

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
06.03.2018 № 450
Реєстраційне посвідчення
№ UA/16585/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
05.05.2020 № 1040

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

НАМІБОР®
(NAMIBOR)

Склад:

діюча речовина: bortezomib;

1 флакон містить бортезомібу ангідрид 3,336 мг, що відповідає бортезомібу 3,5 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), азот.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок або пластини білого або майже білого кольору у флаконах скляних, укупованих гумовими пробками і алюмінієвими ковпачками.

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 спричиняє каскад 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, але не обмежуючись, 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.

Експерименти показали, що бортезоміб є цитотоксичним до 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 та 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 пацієнтам з множинною мієломою та 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.

Після внутрішньовенного болюсного або підшкірного введення у дозі 1,3 мг/м² пацієнтам з множинною мієломою загальний системний вплив після введення повторних доз (AUC_{last}) був еквівалентним для підшкірного та внутрішньовенного введення. C_{max} після підшкірного введення (20,4 нг/мл) була нижчою, ніж після внутрішньовенного введення (223 нг/мл). Середнє геометричне співвідношення AUC_{last} становило 0,99 та 90 %, довірчий інтервал становив 80,18-122,80 %.

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 деборонація до двох метаболітів, які потім піддаються гідроксилюванню до інших метаболітів. Бортезоміб-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. Згідно отриманих даних з вивчення впливу порушень функцій печінки на фармакокінетику бортезомібу легкий 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. При вивченні фармакокінетики бортезомібу у пацієнтів з нирковою недостатністю різного ступеня (у т.ч. у пацієнтів, які знаходилися на діалізі) дія бортезомібу (стандартизована доза AUC та C_{max}) була порівнянною в усіх групах.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

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

Лікування множинної мієломи, у складі комбінованої терапії з дексаметазоном або дексаметазоном та талідомідом, у пацієнтів, які раніше не отримували лікування та які є

кандидатами для проведення високодозової хіміотерапії з трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин (індукційна терапія).

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

Противопоказання.

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

Гострі дифузні інфільтративні легеневі та перикардіальні захворювання.

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

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.

Обмежені 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 % (СІ₉₀ % [1,032 до 1,772]). Тому рекомендується ретельний моніторинг пацієнтів, яким слід застосовувати бортезоміб одночасно з потужними інгібіторами CYP3A4 (такими як кетоконазол, ритонавір).

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

Існують обмежені дані щодо впливу рифампіцину, потужного індуктора CYP3A4, на фармакокінетику бортезомібу: 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 звіробою) не рекомендується, оскільки ефективність бортезомібу може бути знижена.

Оцінка впливу дексаметазону, слабшого індуктора CYP3A4, на основі обмежених даних 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.

У хворих на цукровий діабет, які застосовували пероральні гіпоглікемічні засоби, зареєстровані випадки гіпо- та гіперглікемії. Пацієнтам, які застосовують пероральні антидіабетичні препарати, під час лікування Намібором® необхідно контролювати рівень глюкози в крові та коригувати дозу антидіабетичних засобів.

Особливості застосування.

Загальні застереження. Намібор® – це цитотоксичний препарат. Тому слід дотримуватися обережності при його розчиненні та застосуванні. Рекомендується використовувати рукавички та захисний одяг для запобігання контактам зі шкірою.

Слід суворо дотримуватися відповідних методів асептики при маніпуляціях з Намібором®, оскільки препарат не містить консервантів.

Повідомлялося про летальні випадки через помилкове інтратекальне введення бортезомібу. Бортезоміб слід застосовувати тільки внутрішньовенно або підшкірно. НЕ ЗАСТОСОВУВАТИ БОРТЕЗОМІБ ІНТРАТЕКАЛЬНО.

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

Для внутрішньовенного введення перед застосуванням 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. Приготований розчин перевірити візуально на відсутність часточок та безбарвність перед застосуванням. Якщо присутні часточки або змінився колір, розчин не застосовувати.

Для підшкірного введення перед застосуванням 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. Приготований розчин перевірити візуально на відсутність часточок та безбарвність перед застосуванням. Якщо присутні часточки або змінився колір, розчин не застосовувати.

Процедура належної утилізації. Лише для одноразового застосування. Невикористаний препарат або залишок утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Якщо Намібор® застосовувати у комбінації з іншими лікарськими засобами, перед початком лікування слід звернутися до інструкцій для медичного застосування цих лікарських засобів. Якщо необхідно застосовувати 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 рецидивуючою множинною мієломою та застосування бортезомібу у складі комбінованої терапії з ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном (схема лікування VcR-CAP) пацієнтам з раніше не лікованою мантийноклітинною лімфою 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 початкового 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.

У пацієнтів з мантийноклітинною лімфою тромбоцитопенія ≥ 3 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, вінкрестин та преднізон). Загальна частота випадків кровотеч усіх ступенів тяжкості, а також кровотеч щонайменше 3 ступеня тяжкості була подібною в обох групах. У групі лікування за схемою VcR-CAP 22,5% пацієнтів потребували переливання тромбоцитарної маси порівняно 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 факторів ризику кровотеч.

Протягом терапії препаратом Намібор® 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 початкового рівня до початку нового циклу. Оскільки у пацієнтів з нейтропенією існує підвищений ризик розвитку інфекцій, слід контролювати їх щодо симптомів інфекції та вживати відповідні лікувальні заходи. 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 Herpes zoster. Слід розглянути необхідність проведення противірусної профілактики пацієнтам, які лікуються бортезомібом. За існуючими даними загальна частота реактивації вірусу *Herpes zoster* (оперізувального лишая) у пацієнтів із нелікованою множинною мієломою була вищою у групі пацієнтів, які отримували комбінацію бортезоміб + мелфалан + преднізон порівняно з групою пацієнтів, які отримували комбінацію мелфалан + преднізон.

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 та 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 існуючих неврологічних симптомів, що 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 або без сенсорної периферичної нейропатії. 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.

У ході дослідження, у якому порівнювалося внутрішньовенне застосування бортезомібу з підшкірним, частота периферичної нейропатії II та III ступеня тяжкості була вищою 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 підтримуючими 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 хворих на епілепсію в анамнезі відомі нечасті випадки розвитку судом. 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 упродовж 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 захворювання на PRES пацієнтів, які лікуються бортезомібом. PRES є рідкісним оборотним неврологічним порушенням, симптомами якого є судоми, артеріальна гіпертензія, головний біль, летаргія, сплутаність свідомості, сліпота та інші неврологічні порушення і порушення з боку органів зору. Для підтвердження діагнозу проводити 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 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.

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 функції легень, спричиненого лікуванням.

У разі появи нових або погіршення існуючих легневих симптомів (таких як кашель, диспное) слід швидко провести діагностику та вжити відповідні лікувальні заходи. Необхідно зважити переваги/ризик подальшого лікування бортезомібом.

Повідомлялося про летальний наслідок на початку курсу лікування від СГДН двох пацієнтів (з двох), яким застосовували високу дозу цитарабіну (2 г/м² на добу) у вигляді безперервної 24-годинної інфузії з даунорубіцином та бортезомібом при рецидивній гострій мієломній лейкемії. Тому цей специфічний режим одночасного застосування з високими дозами цитарабіну (2 г/м² на добу) у вигляді безперервної 24-годинної інфузії не рекомендується.

Порушення функцій нирок. У пацієнтів з множинною мієломою часто спостерігаються порушення функцій нирок. Рекомендований ретельний моніторинг 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 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 можливість 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 таких пацієнтів та вжиття необхідних заходів.

Застереження щодо одночасного застосування інших лікарських засобів. Пацієнти мають перебувати під пильним наглядом лікаря при комбінації бортезомібу із потужними інгібіторами СYP3A4. Слід дотримуватись обережності при 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 імунокомплексно-опосередковані реакції. Імунокомплексно-опосередковані реакції, такі як сироваткова хвороба, поліартрит із 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

Чоловікам та жінкам репродуктивного віку слід 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. Досліджень пре- та постнатального розвитку у тварин не проводили. Намібор® не рекомендується застосовувати у період вагітності, окрім випадків, коли клінічний стан жінки потребує лікування Намібором®. Якщо Намібор® застосовувати у період вагітності або якщо вагітність настає у ході лікування Намібором®, 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 Намібор® у комбінації з талідомідом, слід дотримуватись вимог щодо запобігання вагітності. Щодо додаткової інформації див. інструкцію 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 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 препарату бортезомібу дуже часто може бути пов'язане із втомою, часто – з запамороченням, ортостатичною/постуральною гіпотензією або порушенням зору, нечасто – з непритомністю. 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)
Монотерапія.

Рекомендована доза бортезомібу для дорослих становить 1,3 мг/м² площі поверхні тіла внутрішньовенно або підшкірно 2 рази на тиждень упродовж 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 двох додаткових циклів лікування. Пацієнтам із частковою відповіддю на лікування, але неповною ремісією, рекомендується продовження терапії Намібором[®], але не більше 8 циклів. Між введеннями послідовних доз Намібору[®] має проходити не менше 72-х годин.

Рекомендації щодо корекції дози та відновлення застосування Намібору[®] як монотерапії.

У разі розвитку будь-якого негематологічного токсичного ефекту III ступеня або гематологічної токсичності IV ступеня, за винятком нейропатій, лікування Намібором[®] необхідно призупинити. Після зникнення симптомів токсичності лікування Намібором[®] можна відновити в дозі, зниженій на 25 % (дозу 1,3 мг/м² зменшити до 1 мг/м²; дозу 1 мг/м² зменшити до 0,7 мг/м²). Якщо симптоми токсичності не зникають або проявляються знову при застосуванні зниженої дози, варто розглянути можливість відміни Намібору[®], 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 (див. таблицю 1). Хворим із тяжкою нейропатією в анамнезі Намібор[®] варто застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

Таблиця 1

Рекомендована* зміна дози при розвитку спричиненої Намібором[®] нейропатії

Тяжкість нейропатії	Зміна дози та частоти введення
I ступінь (асимптоматичний; 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)**	Зменшити дозу до 1 мг/м ² або змінити режим лікування Намібором [®] 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 Намібору [®] 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 Намібору [®]

* На основі змін дозувань в дослідженнях 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 тощо.

Комбінована терапія з пегільованим ліпосомальним доксорубіцином.

Рекомендована доза бортезомібу для дорослих становить 1,3 мг/м² площі поверхні тіла внутрішньовенно або підшкірно 2 рази на тиждень упродовж 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 Намібору[®] має проходити не менше 72-х годин.

Пегільований ліпосомальний доксорубіцин 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 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 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 Намібору[®] має проходити не менше 72-х годин.

Дексаметазон 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 Намібором[®].

Пацієнти, у яких спостерігається відповідь на лікування або стабілізація захворювання після чотирьох циклів, можуть продовжувати лікування даною комбінацією упродовж максимум чотирьох додаткових циклів. Для додаткової інформації щодо дексаметазону див. інструкцію для медичного застосування даного лікарського засобу.

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

Див. рекомендації щодо корекції дози Намібору[®] 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.

Намібор[®] (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 Намібор[®] вводять 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 Намібор[®] вводять 1 раз на тиждень (1-й, 8-й, 22-й та 29-й дні). Між введеннями послідовних доз Намібору[®] має проходити не менше 72-х годин.

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

Таблиця 2

Рекомендований режим дозування Намібору[®] при комбінованому застосуванні з мелфаланом та преднізоном

Намібор [®] 2 рази на тиждень (1–4 цикли)												
Тиждень	1				2		3	4		5		6
Намібор [®] (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
Намібор [®] 1 раз на тиждень (5–9 цикли)												
Тиждень	1				2	3	4	5	6			
Намібор [®] (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 Намібором® 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 Намібору® (крім 1-го дня)	Відкласти введення дози Намібору®
- якщо кілька доз Намібору® у циклі пропущені (≥ 3 доз під час введення два рази на тиждень або ≥ 2 доз під час введення 1 раз на тиждень)	Дозу Намібору® 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>Негематологічна токсичність \geq III ступеня</i>	Лікування препаратом Намібор® слід відкласти до полегшення симптомів до початкового рівня або до I ступеня тяжкості. Потім Намібор® 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 Намібор®-залежного невропатичного болю та/або периферичної нейропатії слід утримувати та/або змінювати дозу Намібору®, як зазначено у таблиці 1.

