

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

БОРТЕЗОМІБ
(BORTEZOMIB)

Склад:

діюча речовина: бортезоміб;
допоміжні речовини: маніт (Е 421), азот.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій.

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

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Код АТХ L01X X32.

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 викликає каскад реакцій, що зрештою призводить до загибелі ракових клітин.

Бортезоміб є високоселективним до протеасоми. При концентрації 10 мкМ бортезоміб не пригнічує жоден із великої кількості перевірених рецепторів та протеаз і є більш ніж у 1500 разів селективнішим до протеасоми, ніж для наступних переважних 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 фактору 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.

Бортезоміб є цитотоксичним для багатьох типів ракових клітин, а 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 та активність остеобластів і 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 пацієнтам з множинною мієломою та значенням кліренсу креатиніну понад 50 мл/хв середній максимум концентрації першої дози бортезомібу у плазмі крові становив 57 та 112 нг/мл відповідно. Після введення наступних доз середній максимум концентрації

бортезомібу у плазмі крові спостерігався у межах від 67 до 106 нг/мл при застосуванні дози 1,0 мг/м² та від 89 до 120 нг/мл при застосуванні 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 препарату 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. 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 печінкової функції. Вплив порушення функції печінки на фармакокінетику бортезомібу оцінювався у I фазі впродовж першого циклу лікування, включаючи 60 пацієнтів переважно з солідними пухлинами та різними ступенями порушення функції печінки, дози бортезомібу варіювалися від 0,5 до 1,3 мг/м².

Порівняно з пацієнтами без порушення функції печінки помірний ступінь порушення функції печінки не змінював AUC бортезомібу. Середні значення AUC бортезомібу збільшувалися приблизно на 60 % у пацієнтів із середнім та тяжким порушенням печінки. Для цих пацієнтів рекомендується корекція дози та ретельний моніторинг під час лікування.

Ниркова недостатність. Фармакокінетичні дослідження проводили серед пацієнтів з різним ступенем ниркової недостатності, які були розподілені за значенням кліренсу креатиніну (CrCL) на такі групи: нормальний (CrCL \geq 60 мл/хв/1,73 м², n = 12), середній (CrCL = 40–59 мл/хв/1,73 м², n = 10), помірний (CrCL = 20–39 мл/хв/1,73 м², n = 9) та тяжкий (CrCL < 20 мл/хв/1,73 м², 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.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

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

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

Лікування мантийноклітинної лімфому у пацієнтів, які раніше не отримували лікування та які не є кандидатами для проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин – у складі комбінованої терапії з ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном.

Протипоказання.

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

Гострі дифузні інфільтративні легеневі та перикардіальні захворювання.

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

Особливі заходи безпеки.

Загальні застереження. Бортезоміб – це цитотоксичний препарат. Тому слід бути обережним при його приготуванні та застосуванні. Рекомендується використовувати рукавички та захисний одяг для запобігання контактів зі шкірою.

Слід суворо дотримуватися відповідних правил асептики при поводженні з бортезомібом, оскільки він не містить консервантів.

Повідомлялося про летальні випадки через помилкове інтратекальне введення бортезомібу. Бортезоміб 3,5 мг слід застосовувати внутрішньовенно або підшкірно. НЕ ЗАСТОСОВУВАТИ БОРТЕЗОМІБ ІНТРАТЕКАЛЬНО!

Приготування розчину. Приготування розчину має здійснювати лише кваліфікований медичний персонал.

Для внутрішньовенного введення вміст флакона розчинити у 3,5 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. Перед застосуванням приготований розчин потрібно перевірити візуально на відсутність часточок та забарвлення. Якщо присутні часточки або змінився колір, розчин не застосовувати.

Для підшкірного введення вміст кожного флакона розчинити у 1,4 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій. Розчинення відбувається менш ніж за 2 хвилини. Після розчинення 1 мл розчину містить 2,5 мг бортезомібу. Отриманий розчин має бути прозорий та безбарвний, рН розчину 4–7. Перед застосуванням приготований розчин потрібно перевірити візуально на відсутність часточок та забарвлення. Якщо присутні часточки або змінився колір, розчин не застосовувати.

Утилізація. Бортезоміб призначений лише для одноразового застосування. Невикористаний препарат утилізують 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 препарату.

