпь, токсический эпидермальный некролиз#, синдром Стивенса-Джонсона#, дерматит*, изменение структуры волос*, петехия, экхимоз, поражение кожи, пурпура, новообразования кожи*, псориаз, гипергидроз, ночная потливость, пролежни#, угревая сыпь*, волдыри*, нарушение пигментации кожи*
	Редко	Кожная реакция, лимфоцитарная инфильтрация Джесснера, ладонно-подошвенная эритродизестезия, подкожное кровотечение, сетчатое ливедо, уплотнение кожи, папула, реакция фоточувствительности, себорея, холодный пот, неуточненное нарушение со стороны кожи, эритроз, язва кожи, поражение ногтей
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Очень часто	Костно-мышечные боли*
	Часто	Мышечные спазмы*, боль в конечностях, мышечная слабость
	Нечасто	Мышечные подергивания, отеки суставов, артрит*, тугоподвижность суставов, миопатия*, ощущение тяжести
	Редко	Рабдомиолиз, синдром височно-нижнечелюстного сустава, фистула, суставной выпот, боль в челюсти, костные нарушения, инфекции и воспаление костно-мышечной и соединительной ткани*, синовиальная киста
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Нарушение функции почек*
	Нечасто	Острая почечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность*, инфекции мочевыводящих путей*, жалобы со стороны мочевыводящих путей*, гематурия*, задержка мочи, нарушение мочеиспускания*, протеинурия, азотемия, олигурия*, поллакиурия
	Редко	Раздражение мочевого пузыря
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нечасто	Вагинальные кровотечения, боль в области гениталий*, эректильная дисфункция
	Редко	Нарушение функции яичек*, простатит, нарушение функции молочной железы, болезненность придатков яичек, эпидидимит, боль в области малого таза, изъязвление вульвы
Врожденные, семейные и генетические нарушения	Редко	Аплазия, мальформация желудочно-кишечного тракта, ихтиоз
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Пирексия*, повышенная утомляемость, астения
	Часто	Отеки (в том числе периферические), озноб, боль*, дискомфорт*
	Нечасто	Ухудшение общего физического здоровья*, отек лица*, реакция в месте введения*, изменения со стороны слизистых оболочек*, боль в грудной клетке, нарушение походки, ощущение холода, экстравазация*, осложнения, связанные с катетеризацией*, изменение чувства жажды*, дискомфорт в области груди, ощущение изменения температуры тела*, боль в месте введения*
	Редко	Смерть (в том числе внезапная), полиорганная недостаточность, кровотечение в месте введения*, грыжа*, нарушение процессов заживления*, воспаление, флебит в месте введения*, болезненность, изъязвления, раздражение, 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*, 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

пострегистрационный опыт применения.

* сгруппировано более одного термина, согласно классификации MedDRA.

Пациенты с мантийноклеточной лимфомой, ранее не получавшие лечения

Профиль безопасности бортезомиба, изучавшийся у 240 пациентов с мантийноклеточной лимфомой, которые применяли бортезомиб в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизоном (VcR-CAP) по сравнению с 242 пациентами, получавшими ритуксимаб, циклофосфамид, 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 лечения, что указывает на то, что эти нежелательные реакции связаны не только с применением бортезомиба. Значимыми отличиями у пациентов с мантийноклеточной лимфомой по сравнению с пациентами в исследовании множественной миеломы были повышенная частота (на >5 %) нежелательных реакций со стороны крови (нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, анемия, лимфопения), периферическая сенсорная нейропатия, гипертензия, пирексия, пневмония, стоматит и нарушения со стороны волос. Нежелательные реакции с частотой >1 %, со схожей частотой или выше в группе VcR-CAP и с как минимум возможной и предполагаемой причинно- следственной связью с компонентами VcR-CAP указаны ниже в таблице 7. Также включены нежелательные реакции, выявленные в группе VcR-CAP, которые были расценены исследователями как имеющие возможную причинно-следственную связь с бортезомибом на основании исторических данных исследований множественной миеломы.