Для додаткової інформації стосовно мелфалану та преднізону див. інструкції для медичного застосування цих лікарських засобів.

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

Комбінована терапія з дексаметазоном.

Рекомендована доза бортезомібу становить $1,3 \text{ мг}/\text{м}^2$ площі поверхні тіла внутрішньовенно або підшкірно 2 рази на тиждень упродовж 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 Намібору® має проходити не менше 72-х годин.

Дексаметазон 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 Намібором®.

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 або підшкірно 2 рази на тиждень упродовж 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 Намібору® має проходити не менше 72-х годин.

Дексаметазон 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 Намібором®.

Талідомід застосовувати 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, у подальшому 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 Намібору[®] при комбінованому застосуванні з дексаметазоном та талідомідом пацієнтам з нелікованою множинною мієломою, які є кандидатами для проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин

Намібор [®] +Dx	Цикли 1–4				
	Тиждень	1	2	3	
	Намібор [®] (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	-	
Намібор [®] + Dx+T	Цикл 1				
	Тиждень	1	2	3	4
	Намібор [®] (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				
	Намібор [®] (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.

У разі необхідності застосування Намібору[®] з іншими хіміотерапевтичними засобами інформацію щодо корекції дози цих лікарських засобів при виникненні токсичності див. в інструкціях 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 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 Намібору[®] має проходити не менше 72-х 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 слід застосовувати шляхом внутрішньовенних інфузій у перший день кожного 3-тижневого циклу лікування Намібором[®]: ритуксимаб у дозі 375 мг/м², циклофосфамід – 750 мг/м², доксорубіцин – 50 мг/м².

Преднізон застосовувати перорально у дозі 100 мг/м² у 1-й, 2-й, 3-й, 4-й та 5-й дні кожного циклу лікування Намібором[®].

Рекомендації щодо корекції дозування для пацієнтів з нелікованою мантійноклітинною лімфомою

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 повернулася до I ступеня або початкового рівня.

Слід призупинити лікування Намібором[®] при появі будь-якої негематологічної токсичності \geq III ступеня тяжкості (за винятком нейропатії), пов'язаної із застосуванням Намібору[®], 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 для пацієнтів з нелікованою мантийноклітинною лімфоною

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 Намібором [®] на термін до 2-х 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 Намібору[®]. • Якщо токсичність зменшується (абсолютна кількість нейтрофілів відновлюється до ≥ 750 кл/мкл, а кількість тромбоцитів до ≥ 25000 кл/мкл), лікування Намібором[®] можна відновити зі зменшенням дози на 1 рівень (з $1,3$ мг/м² до 1 мг/м² або з 1 мг/м² до $0,7$ мг/м²).
Якщо кількість тромбоцитів становить < 25000 кл/мкл або абсолютна кількість нейтрофілів становить < 750 кл/мкл на добу застосування Намібору [®] (за винятком 1-го дня кожного циклу лікування).	Відкласти введення дози Намібору [®] .
<i>Негематологічна токсичність \geq III ступеня, пов'язана із застосуванням Намібору[®].</i>	Лікування препаратом Намібор [®] слід призупинити до полегшення симптомів до II ступеня тяжкості або краще. Потім Намібор [®] 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). Для Намібор [®] -залежного невропатичного болю та/або периферичної нейропатії слід утримувати та/або змінювати дозу Намібор [®] , як зазначено у таблиці 1.

Якщо Намібор[®] застосовувати з іншими хіміотерапевтичними засобами, див. інструкції для застосування цих лікарських засобів щодо інформації про корекцію дози цих засобів при виникненні токсичності.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку.

На даний 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 мантийноклітинною лімфомою пацієнти віком від 75 років гірше переносили лікування в 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 Намібором® з дози 0,7 мг/м² упродовж 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 Намібору® пацієнтам з порушеннями функції печінки

Ступінь порушення функцій печінки*	Рівень білірубину	Рівні АСТ	Корекція початкової дози
Легкий	≤ 1,0 x ВМН	> ВМН	Не потрібна
	> 1,0x –1,5x ВМН	Будь-які	Не потрібна
Помірний	> 1,5x–3x ВМН	Будь-які	Зменшення дози Намібору® 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	> 3x ВМН	Будь-які	

АСТ – аспартатамінотрансфераза; 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 функцій нирок.

На фармакокінетику бортезомібу не впливає ниркова недостатність від легкого до середнього ступеня тяжкості (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.

Намібор® застосовувати шляхом внутрішньовенного або підшкірного введення. Випадкові інтратекальні введення препарату призводили до летального наслідку.

Внутрішньовенно.

Розчин безпосередньо після приготування вводити 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 Намібору® має проходити не менше 72-х годин.

Підшкірно.

Розчин безпосередньо після приготування вводити шляхом підшкірної ін'єкції під кутом 45-90°, вибираючи ділянки на стегнах (лівого або правого) або животі (зліва або справа). Слід чергувати місця введення препарату.

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

Діти.

Безпека та ефективність застосування бортезомібу дітям не встановлені.

Передозування.

У пацієнтів перевищення рекомендованої дози більш ніж удвічі супроводжувалося 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 ізотропні препарати) і температуру тіла.

Побічні реакції.

Серед тяжких побічних реакцій упродовж лікування бортезомібом нечасто повідомлялося про зупинку серця, синдром лізису пухлини, легенеvu гіпертензію, синдром оборотної задньої енцефалопатії (PRES), гострі дифузні інфільтративні легеневі розлади та рідко – про вегетативну нейропатію. Найчастішими побічними реакціями у 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. 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 у ході клінічних досліджень, але про які повідомлялося у постмаркетинговому періоді.

Таблиця 7

Системи органів	Частота	Побічна реакція
Інфекції та інвазії	Часто	Оперізувальний лишай (включаючи дисемінований та з ускладненнями на органи зору), 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*, вушні інфекції*, стафілококова інфекція, зубна інфекція*
	Рідко	Менінгіт (включаючи бактеріальний), вірусна інфекція Епштейна-Барра, генітальний герпес, тонзиліт, мастоїдит, поствірусний синдром втоми
Доброякісні новоутворення, злоякісні та невстановлені (включаючи кісти та поліпи)	Рідко	Злоякісна пухлина, плазмоцитарна 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 у крові*, гіпокальціємія*, порушення рівня ферментів*
	Нечасто	Синдром лізису пухлини, погіршення стану пацієнта**, 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 B, недостатність вітаміну B 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, здавлювання 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 слезовиділення, 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 (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 (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
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 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 легенів, 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 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 кров'ю, набрякання губ*, шлунково-кишкова непрохідність (у т.ч. 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 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*, пухири*, 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*, 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 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	Летальний наслідок (включаючи раптовий), поліорганна недостатність, кровотечі у місці введення*, грижа (у т.ч. хіатальна)*, 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 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 більш ніж одного терміну 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; імовірніше, це неспецифічні прояви основного фізичного, розумового або психосоціального стану.

Мантійноклітинна лімфома.

Профіль безпеки застосування бортезомібу пацієнтам з мантійноклітинною лімфомою, 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 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 більшою частотою гематологічних побічних реакцій (нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія, лімфопенія), випадків периферичної сенсорної нейропатії, артеріальної гіпертензії, пірексії, пневмонії, стоматиту та хвороб волосся порівняно з 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, наведені у таблиці 8. Також наведені побічні реакції, які спостерігалися у групі лікування за схемою VcR-CAP та за оцінкою дослідників, можливо або вірогідно, були пов'язані з бортезомібом, спираючись на досвід застосування під

час досліджень у пацієнтів з множинною мієломою.

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
З боку системи крові та лімфатичної системи	Дуже часто	Тромбоцитопенія*, фебрильна нейтропенія, нейтропенія*, лейкопенія*, анемія*, лімфопенія*
	Нечасто	Панцитопенія*
З боку імунної системи	Часто	Гіперчутливість*
	Нечасто	Анафілактична реакція
Метаболічні порушення	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 дихальної системи	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 у ділянці селезінки)*, захворювання ротової порожнини*

	Нечасто	Коліт (у т.ч. спричинений <i>Clostridium difficile</i>)*
З боку гепатобіліарної системи	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-рухового апарату	Часто	М'язові спазми*, м'язово-скелетний біль*, біль у кінцівках
З боку нирок та сечовидільної системи	Часто	Інфекції сечовивідних шляхів*
Загальні ускладнення та реакції у місці введення	Дуже часто	Пірексія*, втома, астенія
	Часто	Набряки (у т.ч. периферичні), озноб, реакції у місці ін'єкції*, гарячка*
Зміни лабораторних показників	Часто	Гіпербілірубінемія*, відхилення рівня білків від норми*, зниження маси тіла, збільшення маси тіла

* Групування більш ніж одного терміна MedDRA.

Опис окремих побічних реакцій.

Реактивація вірусу Herpes zoster

Множинна мієлома.

Згідно з отриманими даними використання противірусних засобів у якості профілактики *Herpes zoster* пацієнтам, яким використовували комбінацію бортезомібу з мелфаланом та преднізоном, знижувало частоту оперізувального лишая.

Мантійноклітинна лімфома.

Існують дані, що при проведенні профілактики противірусними засобами пацієнтам, що отримували бортезоміб у складі комбінованої терапії за схемою VcR-CAP, частота оперізувального лишая була нижчою, ніж у пацієнтів, які не отримували противірусні засоби.

Реактивація та інфікування вірусом гепатиту В (ВГВ)

Мантійноклітинна лімфома.

Повідомлялося про поодинокі випадки інфекції гепатиту В з летальним наслідком серед пацієнтів, які отримували лікування за схемою R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисдин та преднізон) та серед пацієнтів, 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.

Периферична нейропатія під час комбінованого лікування

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

Множинна мієлома.

Під час порівняльних досліджень частоти виникнення ПН при індукційному лікуванні бортезомібом у складі комбінованого лікування за схемами VDDx (вінкрисдин, доксорубіцин, дексаметазон) та VcDx (бортезоміб, дексаметазон); або TDx (талідомід, дексаметазон) та VcTDx (бортезоміб, талідомід, дексаметазон) повідомлялося про виникнення периферичної нейропатії різних ступенів тяжкості, в т.ч. що призвели до припинення лікування, частіше серед груп лікування за схемами VcTDx та VcDx.

Мантійноклітинна лімфома.

Загальна частота випадків ПН була незначно вищою серед пацієнтів, які лікувались за схемою VcR-CAP (бортезоміб, ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин та преднізон), порівняно з групою R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисдин та преднізон); серед групи VcR-CAP частіше виникали більш тяжкі випадки ПН (\geq II та \geq III ст ПН, переривання лікування через ПН).

Пацієнти літнього віку з мантійноклітинною лімфомою

Пацієнти віком від 75 років гірше переносили застосування VcR-CAP та R-CHOP схем

лікування, серед них показник частоти серйозних побічних реакцій був вищий у групі VcR-CAР порівняно з групою R-CHOP.

Відомі відмінності профілю безпеки бортезомібу при застосуванні внутрішньовенно та підшкірно

Під час дослідження у пацієнтів, яким вводили бортезоміб підшкірно, частота виникнення побічних реакцій III ступеня токсичності або вище, спричинених лікуванням, була нижчою порівняно з пацієнтами, яким вводили бортезоміб внутрішньовенно, а також 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 нижчою у групі підшкірного введення порівняно з групою внутрішньовенного введення. Також частота виникнення периферійних нейропатій III ступеня або вище та частота переривання терапії через периферійну нейропатію була нижчою. Повідомлялося про реакції, у т.ч. про серйозні, у місці підшкірного введення, переважно почервоніння. У середньому прояви зникали протягом 6 днів, у поодиноких випадках була потрібна модифікація дози.

Частота летальних випадків протягом лікування становила 5 % у групі підшкірного введення та 7 % у групі внутрішньовенного введення. Частота летальності від прогресування захворювання в групі підшкірного введення становила 18 % та 9 % у групі внутрішньовенного введення.