Дослідження впливу кетоконазолу, потужного інгібітора CYP3A4, на фармакокінетику бортезомібу (після внутрішньовенного застосування), продемонстрували збільшення AUC бортезомібу у середньому на 35 %. Тому рекомендується ретельний моніторинг стану пацієнтів, яким застосовують бортезоміб одночасно з потужними інгібіторами CYP3A4 (такими як кетоконазол, ритонавір).

У дослідженнях впливу омепразолу, потужного інгібітору CYP2C19, на фармакокінетику бортезомібу (після внутрішньовенного застосування) не виявлено значного впливу на фармакокінетику бортезомібу.

У дослідженнях 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.

У цьому ж дослідженні взаємодії оцінка впливу дексаметазону, слабшого індуктора CYP3A4, не показала суттєвого впливу на фармакокінетику бортезомібу.

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

У хворих на цукровий діабет, які застосовували пероральні гіпоглікемічні засоби, зареєстровані випадки гіпо- та гіперглікемії. Пацієнти, які приймають пероральні антидіабетичні препарати, під час лікування бортезомібом мають контролювати рівень глюкози крові та коригувати дозу антидіабетичних засобів.

Особливості застосування.

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

Інtrateкальне застосування. Повідомлялося про летальні випадки через помилкове інtrateкальне введення бортезомібу. Бортезоміб слід застосовувати тільки внутрішньовенно або підшкірно. **НЕ ЗАСТОСОВУВАТИ БОРТЕЗОМІБ ІНТРАТЕКАЛЬНО!**

Шлунково-кишкові ускладнення. Лікування бортезомібом 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 рецидивною множинною мієломою та застосування бортезомібу в складі комбінованої терапії з ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном (схема лікування VcR-CAP) пацієнтам з раніше не лікованою мантийноклітинною лімфомою однією з найчастіших реакцій гематологічної токсичності була оборотна тромбоцитопенія. Кількість тромбоцитів, як правило, була найменшою на 11-й день кожного циклу лікування бортезомібом та 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 лімфомою. 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 ≤ 25000 /мкл.

У пацієнтів з мантийноклітинною лімфомою тромбоцитопенія ≥ 3 -го ступеня тяжкості спостерігалася частіше у групі пацієнтів, які отримували бортезоміб (VcR-CAP), ніж у пацієнтів, які отримували лікування за схемою R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисдин та преднізон). Загальна частота випадків кровотеч усіх ступенів тяжкості, а також кровотеч щонайменше 3-го ступеня тяжкості була подібною в 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 кожною дозою бортезомібу. Слід призупинити терапію бортезомібом, 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 бортезомібом, особливо у разі помірної або тяжкої тромбоцитопенії та наявності факторів ризику кровотеч.

Протягом терапії бортезомібом 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 лімфомою спостерігалися випадки оборотної нейтропенії між циклами лікування, кумулятивної нейтропенії не спостерігалось. Кількість лейкоцитів, як правило, була найменшою на 11-й день кожного циклу лікування бортезомібом та поверталася до вихідного рівня до початку нового циклу. Під час дослідження застосування бортезомібу пацієнтам з мантийноклітинною лімфомою колонієстимулювальний 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 колонієстимулювального фактора гранулоцитів. Якщо початок нового циклу лікування був відкладений декілька разів, слід розглянути можливість профілактичного застосування колонієстимулювального фактора гранулоцитів.

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

Серед пацієнтів з мантийноклітинною лімфомою 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 бортезомібом 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 бортезомібом. 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 в анамнезі 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 наявних неврологічних симптомів, які можуть бути ознаками ПМЛ, що 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 бортезомібом слід відмінити.

Периферична нейропатія. Лікування бортезомібом дуже часто асоціюється з периферичною нейропатією, переважно сенсорною. Однак повідомлялося про випадки тяжкої рухової нейропатії з сенсорною периферичною нейропатією або без такої. Як правило, частота розвитку периферичної нейропатії досягає максимуму у 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.

В ході III фази дослідження, у якому порівнювалося внутрішньовенне застосування бортезомібу з підшкірним, частота периферичної нейропатії II ступеня тяжкості становила 24 % у групі підшкірного застосування та 41 % у групі внутрішньовенного застосування. Периферична

нейропатія III ступеня тяжкості виникала у 6 % пацієнтів у групі підшкірного застосування та 16 % пацієнтів у групі внутрішньовенного застосування.

При появі або погіршенні перебігу периферичної нейропатії пацієнтам слід пройти неврологічний огляд; може бути необхідна корекція дози, режиму застосування або зміна шляху введення на підшкірний. Нейропатію лікували підтримувальними заходами.

Необхідний регулярний нагляд за симптомами нейропатії, спричиненої лікуванням, а також неврологічний огляд пацієнтів, яким застосовують бортезоміб у 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. У пацієнтів із судомами або епілепсією в анамнезі спостерігалися нечасті випадки розвитку судом. При лікуванні пацієнтів, які мають будь-які фактори ризику 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 втрати свідомості. Ортостатична/постуральна гіпотензія не була чітко пов'язана з болюсною 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 препаратів. Пацієнтів слід проінструктувати про необхідність звернення до лікаря у разі появи запаморочення, переднепритомного стану або втрати свідомості.

Синдром оборотної задньої енцефалопатії (PRES). Повідомлялося про випадки PRES у пацієнтів, які лікувалися бортезомібом. PRES є рідкісним оборотним неврологічним порушенням, симптомами якого є судоми, артеріальна гіпертензія, головний біль, летаргія, сплутаність свідомості, сліпота та 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 бортезомібом потрібно відмінити.

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

Дослідження 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 функцій легень, спричиненого лікуванням.

У разі появи нових або погіршення наявних легеневих симптомів (таких як кашель, диспное) слід швидко провести діагностику та вжити відповідних лікувальних заходів. Необхідно зважити переваги/ризиків подальшого лікування бортезомібом.

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 бортезомібом 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 функції нирок. У пацієнтів з множинною мієломою часто спостерігаються порушення функції нирок. Рекомендований ретельний моніторинг стану таких пацієнтів.

Порушення функції печінки. Бортезоміб метаболізується печінковими ферментами. У пацієнтів з порушенням функції печінки середнього та важкого ступеня 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 препаратами, та у пацієнтів з 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. Рекомендовано ретельний моніторинг стану таких пацієнтів та вжиття необхідних заходів.

Застереження щодо одночасного застосування інших лікарських засобів. Пацієнти мають знаходитися під пильним наглядом лікаря у разі застосування комбінації бортезомібу із потужними інгібіторами СYP3A4. Слід дотримуватись обережності у разі застосування комбінації бортезомібу з субстратами СYP3A4 або СYP2C9.

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

Потенційно імунотоксично-опосередковані реакції. Імунотоксично-опосередковані реакції, такі як сироваткова хвороба, поліартрит з висипанням та проліферативний гломерулонефрит, спостерігалися нечасто. Бортезоміб слід відмінити у разі 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.

Повідомлялося, що бортезоміб не виявляв впливу на ембріональний розвиток щурів та кролів протягом органогенезу у максимально переносимих дозах. Досліджень пре- та постнатального розвитку у тварин не проводили. Бортезоміб не рекомендується застосовувати у період вагітності, окрім випадків, коли клінічний стан жінки потребує лікування бортезомібом. Якщо бортезоміб необхідно застосовувати у період вагітності або якщо вагітність настає під час лікування бортезомібом, 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. Пацієнти, які застосовують бортезоміб у комбінації з

талідомідом, повинні запобігати вагітності. Див. також інструкцію для медичного застосування талідоміду.

Годування груддю

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

Фертильність

Досліджень щодо впливу бортезомібу на фертильність не проводили.

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

Бортезоміб має помірний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Застосування бортезомібу дуже часто може бути пов'язане із втомою, часто – із запамороченням, нечасто – із непритомністю, ортостатичною/постуральною гіпотензією та часто – із порушенням зору. Тому пацієнти мають бути уважні при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

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)
Моноterapia.

Рекомендована доза бортезомібу для дорослих становить 1,3 мг/м² площі поверхні тіла у вигляді внутрішньовенних або підшкірних ін'єкцій 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 з частковою відповіддю на лікування, але не повною ремісією, рекомендується продовження терапії бортезомібом, але не більше 8 циклів. Між введеннями послідовних доз бортезомібу має проходити не менше 72 годин.

Рекомендації щодо корекції дози та відновлення застосування бортезомібу як монотерапии.

У разі розвитку будь-якого негематологічного токсичного ефекту III ступеня або гематологічної токсичності IV ступеня, за винятком нейропатій, лікування бортезомібом необхідно призупинити. Після зникнення симптомів токсичності лікування бортезомібом 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 бортезомібу, якщо тільки переваги від його застосування не перевищують ризик.

Нейропатичний біль та/або периферична нейропатія.

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

Таблиця 1. Рекомендована зміна дози при розвитку нейропатії, спричиненої бортезомібом.*

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 бортезомібом 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 бортезомібу 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	Припинити застосування бортезомібу

* На основі змін дозування у II та III фазах досліджень множинної мієломи та у постмаркетинговий період.

** 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 вигляді у внутрішньовенних або підшкірних ін'єкцій 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 бортезомібу має проходити не менше 72 годин.

Пегільований ліпосомальний доксорубіцин слід застосовувати у дозі 30 мг/м² на 4-й день циклу лікування бортезомібом шляхом 1-годинної внутрішньовенної інфузії після ін'єкції бортезомібу. Слід застосовувати до 8 циклів такої комбінованої терапії у разі, 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 лікування протягом більше 8 циклів лікування. Пацієнти, у яких рівні парапротеїну продовжують знижуватися після 8 циклів, також можуть продовжувати лікування доти, поки лікування переноситься і спостерігається відповідь на лікування.

Комбінована терапія з дексаметазоном.

Рекомендована доза бортезомібу становить 1,3 мг/м² площі поверхні внутрішньовенно або підшкірно 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 бортезомібу має проходити не менше 72 годин.

Дексаметазон слід застосовувати 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 бортезомібом.

Пацієнти, у яких спостерігається відповідь на лікування або стабілізація захворювання після чотирьох циклів, можуть продовжувати лікування цією комбінацією впродовж максимум 4 додаткових циклів. Див. також інструкцію для медичного застосування дексаметазону.

Рекомендації щодо корекції доз комбінованої терапії пацієнтам з прогресуючою множинною мієломою.

Див. рекомендації щодо корекції дози бортезомібу при монотерапії, наведені вище.

Нелікована множинна мієлома у пацієнтів, які не є кандидатами для проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин

Комбінована терапія з мелфаланом та преднізоном.

Бортезоміб необхідно вводити внутрішньовенно або підшкірно у комбінації з пероральним мелфаланом та пероральним преднізоном впродовж дев'яти 6-тижневих циклів лікування (див. таблицю 2). У циклах 1–4 бортезоміб 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 бортезоміб вводити 1 раз на тиждень (1-й, 8-й, 22-й та 29-й дні). Між введеннями послідовних доз бортезомібу має проходити не менше 72 годин.

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

Таблиця 2. Рекомендований режим дозування бортезомібу при комбінованому застосуванні з мелфаланом та преднізоном

Бортезоміб 2 рази на тиждень (1–4-й цикли)

Тиждень	1				2		3	4		5		6
Бортезоміб (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
Бортезоміб 1 раз на тиждень (5–9-й цикли)												
Тиждень	1				2	3	4	5	6			
Бортезоміб (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 повернулася до I ступеня або початкового рівня.

Таблиця 3. Корекція дози під час наступних циклів терапії бортезомібом 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 бортезомібу (крім 1-го дня)	Введення дози слід відкласти
- Якщо застосування кількох доз бортезомібу у циклі пропущено (≥ 3 доз під час введення два рази на тиждень або ≥ 2 доз під час введення 1 раз на тиждень)	Дозу бортезомібу слід зменшити на 1-й рівень (з $1,3 \text{ мг/м}^2$ до 1 мг/м^2 або з 1 мг/м^2 до $0,7 \text{ мг/м}^2$)
<i>Негематологічна токсичність \geq III ступеня</i>	Лікування бортезомібом слід відкласти до полегшення симптомів до вихідного рівня або до I ступеня тяжкості. Потім бортезоміб можна знову вводити зі зменшенням дози на 1 рівень (з $1,3 \text{ мг/м}^2$ до 1 мг/м^2 або з 1 мг/м^2 до $0,7 \text{ мг/м}^2$). У разі бортезоміб-залежного невропатичного болю та/або периферичної нейропатії слід утримувати та/або змінювати дозу бортезомібу, як зазначено у таблиці 1.

Див. також інструкції для медичного застосування мелфалану та преднізону.

Нелікована множинна мієлома у пацієнтів, які є кандидатами для проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (індукційна терапія)

Комбінована терапія з дексаметазоном.

Рекомендована доза бортезомібу становить $1,3 \text{ мг/м}^2$ площі поверхні тіла внутрішньовенно або підшкірно 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 бортезомібу має проходити не менше 72 годин.

Дексаметазон слід застосовувати 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 бортезомібом.

Застосовувати 4 цикли лікування цією комбінацією.

Комбінована терапія з дексаметазоном та талідомідом.

Рекомендована доза бортезомібу становить 1,3 мг/м² площі поверхні тіла у вигляді внутрішньовенних або підшкірних ін'єкцій 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 бортезомібу 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 бортезомібом.

Талідомід застосовується перорально у дозі 50 мг на добу у 1–14-й дні циклу, при переносимості препарату 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 бортезомібу при комбінованому застосуванні з дексаметазоном та талідомідом пацієнтам з нелікованою множинною мієломою, які є кандидатами для проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин

Бортезоміб + Dx	Цикли 1–4				
	Тиждень	1	2	3	
	Бортезоміб (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	-	
Бортезоміб + Dx + T	Цикл 1				
	Тиждень	1	2	3	4
	Бортезоміб (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				
	Бортезоміб (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 підвищувати до 100 мг з 3-го тижня 1-го циклу, якщо пацієнт переносить дозу 50 мг, та до 200 мг, якщо пацієнт переносить дозу у 100 мг.

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

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

Для корекції дози при виникненні нейропатій див. таблицю 1.

Якщо необхідне застосування бортезомібу з іншими хіміотерапевтичними засобами – див. також інструкції для застосування цих лікарських засобів щодо корекції дози при виникненні токсичності.

Нелікована мантийноклітинна лімфома

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

Рекомендована доза бортезомібу становить $1,3 \text{ мг/м}^2$ площі поверхні тіла внутрішньовенно або підшкірно 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 бортезомібу 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 бортезомібом: ритуксимаб у дозі 375 мг/м^2 , циклофосфамід – 750 мг/м^2 , доксорубіцин – 50 мг/м^2 .

Преднізон застосовують перорально у дозі 100 мг/м^2 у 1-й, 2-й, 3-й, 4-й та 5-й дні кожного циклу лікування бортезомібом.

Рекомендації щодо корекції дозування для пацієнтів з нелікованою мантийноклітинною лімфоною

Перед початком нового циклу лікування:

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

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

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

Таблиця 5. Корекція дози під час терапії для пацієнтів з нелікованою мантийноклітинною лімфоною

Токсичність	Зміна дози або призупинення терапії
<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 бортезомібом на термін до 2 тижнів, доки абсолютна кількість нейтрофілів не відновиться до ≥ 750 кл/мкл, а кількість тромбоцитів – до ≥ 25000 кл/мкл. <ul style="list-style-type: none">• Якщо після цього токсичність не зменшується (показники крові не відновлюються до вказаних вище значень), слід відмінити застосування бортезомібу.• Якщо токсичність зменшується (абсолютна кількість нейтрофілів відновлюється до ≥ 750 кл/мкл, а кількість тромбоцитів – до ≥ 25000 кл/мкл), лікування бортезомібом 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)
<ul style="list-style-type: none"> • Якщо кількість тромбоцитів становить < 25000 клітин/мкл або абсолютна кількість нейтрофілів становить < 750 кл/мкл у день застосування бортезомібу (за винятком 1-го дня кожного циклу лікування) 	Відкласти введення дози бортезомібу
<i>Негематологічна токсичність ≥ III ступеня, пов'язана із застосуванням бортезомібу</i>	Лікування бортезомібом слід призупинити до полегшення симптомів принаймні до II ступеня тяжкості. Потім бортезоміб 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 бортезоміб-залежного невропатичного болю та/або периферичної нейропатії слід утримувати та/або змінювати дозу бортезомібу, як зазначено у таблиці 1.

