

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

БортезоВіста (BortezoVista)

Склад:

діюча речовина: бортезоміб;
1 флакон містить бортезомібу 2,5 мг;
допоміжна речовина: маніт (Е 421).

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

Основні фізико-хімічні властивості: біла або майже біла ліофілізована таблетка або порошок у скляному флаконі з пробкою і диском контролю першого відкриття.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Бортезоміб високоселективний до протеасоми. При концентрації 10 мкМ бортезоміб не пригнічує жодного із великої кількості перевірених рецепторів та протеаз і більше ніж у 1500 разів селективніший до протеасоми, ніж до ензимів. Кінетика пригнічення протеасоми була вирахована *in vitro*; бортезоміб дисоціював протеасому з періодом напіввиведення 20 хвилин і, таким чином, показав, що пригнічення протеасоми бортезомібом оборотне. Бортезоміб, спричиняючи пригнічення протеасоми, впливає на ракові клітини багатьма шляхами, включаючи зміну регуляторного білка, що контролює розвиток циклу клітини та активацію фактора ядра NF-κB. Пригнічення протеасоми призводить до зупинки циклу клітини та апоптозу. NF-κB — це фактор транскрипції, активація якого необхідна для багатьох аспектів розвитку пухлини, включаючи ріст та виживання клітини, ангіогенез, взаємодію «клітина — клітина» та метастазування. При мієломі бортезоміб впливає на здатність клітин мієломи взаємодіяти з мікросередовищем кісткового мозку.

Експерименти показали, що бортезоміб токсичний для багатьох типів ракових клітин і що ракові клітини більш схильні до апоптозу, спричиненого бортезомібом, ніж нормальні клітини. *In vivo* бортезоміб спричиняє уповільнення росту багатьох експериментальних людських пухлин, включаючи множинну мієлому.

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

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після внутрішньовенного болюсного введення доз 1,0 та 1,3 мг/м² у 11 пацієнтів із множинною мієломою і кліренсом креатиніну (CrCl) понад 50 мл/хв середня максимальна концентрація першої дози бортезомібу у плазмі крові становила 57 та 112 нг/мл відповідно.

При наступних дозах середня максимальна концентрація бортезомібу в плазмі крові спостерігалася 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 із множинною мієломою (n = 14 у групі внутрішньовенного введення та n = 17 у групі підшкірного введення) загальний системний вплив після введення повторних доз (AUC_{last}) був еквівалентним для підшкірного та внутрішньовенного введення. Максимальна концентрація у плазмі крові (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, 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 або 1,3 мг/м² пацієнтам із множинною мієломою. Це говорить про те, що бортезоміб розподіляється значною мірою у периферичних тканинах. При концентраціях бортезомібу 0,01–1,0 мкг/мкл зв'язування лікарського засобу з білками крові становить 83 %. Фракція бортезомібу, зв'язаного з білками плазми крові, не залежала від концентрації.

Метаболізм. В умовах *in vitro* метаболізм бортезомібу здійснювався в основному ферментами цитохрому P₄₅₀, 3A4, 2C19 та 1A2. Головним шляхом метаболізму є деборювання до двох метаболітів, які потім піддаються гідроксилюванню до інших метаболітів. Деборювані 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/годину після першої дози 1,0 та 1,3 мг/м² відповідно та знаходився у межах від 15 до 32 л/годину та від 18 до 32 л/годину — після наступних доз 1,0 та 1,3 мг/м² відповідно.

Особливі групи хворих.

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

Легкий ступінь порушення функції печінки не змінював AUC бортезомібу порівняно з таким при нормальній функції печінки. Середні значення AUC бортезомібу збільшувалися приблизно на 60 % у пацієнтів із порушеннями функції печінки середнього та тяжкого ступеня. Для цих пацієнтів рекомендується корекція дози та ретельний моніторинг у процесі лікування.

Порушення функції нирок. Фармакокінетичні дослідження проводилися за участю пацієнтів із різною функцією нирок, які були поділені за значенням кліренсу креатиніну (CrCL) на такі групи: норма (CrCL ≥ 60 мл/хв/1,73м², n = 12), легкі порушення (CrCL = 40-59 мл/хв/1,73м², n = 10), порушення функцій середньої тяжкості (CrCL = 20-39 мл/хв/1,73м², n = 9) та тяжкі (CrCL < 20 мл/хв/1,73м², n = 3). Пацієнти, які перебували на діалізі та отримували дозу після діалізу, також були включені у дослідження (n = 8). Пацієнтам внутрішньовенно вводили дозу бортезомібу 0,7–1,3 мг/м² два рази на тиждень. Дія бортезомібу (стандартизована доза AUC та C_{max}) була порівнянною в усіх групах.

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

кліренсу бортезомібу у дітей з поправкою на площу поверхні тіла були порівнянними з такими у дорослих.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Множинна мієлома, у складі комбінованої терапії з мелфаланом та преднізоном, терапія для пацієнтів, які раніше не отримували лікування та яким не можна проводити високодозову хіміотерапію з трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин (терапія першої лінії).
- Прогресуюча множинна мієлома, як монотерапія або у складі комбінованої терапії з пегільованим ліпосомальним доксорубіцином або дексаметазоном, терапія для пацієнтів, які отримали щонайменше одну лінію терапії та перенесли трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин або які не є кандидатами для проведення трансплантації (терапія другої лінії).
- Множинна мієлома, у складі комбінованої терапії з дексаметазоном або дексаметазоном та талідомідом, терапія для пацієнтів, які раніше не отримували лікування та які є кандидатами для проведення високодозової хіміотерапії з трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин (індукційна терапія).
- Мантийноклітинна лімфома, у складі комбінованої терапії з ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном, терапія для пацієнтів, які раніше не отримували лікування та які не є кандидатами для проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

Протипоказання.

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

Гострі дифузні інфільтративні легеневі та перикардіальні захворювання.

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

Особливі заходи безпеки.

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

Повідомлялося про летальні наслідки через помилкове інтратекальне введення препарату БортезоВіста. Лікарський засіб слід застосовувати тільки внутрішньовенно або підшкірно. **НЕ ЗАСТОСОВУВАТИ ІНТРАТЕКАЛЬНО.**

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

Для внутрішньовенного введення перед застосуванням вміст флакона слід обережно розчинити у 2,5 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій за допомогою шприца відповідного розміру, не знімаючи гумової пробки з флакона. Розчинення ліофілізованого порошку відбувається менш ніж за 2 хвилини. Після розчинення 1 мл розчину містить 1 мг бортезомібу. Отриманий розчин повинен бути прозорий та безбарвний, рН розчину 4–7. Приготований розчин перевірити візуально на відсутність часточок та безбарвність перед застосуванням. Якщо наявні часточки або змінився колір, розчин не застосовувати.

Для підшкірного введення перед застосуванням вміст одного флакона обережно розчинити у 1 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій за допомогою шприца відповідного розміру, не знімаючи гумової пробки з флакона. Розчинення відбувається менш ніж за 2

хвилини. Після розчинення 1 мл розчину містить 2,5 мг бортезомібу. Отриманий розчин повинен бути прозорий та безбарвний, рН розчину 4–7. Приготований розчин перевірити візуально на відсутність часточок та безбарвність перед застосуванням. Якщо наявні часточки або змінився колір, розчин не застосовувати. *Утилізація невикористаного або протермінованого лікарського засобу.*

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що бортезоміб є слабким інгібітором ізоферментів цитохрому Р450 — 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 та 3A4. Оскільки СYP2D6 мало впливає на метаболізм бортезомібу, у повільних метаболізаторів цього ферменту не очікується зміни загального розподілу лікарського засобу.

Дослідження взаємодії лікарських засобів, що оцінювали вплив кетоконазолу, потужного інгібітора СYP3A4, на фармакокінетику бортезомібу (після внутрішньовенного застосування), продемонстрували збільшення AUC бортезомібу в середньому на 35 % (СI_{90%} [1,032 до 1,772]) на основі даних, отриманих від 12 пацієнтів. Тому рекомендується ретельний моніторинг стану пацієнтів, яким застосовують бортезоміб одночасно з потужними інгібіторами СYP3A4 (такими як кетоконазол, ритонавір).

Дослідження впливу омепразолу, потужного інгібітора СYP2C19, на фармакокінетику бортезомібу (після внутрішньовенного застосування) не продемонстрували значного впливу на фармакокінетику бортезомібу у 17 пацієнтів, які брали участь у дослідженні. У процесі досліджень впливу рифампіцину, потужного індуктора СYP3A4, за участю 6 пацієнтів було виявлено зменшення AUC бортезомібу (після внутрішньовенного застосування) у середньому на 45 %. Тому одночасне застосування бортезомібу з потужними індукторами СYP3A4 (такими як рифампіцин, карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал та екстракт звіробою) не рекомендується, оскільки ефективність бортезомібу може бути знижена.

У цьому ж дослідженні дексаметазон, слабший індуктор СYP3A4, суттєво не змінював фармакокінетику бортезомібу, як видно з даних, отриманих від 7 пацієнтів.

Дослідження взаємодії лікарських засобів та впливу мелфалану і преднізону на фармакокінетику бортезомібу (після внутрішньовенного застосування) за участю 21 пацієнта продемонстрували збільшення AUC бортезомібу у середньому на 17 %, що не є клінічно важливим.

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

Особливості застосування.

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

Інtrateкальне застосування. Повідомлялося про летальні випадки через помилкове інtrateкальне введення лікарського засобу бортезоміб. БортезоВісту слід застосовувати тільки внутрішньовенно або підшкірно. НЕ ЗАСТОСОВУВАТИ ІНТРАТЕКАЛЬНО.

Шлунково-кишкові ускладнення. Лікування бортезомібом дуже часто може спричиняти

шлунково-кишкову токсичність, включаючи нудоту, діарею, запор та блювання. Зафіксовано випадки непрохідності кишечника (частота визначена як нечасто), тому пацієнти із запором повинні перебувати під медичним наглядом.

Гематологічні ускладнення. Дуже часто при терапії бортезомібом спостерігається гематологічна токсичність (тромбоцитопенія, нейтропенія та анемія). Під час досліджень застосування бортезомібу пацієнтами з рецидивуючою множинною мієломою та застосування бортезомібу у складі комбінованої терапії з ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном (схема лікування VcR-CAP) пацієнтами з раніше нелікованою мантийноклітинною лімфою однією з найчастіших реакцій гематологічної токсичності була оборотна тромбоцитопенія. Кількість тромбоцитів зазвичай була найменшою на 11-й день кожного циклу лікування бортезомібом та поверталася до вихідного рівня до початку нового циклу. Кумулятивної тромбоцитопенії не спостерігалось. У середньому найнижча виміряна кількість тромбоцитів становила близько 40 % такої на початку лікування у дослідженнях застосування бортезомібу як монотерапії пацієнтам із множинною мієломою та 50 % — у дослідженнях застосування бортезомібу пацієнтам із мантийноклітинною лімфою. У пацієнтів з прогресивною мієломою тяжкість тромбоцитопенії була пов'язана з кількістю тромбоцитів перед лікуванням: при початковому рівні тромбоцитів $< 75000/\text{мкл}$ у 90 % з 21 пацієнта кількість тромбоцитів була $\leq 25000/\text{мкл}$ протягом досліджень, у тому числі у 14 % $< 10000/\text{мкл}$, тоді як при початковому рівні тромбоцитів $> 75000/\text{мкл}$ лише у 14 % із 309 пацієнтів кількість тромбоцитів становила $\leq 25000/\text{мкл}$.

У пацієнтів із 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. Зафіксовано випадки шлунково-кишкових та внутрішньочерепних крововиливів, асоційованих із застосуванням бортезомібу. Тому кількість тромбоцитів слід контролювати перед введенням кожної дози лікарського засобу БортезоВіста. Слід призупинити терапію бортезомібом, якщо кількість тромбоцитів знижується до $< 25000/\text{мкл}$ при монотерапії або до $\leq 30000/\text{мкл}$ під час застосування у комбінації з мелфаланом та преднізоном. Слід оцінити співвідношення користь/ризик від лікування БортезоВістою, особливо у разі помірної або тяжкої тромбоцитопенії та наявності факторів ризику кровотеч. Протягом терапії лікарським засобом БортезоВіста необхідно часто проводити повний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули та вмісту тромбоцитів. Слід розглянути можливість переливання тромбоцитарної маси, якщо це клінічно виправдано.

У пацієнтів з мантийноклітинною лімфою спостерігалися випадки оборотної нейтропенії між циклами лікування, кумулятивної нейтропенії не спостерігалось. Кількість лейкоцитів зазвичай була найменшою на 11-й день кожного циклу лікування та поверталася до вихідного рівня до початку нового циклу. Під час дослідження застосування бортезомібу пацієнтам із мантийноклітинною лімфою колонієстимулюючий фактор отримували 78 % пацієнтів у групі лікування за схемою VcR-CAP та 61 % пацієнтів у групі лікування за схемою R-CHOP. Оскільки у пацієнтів з нейтропенією існує підвищений ризик розвитку інфекцій, слід контролювати їх щодо симптомів інфекції та вживати відповідних лікувальних заходів. Для лікування гематологічної токсичності слід розглянути можливість застосування колонієстимулюючого фактора гранулоцитів. Якщо початок нового циклу лікування був відкладений декілька разів, слід розглянути можливість профілактичного застосування колонієстимулюючого фактора гранулоцитів.

Реактивація Herpes zoster. Слід розглянути необхідність проведення противірусної профілактики пацієнтам, які лікуються бортезомібом. У процесі III фази досліджень

пацієнтів із нелікованою множинною мієломою загальна частота реактивації вірусу *Herpes zoster* (оперізувального лишая) була вищою у групі пацієнтів, які отримували комбінацію бортезоміб + мелфалан + преднізон (14 %), порівняно з групою пацієнтів, які отримували комбінацію мелфалан + преднізон (4 %).

Серед пацієнтів із 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 із факторами ризику. Носіїв ВГВ та пацієнтів із гепатитом В в анамнезі слід ретельно обстежувати щодо клінічних ознак та лабораторних показників протягом і після комбінованого лікування ритуксимабом та бортезомібом. Необхідно розглянути також можливість антивірусної профілактики.

Прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ). Дуже рідко повідомляли про випадки інфекції вірусу Джона Каннінгема, яка спричиняла ПМЛ із летальним наслідком у пацієнтів, які лікувалися бортезомібом. Пацієнти, у яких діагностували ПМЛ, отримували імуносупресивну терапію раніше або одночасно з бортезомібом. Більшість випадків ПМЛ діагностувалися протягом перших 12 місяців після початку лікування бортезомібом. Слід регулярно обстежувати пацієнтів щодо появи нових або погіршення вже існуючих неврологічних симптомів, що можуть бути ознаками ПМЛ, 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 ПМЛ та провести необхідне діагностичне обстеження. При підтвердженні діагнозу ПМЛ лікування бортезомібом слід відмінити.

Периферична нейропатія (ПН). Лікування бортезомібом дуже часто асоціюється з периферичною нейропатією, переважно сенсорною. Однак зафіксовано випадки тяжкої рухової нейропатії, із сенсорною периферичною нейропатією або без. Зазвичай 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 процесі III фази дослідження, у якому порівнювалося внутрішньовенне застосування бортезомібу з підшкірним, частота периферичної нейропатії II ступеня тяжкості становила 24 % у групі підшкірного застосування та 41 % — у групі внутрішньовенного застосування. Периферична нейропатія III ступеня тяжкості виникала у 6 % пацієнтів у групі підшкірного застосування та у 16 % пацієнтів у групі внутрішньовенного застосування. При появі або погіршенні перебігу периферичної нейропатії пацієнтам слід пройти неврологічний огляд; може бути необхідна корекція дози, режиму застосування або зміна шляху введення на підшкірний. Нейропатію потрібно лікувати підтримуючими заходами. Потрібен 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 із кишковою непрохідністю. Інформація щодо вегетативної нейропатії та її впливу на ці побічні реакції обмежена. *Судоми.* Відомі нечасті випадки розвитку судом у пацієнтів із судомами або з епілепсією в анамнезі. При лікуванні пацієнтів, які мають будь-які фактори розвитку судом, необхідна особлива обережність.

Гіпотензія. Терапія бортезомібом часто супроводжується постуральною/ортостатичною гіпотензією. У більшості випадків вона буває слабого або помірного ступеня тяжкості та

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

Синдром оборотної задньої енцефалопатії (PRES). Зафіксовано випадки розвитку PRES у пацієнтів, які лікувалися бортезомібом. PRES — рідкісне оборотне неврологічне порушення, симптомами якого є судоми, артеріальна гіпертензія, головний біль, летаргія, сплутаність свідомості, сліпотата інші неврологічні порушення та порушення з боку органів зору. Для підтвердження діагнозу проводять сканування мозку, бажано з використанням магнітно-резонансної томографії (МРТ). При появі PRES лікування препаратом БортезоВіста потрібно відмінити.

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

Показники ЕКГ. Спостерігались окремі випадки подовження інтервалу QT у клінічних дослідженнях. Причина їх не була встановлена.

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

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

Порушення функції нирок. У пацієнтів із множинною мієломою часто спостерігаються порушення функції нирок. Рекомендований ретельний моніторинг стану таких пацієнтів.

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

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

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

Застереження щодо одночасного застосування інших лікарських засобів. Пацієнти повинні знаходитися під пильним наглядом лікаря при застосуванні бортезомібу з потужними інгібіторами CYP3A4. Слід дотримуватись обережності при поєднанні бортезомібу із субстратами CYP3A4 або CYP2C9.

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

Потенційно імунокомплексно-опосередковані реакції. Імунокомплексно-опосередковані реакції, такі як сироваткова хвороба, поліартрит 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.

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

Вагітність.

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

У процесі доклінічних досліджень бортезоміб у максимально переносимих дозах не впливав на ембріональний розвиток тварин протягом органогенезу. Дослідження пре- та постнатального розвитку у тварин не проводилися. БортезоВіста не рекомендується застосовувати під час вагітності, окрім випадків, коли клінічний стан жінки потребує його застосування. Якщо бортезоміб застосовують під час вагітності або якщо вагітність настає у процесі лікування препаратом, пацієнта слід проінформувати про потенційний шкідливий вплив на плід.

Талідомід — лікарський засіб із 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 бортезоміб у комбінації з талідомідом, слід дотримуватися вимог щодо запобігання вагітності. За додатковою інформацією потрібно також звертатися до інструкції для медичного застосування талідоміду.

Період 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 проводилося.

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

Спосіб застосування та дози.

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

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

Рекомендована доза бортезомібу для дорослих становить 1,3 мг/м² площі поверхні тіла 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. У разі досягнення повної клінічної відповіді рекомендується проведення двох додаткових циклів лікування. Пацієнтам із частковою відповіддю на лікування, але неповною ремісією рекомендується продовження терапії бортезомібом, але не більше восьми циклів. Між введеннями послідовних доз бортезомібу повинно минути не менше 72 годин.

Рекомендації щодо корекції дози та відновлення застосування препарату БортезоВіста як монотерапії.

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

Нейропатичний біль та/або периферична нейропатія.

При появі нейропатичного болю та/або периферичної нейропатії дозу лікарського засобу слід змінити (див. таблицю 1). Хворим із тяжкою нейропатією в анамнезі бортезоміб застосовують лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

Таблиця 1

Рекомендована* зміна дози при розвитку спричиненої бортезомібом нейропатії.

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

IV ступінь (наслідки, що загрожують життю; необхідне негайне втручання) та/або тяжка вегетативна нейропатія	Відмінити застосування бортезомібу
---	------------------------------------

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

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

*** Повсякденний догляд за собою включає купання, одягання/роздягання, вживання їжі, користування туалетом, прийом лікарських засобів, непостільний 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 впродовж 2-х тижнів (1-й, 4-й, 8-й та 11-й дні) з подальшою 10-денною перервою (12–21-й дні). Цей 3-тижневий період вважається циклом лікування. Між введеннями послідовних доз бортезомібу повинно минути не менше 72 годин.

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

Слід застосовувати до восьми 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 двох циклів після досягнення повної відповіді, навіть якщо це вимагає проведення більше восьми циклів лікування. Пацієнти, у яких рівні парапротеїну продовжують знижуватися після восьми 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-х 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 препарату БортезоВіста повинно минути не менше 72 годин.