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

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

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Очень часто	Пневмония*
	Часто	Сепсис (в том числе септический шок)*, опоясывающий герпес (в том числе диссеминированный и офтальмогерпес), герпесвирусная инфекция*, бактериальные инфекции*, инфекция верхних/нижних дыхательных путей*, грибковая инфекция*, 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*
	Очень часто	Гиперчувствительность*
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень часто	Снижение аппетита
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень часто	Снижение аппетита
	Часто	Гипокалиемия*, изменение содержание глюкозы в крови*, гипонатриемия*, сахарный диабет*, задержка жидкости
	Нечасто	Синдром лизиса опухоли
Психические расстройства	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#, демиелинизирующая полинейропатия#
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Нарушение зрения*
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Часто	Слуховая дизестезия (в том числе шум в ушах)*
	Нечасто	Вертиго*, снижение слуха (вплоть до глухоты)
Нарушения со стороны сердца	Часто	Фибрилляция сердца (в том числе предсердий), аритмия*, сердечная недостаточность (в том числе левого и правого желудочка)*, 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 (в том числе острый)
Желудочно- кишечные нарушения	Очень часто	Тошнота и рвота*, диарея*, стоматит*, запор
	Часто	Желудочно-кишечное кровотечение (в том числе из слизистой оболочки)*, метеоризм, диспепсия, боль 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 поражение печени)
	Нечасто	Печеночная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Заболевания волосяного покрова*
	Часто	Зуд*, дерматит*, сыпь*
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	Спазмы мышц*, боль в мышцах*, боль в конечностях
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Инфекция 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 преднизоном, была проведена противовирусная профилактика. Частота развития инфекции *Herpes zoster* у пациентов, принимавших бортезомиб совместно с мелфаланом и преднизоном, была 17 % в случае, если не была проведена противовирусная профилактика, и 3 % в случае, если была проведена противовирусная профилактика.

Мантийноклеточная лимфома

В исследовании ранее не леченной мантийноклеточной лимфомы у 137 из 240 пациентов (57 %) в группе VcR-CAP была проведена противовирусная профилактика. Частота развития инфекции *Herpes zoster* у пациентов в группе VcR-CAP была 10,7 % в случае, если не была проведена противовирусная профилактика, и 3,6 % в случае, если была проведена противовирусная профилактика (см. раздел 4.4).

Инфекция и реактивация вируса гепатита В

Мантийноклеточная лимфома

В исследовании ранее не леченной мантийноклеточной лимфомы инфекция вируса гепатита В с фатальным исходом наблюдалась в 0,8 % случаев (n=2) у пациентов в группе R-CHOP и в 0,4 % случаев (n=1) в группе VcR-CAP. Общая частота развития инфекции вируса гепатита В была схожа у пациентов в группе VcR-CAP и R-CHOP (0,8 % и 1,2 % соответственно).

Периферическая нейропатия при комбинированной терапии

Множественная миелома

Частота развития периферической нейропатии (ПН) согласно исследованиям, где бортезомиб назначался в качестве индукционной терапии в комбинации с дексаметазоном (исследование IFM2005-01) и дексаметазоном и талидомидом (исследование 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 **ВДД** (N=239) **БД** (N=239)		MMY-3010 **ТД** (N=126) **БТД** (N=130)	
Частота развития ПН (%)				
Все степени тяжести				
Степень тяжести >2	3	15	12	45
Степень тяжести >3	1	10	2	31
	<1	5	0	5
Отмена терапии в связи с развитием ПН	<1	2	1	5

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

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 преднизоном (RCAP), приведена в таблице ниже.

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

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

ПН – периферическая нейропатия.

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

Пожилые пациенты с мантийноклеточной лимфомой

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

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

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

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

У 6 % пациентов наблюдались реакции в месте введения при подкожном применении, в основном, покраснение. Такие случаи разрешались в среднем в течение 6 дней, у двух пациентов потребовалось изменение дозы. У двух (1 %) пациентов наблюдались тяжелые реакции: 1 случай зуда и 1 случай покраснения.

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

Возобновление терапии у пациентов с рецидивирующей множественной миеломой

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

Передозировка

Передозировка, превышающая рекомендуемую дозу более чем в 2 раза, сопровождалась у больных острым снижением артериального давления и тромбоцитопенией со смертельным исходом. Специфический антидот к бортезомибу неизвестен. При передозировке следует контролировать показатели жизненных функций больного и проводить соответствующую терапию для поддержания артериального давления (инфузионная терапия, сосудосуживающие и/или инотропные препараты) и температуры тела.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В исследованиях *in vitro* и исследованиях *in vivo* бортезомиб проявлял свойства слабого ингибитора изоферментов цитохрома P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4.

Исходя из незначительного вклада изофермента CYP2D6 в метаболизм бортезомиба (7 %), у людей с низкой активностью этого изофермента не ожидается изменения общего распределения препарата.

Исследование влияния лекарственного взаимодействия с сильным ингибитором изофермента CYP3A4 кетоконазолом на фармакокинетику бортезомиба показало увеличение средних значений AUC (площадь под кривой «концентрация-время») бортезомиба в среднем на 35 %. Поэтому следует тщательно наблюдать за больными, получающими одновременно бортезомиб и сильный ингибитор изофермента CYP3A4 (кетоконазол, ритонавир).

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

Исследование влияния лекарственного взаимодействия с рифампицином - сильным индуктором изофермента CYP3A4 - на фармакокинетику бортезомиба показало снижение средних значений AUC (площадь под кривой «концентрация-время») для бортезомиба в среднем на 45 %. Поэтому не рекомендуется применять бортезомиб вместе с сильными индукторами CYP3A4, так как эффективность терапии может быть снижена. К индукторам CYP3A4 относятся рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал и зверобой продырявленный. В том же исследовании оценивали эффект дексаметазона - более слабого индуктора CYP3A4. Исходя из результатов исследования не выявлено существенного изменения фармакокинетики бортезомиба. Исследование лекарственного взаимодействия с комбинацией мелфалан – преднизон показало увеличение средних значений AUC (площадь под кривой «концентрация–время») бортезомиба на 17 %. Это изменение считается клинически не значимым.