Повторне лікування пацієнтів з рецидивом множинної мієломи

У дослідженні застосування бортезомібу у якості повторного лікування пацієнтів з рецидивом множинної мієломи, у яких раніше відзначалася щонайменше часткова відповідь на режим лікування, що містив бортезоміб, більшість побічних реакцій всіх ступенів тяжкості включали тромбоцитопенію, периферичну нейропатію усіх ступенів тяжкості, анемію, діарею та запор.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Якщо не використано негайно, препарат після розчинення стабільний протягом 8 годин при температурі 25 °С та відносній вологості 60 % у темному місці у флаконах або в поліпропіленових шприцах.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці. Для лікарського препарату не потрібні спеціальні температурні умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. № 1 у флаконах.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

1. Сінтон Хіспанія, С.Л.

2. Сінтон, с.р.о.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

1. С/ Кастелло, № 1, Сент Бої де Льобрегат, Барселона, 08830, Іспанія.

2. Брненська 32/сп.597, Бланско, 678 01, Чеська Республіка.

Заявник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження заявника. Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.

Дата останнього перегляду. 05.05.2020.

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
06.03.2018 № 450
Регистрационное удостоверение
№ UA/16585/01/02

ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕСЕНЫ
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
05.05.2020 № 1040

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

НАМИБОР
(NAMIBOR)

Состав:

действующее вещество: bortezomib;

1 флакон содержит бортезомиба ангидрид 3,336 мг, что соответствует бортезомибу 3,5 мг;

вспомогательные вещества: маннит (Е 421), азот.

Лекарственная форма. Лиофилизат для раствора для инъекций.

Основные физико-химические свойства: порошок или пластины белого или почти белого цвета во флаконах стеклянных, укупоренных резиновыми пробками и алюминиевыми колпачками.

Фармакотерапевтическая группа. Антинеопластические средства.

Код АТХ L01X X32.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Механизм действия. Бортезомиб является ингибитором протеасом, который подавляет химотрипсиноподобное действие протеасомы 26S в клетках млекопитающих. Протеасома 26S является большим протеиновым комплексом, который участвует в расщеплении основных белков. Этот путь играет основную роль в регуляции обращения специфических белков, тем самым поддерживая гомеостаз внутри клетки. Подавление протеасомы 26S приводит к торможению протеолиза и вызывает каскад реакций, что приводит к апоптозу.

Бортезомиб является высокоселективным к протеасоме. При концентрации 10 мкМ бортезомиб не подавляет ни один из множества проверенных рецепторов и протеаз и является более чем в 1500 раз более селективным к протеасоме, чем к энзимам. Кинетика подавления протеасомы была рассчитана *in vitro*; бортезомиб диссоциировал протеасому с $t_{1/2}$ 20 минут и, таким образом, показал, что подавление протеасомы бортезомибом является обратимым. Бортезомиб, вызывая угнетение протеасомы, влияет на раковые клетки многими путями, включая, но не ограничиваясь, изменение регуляторного белка, который контролирует развитие цикла клетки и активацию фактора ядра NF- κ B. Подавление протеасомы приводит к остановке клеточного цикла и апоптозу. NF- κ B - это фактор транскрипции, активация которого необходима для многих аспектов развития опухоли, включая рост и выживание клетки, ангиогенез, взаимодействие клетка-клетка и метастазирование. При миеломе бортезомиб влияет на способность клеток миеломы взаимодействовать с микросредой костного мозга.

Эксперименты показали, что бортезомиб является цитотоксическим ко многим типам раковых клеток и что раковые клетки более склонны к апоптозу, вызванному бортезомибом, чем нормальные клетки. *In vivo* бортезомиб вызывает замедление роста многих экспериментальных человеческих опухолей, включая множественную миелому.

Данные исследований влияния бортезомиба *in vitro*, *ex-vivo* и моделей на животных указывают на то, что он повышает дифференциацию и активность остеобластов и подавляет функцию остеокластов. Эти эффекты наблюдали у пациентов с множественной миеломой, которые одновременно болели остеолитической болезнью на поздней стадии и применяли бортезомиб.

Фармакокинетика.

Абсорбция. После внутривенного болюсного введения доз 1,0 мг/м² и 1,3 мг/м² пациентам с множественной миеломой и клиренсом креатинина более 50 мл/мин средний максимум концентрации первой дозы бортезомиба в плазме крови составлял 57 и 112 нг/мл соответственно. При последующих дозах средний максимум концентрации бортезомиба в плазме крови наблюдался в пределах от 67 до 106 нг/мл для дозы 1,0 мг/м² и от 89 до 120 нг/мл для дозы 1,3 мг/м².

После внутривенного болюсного или подкожного введения в дозе 1,3 мг/м² пациентам с множественной миеломой общее системное влияние после введения повторных доз (AUC_{last}) было эквивалентным для подкожного и внутривенного введения. C_{max} после подкожного введения (20,4 нг/мл) была ниже, чем после внутривенного введения (223 нг/мл). Среднее геометрическое соотношение AUC_{last} составило 0,99 и 90 %, доверительный интервал составлял 80,18-122,80 %.

Распределение. Средний объем распределения (V_d) бортезомиба находится в пределах от 1659 до 3294 литров при одно- или многократном введении 1,0 мг/м² или 1,3 мг/м² пациентам с множественной миеломой. Это говорит о том, что бортезомиб распределяется главным образом в периферических тканях. При концентрациях бортезомиба 0,01–1,0 мкг/мл связывания препарата с белками крови составляет 83 %. Фракция бортезомиба, связанного с белками плазмы крови, не зависела от концентрации.

Метаболизм. В условиях *in vitro* метаболизм бортезомиба осуществлялся в основном ферментами цитохрома P450, 3A4, 2C19 и 1A2. Главным путем метаболизма является деборонация до двух метаболитов, которые затем подвергаются гидроксигированию в другие метаболиты. Бортезомибдеборированные метаболиты инактивируются как ингибиторы протеасомы 26S.

Выведение. Средний период полувыведения (T_{1/2}) бортезомиба после многократного введения составляет от 40 до 193 часов. Бортезомиб выводится быстрее после применения первой дозы по сравнению со следующими дозами. Средний общий клиренс составлял 102 и 112 л/ч после первой дозы 1,0 мг/м² и 1,3 мг/м² соответственно и находился в пределах от 15 до 32 л/ч и от 18 до 32 л/ч – после следующих доз 1,0 мг/м² и 1,3 мг/м² соответственно.

Особые группы больных.

Нарушение функций печени. Согласно полученным данным по изучению влияния нарушений функции печени на фармакокинетику бортезомиба легкая степень нарушения функций печени не меняла AUC бортезомиба по сравнению с таковым при нормальной функции печени. Средние значения AUC бортезомиба увеличивались примерно на 60 % у пациентов со средними и тяжелыми нарушениями функции печени. Для этих пациентов рекомендуется коррекция дозы и тщательный мониторинг в ходе лечения.

Нарушение функции почек. При изучении фармакокинетики бортезомиба у пациентов с почечной недостаточностью разной степени (в т.ч. у пациентов, находившихся на диализе) действие бортезомиба (стандартизированная доза AUC и C_{max}) было сопоставимым во всех группах.

Клинические характеристики.

Показания.

Лечение множественной миеломы, в составе комбинированной терапии с мелфаланом и преднизолом, у пациентов, ранее не получавших лечения и которым нельзя проводить высокодозовую химиотерапию с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (терапия первой линии).

Лечение прогрессирующей множественной миеломы как монотерапия или в составе комбинированной терапии с пегилированным липосомальным доксорубицином или дексаметазоном у пациентов, которые получили по меньшей мере одну линию терапии и перенесли трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток или которые не являются кандидатами для проведения трансплантации (терапия второй линии).

Лечение множественной миеломы, в составе комбинированной терапии с дексаметазоном или дексаметазоном и талидомидом, у пациентов, ранее не получавших лечения и которые являются кандидатами для проведения высокодозовой химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (индукционная терапия).

Лечение мантийноклеточной лимфомы, в составе комбинированной терапии с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном, у пациентов, ранее не получавших лечения и которые не являются кандидатами для проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к бортезомибу, бору или любому из вспомогательных веществ препарата.

Острые диффузные инфильтративные легочные и перикардальные заболевания.

В случае применения Намибора в комбинации с другими лекарственными средствами см. инструкции по медицинскому применению этих лекарственных средств по дополнительным противопоказаниям.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Исследования *in vitro* продемонстрировали, что бортезомиб является слабым ингибитором изоферментов цитохрома P450 - 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. Поскольку CYP2D6 мало влияет на метаболизм бортезомиба, у медленных метаболизаторов этого фермента не ожидается изменения общего распределения препарата.

Ограниченное исследование взаимодействия лекарственных средств и оценки влияния кетоконазола, мощного ингибитора CYP3A4, на фармакокинетику бортезомиба (после внутривенного применения) продемонстрировали увеличение AUC бортезомиба в среднем на 35 % (C₁₀ % [1,032 до 1,772]). Поэтому рекомендуется тщательный мониторинг пациентов, которым следует применять бортезомиб одновременно с мощными ингибиторами CYP3A4 (такими как кетоконазол, ритонавир).

Исследование влияния омепразола, мощного ингибитора CYP2C19, на фармакокинетику бортезомиба (после внутривенного применения) на небольшой выборке пациентов не продемонстрировали значительного влияния на фармакокинетику бортезомиба.

Есть ограниченные данные относительно влияния рифампицина, мощного индуктора CYP3A4, на фармакокинетику бортезомиба: выявлено уменьшение AUC бортезомиба (после внутривенного применения) в среднем на 45 %. Поэтому одновременное применение бортезомиба с мощными индукторами CYP3A4 (такими как рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал и экстракт зверобоя) не рекомендуется, так как эффективность бортезомиба может быть снижена.

Оценка влияния дексаметазона, более слабого индуктора CYP3A4, на основе ограниченных данных не показала существенных изменений фармакокинетики бортезомиба.

Исследование взаимодействия лекарственных средств и влияния мелфалана и преднизона на фармакокинетику бортезомиба (после внутривенного применения) продемонстрировали увеличение AUC бортезомиба в среднем на 17 %, что не является клинически важным.

У больных сахарным диабетом, применявших пероральные гипогликемические средства, зарегистрированы случаи гипо- и гипергликемии. Пациентам, которые применяют пероральные противодиабетические препараты, во время лечения Намибором следует контролировать уровень глюкозы в крови и корректировать дозу противодиабетических средств.

Особенности применения.

Общие предостережения. Намибор – это цитотоксический препарат. Поэтому следует соблюдать осторожность при его растворении и применении. Рекомендуется использовать

перчатки и защитную одежду для предотвращения контакта с кожей.

Следует строго соблюдать соответствующие методы асептики при манипуляциях с Намибором, поскольку препарат не содержит консервантов.

Сообщалось о летальных случаях из-за ошибочного интратекального введения бортезомиба. Бортезомиб следует применять только внутривенно или подкожно. **НЕ ПРИМЕНЯТЬ БОРТЕЗОМИБ ИНТРАТЕКАЛЬНО.**

Инструкция по приготовлению раствора. Приготовление раствора должен осуществлять только квалифицированный медицинский персонал.

Для внутривенного введения перед применением содержимое флакона растворить в 3,5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций. Растворение лиофилизированного порошка происходит менее чем за 2 минуты. После растворения 1 мл раствора содержит 1 мг бортезомиба. Полученный раствор должен быть прозрачным и бесцветным, pH раствора 4–7. Приготовленный раствор проверить визуально на отсутствие частиц и бесцветность перед применением. Если присутствуют частицы или изменился цвет, раствор не применять.

Для подкожного введения перед применением содержимое каждого флакона растворить в 1,4 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций. Растворение происходит менее чем за 2 минуты. После растворения 1 мл раствора содержит 2,5 мг бортезомиба. Полученный раствор должен быть прозрачным и бесцветным, pH раствора 4–7. Приготовленный раствор проверить визуально на отсутствие частиц и бесцветность перед применением. Если присутствуют частицы или изменился цвет, раствор не применять.

Процедура надлежащей утилизации. Только для однократного применения. Неиспользованный препарат или остаток утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Если Намибор применять в комбинации с другими лекарственными средствами, перед началом лечения следует обратиться к инструкциям по медицинскому применению этих лекарственных средств. Если необходимо применять талидомид, особое внимание следует обратить на диагностику беременности и средства контрацепции.

Интратекальное применение. Сообщалось о летальных случаях из-за ошибочного интратекального введения бортезомиба. Бортезомиб следует применять только внутривенно или подкожно. **НЕ ПРИМЕНЯТЬ БОРТЕЗОМИБ ИНТРАТЕКАЛЬНО.**

Желудочно-кишечные осложнения. Лечение бортезомибом очень часто может вызывать желудочно-кишечную токсичность, включая тошноту, диарею, запор и рвоту. Сообщалось о случаях непроходимости кишечника (частота определена как нечасто), поэтому пациенты с запором должны находиться под медицинским наблюдением.

Гематологические осложнения. Очень часто при терапии бортезомибом наблюдается гематологическая токсичность (тромбоцитопения, нейтропения и анемия). Во время исследований применения бортезомиба пациентам с рецидивирующей множественной миеломой и применение бортезомиба в составе комбинированной терапии с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (схема лечения VcR-CAP) пациентам с ранее нелеченной мантийноклеточной лимфомой одной из самых частых реакций гематологической токсичности была обратимая тромбоцитопения. Количество тромбоцитов, как правило, было наименьшим на 11-й день каждого цикла лечения бортезомибом и возвращалось к начальному уровню до начала нового цикла. Кумулятивной тромбоцитопении не наблюдалось. В среднем самое низкое измеренное количество тромбоцитов составляло около 40 % такого в начале лечения в исследованиях применения бортезомиба как монотерапии пациентам с множественной миеломой и 50 % – в исследованиях применения бортезомиба пациентам с мантийноклеточной лимфомой. У пациентов с прогрессивной миеломой тяжесть тромбоцитопении была связана с количеством тромбоцитов перед лечением. У пациентов с мантийноклеточной лимфомой тромбоцитопения ≥ 3 степени тяжести наблюдалась чаще в группе пациентов, получавших бортезомиб (VcR-CAP), чем у пациентов, получавших лечение по схеме R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон). Общая частота случаев кровотечений всех степеней тяжести, а также кровотечений по крайней мере 3 степени тяжести была похожей в обеих группах. В группе лечения по схеме VcR-CAP 22,5 % пациентов нуждались в переливании тромбоцитарной массы по сравнению с 2,9 % пациентов в группе лечения по схеме R-CHOP.

Сообщалось о случаях желудочно-кишечных и внутричерепных кровоизлияний,

ассоциированных с применением бортезомиба. Поэтому количество тромбоцитов следует контролировать перед каждой дозой бортезомиба. Следует приостановить терапию бортезомибом, если количество тромбоцитов снижается до < 25000 /мкл при монотерапии или до ≤ 30000 /мкл при применении в комбинации с мелфаланом и преднизолоном. Следует оценить соотношение польза/риск от лечения бортезомибом, особенно в случае умеренной или тяжелой тромбоцитопении и факторов риска кровотечений.

Во время терапии препаратом Намибор необходимо часто проводить полный анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и содержания тромбоцитов. Следует рассмотреть возможность переливания тромбоцитарной массы, если это клинически оправдано.

У пациентов с мантийноклеточной лимфомой наблюдались случаи обратимой нейтропении между циклами лечения, кумулятивной нейтропении не наблюдалось. Количество лейкоцитов, как правило, было наименьшим на 11-й день каждого цикла лечения бортезомибом и возвращалось к начальному уровню до начала нового цикла. Поскольку у пациентов с нейтропенией существует повышенный риск развития инфекций, следует контролировать их относительно симптомов инфекции и принимать соответствующие лечебные мероприятия. Для лечения гематологической токсичности следует рассмотреть возможность применения колониестимулирующего фактора гранулоцитов. Если начало нового цикла лечения было отложено несколько раз, следует рассмотреть возможность профилактического применения колониестимулирующего фактора гранулоцитов.

Реактивация Herpes zoster. Следует рассмотреть необходимость проведения противовирусной профилактики пациентам, которые лечатся бортезомибом. Согласно существующим данным общая частота реактивации вируса *Herpes zoster* (опоясывающего лишая) у пациентов с нелеченой множественной миеломой была выше в группе пациентов, получавших комбинацию бортезомиб + мелфалан + преднизон по сравнению с группой пациентов, получавших комбинацию мелфалан + преднизон.

Среди пациентов с мантийноклеточной лимфомой частота случаев опоясывающего лишая составила 6,7 % в группе лечения по схеме VcR-CAP и 1,2 % в группе лечения по схеме R-CHOP.

Реактивация и инфицирование вирусом гепатита В (ВГВ).

Перед началом лечения с применением ритуксимаба в комбинации с бортезомибом следует провести анализ ВГВ у пациентов с факторами риска. Носителей ВГВ и пациентов с гепатитом В в анамнезе следует тщательно обследовать по клиническим признакам и лабораторным показателям в течение и после комбинированного лечения ритуксимабом и бортезомибом. Следует рассмотреть возможность антивирусной профилактики.

Прогрессивная мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). Очень редко сообщалось о случаях инфекции вируса Джона Каннингема, которая вызывала ПМЛ с летальным исходом у пациентов, лечившихся бортезомибом. Пациенты, у которых диагностировали ПМЛ, получали иммуносупрессивную терапию в анамнезе или одновременно с бортезомибом. Большинство случаев ПМЛ диагностировали в течение первых 12 месяцев после начала лечения бортезомибом. Следует регулярно обследовать пациентов относительно появления новых или ухудшения уже существующих неврологических симптомов, которые могут быть признаками ПМЛ, что необходимо учитывать во время дифференциальной диагностики заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). Если возникает подозрение на ПМЛ, следует направить пациента к врачу с опытом лечения прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатии и принять необходимые диагностические мероприятия. При подтверждении диагноза ПМЛ лечение бортезомибом следует отменить.

Периферическая нейропатия. Лечение бортезомибом очень часто ассоциируется с периферической нейропатией, преимущественно сенсорной. Однако сообщалось о случаях тяжелой двигательной нейропатии с или без сенсорной периферической нейропатии. Как правило, частота развития периферической нейропатии достигает максимума на 5-м цикле лечения бортезомибом.

Рекомендуется тщательный мониторинг состояния пациентов относительно симптомов нейропатии, таких как чувство жжения, гиперестезия, гипестезия, парестезии, дискомфорт, невропатическая боль или слабость.

В ходе исследования, в котором сравнивалось внутривенное применение бортезомиба с

подкожным, частота периферической нейропатии II и III степени тяжести была выше в группе внутривенного применения.

При появлении или ухудшении течения периферической нейропатии пациентам следует пройти неврологический осмотр; может быть необходима коррекция дозы, режима приема или изменение пути введения на подкожный. Нейропатию лечили поддерживающими мерами.

Необходим регулярный надзор за симптомами нейропатии, вызванной лечением, а также неврологический осмотр пациентов, которым применяют бортезомиб в комбинации с лекарственными средствами, ассоциированными с нейропатией (такими как талидомид) следует рассмотреть необходимость снижения дозы или отмены лечения.

Кроме периферической нейропатии, возможно влияние вегетативной нейропатии на некоторые побочные реакции, такие как постуральная гипотензия и острый запор с кишечной непроходимостью. Информация о вегетативной нейропатии и ее влияния на эти побочные реакции ограничена.

Судороги. У пациентов с судорогами или больных эпилепсией в анамнезе известны несчастные случаи развития судорог. При лечении пациентов с любыми факторами развития судорог, необходима особая осторожность.

Гипотензия. Терапия бортезомибом часто сопровождается постуральной/ортостатической гипотензией. В большинстве случаев она бывает слабой или умеренной степени тяжести и наблюдается на протяжении всего лечения. Пациенты, у которых развивалась ортостатическая гипотензия при применении бортезомиба (внутривенно), не имели симптомов ортостатической гипотензии перед лечением бортезомибом. Большинство пациентов нуждались в лечении ортостатической гипотензии, у меньшего количества пациентов наблюдались случаи потери сознания. Ортостатическая/постуральная гипотензия не была четко связана с болюсной инфузией бортезомиба, механизм ее развития неизвестен. Возможно, он связан с вегетативной нейропатией. Вегетативная нейропатия может быть связана с применением бортезомиба или бортезомиб может ухудшать основное состояние, в т.ч. диабетическую или амилоидную нейропатию. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов, имеющих в анамнезе потерю сознания и применяют лекарственные средства с гипотензивным эффектом, а также при обезвоживании на фоне диареи или рвоты. При развитии ортостатической гипотензии рекомендуется гидратация, введение глюкокортикоидов и/или симпатомиметиков; при необходимости следует уменьшить дозу гипотензивных препаратов. Пациентов следует проинструктировать о необходимости обращения к врачу в случае появления головокружения, предобморочного состояния или потери сознания.

Синдром обратимой задней энцефалопатии (PRES). Сообщалось о случаях заболевания PRES пациентов, которые лечатся бортезомибом. PRES является редким обратимым неврологическим нарушением, симптомами которого являются судороги, артериальная гипертензия, головная боль, летаргия, спутанность сознания, слепота и другие неврологические нарушения и нарушения со стороны органов зрения. Для подтверждения диагноза проводить сканирование мозга, желательно с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ). При появлении PRES лечение бортезомибом нужно отменить.

Сердечная недостаточность. При применении бортезомиба сообщалось о случаях развития или ухудшения течения существующей застойной сердечной недостаточности и/или уменьшения объема выброса левого желудочка. Развитию признаков и симптомов сердечной недостаточности может способствовать задержка жидкости в организме. Пациентам с факторами риска или с заболеванием сердца следует находиться под присмотром.

Исследование ЭКГ. Наблюдались отдельные случаи удлинения интервала QT в клинических исследованиях; причина не была установлена.

Нарушение функции легких. У пациентов, которые применяли бортезомиб, редко наблюдались случаи острых диффузных инфильтративных заболеваний легких неизвестной этиологии, таких как пневмонит, интерстициальная пневмония, легочная инфильтрация и синдром острой дыхательной недостаточности (СОДН). Некоторые из этих случаев имели летальные исходы. Перед началом лечения рекомендуется проводить рентгенологическое обследование с целью получения информации об исходном состоянии легких и сравнения в случае потенциального нарушения функций легких, вызванного лечением.

В случае появления новых или ухудшения существующих легочных симптомов (таких как

кашель, одышка) следует быстро провести диагностику и принять соответствующие лечебные мероприятия. Необходимо взвесить преимущества/риски дальнейшего лечения бортезомибом. Сообщалось о летальном исходе в начале курса лечения от СОДН двух пациентов (из двух), которым применяли высокую дозу цитарабина (2 г/м^2 в сутки) в виде непрерывной 24-часовой инфузии с даунорубицином и бортезомибом при рецидивной острой миеломной лейкемии. Поэтому этот специфический режим одновременного применения с высокими дозами цитарабина (2 г/м^2 в день) в виде непрерывной 24-часовой инфузии не рекомендуется.

Нарушение функции почек. У пациентов с множественной миеломой часто наблюдаются нарушения функций почек. Рекомендуется тщательный мониторинг таких пациентов.

Нарушение функций печени. Бортезомиб метаболизируется печеночными ферментами. У пациентов со средней и тяжелой степенью нарушения функции печени концентрация бортезомиба может увеличиваться; таким пациентам следует проводить лечение уменьшенными дозами и тщательно наблюдать за признаками токсичности.

Реакции со стороны печени. Редко сообщалось о случаях острой печеночной недостаточности у пациентов, лечившихся бортезомибом одновременно с другими препаратами, и у пациентов с серьезными сопутствующими медицинскими состояниями. Также сообщалось о случаях повышения уровня печеночных ферментов, гипербилирубинемии и гепатит, которые проходили после отмены бортезомиба.

Синдром лизиса опухоли. В связи с тем, что бортезомиб является цитотоксическим агентом, который может быстро убивать опухолевые плазматические клетки, возникает возможность развития осложнений, связанных с синдромом лизиса опухоли. В группу риска, в первую очередь, входят пациенты с высокой опухолевой массой до начала лечения. Рекомендовано тщательный мониторинг таких пациентов и принятие необходимых мер.

Предостережения относительно одновременного применения других лекарственных средств. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением врача при комбинации бортезомиба с мощными ингибиторами СYP3A4. Следует соблюдать осторожность при комбинации бортезомиба с субстратами СYP3A4 или СYP2C9.

Перед началом лечения препаратом следует откорректировать функцию печени в случае ее нарушения и соблюдать осторожность при применении препаратов пациентам, принимающим пероральные гипогликемические средства.

Потенциально иммунокомплексно-опосредованные реакции. Иммунокомплексно-опосредованные реакции, такие как сывороточная болезнь, полиартрит с сыпью и пролиферативный гломерулонефрит, наблюдались нечасто. Бортезомиб следует отменить при развитии серьезных реакций.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Контрацепция у женщин и мужчин

Мужчинам и женщинам репродуктивного возраста следует применять эффективные средства контрацепции во время лечения и в течение 3 месяцев после окончания лечения.

Беременность

Клинических данных по применению бортезомиба беременным нет. Тератогенные свойства бортезомиба полностью не исследованы.

В ходе доклинических исследований бортезомиб в максимально переносимых дозах не влиял на эмбриональное развитие крыс и кроликов в течение органогенеза. Исследований пре- и постнатального развития у животных не проводили. Намибор не рекомендуется применять во время беременности, кроме случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечения Намибором. Если Намибор применять в период беременности или если беременность наступает в ходе лечения Намибором, пациента следует проинформировать о потенциальном вредном влиянии на плод.

Талидомид – лекарственное средство с известным тератогенным воздействием на человека, которое вызывает тяжелые врожденные пороки, которые угрожают жизни. Талидомид противопоказан для применения в период беременности и женщинам репродуктивного возраста. Пациентам, принимающим Намибор в комбинации с талидомидом, следует соблюдать требования по предупреждению беременности. По поводу дополнительной информации см. инструкцию по медицинскому применению талидомида.

Кормление грудью

Неизвестно, проникает ли бортезомиб в грудное молоко, но для предупреждения развития тяжелых побочных эффектов у ребенка женщинам не рекомендуется кормить грудью во время лечения бортезомибом.

Фертильность

Исследований по влиянию бортезомиба на фертильность не проводили.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Бортезомиб имеет умеренное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами. Применение препарата бортезомиба очень часто может быть связано с усталостью, часто – с головокружением, ортостатической/постуральной гипотензией или нарушением зрения, нечасто – с обмороком. Поэтому пациенты должны быть внимательны при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Лечение следует начинать под наблюдением квалифицированного врача с опытом применения противоопухолевых средств. Приготовление раствора должен осуществлять только квалифицированный медицинский персонал.

Прогрессирующая множественная миелома (пациенты, которые получили хотя бы одну линию терапии)

Монотерапия.

Рекомендуемая доза бортезомиба для взрослых составляет 1,3 мг/м² площади поверхности тела внутривенно или подкожно 2 раза в неделю в течение 2 недель (1-й, 4-й, 8-й и 11-й дни) с последующим 10-дневным перерывом (12–21-й дни). Этот 3-недельный период считается циклом лечения. В случае достижения полного клинического ответа рекомендуется проведение двух дополнительных циклов лечения. Пациентам с частичным ответом на лечение, но неполной ремиссией, рекомендуется продолжение терапии Намибором, но не более 8 циклов. Между введением последовательных доз Намибора должно проходить не менее 72-х часов.

Рекомендации по коррекции дозы и восстановлению применения Намибора в качестве монотерапии.

В случае развития любого негематологического токсического эффекта III степени или гематологической токсичности IV степени, за исключением нейропатии, лечение Намибором необходимо приостановить. После исчезновения симптомов токсичности лечение Намибором можно восстановить в дозе, сниженной на 25 % (дозу 1,3 мг/м² снизить до 1 мг/м²; 1 мг/м² снизить до 0,7 мг/м²). Если симптомы токсичности не исчезают или проявляются вновь при применении пониженной дозы, следует рассмотреть возможность отмены Намибора, если только преимущества от его применения не превышают риск.

Нейропатическая боль и/или периферическая нейропатия.

При появлении нейропатической боли и/или периферической нейропатии дозу препарата следует изменить (см. таблицу 1). Больным с тяжелой нейропатией в анамнезе Намибор следует применять только после тщательной оценки соотношения польза/риск.

Таблица 1

Рекомендуемое * изменение дозы при развитии вызванной Намибором нейропатии

Тяжесть нейропатии	Изменение дозы и частоты введения
I степень (асимптоматическая; угасание глубоких сухожильных рефлексов или парестезии) без боли или потери функций	Доза и режим введения не требуют коррекции
I степень с болью или II степень (симптомы умеренной тяжести, ограничения инструментальной повседневной активности) **	Снизить дозу до 1 мг/м ² или изменить режим лечения Намибором до 1,3 мг/м ² 1 раз в неделю
II степень с болью или III степень	Приостановить применение Намибора до

(тяжелые симптомы, ограничения повседневного ухода за собой) ***	исчезновения симптомов токсичности. После этого возобновить лечение, уменьшив дозу до 0,7 мг /м ² 1 раз в неделю.
IV степень (последствия, угрожающие жизни; необходимо немедленное вмешательство) и/или тяжелая вегетативная нейропатия	Отменить применение Намибора

* На основе изменений дозировок исследований множественной миеломы и в постмаркетинговом периоде.

** Инструментальная повседневная активность включает приготовление пищи, покупки, пользование телефоном и пр.

*** Повседневный уход за собой включает купание, одевание/раздевание, прием пищи, пользование туалетом, прием лекарственных средств, непостельный режим и т.п.

Комбинированная терапия с пегилированным липосомальным доксорубицином.

Рекомендуемая доза бортезомиба для взрослых составляет 1,3 мг/м² площади поверхности тела внутривенно или подкожно 2 раза в неделю в течение 2 недель (1-й, 4-й, 8-й и 11-й дни) с последующим 10-дневным перерывом (12–21-й дни). Этот 3-недельный период считается циклом лечения. Между приемами последовательных доз Намибора должно проходить не менее 72-х часов.

Пегилированный липосомальный доксорубицин применять в дозе 30 мг/м² на 4-й день цикла лечения бортезомибом путем 1-часовой внутривенной инфузии после инъекции бортезомиба.

Следует применять до 8 циклов такой комбинированной терапии в случае, если заболевание не прогрессирует и пациенты хорошо переносят лечение. Пациенты, которые достигли полной ремиссии, могут продолжать лечение в течение как минимум 2 циклов после достижения полного ответа, даже если это требует проведения более 8 циклов лечения. Пациенты, у которых уровни парапротеина продолжают снижаться после 8 циклов, также могут продолжать лечение до тех пор, пока лечение переносится и наблюдается ответ на лечение.

Комбинированная терапия с дексаметазоном.

Рекомендуемая доза бортезомиба составляет 1,3 мг/м² площади поверхности тела внутривенно или подкожно 2 раза в неделю в течение 2 недель (1-й, 4-й, 8-й и 11-й дни) с последующим 10-дневным перерывом (12–21-й дни). Этот 3-недельный период считается циклом лечения. Между введениями последовательных доз Намибора должно проходить не менее 72-х часов.

Дексаметазон применять внутрь в дозе 20 мг в 1-й, 2-й, 4-й, 5-й, 8-й, 9-й, 11-й и 12-й дни цикла лечения Намибором.

Пациенты, у которых наблюдается ответ на лечение или стабилизация заболевания после четырех циклов, могут продолжать лечение данной комбинацией в течение максимум четырех дополнительных циклов. Для дополнительной информации по дексаметазону см. инструкцию по медицинскому применению данного лекарственного средства.

Рекомендации по коррекции доз комбинированной терапии пациентам с прогрессирующей множественной миеломой.

См. рекомендации относительно коррекции дозы Намибора при монотерапии, приведенные выше.

Нелеченная множественная миелома у пациентов, которые не являются кандидатами для проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Комбинированная терапия с мелфаланом и преднизолоном.

Намибор (бортезомиб) необходимо вводить внутривенно или подкожно в комбинации с пероральным мелфаланом и пероральным преднизолоном в течение девяти 6-недельных циклов лечения (см. таблицу 2). В циклах 1–4 Намибор вводят дважды в неделю (1-й, 4-й, 8-й, 11-й, 22-й, 25-й, 29-й и 32-й дни). В циклах 5–9 Намибор вводить 1 раз в неделю (1-й, 8-й, 22-й и 29-й дни). Между введениями последовательных доз Намибора должно проходить не менее 72-х часов.

Мелфалан и преднизон применять внутрь в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й день первой недели каждого цикла.

Таблица 2

Рекомендуемый режим дозирования Намибора при комбинированном применении с мелфаланом и преднизолоном

Намибор 2 раза в неделю (1–4 цикл)												
Неделя	1				2		3	4		5		6
Намибор (1,3 мг/м ²)	1 день	--	--	4 день	8 день	11 день	Перерыв	22 день	25 день	29 день	32 день	Перерыв
М (9 мг/м ²) Р (60 мг/м ²)	1 день	2 день	3 день	4 день	--	--	Перерыв	--	--	--	--	Перерыв
Намибор 1 раз в неделю (5–9 цикл)												
Неделя	1				2	3	4		5		6	
Намибор (1,3 мг/м ²)	1 день	--	--	--	8 день	Перерыв	22 день		29 день		Перерыв	
М (9 мг/м ²) Р (60 мг/м ²)	1 день	2 день	3 день	4 день	--	Перерыв	--		--		Перерыв	

М – мелфалан, Р – преднизон.

Рекомендации по коррекции дозы и возобновлению комбинированной терапии с мелфаланом и преднизолоном.

Перед началом нового цикла лечения:

- количество тромбоцитов должно быть $\geq 70 \times 10^9/\text{л}$ и абсолютное количество нейтрофилов должно быть $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$,
- негематологическая токсичность вернулась к I степени или начальному уровню.

Таблица 3

Коррекция дозы при последующих циклах терапии Намибором в сочетании с мелфаланом и преднизолоном

Токсичность	Изменение дозы или прекращение лечения
<i>Гематологическая токсичность во время цикла:</i> - если пролонгированная нейтропения или тромбоцитопения IV степени, или тромбоцитопения с кровотечением развилась в предыдущем цикле	Рассмотреть уменьшение дозы мелфалана на 25 % в следующем цикле
- если количество тромбоцитов $\leq 30 \times 10^9/\text{л}$ или абсолютное количество нейтрофилов $\leq 0,75 \times 10^9/\text{л}$ в день введения Намибора (кроме 1-го дня)	Отложить введение дозы Намибора
- если несколько доз Намибора в цикле пропущенные (≥ 3 доз при введении два раза в неделю или ≥ 2 доз при введении 1 раз в неделю)	Дозу Намибора следует уменьшить на 1 уровень (с 1,3 мг/м ² до 1 мг/м ² или 1 мг/м ² до 0,7 мг/м ²)
<i>Негематологическая токсичность \geq III степени</i>	Лечение препаратом Намибор следует отложить до облегчения симптомов до начального уровня или до I степени тяжести. Затем Намибор можно снова вводить с уменьшением дозы на 1 уровень (с 1,3 мг/м ² до 1 мг/м ² или с 1 мг/м ² до 0,7 мг/м ²). В случае Намибор-зависимой невропатической боли и/или периферической нейропатии следует удерживать и/или изменять дозу Намибора, как указано в таблице 1.

Для дополнительной информации относительно мелфалана и преднизона см. инструкции по применению этих лекарственных средств.

Нелеченная множественная миелома у пациентов, которые являются кандидатами для проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (индукционная терапия)

Комбинированная терапия с дексаметазоном.

Рекомендуемая доза бортезомиба составляет 1,3 мг/м² площади поверхности тела внутривенно или подкожно 2 раза в неделю в течение 2 недель (1-й, 4-й, 8-й и 11-й дни) с последующим 10-дневным перерывом (12–21-й дни). Этот 3-недельный период считается циклом лечения. Между введениями последовательных доз Намибора должно проходить не менее 72-х часов.

Дексаметазон применять перорально в дозе 40 мг в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 8-й, 9-й, 10-й и 11-й дни цикла лечения Намибором.

Применять 4 цикла лечения данной комбинацией.

Комбинированная терапия с дексаметазоном и талидомидом.

Рекомендуемая доза бортезомиба составляет 1,3 мг/м² площади поверхности тела внутривенно или подкожно 2 раза в неделю в течение 2 недель (1-й, 4-й, 8-й и 11-й дни) с последующим 17-дневным перерывом (12 – 28-й дни). Этот 4-недельный период считается циклом лечения. Между введениями последовательных доз Намибора должно проходить не менее 72-х часов.

Дексаметазон применять внутрь в дозе 40 мг в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 8-й, 9-й, 10-й и 11-й дни цикла лечения Намибором.

Талидомид применять перорально в дозе 50 мг в сутки в 1–14-й дни цикла, при переносимости препарата дозу следует увеличить до 100 мг в сутки в 15–28-й дни цикла, в дальнейшем дозу можно увеличить до 200 мг в сутки, начиная со второго цикла (см. таблицу 4).

Применять 4 цикла лечения. Пациентам с минимум частичным ответом на лечение рекомендуется получить 2 дополнительных цикла терапии.

Таблица 4

Рекомендуемый режим дозирования Намибора при комбинированном применении с дексаметазоном и талидомидом пациентам с нелеченной множественной миеломой, которые являются кандидатами для проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Намибор+Dx	Циклы 1–4				
	Неделя	1	2	3	
	Намибор (1,3 мг/м ²)	День 1, 4	День 8, 11	Перерыв	
Dx (40 мг)	День 1, 2, 3, 4	День 8, 9, 10, 11	-		
Намибор+Dx+T	Цикл 1				
	Неделя	1	2	3	4
	Намибор (1,3 мг/м ²)	День 1, 4	День 8, 11	Перерыв	Перерыв
	T (50 мг)	Ежедневно	Ежедневно	-	-
	T (100 мг) ^a	-	-	Ежедневно	Ежедневно
	Dx (40 мг)	День 1, 2, 3, 4	День 8, 9, 10, 11	-	-
	Циклы 2–4 ^b				
	Намибор (1,3 мг/м ²)	День 1,4	День 8, 11	Перерыв	Перерыв
	T (200 мг) ^a	Ежедневно	Ежедневно	Ежедневно	Ежедневно
	Dx (40 мг)	День 1, 2, 3, 4	День 8, 9, 10, 11	-	-

Dx – дексаметазон; T – талидомид.

^a Дозу талидомида повысить до 100 мг с 3-й недели 1-го цикла, если переносится доза 50 мг, и до 200 мг, если переносится доза 100 мг.

^b Пациентам, у которых наблюдается частичный ответ после 4 циклов лечения, можно провести не более 6 циклов лечения.

Рекомендации относительно коррекции дозы пациентам, которые являются кандидатами для проведения трансплантации.

Для коррекции дозы при возникновении нейропатии см. таблицу 1.

При необходимости применения Намибора с другими химиотерапевтическими средствами, информацию о коррекции дозы этих лекарственных средств при возникновении токсичности см. в инструкциях к применению этих лекарственных средств.

Нелеченная мантийноклеточная лимфома

Комбинированная терапия с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (схема лечения VcR-CAP)

Рекомендуемая доза бортезомиба составляет 1,3 мг/м² площади поверхности тела внутривенно или подкожно 2 раза в неделю в течение 2 недель (1-й, 4-й, 8-й и 11-й дни) с последующим 10-дневным перерывом (12 – 21-й дни). Этот 3-недельный период считается циклом лечения. Между приемами последовательных доз Намибора должно проходить не менее 72-х часов. Применять 6 циклов лечения. Пациентам, у которых ответ на лечение был впервые продемонстрирован в течение 6-го цикла лечения, рекомендуется получить 2 дополнительных цикла терапии.

Лекарственные средства, применяемые путем внутривенных инфузий в первый день каждого 3-недельного цикла лечения Намибором: ритуксимаб в дозе 375 мг/м², циклофосфамид – 750 мг/м², доксорубицин – 50 мг/м².

Преднизон применять перорально в дозе 100 мг/м² в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 5-й дни каждого цикла лечения Намибором.

Рекомендации по коррекции дозы для пациентов с нелеченной мантийноклеточной лимфомой

Перед началом нового цикла лечения:

- количество тромбоцитов должно быть ≥ 100000 кл/мкл и абсолютное количество нейтрофилов должно быть ≥ 1500 кл/мкл,
- количество тромбоцитов должно быть ≥ 75000 кл/мкл у пациентов с инфильтрацией костного мозга или отторжением селезенки,
- уровень гемоглобина ≥ 8 г/дл,
- негематологическая токсичность вернулась к I степени или начальному уровню.

Следует приостановить лечение Намибором при появлении любой негематологической токсичности \geq III степени тяжести (за исключением нейропатии), связанной с применением Намибора, или гематологической токсичности \geq III степени тяжести. Рекомендации по коррекции доз см. в таблице 5.

Для лечения гематологической токсичности можно применять колониестимулирующие факторы гранулоцитов. Если начало нового цикла лечения было отложено несколько раз, следует рассмотреть возможность профилактического применения колониестимулирующего фактора гранулоцитов. Следует оценить необходимость переливания тромбоцитарной массы для лечения тромбоцитопении.

Таблица 5

Коррекция дозы во время терапии для пациентов с нелеченной мантийноклеточной лимфомой

Токсичность	Изменение дозы или приостановление лечения
<i>Гематологическая токсичность</i>	
Нейтропения \geq III степени, которая сопровождается лихорадкой, нейтропения IV степени, которая продолжается более 7 дней, количество тромбоцитов < 10000 кл/мкл.	Следует приостановить лечение Намибором на срок до 2-х недель, пока абсолютное количество нейтрофилов не восстановится до ≥ 750 кл/мкл, а количество тромбоцитов до ≥ 25000 кл/мкл. <ul style="list-style-type: none"> ● Если после этого токсичность не уменьшается (показатели крови не восстанавливаются до указанных выше значений), следует отменить применение Намибора. ● Если токсичность уменьшается (абсолютное количество нейтрофилов восстанавливается до ≥ 750 кл/мкл, а число тромбоцитов до ≥ 25000 кл/мкл), лечение Намибором можно

	восстановить с уменьшением дозы на 1 уровень (с 1,3 мг/м ² до 1 мг/м ² или 1 мг/м ² до 0,7 мг/м ²).
Если количество тромбоцитов составляет < 25000 кл/мкл или абсолютное количество нейтрофилов составляет < 750 кл/мкл в сутки применения Намибора (за исключением 1-го дня каждого цикла лечения).	Отложить введение дозы Намибора.
<i>Негематологическая токсичность ≥ III степени, связанная с применением Намибора.</i>	Лечение препаратом Намибор следует приостановить до облегчения симптомов до II степени тяжести или лучше. Затем Намибор можно снова вводить с уменьшением дозы на 1 уровень (с 1,3 мг/м ² до 1 мг/м ² или 1 мг/м ² до 0,7 мг/м ²). Для Намибор-зависимой невропатической боли и/или периферической нейропатии следует удерживать и/или изменять дозу Намибора, как указано в таблице 1.

Если Намибор применять с другими химиотерапевтическими средствами, см. инструкции по применению этих лекарственных средств по информации о коррекции дозы этих средств при возникновении токсичности.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста.

В настоящее время нет данных, указывающих на необходимость коррекции дозы для пациентов в возрасте старше 65 лет.

Исследований применения бортезомиба пациентам пожилого возраста с нелеченной множественной миеломой, которые являются кандидатами для проведения лечения высокодозовой химиотерапией с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, нет. Поэтому нельзя предоставить рекомендации относительно коррекции дозы этой группе пациентов.

В исследовании применения бортезомиба пациентам с нелеченой мантийноклеточной лимфомой пациенты старше 75 лет хуже переносили лечение в обеих группах (схемы VcR-CAP и R-CHOP).

Пациенты с нарушениями функции печени.

Пациентам с легкими нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется. Пациентам с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени следует начинать лечение Намибором с дозы 0,7 мг/м² в течение первого цикла лечения с последующим постепенным увеличением дозы до 1,0 мг/м² или уменьшением дозы до 0,5 мг/м² в зависимости от переносимости препарата пациентом.

Таблица 6

Рекомендации по изменению начальных доз Намибора пациентам с нарушениями функции печени

Степень нарушения функций печени *	Уровень билирубина	Уровни АСТ	Коррекция начальной дозы
Легкая	≤ 1,0 x ВГН	> ВГН	Не нужна
	> 1,0x – 1,5x ВГН	Любые	Не нужна
Умеренная	> 1,5x–3x ВГН	Любые	Уменьшение дозы Намибора до 0,7 мг/м ² в первом цикле лечения. Дальнейшее увеличение дозы до 1,0 мг/м ² или уменьшения дозы до 0,5 мг/м ² в зависимости от переносимости препарата.
Тяжелая	> 3x ВГН	Любые	

АСТ – аспаратаминотрансфераза; ВГН – верхняя граница нормы.

* На основе классификации Рабочей группы дисфункции органов Национального института рака степеней тяжести нарушения функции печени (легкая, умеренная и тяжелая).

Пациенты с нарушениями функции почек.

На фармакокинетику бортезомиба не влияет почечная недостаточность от легкой до средней степени тяжести (клиренс креатинина > 20 мл/мин/1,73 м²), поэтому коррекции доз не требуется для этой группы пациентов. Неизвестно, влияет ли тяжелая степень почечной недостаточности на фармакокинетику бортезомиба (клиренс креатинина < 20 мл/мин/1,73 м²). Поскольку диализ может уменьшить концентрацию бортезомиба, препарат следует вводить после процедуры диализа.

Способ применения.

Намибор применять путем внутривенного или подкожного введения. Случайные интратекальные введения препарата приводили к летальному исходу.

Внутривенно.

Раствор непосредственно после приготовления вводить путем 3–5-секундной внутривенной болюсной инъекции через периферический или центральный венозный катетер, который после инъекции следует промыть 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций. Между введением последовательных доз Намибора должно проходить не менее 72-х часов.

Подкожно.

Раствор непосредственно после приготовления вводить путем подкожной инъекции под углом 45-90°, выбирая участки на бедрах (левого или правого) или животе (слева или справа). Следует чередовать места введения препарата.

Если при подкожных инъекциях возникают нежелательные реакции в месте введения, можно вводить раствор Намибора с меньшей концентрацией подкожно (1 мг/мл вместо 2,5 мг/мл) или вводить Намибор внутривенно.

Дети.

Безопасность и эффективность применения бортезомиба детям не установлены.

Передозировка.

У пациентов превышение рекомендуемой дозы более чем вдвое сопровождалось острым снижением артериального давления и тромбоцитопенией с летальным исходом.

Специфический антидот к бортезомибу неизвестен. В случае передозировки рекомендуется тщательно контролировать показатели гемодинамики (инфузионная терапия, вазопрессорные препараты и/или изотропные препараты) и температуру тела.

Побочные реакции.

Среди тяжелых побочных реакций в процессе лечения бортезомибом нечасто сообщалось об остановке сердца, синдроме лизиса опухоли, легочной гипертензии, синдроме обратимой задней энцефалопатии (PRES), острых диффузных инфильтративных легочных расстройствах и редко – о вегетативной нейропатии. Наиболее частыми побочными реакциями в ходе лечения бортезомибом являются тошнота, диарея, запор, рвота, слабость, пирексия, тромбоцитопения, анемия, нейтропения, периферическая нейропатия (включая сенсорную), головная боль, парестезия, снижение аппетита, диспноэ, сыпь, опоясывающий лишай и миалгия.

Множественная миелома.