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

Пацієнти, у яких спостерігається відповідь на лікування або стабілізація захворювання після чотирьох циклів, можуть продовжувати лікування даною комбінацією впродовж максимум чотирьох додаткових циклів. За додатковою інформацією щодо дексаметазону потрібно звертатись до інструкції для медичного застосування цього лікарського засобу.

Рекомендації щодо корекції доз комбінованої терапії для пацієнтів із прогресуючою множинною мієломою.

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

Нелікована множинна мієлома у пацієнтів, яким не планується проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

Комбінована терапія з мелфаланом та преднізоном.

Препарат БортезоВіста 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 препарат вводять 2 рази на тиждень (1-й, 4-й, 8-й, 11-й, 22-й, 25-й, 29-й та 32-й дні). У циклах 5–9 лікарський засіб вводять 1 раз на тиждень (1-й, 8-й, 22-й та 29-й дні). Між введеннями послідовних доз препарату повинно минути не менше 72 годин.

Мелфалан та преднізон застосовують перорально у 1–4-й день першого тижня кожного циклу.

Таблиця 2

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

БортезоВіста 2 рази на тиждень (1–4 цикли)												
Тиждень	1				2		3	4		5		6
БортезоВіста (1,3 мг/м ²)	1-й день	--	--	4-й день	8-й день	11-й день	Перерва	22-й день	25-й день	29 день	32 день	Перерва
М (9 мг/м ²) Р (60 мг/м ²)	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	--	--	Перерва	--	--	--	--	Перерва
БортезоВіста 1 раз на тиждень (5–9 цикли)												
Тиждень	1				2	3	4		5	6		
БортезоВіста (1,3 мг/м ²)	1-й день	--	--	--	8-й день	Перерва	22-й день		29-й день	Перерва		
М (9 мг/м ²) Р (60 мг/м ²)	1-й день	2-й день	3-й день	4-й 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 повинна становити $\geq 70 \times 10^9/\text{л}$ абсолютна кількість нейтрофілів повинна становити $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$,
- негематологічна токсичність має повернутися до I ступеня або до початкового рівня.

Таблиця 3

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

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

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

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

Комбінована терапія з дексаметазоном.

Рекомендована доза БортезоВісти становить 1,3 мг/м² площі поверхні тіла внутрішньовенно або підшкірно 2 рази на тиждень впродовж 2-х 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 препарату БортезоВіста повинно минути не менше 72 годин.

Дексаметазон застосовують перорально у дозі 40 мг у 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 8-й, 9-й, 10-й та 11-й дні циклу лікування БортезоВістою.

Застосовувати 4 цикли лікування даною комбінацією.

Комбінована терапія з дексаметазоном та талідомідом.

Рекомендована доза препарату БортезоВіста 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 17-денною перервою (12–28-й дні). Цей 4-тижневий період вважається циклом лікування. Між введеннями послідовних доз БортезоВісти повинно минути не менше 72 годин.

Дексаметазон застосовують перорально у дозі 40 мг у 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 8-й, 9-й, 10-й та 11-й дні циклу лікування БортезоВістою.

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

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

Таблиця 4

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

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

Dx — дексаметазон; T — талідомід.

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

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

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

Для корекції дози при виникненні нейропатій див. таблицю 1.

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

Нелікована мантийноклітинна лімфома.

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

Рекомендована доза БортезоВісти становить $1,3 \text{ мг/м}^2$ площі поверхні тіла внутрішньовенно або підшкірно 2 рази на тиждень впродовж 2-х тижнів (1-й, 4-й, 8-й та 11-й дні) з подальшою 10-денною перервою (12–21-й дні). Цей 3-тижневий період вважається циклом лікування. Між введеннями послідовних доз БортезоВісти повинно минути не менше 72 годин. Застосовувати шість циклів лікування. Пацієнтам, у яких відповідь на лікування була вперше продемонстрована протягом шостого циклу лікування, рекомендовано отримати два додаткових цикли терапії.

Лікарські засоби, які застосовують шляхом внутрішньовенних інфузій у 1-й день кожного 3-тижневого циклу лікування БортезоВістою: ритуксимаб у дозі 375 мг/м^2 , циклофосфамід — 750 мг/м^2 , доксорубіцин — 50 мг/м^2 .