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

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

Особые указания

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

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

Тромбоцитопения/нейтропения

Терапия бортезомибом может приводить к тромбоцитопении и нейтропении. Наименьшее число тромбоцитов обычно наблюдается на 11 день цикла и восстанавливается к началу следующего цикла. Цикловая периодичность уменьшения и увеличения числа тромбоцитов наблюдалась в ходе клинических исследований у пациентов с множественной миеломой или мантийноклеточной лимфомой. Отсутствуют данные, подтверждающие нарастающую тромбоцитопению или нейтропению при любом из режимов дозирования. При снижении количества тромбоцитов <25000/мкл терапию бортезомибом следует приостановить. При восстановлении количества тромбоцитов лечение следует продолжить в уменьшенных дозах при тщательном сопоставлении возможной пользы и риска лечения. Для лечения гематологической токсичности можно применять колониестимулирующие факторы, переливание тромбоцитарной и эритроцитарной массы. При одновременном применении с мелфаланом и преднизолоном, когда количество тромбоцитов ≤30000/мкл, терапию препаратом следует приостановить.

Желудочно-кишечные нарушения

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

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Об очень редких случаях развития вирусной инфекции Джона Каннингема неизвестной этиологии, приводившей к прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии и к смерти, сообщалось у пациентов, принимающих бортезомиб. Пациенты с диагнозом ПМЛ получали иммуносупрессивную терапию до или одновременно с применением бортезомиба. В большинстве случаев ПМЛ была диагностирована в течение 12 месяцев с момента введения первой дозы бортезомиба. Пациентов необходимо наблюдать на регулярной основе на предмет возникновения или ухудшения неврологических симптомов или признаков, которые могут свидетельствовать о ПМЛ. При подозрении на ПМЛ пациента необходимо направить к специалисту в области ПМЛ и предпринять соответствующие диагностические меры. Следует прекратить применение бортезомиба в случае диагностирования ПМЛ.

Периферическая нейропатия

При возникновении нейропатии проводят поддерживающую терапию. Обычно частота развития периферической нейропатии достигает максимума на 5 цикле лечения бортезомибом. При появлении новых или усилении имеющихся симптомов периферической нейропатии может потребоваться снижение дозы и изменение режима введения бортезомиба. Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением в связи с возможностью возникновения симптомов нейропатии (ощущение жжения, гиперестезия, гипестезия, парестезия, ощущение дискомфорта, невропатическая боль или слабость). Частота возникновения нейропатии при подкожном введении бортезомиба ниже, чем таковая при внутривенном введении. Отмечались случаи возникновения вегетативной нейропатии тяжелой степени, приводящие к прекращению или приостановлению терапии.

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

Судороги

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

Ортостатическая гипотензия

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

Сердечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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

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

Синдром задней обратимой энцефалопатии

У пациентов, принимающих бортезомиб, отмечался синдром задней обратимой энцефалопатии

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

Реактивация вируса *Herpes zoster*

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

Нарушения функции легких

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

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

Синдром лизиса опухоли

В связи с возможным развитием гиперурикемии, связанной с синдромом лизиса опухоли, пациентам во время терапии рекомендуется определять концентрацию мочевой кислоты и креатинина в сыворотке крови. Для предотвращения гиперурикемии рекомендуется обильное питье, при необходимости - аллопуринол и защелачивание мочи.

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

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

Реакции иммунокомплексного типа

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Пациентов необходимо предупредить о возможности появления во время лечения бортезомибом головокружения, обморока, зрительных расстройств и других нежелательных явлений, которые могут повлиять на способность управлять транспортными средствами. При возникновении этих симптомов пациентам рекомендуется воздержаться от управления автомобилем и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

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

По 27,5 мг (2,5 мг бортезомиба); по 33,0 мг (3,0 мг бортезомиба) или по 38,5 мг (3,5 мг бортезомиба) лиофилизата во флаконы бесцветного стекла 1-го гидролитического класса вместимостью 15 мл, укупоренные пробками резиновыми, закатанные колпачками алюминиевыми или колпачками алюминиевыми и пластиковыми крышками, обеспечивающими контроль первого вскрытия.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке (пачке картонной). Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Российская Федерация АО «ОНОПБ».

612711, Кировская обл., Омутнинский район, территория Восточное городское поселение, территория дорога Восточный - Филипповка, стр. 3, корп. 1.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей

Российская Федерация, ЗАО «Канонфарма продакшн»,

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: +7 (495) 797-99-54.

Адрес электронной почты: safety@canonpharma.ru

Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону. 8 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа).