

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

БортезоВіста (BortezoVista)

Склад:

діюча речовина: бортезоміб;
1 флакон містить бортезомібу 1 мг;
допоміжні речовини: маніт (Е 421).

Лікарська форма. Порошок для приготування розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: біла або майже біла ліофілізована таблетка або порошок.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні та імуномодулювальні засоби. Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Інгібітори протеасом. Бортезоміб. Код АТХ L01X G01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Бортезоміб є інгібітором протеасом, що пригнічує хімотрипсиноподібну дію протеасоми 26S у клітинах ссавців. Протеасома 26S є великим протеїновим комплексом, який бере участь у розщепленні основних білків. Цей шлях відіграє основну роль у регуляції обігу специфічних білків, тим самим підтримуючи гомеостаз всередині клітини. Пригнічення протеасоми 26S спричиняє гальмування протеолізу і запускає ланцюг реакцій, що призводить до апоптозу.

Бортезоміб є високоселективним до протеасоми. При концентрації 10 мкМ бортезоміб не пригнічує жоден із великої кількості перевірених рецепторів та протеаз і є більше ніж у 1500 разів селективнішим до протеасоми, ніж до ензимів. Кінетика пригнічення протеасоми була вирахована *in vitro*; бортезоміб дисоціював протеасому з $t_{1/2}$ 20 хвилин і таким чином показав, що пригнічення протеасоми бортезомібом є оборотним. Бортезоміб, спричиняючи пригнічення протеасоми, впливає на ракові клітини багатьма шляхами, включаючи зміну регуляторного білка, що контролює розвиток циклу клітини та активацію фактора ядра NF- κ B. Пригнічення протеасоми призводить до зупинки циклу клітини та апоптозу. NF- κ B — це фактор транскрипції, активація якого необхідна для багатьох аспектів розвитку пухлини, включаючи ріст та виживання клітини, ангиогенез, взаємодію «клітина — клітина» та метастазування. При мієломі бортезоміб впливає на здатність клітин мієломи взаємодіяти з мікросередовищем кісткового мозку. Експерименти показали, що бортезоміб є токсичним для багатьох типів ракових клітин і що ракові клітини більш схильні до апоптозу, спричиненого бортезомібом, ніж нормальні клітини. *In vivo* бортезоміб спричиняє уповільнення росту багатьох експериментальних людських пухлин, включаючи множинну мієлому.

Дані досліджень впливу бортезомібу *in vitro*, *ex vivo* та моделей на тваринах вказують на те, що він підвищує диференціацію й активність остеобластів та пригнічує функцію остеокластів. Ці ефекти спостерігали у пацієнтів з множинною мієломою, які одночасно хворіли на остеолітичну хворобу на пізній стадії та застосовували бортезоміб.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після внутрішньовенного болюсного введення доз 1,0 мг/м² та 1,3 мг/м² 11 пацієнтам з множинною мієломою і кліренсом креатиніну понад 50 мл/хв середній максимум концентрації першої дози бортезомібу у плазмі крові становив 57 та 112 нг/мл

відповідно. При наступних дозах середній максимум концентрації бортезомібу в плазмі крові спостерігався у межах від 67 до 106 нг/мл для дози 1,0 мг/м² та від 89 до 120 нг/мл для дози 1,3 мг/м².

Розподіл. Середній об'єм розподілу (V_d) бортезомібу знаходиться у межах від 1659 до 3294 літрів при одно- або багаторазовому введенні 1,0 мг/м² або 1,3 мг/м² пацієнтам з множинною мієломою. Це говорить про те, що бортезоміб розподіляється значною мірою у периферичних тканинах. При концентраціях бортезомібу 0,01–1,0 мкг/мл зв'язування лікарського засобу з білками крові становить 83 %. Фракція бортезомібу, зв'язаного з білками плазми крові, не залежала від концентрації.

Метаболізм. В умовах *in vitro* метаболізм бортезомібу здійснювався в основному ферментами цитохрому P₄₅₀, 3A4, 2C19 та 1A2. Головним шляхом метаболізму є деборування до двох метаболітів, які потім піддаються гідроксилюванню до інших метаболітів. Деборовані метаболіти інактивуються як інгібітори протеасоми 26S.

Виведення. Середній період напіввиведення ($T_{1/2}$) бортезомібу після багаторазового введення становить від 40 до 193 годин. Бортезоміб виводиться швидше після застосування першої дози порівняно з наступними дозами. Середній загальний кліренс становив 102 та 112 л/год після першої дози 1,0 мг/м² та 1,3 мг/м² відповідно та знаходився у межах від 15 до 32 л/год та від 18 до 32 л/год — після наступних доз 1,0 мг/м² та 1,3 мг/м² відповідно.

Особливі групи хворих.

Порушення функцій печінки. Вплив порушення функцій печінки на фармакокінетику бортезомібу оцінювався у I фазі досліджень впродовж першого циклу лікування за участю 60 пацієнтів переважно з солідними пухлинами та різними ступенями порушення функцій печінки; дози бортезомібу варіювалися від 0,5 до 1,3 мг/м².

Помірний ступінь порушення функцій печінки не змінював AUC бортезомібу порівняно з таким при нормальній функції печінки. Середні значення AUC бортезомібу збільшувалися приблизно на 60 % у пацієнтів із середніми та тяжкими порушеннями функцій печінки. Для цих пацієнтів рекомендується корекція дози та ретельний моніторинг у ході лікування.

Порушення функцій нирок. Фармакокінетичні дослідження проводилися за участю пацієнтів з різним ступенем ниркової недостатності, які були поділені за значенням кліренсу креатиніну (CrCL) на такі групи: нормальний (CrCL \geq 60 мл/хв/1,73м², n = 12), середній (CrCL = 40–59 мл/хв/1,73м², n = 10), помірний (CrCL = 20–39 мл/хв/1,73м², n = 9) та тяжкий (CrCL < 20 мл/хв/1,73м², n = 3). Пацієнти, які перебували на діалізі та отримували дозу після діалізу, також були включені у дослідження (n = 8). Пацієнтам внутрішньовенно вводили дозу бортезомібу 0,7–1,3 мг/м² двічі на тиждень. Дія бортезомібу (стандартизована доза AUC та C_{max}) була порівнянною в усіх групах.

Вік. Фармакокінетичні параметри бортезомібу визначали при застосуванні бортезомібу 2 рази на тиждень шляхом внутрішньовенних болюсних ін'єкцій у дозі 1,3 мг/м² 104 пацієнтам дитячого віку (2–16 років), хворих на гострий лімфобластний лейкоз або гостру мієлоїдну лейкемію. Згідно з даними популяційного фармакокінетичного аналізу, значення кліренсу бортезомібу підвищуються зі збільшенням площі поверхні тіла. Середнє геометричне (% CV) кліренсу становило 7,79 (25 %) л/год/м², об'єм розподілу у рівноважному стані становив 834 (39 %) л/м², період напіввиведення — 100 (44 %) годин. Після поправки на площу поверхні тіла інші демографічні показники, такі як вік, маса тіла та стать, не мали клінічно значущого впливу на значення кліренсу бортезомібу. Значення кліренсу бортезомібу у дітей з поправкою на площу поверхні тіла були порівнянними з такими у дорослих.

Клінічні характеристики.

Показання.

Множинна мієлома, у складі комбінованої терапії з мелфаланом та преднізоном, терапія для пацієнтів, які раніше не отримували лікування та яким не можна проводити високодозову хіміотерапію з трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин (терапія першої лінії).

Прогресуюча множинна мієлома, як монотерапія або у складі комбінованої терапії з пегільованим ліпосомальним доксорубіцином або дексаметазоном, терапія для пацієнтів, які отримали щонайменше одну лінію терапії та перенесли трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин або які не є кандидатами для проведення трансплантації (терапія другої лінії).

Прогресуюча множинна мієлома, у складі комбінованої терапії з дексаметазоном або дексаметазоном та талідомідом, терапія для пацієнтів, які раніше не отримували лікування та які є кандидатами для проведення високодозової хіміотерапії з трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин (індукційна терапія).

Мантійноклітинна лімфома, у складі комбінованої терапії з ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном, терапія для пацієнтів, які раніше не отримували лікування та які не є кандидатами для проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до бортезомібу, бору або будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

Гострі дифузні інфільтративні легеневі та перикардіальні захворювання.

У разі застосування БортезоВісти в комбінації з іншими лікарськими засобами див. інструкції для медичного застосування цих лікарських засобів щодо додаткових протипоказань.

Особливі заходи безпеки.

Загальні застереження. БортезоВіста — це цитотоксичний лікарський засіб. Тому слід дотримуватися обережності при його приготуванні та застосуванні. Рекомендується використовувати рукавички та захисний одяг для запобігання контактам зі шкірою. Слід суворо дотримуватися відповідних методів асептики при поводженні з БортезоВістою, оскільки лікарський засіб не містить консервантів.

Були летальні випадки через ненавмисне інтратекальне введення ботезомібу. БортезоВісту слід застосовувати тільки внутрішньовенно.

НЕ ЗАСТОСОВУВАТИ БОРТЕЗОВІСТУ ІНТРАТЕКАЛЬНО.

Інструкція щодо приготування розчину. Приготування розчину має здійснювати лише кваліфікований медичний персонал.

Перед застосуванням вміст кожного флакона розчинити у 1 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій. Розчинення ліофілізованого порошку відбувається менш ніж за 2 хвилини. Після розчинення 1 мл розчину містить 1 мг бортезомібу. Отриманий розчин має бути прозорий та безбарвний, рН розчину 4–7. Приготований розчин слід перевірити візуально на відсутність часточок та безбарвність перед застосуванням. Якщо присутні часточки або змінився колір, розчин не застосовувати.

Утилізація невикористаного або протермінованого лікарського засобу.