Якщо бортезоміб застосовують з іншими хіміотерапевтичними засобами, див. також інструкції для застосування цих лікарських засобів щодо корекції дози цих засобів 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 є кандидатами для проведення лікування 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 нелікованою мантійноклітинною лімфомою вік пацієнтів становив 65-74 роки та ≥ 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 бортезомібом 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 препарату пацієнтом.

Таблиця 6. Рекомендації щодо зміни початкових доз бортезомібу пацієнтам з порушеннями функції печінки

Ступінь порушення функції печінки*	Рівень білірубіну	Рівень АСТ	Корекція початкової дози
Легкий	≤ 1,0 × ВМН	> ВМН	Не потрібна
	> 1,0 - 1,5 × ВМН	Будь-який	Не потрібна
Помірний	> 1,5 - 3 × ВМН	Будь-який	Зменшення дози бортезомібу до 0,7 мг/м ² у першому циклі лікування. Подальше збільшення дози до 1,0 мг/м ² або зменшення дози до 0,5 мг/м ² залежно від переносимості препарату.
Тяжкий	> 3 × ВМН	Будь-який	

АСТ – аспаратамінотрансфераза; ВМН – верхня межа норми.

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

Пацієнти з порушеннями функції 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, препарат слід вводити після процедури діалізу.

Спосіб застосування.

Бортезоміб 3,5 мг застосовують у вигляді внутрішньовенних або підшкірних ін'єкцій. Випадкові інтратекальні введення препарату призводили до летального наслідку.

Внутрішньовенно.

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 послідовними введеннями послідовних доз бортезомібу має проходити не менше 72 годин.

Підшкірно.

Розчин безпосередньо після приготування застосовувати шляхом підшкірної ін'єкції, ввівши голку під кутом 45-90° у ділянку стегна (лівого або правого) або живота (зліва або справа). Слід чергувати місця введення препарату.

Якщо при підшкірних ін'єкціях виникають небажані реакції у місці введення, можна вводити розчин бортезомібу з меншою концентрацією підшкірно (1 мг/мл замість 2,5 мг/мл) або вводити бортезоміб внутрішньовенно.

Діти.

Безпека та ефективність застосування бортезомібу дітям не встановлені.

Передозування.

Перевищення рекомендованої дози більш ніж удвічі супроводжувалося у пацієнтів гострим зниженням артеріального тиску та тромбоцитопенією з летальним наслідком.

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

Побічні реакції.

Серед тяжких побічних реакцій впродовж лікування бортезомібом нечасто повідомлялося про зупинку серця, 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, можуть бути пов'язані із застосуванням бортезомібу. Побічні реакції згруповані за системами органів та частотою виникнення. Частоту визначали як: дуже часто ($>1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), дуже рідко ($<1/10000$), невідомо (не можна визначити з наявних даних). У кожній групі побічні реакції наведені у порядку зменшення серйозності. Також включені 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 для введення, інфекції шкіри*, вушні інфекції*, стафілококова інфекція, зубна інфекція*
	Рідко	Менінгіт (включаючи бактеріальний), вірусна інфекція Епштейна - Барр, генітальний герпес, тонзиліт, мастоїдит, поствірусний синдром втоми
Доброякісні новоутворення, злоякісні та невстановлені (включаючи кісти та поліпи)	Рідко	Злоякісна пухлина, плазмочитарна лейкемія, нирково-клітинна 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, тромбоцитопенічна пурпура, 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
Метаболічні порушення	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*, 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 (в 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
З боку органів зору	Часто	Набряк очей*, порушення зору*, кон'юнктивіт*
	Нечасто	Очні кровотечі*, інфекції повік*, 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 дакріоденіт, фотофобія, фотопсія, нейропатія зорового нерва#, різні ступені погіршення зору (до сліпоті)*
З боку органів слуху та вестибулярного апарату	Часто	Вертиго*
	Нечасто	Дизакузія (в 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 (в т. ч. передсердь), серцева недостатність (в т. ч. лівого та правого шлуночків)*, аритмія*, тахікардія*, відчуття серцебиття, стенокардія, перикардит (в т. ч. перикардіальний ексудат), кардіоміопатія*, дисфункція шлуночків*, брадикардія
	Рідко	Тріпотіння передсердь, інфаркт міокарда*, атріовентрикулярна блокада*, серцево-судинні розлади (в т. ч. кардіогенний шок), тріпотіння-мерехтіння, нестабільна стенокардія, порушення клапанів серця*, недостатність коронарної артерії, зупинка синусового вузла
	Часто	Гіпотензія*, ортостатична гіпотензія, гіпертензія*