Побочные реакции, приведенные в таблице 7, считаются возможно связанными с применением бортезомиба. Побочные реакции сгруппированы по системам органов и частоте возникновения. Частоту определяли как: очень часто ($> 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (нельзя определить по имеющимся данным). В каждой группе побочные реакции приведены в порядке уменьшения серьезности. Также включены побочные реакции, которые не наблюдались в ходе клинических исследований, но о которых сообщалось в постмаркетинговом периоде.

Таблица 7

Системы органов	Частота	Побочная реакция
Инфекции и инвазии	Часто	Опоясывающий лишай (включая диссеминированный и с осложнениями на органы зрения), пневмония*, простой герпес*, грибковая инфекция*
	Нечасто	Инфекции* бактериальные инфекции* вирусные инфекции*, сепсис (включая септический шок)*, бронхопневмония, герпесвирусная инфекция*, герпетический менингоэнцефалит [#] , бактериемия (включая стафилококковую), ячмень, грипп, воспаление подкожной клетчатки, инфекции, связанные с устройством введения, инфекции кожи*, ушные инфекции* стафилококковая инфекция, зубная инфекция *
	Редко	Менингит (включая бактериальный), вирусная инфекция Эпштейна-Барра, генитальный герпес, тонзиллит, мастоидит, поствирусный синдром усталости
Доброкачественные новообразования, злокачественные и не установлены (включая кисты и полипы)	Редко	Злокачественная опухоль, плазмоцитарная лейкемия, почечно-клеточная карцинома, опухолевое разрастание, грибовидный микоз, доброкачественное новообразование*
Со стороны системы крови и лимфатической системы	Очень часто	Тромбоцитопения*, нейтропения*, анемия*
	Часто	Лейкопения*, лимфопения*
	Нечасто	Панцитопения*, фебрильная нейтропения, коагулопатия*, лейкоцитоз*, лимфаденопатия, гемолитическая анемия [#]
	Редко	Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, тромбоцитоз*, синдром повышенной вязкости крови, тромбоцитопатия, тромбоцитопеническая пурпура, другие болезни крови и кроветворных органов, геморрагический диатез, лимфоцитарная инфильтрация
Со стороны иммунной системы	Нечасто	Ангионевротический отек [#] , гиперчувствительность *
	Редко	Анафилактический шок, амилоидоз, иммунокомплексно-опосредованные реакции III типа
Со стороны эндокринной системы	Нечасто	Синдром Кушинга *, гипертиреоз * нарушение секреции антидиуретического гормона
	Редко	Гипотиреоз
Метаболические нарушения	Очень часто	Снижение аппетита
	Часто	Обезвоживание, гипокалиемия*, гипонатриемия* нарушения уровня глюкозы в крови*, гипокальциемия*, нарушение уровня ферментов *
	Нечасто	Синдром лизиса опухоли, ухудшение состояния пациента ^{a*} , гипомагниемия*, гипофосфатемия*, гиперкалиемия*, гиперкальциемия*, гипернатриемия* нарушение уровня мочевой кислоты*, сахарный диабет* задержка жидкости
	Редко	Гипермагниемия*, ацидоз, нарушение электролитного баланса*, гиперволемия, гипохлоремия*, гиповолемия, гиперхлоремия* гиперфосфатемия* метаболические расстройства, недостаточность витаминов группы B, недостаточность витамина B ₁₂ , подагра, повышение

		аппетита, непереносимость алкоголя
Со стороны психики	Часто	Расстройства настроения*, тревожное расстройство*, расстройства сна*
	Нечасто	Психическое расстройство*, галлюцинации*, психотическое расстройство*, спутанность сознания*, возбуждение
	Редко	Суицидальные идеи*, расстройство адаптации, делирий, снижение либидо
Со стороны нервной системы	Очень часто	Нейропатии*, периферическая сенсорная нейропатия, дизестезия*, невралгия*
	Часто	Двигательная нейропатия*, потеря сознания (в т.ч. синкопэ), головокружение*, дисгевзия*, летаргия, головная боль*
	Нечасто	Тремор, сенсорно-двигательная периферическая нейропатия, дискинезия*, нарушение координации и равновесия*, потеря памяти (без деменции)*, энцефалопатия*, синдром обратимой задней энцефалопатии#, нейротоксичность, судорожные расстройства*, постгерпесная невралгия, расстройства речи*, синдром «беспокойных ног», мигрень, ишиас, расстройства внимания, нарушение рефлексов*, паросмия
Редко	Кровоизлияние в мозг*, внутричерепное кровоизлияние (в т.ч. субарахноидальное)*, отек мозга, транзиторная ишемическая атака, кома, нарушения вегетативной нервной системы, вегетативная нейропатия, паралич черепно-мозгового нерва*, паралич*, парез*, пресинкопэ, синдром поражения мозгового ствола, цереброваскулярное расстройство, поражения нервных корешков, психомоторная гиперактивность, сдавливание спинного мозга, другие когнитивные расстройства, моторные дисфункции, другие расстройства нервной системы, радикулит, слюнотечение, гипотония	
Со стороны органов зрения	Часто	Отек глаз*, нарушение зрения*, конъюнктивит*
	Нечасто	Глазные кровотечения*, инфекции век*, воспаление глаз*, диплопия, сухость глаз*, раздражение глаз*, глазная боль, увеличение слезотечения, выделения из глаз
	Редко	Поражение роговицы*, экзофтальм, ретинит, скотома, другие болезни глаз (и век), приобретенный дакриоденит, фотофобия, фотопсия, нейропатия зрительного нерва#, различные степени ухудшения зрения (до слепоты)*
Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата	Часто	Вертиго*
	Нечасто	Дизакузия (в т.ч. тинит)*, ослабление слуха (до глухоты), дискомфорт в ушах*
	Редко	Ушное кровотечение, вестибулярный нейронит, другие заболевания уха
Со стороны сердца	Нечасто	Тампонада сердца#, кардиопульмональный шок*, фибрилляция сердца (в т.ч. предсердий), сердечная недостаточность (в т.ч. левого и правого желудочков)*, аритмия*, тахикардия*, ощущение сердцебиения, стенокардия, перикардит (в т.ч. перикардиальный экссудат), кардиомиопатия*, дисфункция желудочков*, брадикардия
	Редко	Трепетание предсердий, инфаркт миокарда*, атриовентрикулярная блокада*, сердечно-сосудистые

		расстройства (в т.ч. кардиогенный шок), трепетание-мерцание, нестабильная стенокардия, нарушение клапанов сердца*, недостаточность коронарной артерии, остановка синусового узла
Со стороны сосудистой системы	Часто	Гипотензия*, ортостатическая гипотензия, гипертензия*
	Нечасто	Нарушение мозгового кровообращения#, тромбоз глубоких вен*, кровотечение*, тромбофлебит (в т.ч. поверхностный), сосудистый коллапс (в т.ч. гиповолемический шок), флебит, приливы* крови, гематома (в т.ч. паранефральная)*, нарушения периферического кровообращения*, васкулит, гиперемия (включая глазную)*
	Редко	Эмболия периферических сосудов, лимфатический отек, бледность, эритромелалгия, расширение сосудов, обесцвечивание сосудов, венозная недостаточность
Со стороны дыхательной системы	Часто	Диспноэ*, носовое кровотечение, инфекции нижних/верхних дыхательных путей*, кашель*
	Нечасто	Легочная эмболия, плевральный выпот, отек легких (включая острый), легочное внутриальвеолярное кровоизлияние#, бронхоспазм, хроническое обструктивное заболевание легких*, гипоксемия*, ухудшение проходимости дыхательных путей*, гипоксия, плеврит*, икота, ринорея, дисфония, свистящее дыхание
	Редко	Легочная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, апноэ, пневмоторакс, коллапс легкого, легочная гипертензия, кровохарканье, гипервентиляция легких, ортопноэ, пневмонит, респираторный алкалоз, тахипноэ, фиброз легких, бронхиальные расстройства*, гипокапния*, интерстициальная болезнь легких, инфильтрация легких, ощущение сжатия в горле, сухость в горле, увеличение секреции верхних дыхательных путей, раздражение горла, кашлевой синдром верхних дыхательных путей
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Тошнота и рвота*, диарея*, запор
	Часто	Желудочно-кишечное кровотечение (в т.ч. слизистых оболочек)*, диспепсия, стоматит*, вздутие живота, орофарингеальная боль*, боль в животе (в т.ч. желудочно-кишечная и боль в области селезенки)*, заболевания ротовой полости*, метеоризм
	Нечасто	Панкреатит (в т.ч. хронический)*, рвота кровью, набухание губ*, желудочно-кишечная непроходимость (в т.ч. илеус)*, дискомфорт в животе, язвы в ротовой полости*, энтерит*, гастрит*, кровотечение из десен, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь*, колит (в т.ч. вызванный <i>Clostridium difficile</i>)*, ишемический колит#, воспаление желудочно-кишечного тракта*, дисфагия, синдром раздражения кишечника, другие желудочно-кишечные расстройства, обложенный язык, расстройство желудочно-кишечной моторики*, заболевания слюнных желез*
	Редко	Острый панкреатит, перитонит*, отек языка*, асцит, эзофагит, хейлит, недержание кала, атония сфинктера заднего прохода, фекалома*, желудочно-кишечные язвы и

		перфорации*, гипертрофия десен, мегаколон, ректальные выделения, образования пузырьков в ротоглотке*, боль в губах, периодонтит, анальная трещина, изменение ритма испражнений, прокталгия, аномальный стул
Со стороны гепатобиллиарной системы	Часто	Нарушение уровней печеночных ферментов*
	Нечасто	Гепатотоксичность (в т.ч. нарушения печени), гепатит*, холестаза
	Редко	Печеночная недостаточность, гепатомегалия, синдром Бадда-Киари, цитомегаловирусный гепатит, печеночное кровоизлияние, холелитиаз
Со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь*, зуд*, эритема, сухость кожи
	Нечасто	Мультиформная эритема, крапивница, острый фебрильный нейтрофильный дерматоз, токсические кожные высыпания, токсический эпидермальный некролиз#, синдром Стивенса-Джонсона#, дерматит*, болезни волос*, петехии, экхимозы, раздражение кожи, пурпура, затвердевание кожи*, псориаз, гипергидроз, ночное потение, пролежни#, акне*, волдыри*, нарушение пигментации кожи*
	Редко	Кожные реакции, лимфоцитарная инфильтрация Джесснера, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, подкожное кровоизлияние, сетчатое ливедо, индурация кожи, папулы, реакции фоточувствительности, себорея, холодный пот, другие расстройства кожи, эритроз, язвы кожи, заболевания ногтей
Со стороны опорно-двигательного аппарата	Очень часто	Мышечно-скелетные боли *
	Часто	Мышечные спазмы*, боль в конечностях, мышечная слабость
	Нечасто	Подергивания мышц, опухание суставов, артрит*, скованность суставов, миопатии*, чувство тяжести
	Редко	Рабдомиолиз, дисфункция височно-челюстного сустава, фистула, суставной выпот, боль в челюсти, заболевания костей, инфекции и воспаление костно-мышечной системы и соединительной ткани*, синовиальная киста
Со стороны почек и мочевыделительной системы	Часто	Почечная недостаточность*
	Нечасто	Острая почечная недостаточность*, хроническая почечная недостаточность*, инфекции мочевыводящих путей*, признаки и симптомы расстройств мочевыводящих путей*, гематурия*, задержка мочи, расстройства мочеиспускания*, протеинурия, азотемия, олигурия* полакиурия
	Редко	Раздражение мочевого пузыря
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нечасто	Вагинальное кровотечение, генитальная боль*, эректильная дисфункция
	Редко	Тестикулярные расстройства*, простатит, расстройства молочных желез у женщин, чувствительность придатков яичек, воспаление придатков яичек, боль в области таза, язвы вульвы
Врожденные, семейные и генетические расстройства	Редко	Аплазия, мальформации желудочно-кишечного тракта, ихтиоз

Общие осложнения и реакции в месте введения	Очень часто	Пирексия *, усталость, астения
	Часто	Отеки (в т.ч. периферические), озноб, боль*, лихорадка*
	Нечасто	Нарушение общего физического здоровья*, отек лица*, реакции в месте инъекции*, заболевания слизистых оболочек*, боль в грудной клетке, нарушение походки, ощущение холода, экстравазация*, осложнения, связанные с катетером*, ощущение жажды*, дискомфорт в грудной клетке, чувство изменения температуры тела*, боль, связанная с инъекцией *
	Редко	Летальный исход (включая внезапный), полиорганная недостаточность, кровотечения в месте введения*, грыжа (в т.ч. хиатальна)*, ухудшение заживления*, воспаление, флебит в месте инъекции*, болезненность, язва, раздражение, некардиальная боль за грудиной, боль в месте введения катетера, ощущение инородного тела
Изменения лабораторных показателей	Часто	Снижение массы тела
	Нечасто	Гипербилирубинемия*, отклонение уровня белков от нормы*, увеличение массы тела, отклонения в анализе крови*, увеличение уровня С-реактивного белка
	Редко	Отклонение от нормы газов крови*, отклонения на электрокардиограмме (в т.ч. пролонгация интервала QT)* отклонения от нормы международного нормализованного отношения*, повышение кислотности желудка, повышение степени агрегации тромбоцитов, повышение уровня тропонина I, идентификация вирусов в серологических реакциях*, отклонения в анализе мочи *
Процедурные осложнения	Нечасто	Падения, спутанность сознания
	Редко	Трансфузионные реакции, переломы*, дрожь*, повреждения лица, повреждения суставов*, ожоги, разрыв кожи, процедурная боль, радиационные поражения *
Хирургические и медицинские процедуры	Редко	Активация макрофагов

* группировка более чем одного термина MedDRA.