Лише для одноразового застосування. Надходження лікарського засобу у зовнішнє середовище необхідно звести до мінімуму. Лікарський засіб не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану «систему збору відходів» за наявності такої. Будь-які невикористані лікарські засоби або відходи повинні бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що бортезоміб є слабким інгібітором ізоферментів цитохрому P₄₅₀ — 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 та 3A4. Оскільки CYP2D6 мало впливає на метаболізм бортезомібу, у повільних метаболізаторів цього ферменту не очікується зміни загального розподілу лікарського засобу.

Дослідження взаємодії лікарських засобів та оцінки впливу кетоконазолу, потужного інгібітора CYP3A4, на фармакокінетику бортезомібу (після внутрішньовенного застосування) продемонстрували збільшення AUC бортезомібу в середньому на 35 % (CI₉₀ % [1,032 до 1,772]). Тому рекомендується ретельний моніторинг стану пацієнтів, яким застосовують бортезоміб одночасно з потужними інгібіторами CYP3A4 (такими як кетоконазол, ритонавір).

Дослідження впливу омепразолу, потужного інгібітора CYP2C19, на фармакокінетику бортезомібу (після внутрішньовенного застосування) не продемонстрували значного впливу на фармакокінетику бортезомібу.

У ході досліджень впливу рифампіцину, потужного індуктора CYP3A4, було виявлено зменшення AUC бортезомібу (після внутрішньовенного застосування) у середньому на 45 %. Тому одночасне застосування бортезомібу з потужними індукторами CYP3A4 (такими як рифампіцин, карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал та екстракт звіробоя) не рекомендується, оскільки ефективність бортезомібу може бути знижена.

Оцінка впливу дексаметазону, слабшого індуктора CYP3A4, не показала суттєвих змін фармакокінетики бортезомібу.

Дослідження взаємодії лікарських засобів та впливу мелфалану і преднізону на фармакокінетику бортезомібу (після внутрішньовенного застосування) продемонстрували збільшення AUC бортезомібу у середньому на 17 %, що не є клінічно важливим.

Під час клінічних досліджень у хворих на цукровий діабет, які застосовували пероральні гіпоглікемічні засоби, зареєстровані випадки гіпо- та гіперглікемії. Пацієнти, які застосовують пероральні антидіабетичні лікарські засоби, під час лікування БортезоВістою повинні контролювати рівень глюкози в крові та коригувати дозу антидіабетичних засобів.

Особливості застосування.

Якщо БортезоВісту застосовують у комбінації з іншими лікарськими засобами, перед початком лікування слід звернутися до інструкцій для медичного застосування цих лікарських засобів. Якщо застосовується талідомід, особливу увагу слід звернути на діагностику вагітності та засоби контрацепції.

Інtrateкальне застосування. Були летальні випадки через ненавмисне інtrateкальне введення лікарського засобу бортезоміб. БортезоВісту слід застосовувати тільки внутрішньовенно. НЕ ЗАСТОСОВУВАТИ БОРТЕЗОВІСТУ ІНТРАТЕКАЛЬНО.

Шлунково-кишкові ускладнення. Лікування БортезоВістою дуже часто може спричинити шлунково-кишкову токсичність, включаючи нудоту, діарею, запор та блювання. Повідомлялося про випадки непрохідності кишечника (частота визначена як нечасто), тому пацієнти із запором мають перебувати під медичним наглядом.

Гематологічні ускладнення. Дуже часто при терапії бортезомібом спостерігається гематологічна токсичність (тромбоцитопенія, нейтропенія та анемія). Під час досліджень застосування бортезомібу пацієнтам з рецидивуючою множинною мієломою та застосування бортезомібу в складі комбінованої терапії з ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном (схема лікування VcR-CAP) пацієнтам з раніше не лікованою мантійноклітинною лімфомою однією з найчастіших реакцій гематологічної токсичності була оборотна тромбоцитопенія. Найменша кількість тромбоцитів, як правило, спостерігалася на 11-й день кожного циклу лікування бортезомібу. Кількість тромбоцитів поверталася до вихідного рівня до початку нового циклу. Кумулятивної тромбоцитопенії не спостерігалось. У середньому найнижча виміряна кількість тромбоцитів становила близько 40 % такої на початку лікування у

дослідженнях застосування бортезомібу як монотерапії пацієнтам з множинною мієломою та 50 % — у дослідженнях застосування бортезомібу пацієнтам з мантийноклітинною лімфою. У пацієнтів з прогресивною мієломою тяжкість тромбоцитопенії була пов'язана з кількістю тромбоцитів перед лікуванням: при початковому рівні тромбоцитів < 75000/мкл у 90 % з 21 пацієнта кількість тромбоцитів була ≤ 25000 /мкл протягом досліджень, у тому числі у 14 % < 10000/мкл, тоді як при початковому рівні тромбоцитів > 75000/мкл лише у 14 % із 309 пацієнтів кількість тромбоцитів становила $\leq 25 \times 10^9$ /л. У пацієнтів з мантийноклітинною лімфою вища частота тромбоцитопенії ≥ 3 ступеня тяжкості спостерігалася у групі пацієнтів, які отримували бортезоміб (VcR-CAp), ніж у пацієнтів, які отримували лікування за схемою R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрестин та преднізон). Загальна частота випадків кровотеч усіх ступенів тяжкості, а також кровотеч щонайменше 3 ступеня тяжкості була подібною у обох групах. У групі лікування за схемою VcR-CAp 22,5 % пацієнтів потребували переливання тромбоцитарної маси у порівнянні з 2,9 % пацієнтів у групі лікування за схемою R-CHOP. Повідомлялося про випадки шлунково-кишкових та внутрішньочерепних крововиливів, асоційованих із застосуванням бортезомібу. Тому кількість тромбоцитів слід контролювати перед введенням кожної дози лікарського засобу БортезоВіста. Слід призупинити терапію БортезоВістою, якщо кількість тромбоцитів знижується до < 25000/мкл при монотерапії або до ≤ 30000 /мкл під час застосування у комбінації з мелфаланом та преднізоном. Слід оцінити співвідношення користь/ризик від лікування БортезоВістою, особливо у разі помірної або тяжкої тромбоцитопенії та наявності факторів ризику кровотеч. Протягом терапії лікарським засобом БортезоВіста необхідно часто проводити повний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули та вмісту тромбоцитів. Слід розглянути можливість переливання тромбоцитарної маси, якщо це клінічно виправдано. У пацієнтів з мантийноклітинною лімфою спостерігалися випадки оборотної нейтропенії між циклами лікування, кумулятивної нейтропенії не спостерігалася. Найменша кількість лейкоцитів, як правило, спостерігалася на 11-й день кожного циклу лікування бортезомібом. Кількість лейкоцитів поверталася до вихідного рівня до початку нового циклу. Під час дослідження застосування бортезомібу пацієнтам з мантийноклітинною лімфою колонієстимулюючий фактор отримували 78 % пацієнтів у групі лікування за схемою VcR-CAp та 61 % пацієнтів у групі лікування за схемою R-CHOP. Оскільки у пацієнтів з нейтропенією існує підвищений ризик розвитку інфекцій, слід контролювати їх щодо симптомів інфекції та вживати відповідних лікувальних заходів. Для лікування гематологічної токсичності слід розглянути можливість застосування колонієстимулюючого фактора гранулоцитів. Якщо початок нового циклу лікування був відкладений декілька разів, слід розглянути можливість профілактичного застосування колонієстимулюючого фактора гранулоцитів.

Реактивація вірусу Herpes zoster. Слід розглянути необхідність проведення противірусної профілактики пацієнтам, які лікуються БортезоВістою. У ході III фази досліджень пацієнтів із нелікованою множинною мієломою загальна частота реактивації вірусу *Herpes zoster* (оперізувального лишая) була вищою у групі пацієнтів, які отримували комбінацію БортезоВіста + мелфалан + преднізон (14 %) порівняно з групою пацієнтів, які отримували комбінацію мелфалан + преднізон (4 %).

Серед пацієнтів з мантийноклітинною лімфою частота випадків оперізувального лишая становила 6,7 % у групі лікування за схемою VcR-CAp та 1,2 % у групі лікування за схемою R-CHOP.

Реактивація та інфікування вірусом гепатиту В (ВГВ).

Перед початком лікування із застосуванням ритуксимабу в комбінації з БортезоВістою слід провести аналіз на ВГВ у пацієнтів з факторами ризику. Носіїв ВГВ та пацієнтів з гепатитом В в анамнезі слід ретельно обстежувати щодо клінічних ознак та лабораторних показників протягом і після комбінованого лікування ритуксимабом та БортезоВістою. Слід розглянути можливість антивірусної профілактики.

Прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ). Дуже рідко повідомлялося про випадки інфекції вірусу Джона Каннінгема, яка спричиняла ПМЛ із летальним наслідком у пацієнтів, які лікувалися бортезомібом. Пацієнти, у яких діагностували ПМЛ, отримували імуносупресивну терапію раніше або одночасно з бортезомібом. Більшість випадків ПМЛ діагностувалися протягом перших 12 місяців після початку лікування бортезомібом. Слід регулярно обстежувати пацієнтів щодо появи нових або погіршення вже існуючих неврологічних симптомів, що можуть бути ознаками ПМЛ, яку необхідно враховувати під час диференційної діагностики захворювань центральної нервової системи (ЦНС). Якщо виникає підозра на ПМЛ, слід направити пацієнта до лікаря з досвідом лікування прогресивної мультифокальної лейкоенцефалопатії та вжити необхідних діагностичних заходів. При підтвердженні діагнозу ПМЛ лікування БортезоВістою слід відмінити.

Периферична нейропатія. Лікування бортезомібом дуже часто асоціюється з периферичною нейропатією, переважно сенсорною. Однак повідомлялося про випадки тяжкої рухової нейропатії, із сенсорною периферичною нейропатією або без. Як правило, частота розвитку периферичної нейропатії досягає максимуму на 5-му циклі лікування бортезомібом.

Рекомендується ретельний моніторинг стану пацієнтів щодо симптомів нейропатії, таких як відчуття печіння, гіперестезія, гіпестезія, парестезія, дискомфорт, невропатичний біль або слабкість.