З боку судинної системи	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 дихальної системи	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*, інтерстиціальна хвороба легенів, інфільтрація легенів, відчуття стискання у горлі, сухість у горлі, збільшення секреції верхніх дихальних шляхів, подразнення горла, кашльовий синдром верхніх дихальних шляхів
З боку травного тракту	Дуже часто	Нудота та блювання*, діарея*, запор
	Часто	Шлунково-кишкова кровотеча (у т. ч. слизових оболонках)*, 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 кров'ю, набрякання губ*, шлунково-кишкова непрохідність (у т. ч. ілеус)*, дискомфорт у животі, виразки у ротовій порожнині*, ентерит*, гастрит*, кровотеча з ясен, гастроезофагеальна 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 губ, періодонтит, анальна тріщина, зміна ритму випорожнень, прокталгія, аномальні випорожнення
З боку гепатобіліарної системи	Часто	Порушення рівнів печінкових ферментів*
	Нечасто	Гепатотоксичність (у т. ч. розлади 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 висипання, 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-рухового апарату	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-щелепного 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*, 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 ускладнення 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	Смерть (включаючи раптову), поліорганна недостатність, кровотечі у місці введення*, грижа (у т. ч. хітальна)*, погіршення загоєння*, запалення, флебіт у місці ін'єкції*,

		болючість, виразка, подразнення, некардіальний біль за грудиною, біль у місці введення катетера, відчуття чужорідного тіла
Зміни лабораторних показників	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 у 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

* Узагальнено більш ніж один термін MedDRA.

З постмаркетингових джерел.

^a Погіршення 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; скоріше, це неспецифічні прояви основного фізичного, розумового або психосоціального стану.

Мантійноклітинна лімфома.

Профіль безпеки застосування бортезомібу пацієнтам з мантійноклітинною лімфою, які отримували бортезоміб у дозі 1,3 мг/м² у комбінації з ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном (VcR-CAP) та пацієнтам, які отримували ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин та преднізон (R-CHOP), був загалом подібним до профілю безпеки у пацієнтів з множинною мієломою; головні відмінності наведені нижче. Додатковими побічними реакціями, що спостерігалися при застосуванні бортезомібу в складі комбінованої терапії (VcR-CAP), були інфекція вірусу гепатиту В та ішемія міокарда. Подібна частота випадків в обох групах лікування свідчить про зв'язок цих побічних реакцій не лише з бортезомібом. Застосування бортезомібу пацієнтам з мантійноклітинною лімфою супроводжувалося 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 $\geq 1\%$, подібною або вищою частотою у групі лікування за схемою VcR-CAP, що можуть бути пов'язані з лікарськими засобами, що входять до складу комбінованої терапії за схемою VcR-CAP, наведені у таблиці 8. Також наведені побічні реакції, які спостерігалися у групі лікування за схемою VcR-CAP під час досліджень за участю пацієнтів з множинною мієломою та які можуть бути пов'язані з бортезомібом.