из постмаркетинговых источников.

^a ухудшение состояния пациента – общий термин, который определяется как потеря массы тела более чем на 5 %, снижение аппетита, плохое питание и отсутствие физической активности, часто ассоциируется с обезвоживанием, депрессией, иммунной дисфункцией и низким уровнем холестерина. Ухудшение состояния пациента не является отдельным заболеванием или синдромом; вероятно, это неспецифические проявления основного физического, умственного или психосоциального состояния.

Мантийноклеточная лимфома.

Профиль безопасности применения бортезомиба пациентам с мантийноклеточной лимфомой, которые получали бортезомиб в дозе 1,3 мг/м² в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (VcR-CAP) и пациентам, получавшим ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон (R-CHOP), был в целом подобным профилю безопасности у пациентов с множественной миеломой; главные различия приведены ниже. Дополнительными побочными реакциями, которые наблюдались при применении бортезомиба в составе комбинированной терапии (VcR-CAP), были инфекция вируса гепатита В (< 1 %) и ишемия миокарда (1,3 %). Похожая частота случаев в обеих группах лечения свидетельствует о связи этих побочных реакций не только с бортезомибом. Применение бортезомиба пациентам с мантийноклеточной лимфомой сопровождалось большей частотой гематологических побочных реакций (нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, анемия,

лимфопения), случаев периферической сенсорной нейропатии, артериальной гипертензии, пирексии, пневмонии, стоматита и болезней волос по сравнению с применением пациентам с множественной миеломой.

Побочные реакции с частотой $\geq 1\%$, похожей или более высокой частотой в группе лечения по схеме VcR-CAP, что, возможно или вероятно, были связаны с лекарственными средствами, которые входят в состав комбинированной терапии по схеме VcR-CAP, приведены в таблице 8. Также приведены побочные реакции, которые наблюдались в группе лечения по схеме VcR-CAP и по оценке исследователей, возможно или вероятно, были связаны с бортезомибом, опираясь на опыт применения во время исследований у пациентов с множественной миеломой. Побочные реакции сгруппированы по системам органов и частоте возникновения. Частоту определяли как: очень часто ($> 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), неизвестно (нельзя определить по имеющимся данным). В каждой группе побочные реакции приведены в порядке уменьшения серьезности.

Таблица 8

Системы органов	Частота	Побочная реакция
Инфекции и инвазии	Очень часто	Пневмония*
	Часто	Сепсис (включая септический шок)*, опоясывающий лишай (включая диссеминированный и с глазными осложнениями), герпесвирусная инфекция*, бактериальные инфекции*, инфекции верхних/нижних дыхательных путей*, грибковая инфекция*, простой герпес *
	Нечасто	Гепатит В, инфекции*, бронхопневмония
Со стороны системы крови и лимфатической системы	Очень часто	Тромбоцитопения*, фебрильная нейтропения, нейтропения*, лейкопения*, анемия*, лимфопения*
	Нечасто	Панцитопения*
Со стороны иммунной системы	Часто	Гиперчувствительность*
	Нечасто	Анафилактическая реакция
Метаболические нарушения	Очень часто	Понижение аппетита
	Часто	Гипокалиемия*, нарушение уровня глюкозы в крови*, гипонатриемия*, сахарный диабет*, задержка жидкости
	Нечасто	Синдром лизиса опухоли
Со стороны психики	Часто	Расстройства сна*
Со стороны нервной системы	Очень часто	Периферическая сенсорная нейропатия, дизестезия*, невралгия*
	Часто	Нейропатии*, двигательная нейропатия*, потеря сознания (в т.ч. синкопе), энцефалопатия*, сенсорно-двигательная периферическая нейропатия, головокружение*, дисгевзия*, вегетативная нейропатия
	Нечасто	Нарушение вегетативной нервной системы
Со стороны органов зрения	Часто	Нарушение зрения*
Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата	Часто	Дизакузия (в т.ч. тинит)*
	Нечасто	Вертиго*, ослабление слуха (до глухоты)
Со стороны сердца	Часто	Фибрилляция сердца (в т.ч. предсердий), аритмия* сердечная недостаточность (в т.ч. левого и правого желудочков)*, ишемия миокарда, дисфункция желудочков*
	Нечасто	Сердечно-сосудистые расстройства (в т.ч. кардиогенный

		шок)
Со стороны сосудистой системы	Часто	Гипертензия*, гипотензия*, ортостатическая гипотензия
Со стороны дыхательной системы	Часто	Диспноэ*, кашель*, икота
	Нечасто	Острый респираторный дистресс-синдром, легочная эмболия, пневмонит, легочная гипертензия, отек легких (включая острый)
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Тошнота и рвота*, диарея*, стоматит*, запор
	Часто	Желудочно-кишечное кровотечение (в т.ч. слизистых оболочек)*, вздутие живота, диспепсия, орофарингеальная боль*, гастрит*, язвы в ротовой полости*, дискомфорт в животе, дисфагия, воспаление желудочно-кишечного тракта*, боль в животе (в т.ч. желудочно-кишечная и боль в области селезенки)*, заболевания ротовой полости*
	Нечасто	Колит (у т.ч. вызванный <i>Clostridium difficile</i>)*
Со стороны гепатобилиарной системы	Часто	Гепатотоксичность (у т.ч. нарушение печени)
	Нечасто	Печеночная недостаточность
Со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Болезни волос*
	Часто	Зуд*, дерматит*, сыпь*
Со стороны опорно-двигательного аппарата	Часто	Мышечные спазмы*, мышечно-скелетные боли*, боль в конечностях
Со стороны почек и мочевыделительной системы	Часто	Инфекции мочевыводящих путей*
Общие осложнения и реакции в месте введения	Очень часто	Пирексия*, усталость, астения
	Часто	Отеки (в т.ч. периферические), озноб, реакции в месте инъекции*, лихорадка*
Изменения лабораторных показателей	Часто	Гипербилирубинемия*, отклонение уровня белков от нормы*, снижение массы тела, увеличение массы тела

* Группировка более чем одного термина MedDRA.

Описание отдельных побочных реакций.

Реактивация вируса Herpes zoster

Множественная миелома.

Согласно полученным данным применение противовирусных средств в качестве профилактики *Herpes zoster* пациентам, которым применяли комбинацию бортезомиба с мелфаланом и преднизолоном, снижало частоту опоясывающего лишая.

Мантийноклеточная лимфома.

Существуют данные, что при проведении профилактики противовирусными средствами пациентам, получавшим бортезомиб в составе комбинированной терапии по схеме VcR-CAP, частота опоясывающего лишая была ниже, чем у пациентов, не получавших противовирусные средства.

Реактивация и инфицирование вирусом гепатита В (ВГВ)

Мантийноклеточная лимфома.

Сообщалось о единичных случаях инфекции гепатита В с летальным исходом среди пациентов, получавшим лечение по схеме R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон) и среди пациентов, которые получали бортезомиб в составе

комбинированного лечения по схеме VcR-CAP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон). Общая частота случаев гепатита В была похожей в обеих группах лечения.

Периферическая нейропатия во время комбинированного лечения

Периферическая нейропатия (ПН) включает: периферическую нейропатию, периферическую моторную нейропатию, периферическую сенсорную нейропатию и полинейропатию.

Множественная миелома.

Во время сравнительных исследований частоты возникновения ПН при индукционном лечении бортезомибом в составе комбинированного лечения по схемам VDDx (винкристин, доксорубицин, дексаметазон) и VcDx (бортезомиб, дексаметазон); или TDx (талидомид, дексаметазон) и VcTDx (бортезомиб, талидомид, дексаметазон) сообщалось про возникновение периферической нейропатии разных степеней тяжести, в т.ч. которые привели к прекращению лечения, чаще среди групп лечения по схемам VcTDx и VcDx.

Мантйноклеточная лимфома.

Общая частота случаев ПН была незначительно выше среди пациентов, которые лечились по схеме VcR-CAP (бортезомиб, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон), по сравнению с группой R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон); среди группы VcR-CAP чаще возникали более тяжелые случаи ПН (\geq II и \geq III ст ПН, прекращение лечение вследствие ПН).

Пациенты пожилого возраста с мантйноклеточной лимфомой

Пациенты старше 75 лет хуже переносили использование VcR-CAP и R-CHOP схем лечения, среди них показатель частоты серьезных побочных реакций был выше в группе VcR-CAP по сравнению с группой R-CHOP.

Известные различия профиля безопасности бортезомиба при применении внутривенно и подкожно

Во время исследования у пациентов, которым вводили бортезомиб подкожно, частота возникновения побочных реакций III степени токсичности или выше, вызванных лечением, была ниже по сравнению с пациентами, которым вводили бортезомиб внутривенно, а также ниже была частота прерывания лечения бортезомибом. Общая частота возникновения диареи, боли в нижней части живота, абдоминальной боли, астенических состояний, инфекций верхних дыхательных путей и периферических нейропатий была ниже в группе подкожного введения по сравнению с группой внутривенного введения. Также частота возникновения периферических нейропатий III степени или выше и частота прерывания терапии в связи с периферической нейропатией была ниже.

Сообщалось о реакциях, в т.ч. серьезных, в месте подкожного введения, преимущественно покраснения. В среднем проявления исчезали в течение 6 дней, в единичных случаях требовалась модификация дозы.

Частота летальных исходов во время лечения составляла 5 % в группе подкожного введения и 7 % в группе внутривенного введения. Частота летальности от прогрессирования заболевания в группе подкожного введения составляла 18 % и 9 % в группе внутривенного введения.

Повторное лечение пациентов с рецидивом множественной миеломы

В исследовании применения бортезомиба в качестве повторного лечения пациентов с рецидивом множественной миеломы, у которых ранее отмечался минимум частичный ответ на режим лечения, который содержал бортезомиб, большинство побочных реакций всех степеней тяжести включали тромбоцитопению, периферическую нейропатию всех степеней тяжести, анемию, диарею и запор.

Срок годности. 3 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Если не использовано немедленно, препарат после растворения стабилен в течение 8 часов при температуре 25 °C и относительной влажности 60 % в темном месте во флаконах или в полипропиленовых шприцах.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке. Для лекарственного препарата не нужны специальные температурные условия хранения.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

№ 1 во флаконах.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

1. Синтон Хиспания, С.Л.

2. Синтон, с.р.о.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

1.С/Кастелло, № 1, Сент Бои де Лебрегат, Барселона, 08830, Испания.

2.Брненска 32/сп.597, Бланско, 678 01, Чешская Республика.

Заявитель.

АО «Фармак».

Местонахождение заявителя.

Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 63.

Дата последнего пересмотра. 05.05.2020.