При появі або погіршенні перебігу периферичної нейропатії пацієнтам слід пройти неврологічний огляд; може бути необхідна корекція дози або режиму застосування. Нейропатію лікували підтримуючими заходами.

Необхідний регулярний нагляд за симптомами нейропатії, спричиненої лікуванням, а також неврологічний огляд пацієнтів, яким застосовують БортезоВісту в комбінації з лікарськими засобами, асоційованими з нейропатією (такими як талідомід); слід розглянути необхідність зниження дози або відміни лікування.

Крім периферичної нейропатії, можливий вплив вегетативної нейропатії на деякі побічні реакції, такі як постуральна гіпотензія та гострий запор з кишковою непрохідністю. Інформація щодо вегетативної нейропатії та її впливу на ці побічні реакції обмежена.

Судоми Відомі нечасті випадки розвитку судом у пацієнтів із судомами або з епілепсією в анамнезі. При лікуванні пацієнтів, які мають будь-які фактори розвитку судом, необхідна особлива обережність.

Гіпотензія. Терапія бортезомібом часто супроводжується постуральною/ортостатичною гіпотензією. У більшості випадків вона буває слабкого або помірного ступеня тяжкості та спостерігається впродовж усього лікування. Пацієнти, у яких розвивалася ортостатична гіпотензія при застосуванні бортезомібу (внутрішньовенно), не мали симптомів ортостатичної гіпотензії перед лікуванням бортезомібом. Більшість пацієнтів потребували лікування ортостатичної гіпотензії, у меншій кількості пацієнтів спостерігалися випадки знепритомнення. Ортостатична/постуральна гіпотензія не була чітко пов'язана з болосною інфузією бортезомібу, механізм її розвитку невідомий. Можливо, він пов'язаний з вегетативною нейропатією. Вегетативна нейропатія може бути пов'язана із застосуванням бортезомібу або бортезоміб може погіршувати основний стан, у т. ч. діабетичну або амілоїдну нейропатію. Слід дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів, які мають в анамнезі втрату свідомості та застосовують лікарські засоби з гіпотензивним ефектом, а також при зневодненні на тлі діареї або блювання. При розвитку ортостатичної гіпотензії рекомендується гідратація, введення глюкокортикоїдів та/або симпатоміметиків; при необхідності слід зменшити дозу гіпотензивних лікарських засобів. Пацієнтів необхідно проінструктувати про необхідність звернення до лікаря у разі появи запаморочення, появи переднепритомного стану або втрати свідомості.

Синдром оборотної задньої енцефалопатії (PRES). Повідомлялося про випадки розвитку PRES у пацієнтів, які лікувалися бортезомібом. PRES є рідкісним оборотним

неврологічним порушенням, симптомами якого є судоми, артеріальна гіпертензія, головний біль, летаргія, сплутаність свідомості, сліпота, інші неврологічні порушення та порушення з боку органів зору. Для підтвердження діагнозу проводять сканування мозку, бажано з використанням магнітно-резонансної томографії (МРТ). При появі PRES лікування БортезоВістою потрібно відмінити.

Серцева недостатність. При застосуванні бортезомібу повідомлялося про випадки розвитку або погіршення перебігу існуючої застійної серцевої недостатності та/або зменшення об'єму викиду лівого шлуночка. Розвитку ознак та симптомів серцевої недостатності може сприяти затримка рідини в організмі. Пацієнтам із факторами ризику або із захворюванням серця слід перебувати під наглядом.

Показники ЕКГ. Спостерігались окремі випадки подовження інтервалу QT у клінічних дослідженнях; причина не була встановлена.

Порушення функції легень. У пацієнтів, які застосовували бортезоміб, рідко спостерігалися випадки гострих дифузних інфільтративних захворювань легень невідомої етіології, таких як пневмоніт, інтерстиційна пневмонія, легенева інфільтрація та синдром гострої дихальної недостатності (СГДН). Деякі з цих випадків мали летальні наслідки. Перед початком лікування рекомендується проводити рентгенологічне обстеження з метою отримання інформації про вихідний стан легень та порівняння у разі потенційного порушення функції легень, спричиненого лікуванням.

У разі появи нових або погіршення існуючих легневих симптомів (таких як кашель, диспное) слід швидко провести діагностику та вжити відповідних лікувальних заходів. Необхідно зважити переваги/ризик подальшого застосування лікарського засобу БортезоВіста. У клінічних дослідженнях два пацієнти (з двох), яким застосовували високу дозу цитарабіну (2 г/м² на день) у вигляді безперервної 24-годинної інфузії з даунорубіцином та бортезомібу при рецидивній гострій мієломній лейкемії, померли від СГДН на початку курсу лікування. Тому цей специфічний режим одночасного застосування з високими дозами цитарабіну (2 г/м² на день) у вигляді безперервної 24-годинної інфузії не рекомендується.

Порушення функцій нирок. У пацієнтів з множинною мієломою часто спостерігаються порушення функцій нирок. Рекомендований ретельний моніторинг стану таких пацієнтів.

Порушення функцій печінки. Бортезоміб метаболізується печінковими ферментами. У пацієнтів із середнім та тяжким ступеням порушення функцій печінки концентрація бортезомібу може збільшуватися; таким пацієнтам слід проводити лікування зменшеними дозами та ретельно спостерігати за ознаками токсичності.

Реакції з боку печінки. Рідко повідомлялося про випадки гострої печінкової недостатності у пацієнтів, які лікувалися бортезомібом одночасно з іншими лікарськими засобами та у пацієнтів із серйозними супутніми медичними станами. Також повідомлялося про випадки підвищення рівня печінкових ферментів, гіпербілірубінемію та гепатит, що минали після відміни бортезомібу.

Синдром лізису пухлини. У зв'язку з тим, що бортезоміб є цитотоксичним агентом, що може швидко вбивати пухлинні плазматичні клітини, виникає ризик розвитку ускладнень, пов'язаних із синдромом лізису пухлини. До групи ризику у першу чергу входять пацієнти з високою пухлинною масою до початку лікування. Рекомендований ретельний моніторинг стану таких пацієнтів та вжиття необхідних заходів.

Застереження щодо одночасного застосування інших лікарських засобів. Пацієнти мають знаходитися під пильним наглядом лікаря при застосуванні бортезомібу із потужними інгібіторами СYP3A4. Слід дотримуватись обережності при поєднанні бортезомібу із субстратами СYP3A4 або СYP2C9.

Перед початком лікування бортезомібом слід відкоригувати функцію печінки у разі її порушення та дотримуватись обережності при застосуванні лікарських засобів пацієнтам, які застосовують пероральні гіпоглікемічні засоби.

Потенційно імунокомплексно-опосередковані реакції. Імунокомплексно-опосередковані реакції, такі як сироваткова хвороба, поліартрит з висипанням та проліферативний гломерулонефрит, спостерігалися нечасто. Бортезоміб слід відмінити при розвитку серйозних реакцій.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Контрацепція у жінок та чоловіків.

Чоловіки та жінки репродуктивного віку повинні застосовувати ефективні засоби контрацепції протягом лікування та впродовж 3 місяців після закінчення лікування.

Вагітність.

Клінічних даних щодо застосування бортезомібу вагітним немає. Тератогенні властивості бортезомібу повністю не досліджені.

У ході доклінічних досліджень бортезоміб у максимально переносимих дозах не впливав на ембріональний розвиток щурів та кролів протягом органогенезу. Дослідження пре- та постнатального розвитку у тварин не проводились. БортезоВіста не рекомендується застосовувати під час вагітності, окрім випадків, коли клінічний стан жінки потребує лікування БортезоВістою. Якщо БортезоВіста застосовується під час вагітності або якщо вагітність настає в ході лікування БортезоВістою, пацієнта слід проінформувати про потенційний шкідливий вплив на плід.

Талідомід — лікарський засіб з відомим тератогенним впливом на людину, що спричиняє тяжкі вроджені вади, які загрожують життю. Талідомід протипоказаний для застосування у період вагітності та жінкам репродуктивного віку. Пацієнтам, які застосовують БортезоВісту у комбінації з талідомідом, слід дотримуватись вимог щодо запобігання вагітності. За додатковою інформацією потрібно також звертатися до інструкції для медичного застосування талідоміду.

Годування груддю.

Невідомо, чи проникає бортезоміб у грудне молоко, але для запобігання розвитку тяжких небажаних ефектів у дитини жінкам не рекомендується годувати груддю під час лікування БортезоВістою.

Фертильність.

Досліджень щодо впливу бортезомібу на фертильність не проводилося.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

БортезоВіста має помірний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Застосування лікарського засобу БортезоВіста дуже часто може бути пов'язане із втомою, часто — із запамороченням, ортостатичною/постуральною гіпотензією або порушенням зору, нечасто — з непритомністю. Тому пацієнти мають бути уважні при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами, а також уникати керування автотранспорту або роботи з іншими механізмами при виникненні цих симптомів.

Спосіб застосування та дози.

Лікування слід розпочинати під наглядом кваліфікованого лікаря з досвідом застосування протипухлинних засобів. Приготування розчину має здійснювати лише кваліфікований медичний персонал.

Прогресуюча множинна мієлома (пацієнти, які отримали щонайменше одну лінію терапії).

Монотерапія.

Рекомендована доза бортезомібу для дорослих становить 1,3 мг/м² площі поверхні тіла внутрішньовенно 2 рази на тиждень впродовж 2 тижнів (1-й, 4-й, 8-й та 11-й дні) з подальшою 10-денною перервою (12–21-й дні). Цей 3-тижневий період вважається

циклом лікування. У разі досягнення повної клінічної відповіді рекомендується проведення 2 додаткових циклів лікування. Пацієнтам із частковою відповіддю на лікування, але не повною ремісією, рекомендується продовження терапії БортезоВістою, але не більше 8 циклів. Між введеннями послідовних доз БортезоВісти має проходити не менше 72 годин.

Рекомендації щодо корекції дози та відновлення застосування БортезоВісти як монотерапії.