Побічні реакції згруповані за системами органів та частотою виникнення. Частоту визначали як: дуже часто ($>1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), дуже рідко ($<1/10000$), невідомо (не можна визначити з наявних даних). У кожній групі побічні реакції наведені 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
	Дуже часто	Тромбоцитопенія*, фебрильна нейтропенія, нейтропенія*, лейкопенія*, анемія*, лімфопенія*
З боку системи крові та лімфатичної системи	Нечасто	Панцитопенія*
	Часто	Гіперчутливість*
З боку імунної системи	Нечасто	Анафілактична реакція
	Дуже часто	Зниження апетиту
Метаболічні порушення	Часто	Гіпокаліємія*, порушення рівня глюкози у крові*, гіпонатріємія*, цукровий діабет*, затримка рідини
	Нечасто	Синдром лізису пухлини
	Часто	Розлади сну*
З боку психіки	Дуже часто	Периферична сенсорна нейропатія, дизестезія*, невралгія*
З боку нервової системи	Часто	Нейропатії*, рухова нейропатія*, втрата свідомості (в т. ч. синкопе), енцефалопатія*, сенсорно-рухова периферична нейропатія, запаморочення*, дисгевзія*, вегетативна нейропатія
	Нечасто	Порушення вегетативної нервової системи
	Часто	Порушення зору*
З боку органів зору	Часто	Дизакузія (в т. ч. тиніт)*
З боку органів слуху та вестибулярного апарату	Нечасто	Вертиго*, послаблення слуху (до глухоти)
	Часто	Фібриляція серця (в т. ч. передсердь), аритмія*, серцева недостатність (в т. ч. лівого та правого шлуночків)*, ішемія міокарда, дисфункція шлуночків*
З боку серця	Нечасто	Серцево-судинні розлади (в т. ч. кардіогенний шок)
	Часто	Гіпертензія*, гіпотензія*, ортостатична гіпотензія
З боку судинної системи	Часто	Диспное*, кашель*, гикавка
З боку дихальної системи	Нечасто	Гострий респіраторний дистрес-синдром, легенева емболія, пневмоніт, легенева гіпертензія, набряк легенів (включаючи гострий)
	Дуже часто	Нудота та блювання*, діарея*, стоматит*, запор
З боку шлунково-кишкового тракту	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>)*
	Часто	Гепатотоксичність (у т. ч. розлади печінки)
	Нечасто	Печінкова недостатність

З боку гепатобіліарної системи	Дуже часто	Хвороби волосся*
З боку шкіри та підшкірних тканин	Часто	Свербіж*, дерматит*, висипання*
	Часто	М'язові спазми*, м'язово-скелетний біль*, біль у кінцівках
З боку опорно-рухового апарату	Часто	Інфекції сечовивідних шляхів*
З боку нирок та сечовидільної системи	Дуже часто	Пірексія*, втома, астенія
Загальні ускладнення та реакції у місці введення	Часто	Набряки (у т. ч. периферичні), озноб, реакції у місці ін'єкції*, гарячка*
	Часто	Гіпербілірубінемія*, відхилення білків від норми*, зниження маси тіла, збільшення маси тіла

* Узагальнено декілька термінів MedDRA.

Опис окремих побічних реакцій.

Реактивація вірусу Herpes zoster

Множинна мієлома.

Противірусну профілактику проводили 26 % пацієнтів, яким застосовували комбінацію бортезомібу з мелфаланом та преднізоном. Оперізувальний лишай у цій групі спостерігався у 17 % пацієнтів, які не застосовували противірусні засоби, порівняно з 3 % пацієнтів, які застосовували противірусні засоби.

Мантійноклітинна лімфома.

Противірусну профілактику проводили 57 % пацієнтів, яким 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 подібною у обох групах лікування (0,8 % у групі VcR-CAP проти 1,2 % у групі R-CHOP).

Периферична нейропатія під час комбінованого лікування

Множинна мієлома.

Під час досліджень, у яких бортезоміб застосовували як індукційне лікування у комбінації з дексаметазоном (дослідження IFM-2005-01) та дексаметазоном-талідомідом (дослідження ММУ-3010). У таблиці 9 наведена частота виникнення периферичної нейропатії.

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		ММУ-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 – вінкрисин, 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.

Частота випадків периферичної нейропатії, що спостерігалися під час дослідження застосування бортезомібу в комбінації з ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном, наведена у таблиці 10.

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, вінкрисин 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.

Повторне лікування пацієнтів з рецидивом множинної лімфоми

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

Термін придатності. 2 роки.

Відновлений розчин зберігає фізико-хімічну стабільність протягом 8 годин при температурі 25 °C (при зберіганні в оригінальному флаконі та/або шприці).

З мікробіологічної точки зору препарат має бути використаний негайно, крім випадків, коли відкриття/відновлення розчину проводилось в асептичних умовах.

Якщо препарат не було використано одразу, відповідальність за час та умови його зберігання несе користувач.

Умови зберігання. Лікарський засіб не потребує спеціальних температурних умов зберігання. Зберігати флакон у коробці для захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність. Цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, крім тих, що зазначені у розділі «Спосіб застосування та дози».

Категорія відпуску. За рецептом.