У разі розвитку будь-якого негематологічного токсичного ефекту III ступеня або гематологічної токсичності IV ступеня, за винятком нейропатій, лікування БортезоВістою необхідно призупинити. Після зникнення симптомів токсичності лікування БортезоВістою можна відновити в дозі, зниженій на 25 % (дозу 1,3 мг/м² знизити до 1 мг/м²; дозу 1 мг/м² знизити до 0,7 мг/м²). Якщо симптоми токсичності не зникають або проявляються знову при застосуванні зниженої дози, варто розглянути можливість відміни БортезоВісти, якщо тільки переваги від його застосування не перевищують ризик.

Нейропатичний біль та/або периферична нейропатія.

При появі нейропатичного болю та/або периферичної нейропатії дозу лікарського засобу слід змінити відповідно до таблиці 1. Хворим із тяжкою нейропатією в анамнезі БортезоВісту варто застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

Таблиця 1

Рекомендована* зміна дози при розвитку спричиненої БортезоВістою нейропатії.

Тяжкість нейропатії	Зміна дози та частоти введення
I ступінь (асимптоматична; згасання глибоких сухожильних рефлексів або парестезія) без болю або втрати функцій	Доза та режим введення не потребують корекції
I ступінь з болем або II ступінь (симптоми помірної тяжкості; обмеження інструментальної повсякденної активності)**	Знизити дозу до 1 мг/м ² або змінити режим лікування БортезоВістою до 1,3 мг/м ² 1 раз на тиждень
II ступінь з болем або III ступінь (тяжкі симптоми; обмеження повсякденного догляду за собою)***	Призупинити застосування БортезоВісти до зникнення симптомів токсичності. Після цього відновити лікування, зменшивши дозу до 0,7 мг/м ² 1 раз на тиждень.
IV ступінь (наслідки, що загрожують життю; необхідне негайне втручання) та/або тяжка вегетативна нейропатія	Відмінити застосування БортезоВісти

* На основі змін дозувань у II та III фазах досліджень множинної мієломи та у постмаркетинговому періоді.

** Інструментальна повсякденна активність включає приготування їжі, покупки, користування телефоном тощо.

*** Повсякденний догляд за собою включає купання, одягання/роздягання, прийом їжі, користування туалетом, прийом лікарських засобів, не постільний режим.

Комбінована терапія з пегільованим ліпосомальним доксорубіцином.

Рекомендована доза бортезомібу для дорослих становить 1,3 мг/м² площі поверхні тіла внутрішньовенно 2 рази на тиждень впродовж 2 тижнів (1-й, 4-й, 8-й та 11-й дні) з подальшою 10-денною перервою (12–21-й дні). Цей 3-тижневий період вважається циклом лікування. Між введеннями послідовних доз БортезоВісти має проходити не менше 72 годин.

Пегільований ліпосомальний доксорубіцин застосовується у дозі 30 мг/м² на 4-й день циклу лікування БортезоВістою шляхом 1-годинної внутрішньовенної інфузії після ін'єкції БортезоВісти.

Слід застосовувати до 8 циклів такої комбінованої терапії у випадку, якщо захворювання не прогресує та пацієнти добре переносять лікування. Пацієнти, які досягли повної ремісії, можуть продовжувати лікування впродовж щонайменше 2 циклів після досягнення повної відповіді, навіть якщо це вимагає проведення більше 8 циклів лікування. Пацієнти, у яких рівні парапротеїну продовжують знижуватися після 8 циклів, також можуть продовжувати лікування доти, доки лікування переноситься і спостерігається відповідь на лікування.

Комбінована терапія з дексаметазоном.

Рекомендована доза бортезомібу становить 1,3 мг/м² площі поверхні тіла внутрішньовенно 2 рази на тиждень впродовж 2 тижнів (1-й, 4-й, 8-й та 11-й дні) з подальшою 10-денною перервою (12–21-й дні). Цей 3-тижневий період вважається циклом лікування. Між введеннями послідовних доз БортезоВісти має проходити не менше 72 годин.

Дексаметазон застосовується перорально у дозі 20 мг у 1-й, 2-й, 4-й, 5-й, 8-й, 9-й, 11-й та 12-й дні циклу лікування БортезоВістою.

Пацієнти, у яких спостерігається відповідь на лікування або стабілізація захворювання після чотирьох циклів, можуть продовжувати лікування даною комбінацією впродовж максимум чотирьох додаткових циклів. За додатковою інформацією щодо дексаметазону потрібно звертатись до інструкції для медичного застосування цього лікарського засобу. *Рекомендації щодо корекції доз комбінованої терапії для пацієнтів з прогресуючою множинною мієломою.*

Див. рекомендації щодо корекції дози БортезоВісти при монотерапії, наведені вище. *Нелікована множинна мієлома у пацієнтів, яким не планується проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.*

Комбінована терапія з мелфаланом та преднізоном.

БортезоВісту (бортезоміб) необхідно вводити внутрішньовенно у комбінації з пероральним мелфаланом та пероральним преднізоном впродовж дев'яти 6-тижневих циклів лікування (таблиця 2). У циклах 1–4 БортезоВісту вводити двічі на тиждень (1-й, 4-й, 8-й, 11-й, 22-й, 25-й, 29-й та 32-й дні). У циклах 5–9 БортезоВісту вводити 1 раз на тиждень (1-й, 8-й, 22-й та 29-й дні). Між введеннями послідовних доз БортезоВісту має проходити не менше 72 годин.

Мелфалан та преднізон застосовуються перорально у 1-й, 2-й, 3-й та 4-й день першого тижня кожного циклу.

Таблиця 2

Рекомендований режим дозування БортезоВісти при комбінованому застосуванні з мелфаланом та преднізоном.

БортезоВіста 2 рази на тиждень (1–4 цикли)												
Тиждень	1			2		3	4		5		6	
БортезоВіста (1,3 мг/м ²)	1 день	--	--	4 день	8 день	11 день	Перерва	22 день	25 день	29 день	32 день	Перерва
М (9 мг/м ²) Р (60 мг/м ²)	1 день	2 день	3 день	4 день	--	--	Перерва	--	--	--	--	Перерва
БортезоВіста 1 раз на тиждень (5–9 цикли)												
Тиждень	1				2	3	4	5		6		
БортезоВіста (1,3 мг/м ²)	1 день	--	--	--	8 день	Перерва	22 день	29 день		Перерва		
М (9 мг/м ²) Р (60 мг/м ²)	1 день	2 день	3 день	4 день	--	Перерва	--	--		Перерва		

М = мелфалан, Р = преднізон.

Рекомендації щодо корекції дозування та відновлення комбінованої терапії з мелфаланом та преднізоном.

Перед початком нового циклу лікування:

- кількість тромбоцитів має бути $\geq 70 \times 10^9/\text{л}$ та абсолютна кількість нейтрофілів має бути $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$,
- негематологічна токсичність має повернутися до I ступеня або початкового рівня.

Таблиця 3

Корекція дози під час наступних циклів терапії БортезоВістою у комбінації з мелфаланом та преднізоном.

Токсичність	Зміна дози або припинення лікування
<i>Гематологічна токсичність під час циклу:</i> - якщо пролонгована нейтропенія або тромбоцитопенія IV ступеня, або тромбоцитопенія з кровотечею розвинулася у попередньому циклі	Розглянути зменшення дози мелфалану на 25 % у наступному циклі
- якщо кількість тромбоцитів $\leq 30 \times 10^9/\text{л}$ або абсолютна кількість нейтрофілів $\leq 0,75 \times 10^9/\text{л}$ у день введення БортезоВісти (крім 1-го дня)	Відкласти введення дози БортезоВісти
- якщо кілька доз БортезоВісти у циклі пропущені (≥ 3 доз під час введення два рази на тиждень або ≥ 2 доз під час введення 1 раз на тиждень)	Дозу БортезоВісти слід зменшити на 1 рівень (з $1,3 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $1 \text{ мг}/\text{м}^2$ або з $1 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $0,7 \text{ мг}/\text{м}^2$)
<i>Негематологічні токсичності \geq III ступеня</i>	Лікування БортезоВістою слід відкласти до полегшення симптомів до початкового рівня або до I ступеня тяжкості. Потім БортезоВісту можна знову вводити зі зменшенням дози на 1 рівень (з $1,3 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $1 \text{ мг}/\text{м}^2$ або з $1 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $0,7 \text{ мг}/\text{м}^2$). У разі невропатичного болю, що виник після застосування БортезоВісти, та/або периферичної нейропатії слід утримувати або змінювати дозу БортезоВісти, як зазначено у таблиці 1.

За додатковою інформацією стосовно мелфалану та преднізону потрібно звертатися до інструкцій для медичного застосування цих лікарських засобів.

Нелікована множинна мієлома у пацієнтів, яким планують проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (індукційна терапія).

Комбінована терапія з дексаметазоном.

Рекомендована доза бортезомібу становить $1,3 \text{ мг}/\text{м}^2$ площі поверхні тіла внутрішньовенно 2 рази на тиждень впродовж 2 тижнів (1-й, 4-й, 8-й та 11-й дні) з подальшою 10-денною перервою (12–21-й дні). Цей 3-тижневий період вважається циклом лікування. Між введеннями послідовних доз БортезоВісти має проходити не менше 72 годин. Дексаметазон застосовується перорально у дозі 40 мг у 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 8-й, 9-й, 10-й та 11-й дні циклу лікування БортезоВістою.

Застосовувати 4 цикли лікування даною комбінацією.

Комбінована терапія з дексаметазоном та талідомідом.

Рекомендована доза бортезомібу становить $1,3 \text{ мг}/\text{м}^2$ площі поверхні тіла внутрішньовенно 2 рази на тиждень впродовж 2 тижнів (1-й, 4-й, 8-й та 11-й дні) з подальшою 17-денною перервою (12–28-й дні). Цей 4-тижневий період вважається циклом лікування. Між введеннями послідовних доз БортезоВісти має проходити не менше 72 годин. Дексаметазон застосовується перорально у дозі 40 мг у 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 8-й, 9-й, 10-й та 11-й дні циклу лікування БортезоВістою.

Талідомід застосовується перорально у дозі 50 мг на добу у 1–14-й дні циклу, при переносимості лікарського засобу дозу слід збільшити до 100 мг на добу у 15–28-й дні циклу, далі дозу можна збільшити до 200 мг на добу, починаючи з другого циклу (див. таблицю 4).

Застосовувати 4 цикли лікування. Пацієнтам зі щонайменше частковою відповіддю на лікування рекомендовано отримати 2 додаткових цикли терапії.

Таблиця 4

Рекомендований режим дозування БортезоВісти при комбінованому застосуванні з дексаметазоном та талідомідом пацієнтам з нелікованою множинною мієломою, яким планується проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

БортезоВіста + Dx	Цикли 1–4				
	Тиждень	1	2	3	
	БортезоВіста (1,3 мг/м ²)	День 1, 4	День 8, 11	Перерва	
	Dx (40 мг)	День 1, 2, 3, 4	День 8, 9, 10, 11	-	
БортезоВіста + Dx + T	Цикл 1				
	Тиждень	1	2	3	4
	БортезоВіста (1,3 мг/м ²)	День 1, 4	День 8, 11	Перерва	Перерва
	T (50 мг)	Щоденно	Щоденно	-	-
	T (100 мг) ^a	-	-	Щоденно	Щоденно
	Dx (40 мг)	День 1, 2, 3, 4	День 8, 9, 10, 11	-	-
	Цикли 2–4 ^b				
	БортезоВіста (1,3 мг/м ²)	День 1,4	День 8, 11	Перерва	Перерва
	T (200 мг) ^a	Щоденно	Щоденно	Щоденно	Щоденно
	Dx (40 мг)	День 1, 2, 3, 4	День 8, 9, 10, 11	-	-

Dx = дексаметазон; T = талідомід.

^a Дозу талідоміду підвищити до 100 мг з 3-го тижня 1-го циклу, якщо переноситься доза 50 мг, та до 200 мг, якщо переноситься доза 100 мг.

^b Пацієнтам, у яких спостерігається часткова відповідь після 4 циклів лікування, можна провести щонайбільше 6 циклів лікування.

Рекомендації щодо корекції дози пацієнтам, які є кандидатами для проведення трансплантації.

Для корекції дози при виникненні нейропатій див. таблицю 1.

Якщо необхідне застосування БортезоВісти з іншими хіміотерапевтичними засобами, за інформацією щодо корекції дози цих лікарських засобів при виникненні токсичності потрібно звертатися до інструкцій для застосування цих лікарських засобів.

Нелікована мантійноклітинна лімфома.

Комбінована терапія з ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном (схема лікування VcR-CAP).

Рекомендована доза бортезомібу становить 1,3 мг/м² площі поверхні тіла внутрішньовенно 2 рази на тиждень впродовж 2 тижнів (1-й, 4-й, 8-й та 11-й дні) з подальшою 10-денною перервою (12–21-й дні). Цей 3-тижневий період вважається циклом лікування. Між введеннями послідовних доз БортезоВісти має проходити не менше 72 годин. Застосовувати 6 циклів лікування. Пацієнтам, у яких відповідь на лікування була вперше продемонстрована протягом 6-го циклу лікування, рекомендовано отримати 2 додаткових цикли терапії.

Лікарські засоби, які застосовують шляхом внутрішньовенних інфузій у 1-й день кожного 3-тижневого циклу лікування БортезоВістою: ритуксимаб у дозі 375 мг/м², циклофосамід — 750 мг/м², доксорубіцин — 50 мг/м².

Преднізон застосовують перорально у дозі 100 мг/м² у 1, 2, 3, 4 та 5 дні кожного циклу лікування БортезоВістою.

Рекомендації щодо корекції дозування для пацієнтів з нелікованою мантійноклітинною лімфою.

Перед початком нового циклу лікування:

- кількість тромбоцитів має бути ≥ 100000 кл/мкл та абсолютна кількість нейтрофілів має бути ≥ 1500 кл/мкл,
- кількість тромбоцитів має бути ≥ 75000 кл/мкл у пацієнтів з інфільтрацією кісткового мозку або секвестрацією селезінки,
- рівень гемоглобіну ≥ 8 г/дл,
- негематологічна токсичність має повернутися до I ступеня або початкового рівня.

Слід призупинити лікування БортезоВістою при появі будь-якої негематологічної токсичності \geq III ступеня тяжкості (за винятком нейропатії), пов'язаної із застосуванням БортезоВісти, або гематологічної токсичності \geq III ступеня тяжкості. Рекомендації щодо корекції доз див. у таблиці 5.

Для лікування гематологічної токсичності можна застосовувати колонієстимулюючі фактори гранулоцитів. Якщо початок нового циклу лікування був відкладений декілька разів, слід розглянути можливість профілактичного застосування колонієстимулюючого фактора гранулоцитів. Слід оцінити необхідність переливання тромбоцитарної маси для лікування тромбоцитопенії.

Таблиця 5

Корекція дози під час терапії у пацієнтів з нелікованою мантійноклітинною лімфою.

Токсичність	Зміна дози або призупинення лікування
<i>Гематологічна токсичність</i>	
Нейтропенія \geq III ступеня, що супроводжується гарячкою, нейтропенія IV ступеня, що триває більше 7 днів, кількість тромбоцитів < 10000 кл/мкл.	Слід призупинити лікування БортезоВістою на термін до 2 тижнів, доки абсолютна кількість нейтрофілів не відновиться до ≥ 750 кл/мкл, а кількість тромбоцитів до ≥ 25000 кл/мкл. Якщо після цього токсичність не зменшується (показники крові не відновлюються до вказаних вище значень), слід відмінити застосування БортезоВісти. Якщо токсичність зменшується (абсолютна кількість нейтрофілів відновлюється до ≥ 750 кл/мкл, а кількість тромбоцитів до ≥ 25000 кл/мкл), лікування БортезоВістою можна відновити зі зменшенням дози на 1 рівень (з 1,3 мг/м ² до 1 мг/м ² або з 1 мг/м ² до 0,7 мг/м ²).
Якщо кількість тромбоцитів становить < 25000 кл/мкл або абсолютна кількість нейтрофілів становить < 750 кл/мкл у день застосування БортезоВісти (за винятком 1-го дня кожного циклу лікування).	Відкласти введення дози БортезоВісти.
<i>Негематологічна токсичність \geq III ступеня, пов'язана із застосуванням БортезоВісти.</i>	Лікування БортезоВістою слід призупинити до полегшення симптомів до II ступеня тяжкості або краще. Потім БортезоВісту можна знову вводити зі зменшенням дози на 1

	рівень (з 1,3 мг/м ² до 1 мг/м ² або з 1 мг/м ² до 0,7 мг/м ²). У разі невропатичного болю, спричиненого БортезоВістою, та/або периферичної нейропатії слід утримувати та/або змінювати дозу БортезоВісти, як зазначено у таблиці 1.
--	---

Якщо БортезоВіста застосовується з іншими хіміотерапевтичними засобами, див. також інструкції для застосування цих лікарських засобів щодо корекції дози при виникненні токсичності.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку.

На цей час немає даних, що вказують на необхідність корекції дози для пацієнтів віком від 65 років.

Досліджень застосування бортезомібу пацієнтам літнього віку з нелікованою множинною мієломою, які підлягають лікуванню високодозовою хіміотерапією з трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин, немає. Тому не можна надати рекомендацій стосовно корекції дози цій групі пацієнтів.

У дослідженні застосування бортезомібу пацієнтам з попередньо не лікованою мантийноклітинною лімфомою діапазон віку 42,9 % пацієнтів становив 65–74 роки та 10,4 % — ≥ 75 років. Пацієнти віком від 75 років гірше переносили лікування у обох групах (схеми VcR-CAP та R-CHOP).

Пацієнти з порушеннями функцій печінки.

Пацієнтам з легкими порушеннями функцій печінки корекція дози не потрібна. Пацієнтам із помірними та тяжкими порушеннями функцій печінки слід розпочинати лікування БортезоВістою з дози 0,7 мг/м² впродовж першого циклу лікування з подальшим поступовим збільшенням дози до 1,0 мг/м² або зменшенням дози до 0,5 мг/м² залежно від переносимості лікарського засобу пацієнтом.

Таблиця 6

Рекомендації щодо зміни початкових доз БортезоВісти пацієнтам з порушеннями функцій печінки.

Ступінь порушення функцій печінки*	Рівень білірубину	Рівні АСТ	Корекція початкової дози
Легкий	$\leq 1,0 \times \text{ВМН}$	$> \text{ВМН}$	Не потрібна
	$> 1,0-1,5 \times \text{ВМН}$	Будь-які	Не потрібна
Помірний	$> 1,5-3 \times \text{ВМН}$	Будь-які	Зменшення дози БортезоВісти до 0,7 мг/м ² у першому циклі лікування. Наступне збільшення дози до 1,0 мг/м ² або зменшення дози до 0,5 мг/м ² залежно від переносимості лікарського засобу пацієнтом.
Тяжкий	$> 3 \times \text{ВМН}$	Будь-які	

АСТ — аспартатамінотрансфераза; ВМН — верхня межа норми.

* На основі класифікації ступенів тяжкості порушення функції печінки (легкий, помірний та тяжкий) Робочої групи з дисфункції органів Національного інституту раку [США].

Пацієнти з порушеннями функцій нирок.

На фармакокінетику бортезомібу не впливає ниркова недостатність від легкого до помірного ступеня (кліренс креатиніну > 20 мл/хв/1,73 м²), тому корекції доз не потрібні для цієї групи пацієнтів. Невідомо, чи впливає тяжкий ступінь ниркової недостатності на фармакокінетику бортезомібу (кліренс креатиніну < 20 мл/хв/1,73 м²). Оскільки діаліз може зменшити концентрацію бортезомібу, лікарський засіб слід вводити після процедури діалізу.

Спосіб застосування.

БортезоВісту застосовують шляхом внутрішньовенного введення. Випадкові інтратекальні введення лікарського засобу призводили до летального наслідку. Розчин безпосередньо після приготування вводять шляхом 3–5 секундної внутрішньовенної болюсної ін'єкції через периферичний або центральний венозний катетер, який після ін'єкції слід промити 0,9 % розчином натрію хлориду для ін'єкцій. Між введеннями послідовних доз БортезоВісти має проходити не менше 72 годин.

Діти.

Безпека та ефективність застосування бортезомібу дітям (віком до 18 років) не встановлені. Даних, доступних на цей час, недостатньо, щоб встановити рекомендації з дозування дітям.

Передозування.

Симптоми. У пацієнтів перевищення рекомендованої дози більш ніж удвічі супроводжувалося гострим зниженням артеріального тиску та тромбоцитопенією з летальним наслідком.

Лікування. Специфічний антидот до бортезомібу невідомий. У разі передозування рекомендується ретельно контролювати показники гемодинаміки (інфузійна терапія, вазопресорні та/або ізотропні лікарські засоби) і температуру тіла.

Побічні реакції.

Як про тяжкі побічні реакції, впродовж лікування бортезомібом нечасто повідомлялося про серцеву недостатність, синдром лізису пухлини, легеневу гіпертензію, синдром оборотної задньої енцефалопатії (PRES), гострі дифузні інфільтративні легеневі розлади та рідко — про вегетативну нейропатію. Найчастішими побічними реакціями в ході лікування бортезомібом є нудота, діарея, запор, блювання, слабкість, пірексія, тромбоцитопенія, анемія, нейтропенія, периферична нейропатія (включаючи сенсорну), головний біль, парестезія, зниження апетиту, диспное, висипання, оперізувальний лишай та міалгія.

Множинна мієлома.

Побічні реакції, наведені у таблиці 7, вважаються можливо пов'язаними із застосуванням бортезомібу. Дані про ці побічні реакції отримані від 5476 пацієнтів, з яких 3996 пацієнтів застосовували бортезоміб у дозі 1,3 мг/м². Загалом бортезоміб застосовували для лікування множинної мієломи 3974 пацієнтам. Побічні реакції згруповано за системами органів та частотою виникнення. Частоту визначали як: дуже часто (> 1/10), часто (≥ 1/100 — < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 — < 1/100), рідко (≥ 1/10000 — < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), невідомо (не можна визначити з наявних даних). У кожній групі побічні реакції наведено у порядку зменшення серйозності. Також включено побічні реакції, які не спостерігалися в ході клінічних досліджень, але про які повідомлялося у постмаркетинговий період.

Таблиця 7

Системи органів	Частота	Побічна реакція
Інфекції та інвазії	Часто	Оперізувальний лишай (включаючи дисемінований та з очними ускладненнями), пневмонія*, простий герпес*, грибова інфекція*
	Нечасто	Інфекції*, бактеріальні інфекції*, вірусні інфекції*, сепсис (включаючи септичний шок)*, бронхопневмонія, герпесвірусна інфекція*, герпетичний менінгоенцефаліт#, бактеріємія (включаючи стафілококову), ячмінь, грип, запалення підшкірної клітковини, інфекції, пов'язані з пристроєм введення, інфекції шкіри*, вухні інфекції*,

		стафілококова інфекція, зубна інфекція*
	Рідко	Менінгіт (включаючи бактеріальний), вірусна інфекція Епштейна — Барр, генітальний герпес, тонзиліт, мастоїдит, поствірусний синдром утоми
Доброякісні новоутворення, злаякісні та невстановлені (включаючи кісти та поліпи)	Рідко	Злаякісна пухлина, плазмоцитарна лейкемія, нирковоклітинна карцинома, пухлинне розростання, грибоподібний мікоз, доброякісне новоутворення*
З боку системи крові та лімфатичної системи	Дуже часто	Тромбоцитопенія*, нейтропенія*, анемія*
	Часто	Лейкопенія*, лімфопенія*
	Нечасто	Панцитопенія*, фебрильна нейтропенія, коагулопатія*, лейкоцитоз*, лімфаденопатія, гемолітична анемія [#]
	Рідко	Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, тромбоцитоз*, синдром підвищеної в'язкості крові, тромбоцитопатія, тромботична мікроангіопатія (включаючи тромбоцитопенічну пурпуру), інші хвороби крові та кровотворних органів, геморагічний діатез, лімфоцитарна інфільтрація
З боку імунної системи	Нечасто	Ангіоневротичний набряк [#] , гіперчутливість*
	Рідко	Анафілактичний шок, амілоїдоз, імунокомплексно-опосередковані реакції III типу
З боку ендокринної системи	Нечасто	Синдром Кушинга*, гіпертиреоз*, порушення секреції антидіуретичного гормону
	Рідко	Гіпотиреоз
З боку обміну речовин, метаболізму	Дуже часто	Зниження апетиту
	Часто	Зневоднення, гіпокаліємія*, гіпонатріємія*, порушення рівня глюкози крові*, гіпокальціємія*, порушення рівня ферментів*
	Нечасто	Синдром лізису пухлини, погіршення стану пацієнта ^a *, гіпомагніємія*, гіпофосфатемія*, гіперкаліємія*, гіперкальціємія*, гіпернатріємія*, порушення рівня сечової кислоти*, цукровий діабет*, затримка рідини
	Рідко	Гіпермагніємія*, ацидоз, порушення електролітного балансу*, гіперволемія, гіпохлоремія*, гіповолемія, гіперхлоремія*, гіперфосфатемія*, метаболічні розлади, недостатність вітамінів групи В, недостатність вітаміну В ₁₂ , подагра, збільшення апетиту, непереносимість алкоголю
З боку психіки	Часто	Розлади настрою та відчуття*, тривожний розлад*, розлади сну*
	Нечасто	Психічний розлад*, галюцинації*, психотичний розлад*, сплутаність свідомості*, збудження
	Рідко	Суїцидальні ідеї*, розлад адаптації, делірій, зниження лібідо
З боку нервової системи	Дуже часто	Нейропатії*, периферична сенсорна нейропатія, дизестезія*, невралгія*
	Часто	Рухова нейропатія*, втрата свідомості (в т. ч. синкопе), запаморочення*, дисгевзія*, летаргія, головний біль*

	Нечасто	Тремор, сенсорно-рухова периферична нейропатія, дискінезія*, порушення координації та рівноваги*, втрата пам'яті (без деменції)*, енцефалопатія*, синдром оборотної задньої енцефалопатії#, нейротоксичність, судомні розлади*, постгерпесна невралгія, розлади мовлення*, синдром неспокійних ніг, мігрень, ішіас, розлади уваги, порушення рефлексів*, паросмія
	Рідко	Крововилив у мозок*, внутрішньочерепний крововилив (у т. ч. субарахноїдальний)*, набряк мозку, транзиторна ішемічна атака, кома, порушення вегетативної нервової системи, вегетативна нейропатія, параліч черепно-мозкового нерва*, параліч*, парез*, пресинкопе, синдром ураження мозкового стовбура, цереброваскулярний розлад, ураження нервових корінців, психомоторна гіперактивність, здавлення спинного мозку, інші когнітивні розлади, моторні дисфункції, інші розлади нервової системи, радикуліт, слинотеча, гіпотонія, синдром Гісна-Барре#, демієлінізувальна полінейропатія#
З боку органів зору	Часто	Набряк очей*, порушення зору*, кон'юнктивіт*
	Нечасто	Очні кровотечі*, інфекції повік*, халязіон#, блефарит#, запалення очей*, диплопія, сухість очей*, подразнення очей*, очний біль, збільшення сльозовиділення, виділення з очей
	Рідко	Ураження рогівки*, екзофтальм, ретиніт, скотома, інші хвороби очей (та повік), набутий дакриоденіт, фотофобія, фотопсія, нейропатія зорового нерва#, різні ступені погіршення зору (до сліпоти)*
З боку органів слуху та вестибулярного апарату	Часто	Вертиго*
	Нечасто	Дизакузія (у т. ч. тиніт)*, послаблення слуху (до глухоти), дискомфорт у вухах*
	Рідко	Вушна кровотеча, вестибулярний нейроніт, інші захворювання вуха
З боку серця	Нечасто	Тампонада серця#, кардіопульмональний шок*, фібриляція серця (у т. ч. передсердь), серцева недостатність (у т. ч. лівого та правого шлуночків)*, аритмія*, тахікардія*, відчуття серцебиття, стенокардія, перикардит (у т. ч. перикардіальний ексудат), кардіоміопатія*, дисфункція шлуночків*, брадикардія
	Рідко	Тріпотіння передсердь, інфаркт міокарда*, атріовентрикулярна блокада*, серцево-судинні розлади (у т. ч. кардіогенний шок), тріпотіння/мерехтіння, нестабільна стенокардія, порушення клапанів серця*, недостатність коронарної артерії, зупинка синусового вузла
З боку судинної системи	Часто	Гіпотензія*, ортостатична гіпотензія, гіпертензія*
	Нечасто	Порушення мозкового кровообігу#, тромбоз глибоких вен*, кровотеча*, тромбофлебіт (у т. ч. поверхневий), судинний колапс (у т. ч. гіповолемічний шок), флебіт, припливи крові*, гематома (у т. ч. паранефральна)*, порушення периферичного кровообігу*, васкуліт, гіперемія (включаючи очну)*
	Рідко	Емболія периферичних судин, лімфатичний набряк,

		блідість, еритромелалгія, розширення судин, знебарвлення судин, венозна недостатність
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	Часто	Диспное*, носова кровотеча, інфекції нижніх/верхніх дихальних шляхів*, кашель*
	Нечасто	Легенева емболія, плевральний випіт, набряк легенів (включаючи гострий), легеневий внутрішньоальвеолярний крововилив [#] , бронхоспазм, хронічне обструктивне захворювання легенів*, гіпоксемія*, погіршення прохідності дихальних шляхів*, гіпоксія, плеврит*, гикавка, ринорея, дисфонія, свистяче дихання
	Рідко	Легенева недостатність, гострий респіраторний дистрес-синдром, апное, пневмоторакс, колапс легені, легенева гіпертензія, кровохаркання, гіпервентиляція легенів, ортопное, пневмоніт, респіраторний алкалоз, тахіпное, фіброз легенів, бронхіальні розлади*, гіпокапнія*, інтерстиційна пневмонія, інфільтрація легенів, відчуття стискання у горлі, сухість у горлі, збільшення секреції верхніх дихальних шляхів, подразнення горла, кашльовий синдром верхніх дихальних шляхів
З боку шлунково-кишкового тракту	Дуже часто	Нудота та блювання*, діарея*, запор
	Часто	Шлунково-кишкова кровотеча (у т.ч. слизових оболонок)*, диспепсія, стоматит*, здуття живота, орофарингеальний біль*, біль у животі (у т.ч. шлунково-кишковий та біль у ділянці селезінки)*, захворювання ротової порожнини*, метеоризм
	Нечасто	Панкреатит (у т.ч. хронічний)*, блювання з домішками крові, набрякання губ*, шлунково-кишкова непрохідність (у т.ч. непрохідність тонкого кишечника, ілеус)*, дискомфорт у животі, виразки у ротовій порожнині*, ентерит*, гастрит*, кровотеча з ясен, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба*, коліт (у т.ч. спричинений <i>Clostridium difficile</i>)*, ішемічний коліт [#] , запалення шлунково-кишкового тракту*, дисфагія, синдром подразнення кишечника, інші шлунково-кишкові розлади, обкладений язик, розлад шлунково-кишкової моторики*, захворювання слинних залоз*
	Рідко	Гострий панкреатит, перитоніт*, набряк язика*, асцит, езофагіт, хейліт, нетримання калу, атонія сфінктера заднього проходу, фекалома*, шлунково-кишкові виразки та перфорації*, гіпертрофія ясен, мегаколон, ректальні виділення, утворення пухирців у ротоглотці*, біль у губах, періодонтит, анальна тріщина, зміна ритму випорожнень, прокталгія, аномальні випорожнення
З боку печінки і жовчовивідних шляхів	Часто	Зміна рівнів печінкових ферментів*
	Нечасто	Гепатотоксичність (у т.ч. розлади з боку печінки), гепатит*, холестаза
	Рідко	Печінкова недостатність, гепатомегалія, синдром Бадда-Кіарі, цитомегаловірусний гепатит, печінковий крововилив, холелітіаз
З боку шкіри та підшкірних тканин	Часто	Висипання*, свербіж*, еритема, сухість шкіри
	Нечасто	Мультиформна еритема, кропив'янка, гострий фебрильний

		нейтрофільний дерматоз, токсичні шкірні висипи, токсичний епідермальний некроліз [#] , синдром Стівенса-Джонсона [#] , дерматит*, хвороби волосся*, петехії, екхімоз, подразнення шкіри, пурпура, затвердіння шкіри*, псоріаз, гіпергідроз, нічне потіння, пролежні [#] , акне*, пухирі*, порушення пігментації шкіри*.
	Рідко	Шкірні реакції, лімфоцитарна інфільтрація Джесснера, синдром долонно-підшовної еритродизестезії, підшкірний крововилив, сітчасте ліведо, індурація шкіри, папули, реакції фоточутливості, себорея, холодний піт, інші розлади шкіри, еритроз, виразки шкіри, захворювання нігтів.
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	Дуже часто	М'язово-скелетний біль*.
	Часто	М'язові спазми*, біль у кінцівках, м'язова слабкість.
	Нечасто	Посмикування м'язів, набрякання суглобів, артрит*, скутість суглобів, міопатії*, відчуття тяжкості.
	Рідко	Рабдоміоліз, дисфункція скронево-нижньощелепного суглоба, фістула, суглобовий випіт, біль у щелепі, захворювання кісток, інфекції та запалення м'язово-скелетної системи та сполучної тканини*, синовіальна кіста.
З боку нирок та сечовидільної системи	Часто	Ниркова недостатність*.
	Нечасто	Гостра ниркова недостатність*, хронічна ниркова недостатність*, інфекції сечовивідних шляхів*, ознаки та симптоми розладів сечовивідних шляхів*, гематурія*, затримка сечі, розлади сечовипускання*, протеїнурія, азотемія, олігурія*, полакіурія.
	Рідко	Подразнення сечового міхура.
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Нечасто	Вагінальна кровотеча, генітальний біль*, еректильна дисфункція.
	Рідко	Тестикулярні розлади*, простатит, розлади молочних залоз у жінок, чутливість придатків яєчок, запалення придатків яєчок, біль у ділянці таза, виразки вульви.
Вроджені, сімейні та генетичні розлади	Рідко	Аплазія, мальформації шлунково-кишкового тракту, іхтіоз.
Загальні розлади та реакції у місці введення	Дуже часто	Пірексія*, втома, астенія.
	Часто	Набряки (у т. ч. периферичні), озноб, біль*, гарячка*.
	Нечасто	Порушення загального фізичного здоров'я*, набряк обличчя*, реакції у місці ін'єкції*, захворювання слизових оболонок*, біль у грудній клітці, порушення ходи, відчуття холоду, екстравазація*, ускладнення, пов'язані з катетером*, відчуття спраги*, дискомфорт у грудній клітці, відчуття зміни температури тіла*, біль, пов'язаний з ін'єкцією*.
	Рідко	Летальний наслідок (включаючи раптовий), поліорганна недостатність, кровотечі у місці введення*, грижа (у т. ч. хіатальна)*, погіршення загосення*, запалення, флебіт у місці ін'єкції*, болючість, виразка, подразнення, некардіальний біль за грудниною, біль у місці введення

		катетера, відчуття чужорідного тіла.
Лабораторні показники	Часто	Зниження маси тіла.
	Нечасто	Гіпербілірубінемія*, відхилення рівня білків від норми*, збільшення маси тіла, відхилення в аналізі крові*, збільшення рівня С-реактивного білка.
	Рідко	Відхилення від норми газів крові*, відхилення на електрокардіограмі (у т. ч. пролонгація інтервалу QT)*, відхилення від норми міжнародного нормалізованого відношення*, підвищення кислотності шлунка, підвищення ступеня агрегації тромбоцитів, підвищення рівня тропоніну I, ідентифікація вірусів у серологічних реакціях*, відхилення в аналізі сечі*.
Процедурні ускладнення	Нечасто	Падіння, сплутаність свідомості.
	Рідко	Трансфузійні реакції, переломи*, тремтіння*, пошкодження обличчя, пошкодження суглобів*, опіки, розрив шкіри, процедурний біль, радіаційні ураження*.
Хірургічні та медичні процедури	Рідко	Активація макрофагів.

*Групування двох і більше термінів MedDRA [Медичний словник для регуляторної діяльності].

#3 постмаркетингових джерел.

^aПогіршення стану пацієнта — загальний термін, що визначається як втрата маси тіла більш ніж на 5 %, зниження апетиту, погане харчування і відсутність фізичної активності, часто асоціюється зі зневодненням, депресією, імунною дисфункцією і низьким рівнем холестерину. Погіршення стану пацієнта не є окремим захворюванням чи синдромом; імовірно, це неспецифічні прояви основного фізичного, розумового або психосоціального стану.

Мантійноклітинна лімфома.

Профіль безпеки бортезомібу у 240 пацієнтів із мантійноклітинною лімфомою, які отримували бортезоміб у дозі 1,3 мг/м² у комбінації з ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном (VcR-CAP), та 242 пацієнтів, які отримували ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисдин та преднізон (R-CHOP), був загалом подібним до профілю безпеки у пацієнтів з множинною мієломою; головні відмінності наведено нижче. Додатковими побічними реакціями, що спостерігалися при застосуванні бортезомібу у складі комбінованої терапії (VcR-CAP), були інфекція вірусу гепатиту В (< 1 %) та ішемія міокарда (1,3 %). Схожа частота випадків в обох групах лікування свідчить про зв'язок цих побічних реакцій не лише з бортезомібом. Застосування бортезомібу пацієнтам з мантійноклітинною лімфомою супроводжувалося на ≥ 5 % більшою частотою гематологічних побічних реакцій (нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія, лімфопенія), випадків периферичної сенсорної нейропатії, артеріальної гіпертензії, пірексії, пневмонії, стоматиту та хвороб волосся у порівнянні із застосуванням пацієнтам з множинною мієломою.

Побічні реакції з частотою ≥ 1 %, схожою або вищою частотою у групі лікування за схемою VcR-CAP, що можливо або вірогідно були пов'язані з лікарськими засобами, що входять до складу комбінованої терапії за схемою VcR-CAP, наведено у таблиці 8. Також наведено побічні реакції, які спостерігалися у групі лікування за схемою VcR-CAP та за оцінкою дослідників можливо або вірогідно були пов'язані з бортезомібом, з огляду на досвід застосування під час досліджень пацієнтам з множинною мієломою. Побічні реакції згруповано за системами органів та частотою виникнення. Частоту визначали як: дуже часто ($> 1/10$), часто ($\geq 1/100$ — $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ — $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ — $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (не можна визначити з наявних даних). У кожній групі побічні реакції наведено у порядку зменшення серйозності.

Таблиця 8

Системи органів	Частота	Побічна реакція
Інфекції та інвазії	Дуже часто	Пневмонія*.
	Часто	Сепсис (включаючи септичний шок)*, оперізувальний лишай (включаючи дисемінований та з очними ускладненнями), герпесвірусна інфекція*, бактеріальні інфекції*, інфекції верхніх/нижніх дихальних шляхів*, грибова інфекція*, простий герпес*.
	Нечасто	Гепатит В, інфекції*, бронхопневмонія.
З боку крові та лімфатичної системи	Дуже часто	Тромбоцитопенія*, фебрильна нейтропенія, нейтропенія*, лейкопенія*, анемія*, лімфопенія*.
	Нечасто	Панцитопенія*.
З боку імунної системи	Часто	Гіперчутливість*.
	Нечасто	Анафілактична реакція.
З боку обміну речовин, метаболізму	Дуже часто	Зниження апетиту.
	Часто	Гіпокаліємія*, порушення рівня глюкози у крові*, гіпонатріємія*, цукровий діабет*, затримка рідини.
	Нечасто	Синдром лізису пухлини.
З боку психіки	Часто	Розлади сну*.
З боку нервової системи	Дуже часто	Периферична сенсорна нейропатія, дизестезія*, невралгія*.
	Часто	Нейропатії*, рухова нейропатія*, втрата свідомості (в т. ч. синкопе), енцефалопатія*, сенсорно-рухова периферична нейропатія, запаморочення*, дисгевзія*, вегетативна нейропатія.
	Нечасто	Порушення вегетативної нервової системи.
З боку органів зору	Часто	Порушення зору*.
З боку органів слуху та вестибулярного апарату	Часто	Дизакузія (в т. ч. тиніт)*.
	Нечасто	Вертиго*, послаблення слуху (до глухоти).
З боку серця	Часто	Фібриляція серця (в т. ч. передсердь), аритмія*, серцева недостатність (в т. ч. лівого та правого шлуночків)*, ішемія міокарда, дисфункція шлуночків*.
	Нечасто	Серцево-судинні розлади (в т. ч. кардіогенний шок).
З боку судинної системи	Часто	Гіпертензія*, гіпотензія*, ортостатична гіпотензія.
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	Часто	Диспное*, кашель*, гикавка.
	Нечасто	Гострий респіраторний дистрес-синдром, легенева емболія, пневмоніт, легенева гіпертензія, набряк легенів (включаючи гострий).
З боку шлунково-кишкового тракту	Дуже часто	Нудота та блювання*, діарея*, стоматит*, запор.
	Часто	Шлунково-кишкова кровотеча (у т. ч. слизових оболонок)*, здуття живота, диспепсія, орофарингеальний біль*, гастрит*, виразки у ротовій порожнині*, дискомфорт у животі, дисфагія, запалення шлунково-

		кишкового тракту*, біль у животі (у т.ч. шлунково-кишковий та біль в ділянці селезінки)*, захворювання ротової порожнини*.
	Нечасто	Коліт (у т.ч. спричинений <i>Clostridium difficile</i>)*.
З боку печінки і жовчовивідних шляхів	Часто	Гепатотоксичність (у т.ч. розлади печінки).
	Нечасто	Печінкова недостатність.
З боку шкіри та підшкірних тканин	Дуже часто	Хвороби волосся*.
	Часто	Свербіж*, дерматит*, висипання*.
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	Часто	М'язові спазми*, м'язово-скелетний біль*, біль у кінцівках.
З боку нирок та сечовидільної системи	Часто	Інфекції сечовивідних шляхів*.
Загальні розлади та реакції у місці введення	Дуже часто	Пірексія*, втома, астенія.
	Часто	Набряки (у т.ч. периферичні), озноб, реакції у місці ін'єкції*, гарячка*.
Лабораторні показники	Часто	Гіпербілірубінемія*, відхилення рівня білків від норми*, зниження маси тіла, збільшення маси тіла.

*Групування двох і більше термінів MedDRA.

Опис окремих побічних реакцій.

Реактивація вірусу Herpes zoster.

Множинна мієлома. Противірусну профілактику проводили 26 % пацієнтів, які застосовували комбінацію бортезомібу з мелфаланом та преднізоном. Частота випадків оперізувального лишая у цій групі становила 17 % у пацієнтів, які не застосовували противірусні засоби, порівняно з 3 % у пацієнтів, які застосовували противірусні засоби.

Мантійноклітинна лімфома. Противірусну профілактику проводили у 137 пацієнтів з 240 (57 % пацієнтів), які застосовували бортезоміб у складі комбінованої терапії за схемою VcR-CAP. Оперізувальний лишай у цій групі спостерігався у 10,7 % пацієнтів, які не застосовували противірусні засоби, порівняно з 3,6 % пацієнтів, які застосовували противірусні засоби.

Реактивація та інфікування вірусом гепатиту В (ВГВ).

Мантійноклітинна лімфома. Повідомлялося про випадки інфекції гепатиту В з летальним наслідком у 0,8 % пацієнтів (n = 2) у групі, яка отримувала лікування за схемою R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрестин та преднізон), та у 0,4 % пацієнтів (n = 1), які отримували бортезоміб у складі комбінованого лікування за схемою VcR-CAP (ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин та преднізон). Загальна частота випадків гепатиту В була схожою в обох групах лікування (0,8 % у групі VcR-CAP проти 1,2 % у групі R-CHOP).

Периферична нейропатія в ході комбінованого лікування.

Множинна мієлома. В ході досліджень, у яких бортезоміб застосовували як індукційне лікування у комбінації з дексаметазоном (дослідження IFM-2005-01) та дексаметазоном і талідомідом (дослідження ММУ-3010), спостерігалася периферична нейропатія (див. таблицю 9).

Таблиця 9.

Частота виникнення периферичної нейропатії (ПН) впродовж індукційного лікування за ступенями токсичності та необхідністю переривання лікування через ПН.

Показники периферичної нейропатії	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N = 239)	VcDx (N = 239)	TDx (N = 126)	VcTDx (N = 130)
Частота ПН (%)				
Всі ступені ПН	3	15	12	45
≥ II ступінь ПН	1	10	2	31
≥ III ступінь ПН	< 1	5	0	5
Переривання лікування через ПН (%)	< 1	2	1	5

VDDx — вінкрисдин, доксорубіцин, дексаметазон; VcDx — бортезоміб, дексаметазон; TDx — талідомід, дексаметазон; VcTDx — бортезоміб, талідомід, дексаметазон.

Периферична нейропатія включає: периферичну нейропатію, периферичну моторну нейропатію, периферичну сенсорну нейропатію та полінейропатію.

Мантійноклітинна лімфома. В таблиці 10 наведено частоту виникнення периферичної нейропатії, яка спостерігалася у дослідженні LYM-3002 бортезомібу разом з ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином і преднізоном (R-CAP).

Таблиця 10.

Частота випадків периферичної нейропатії (ПН) у дослідженні застосування бортезомібу пацієнтам з мантійноклітинною лімфомою за ступенями токсичності та необхідністю переривання лікування через ПН.

Показники периферичної нейропатії	VcR-CAP (N = 240)	R-CHOP (N = 242)
Частота ПН (%)		
Всі ступені ПН	30	29
≥ II ступінь ПН	18	9
≥ III ступінь ПН	8	4
Переривання лікування через ПН (%)	2	<1

VcR-CAP — бортезоміб, ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин та преднізон; R-CHOP — ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисдин та преднізон.

Периферична нейропатія включає: периферичну сенсорну нейропатію, периферичну нейропатію, периферичну моторну нейропатію та периферичну сенсомоторну нейропатію.

Пацієнти літнього віку з мантійноклітинною лімфомою

У групі лікування за схемою VcR-CAP вік 42,9 % пацієнтів становив 65–74 роки, а 10,4 % — ≥ 75 років. Хоча пацієнти віком від 75 років гірше переносили застосування обох схем лікування, показник частоти серйозних побічних реакцій становив 68 % у групі VcR-CAP порівняно з 42 % у групі R-CHOP.

Відомі відмінності профілю безпеки бортезомібу при застосуванні внутрішньовенно та підшкірно.

В ході дослідження III фази у пацієнтів, яким вводили бортезоміб підшкірно, частота виникнення побічних реакцій III ступеня токсичності або вище, спричинених лікуванням, була на 13 % нижчою порівняно з пацієнтами, яким вводили бортезоміб внутрішньовенно, а також на 5 % нижчою була частота переривання лікування бортезомібом. Загальна частота виникнення діареї, болю у нижній частині живота, абдомінального болю, астеничних станів, інфекцій верхніх дихальних шляхів та периферичних нейропатій була на 12–15 % нижчою у групі підшкірного введення порівняно з групою внутрішньовенного введення. Також частота виникнення периферійних нейропатій III ступеня або вище була нижчою на 10 %, а частота переривання терапії через периферійну нейропатію була нижчою на 8 %. У 6 % пацієнтів виникали реакції у місці підшкірного введення, переважно почервоніння. У середньому прояви зникали протягом 6 днів, модифікація дози була потрібна 2 пацієнтам.

У 2 пацієнтів (1 %) були серйозні реакції: 1 випадок свербіж та 1 випадок почервоніння. Частота летальних випадків протягом лікування становила 5 % у групі підшкірного

введення і 7 % у групі внутрішньовенного введення. Частота летальних випадків внаслідок прогресування захворювання в групі підшкірного введення становила 18 % і 9 % у групі внутрішньовенного введення.

Повторне лікування пацієнтів з рецидивом множинної мієломи.

У дослідженні застосування бортезомібу як повторного лікування за участю 130 пацієнтів з рецидивом множинної мієломи, у яких раніше відмічалася щонайменше часткова відповідь на лікування, яке включало бортезоміб, побічні реакції всіх ступенів тяжкості, що виникали у щонайменше 25 % пацієнтів, переважно включали тромбоцитопенію (55 %), нейропатію (40 %), анемію (37 %), діарею (35 %) та запор (28 %). Периферична нейропатія усіх ступенів тяжкості та периферична нейропатія \geq III ступеня спостерігалися у 40 % та 8,5 % пацієнтів відповідно.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності.

3 роки.

Після розчинення лікарський засіб можна зберігати при температурі не вище 25 °С у приміщенні з нормальним освітленням в оригінальному флаконі або шприці протягом не більше 8 годин.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці, у захищеному від світла місці, при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Не слід змішувати цей лікарський засіб з іншими лікарськими засобами, окрім наведених у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка.

По 1 мг у флаконі. По 1 флакону у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробники.

Сінтон Хіспанія, С.Л.

Сінтон с.р.о.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Вул. К/Кастелло, n°1, Сант Бої де Ллобрегат, Барселона, 08830, Іспанія.

Брненска 32/ср. 597, Бланско, 67801, Чеська Республіка.