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

Рекомендації щодо корекції дозування для пацієнтів із нелікованою мантийноклітинною лімфомаю

Перед початком нового циклу лікування:

- кількість тромбоцитів повинна становити $\geq 100000 \text{ кл/мкл}$ абсолютна кількість нейтрофілів повинна становити $\geq 1500 \text{ кл/мкл}$;
- кількість тромбоцитів повинна становити $\geq 75000 \text{ кл/мкл}$ у пацієнтів з інфільтрацією кісткового мозку або секвестрацією селезінки;
- рівень гемоглобіну $\geq 8 \text{ г/дл}$;
- негематологічна токсичність має повернутися до I ступеня або до початкового рівня.

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

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

Таблиця 5

Корекція дози під час терапії для пацієнтів із нелікованою мантийноклітинною лімфомаю.

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 $< 10000 \text{ кл/мкл}$.	Слід призупинити лікування БортезоВістою на термін до 2 тижнів, доки абсолютна кількість нейтрофілів не відновиться до $\geq 750 \text{ кл/мкл}$, а кількість тромбоцитів до –

	≥ 25000 кл/мкл. Якщо після цього токсичність не зменшується (показники крові не відновлюються до вказаних вище значень), слід відмінити застосування БортезоВісти. Якщо токсичність зменшується (абсолютна кількість нейтрофілів відновлюється до ≥ 750 кл/мкл, а кількість тромбоцитів до ≥ 25000 кл/мкл), лікування БортезоВістою можна відновити зі зменшенням дози на один рівень (з 1,3 до 1 мг/м² або з 1 до 0,7 мг/м²).
Якщо кількість тромбоцитів становить < 25000 кл/мкл або абсолютна кількість нейтрофілів становить < 750 кл/мкл у день застосування БортезоВісти (за винятком 1-го дня кожного циклу лікування).	Відкласти введення дози БортезоВісти.
<i>Негематологічна токсичність $\geq$ III ступеня, пов'язана із застосуванням БортезоВісти.</i>	Лікування препаратом БортезоВіста слід призупинити до полегшення симптомів до II ступеня тяжкості або краще. Потім БортезоВісту можна знову вводити зі зменшенням дози на один рівень (з 1,3 до 1 мг/м² або з 1 до 0,7 мг/м²). У разі невропатичного болю, спричиненого БортезоВістою, та/або периферичної нейропатії слід утримувати або змінювати дозу БортезоВісти, як зазначено у таблиці 1.

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

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку.

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

Досліджень застосування бортезомібу пацієнтам літнього віку з нелікованою множинною мієломою, яким планується проведення лікування високодозовою хіміотерапією з трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин, немає. Тому не можна надати рекомендацій щодо корекції дози цій групі пацієнтів.

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

Пацієнти з порушеннями функції печінки.

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

Таблиця 6

Рекомендації щодо зміни початкових доз БортезоВісти пацієнтам із порушеннями функції печінки.

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

АСТ — аспартатамінотрансфераза; ВМН — верхня межа норми.

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

Пацієнти з порушеннями функції нирок.

На фармакокінетику бортесомібу не впливає ниркова недостатність від легкого до середнього ступеня тяжкості ($\text{CrCL} > 20 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$), тому корекція доз не потрібна для цієї групи пацієнтів. Невідомо, чи впливає тяжкий ступінь ниркової недостатності на фармакокінетику бортесомібу ($\text{CrCL} < 20 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$). Оскільки діаліз може зменшити концентрацію бортесомібу, лікарський засіб слід вводити після процедури діалізу.

Спосіб застосування.

Бортесомібу застосовують шляхом внутрішньовенного або підшкірного введення. Випадкові інтратекальні введення лікарського засобу призводили до летального наслідку.

Внутрішньовенно.

Розчин безпосередньо після приготування вводять шляхом 3–5-секундної внутрішньовенної болюсної ін'єкції через периферичний або центральний венозний катетер, який після ін'єкції слід промити 0,9 % розчином натрію хлориду для ін'єкцій. Між введеннями послідовних доз Бортесомібу повинно минути не менше 72 годин. *Підшкірно.*

Розчин безпосередньо після приготування вводять шляхом підшкірної ін'єкції під кутом $45-90^\circ$, вибираючи ділянки на стегнах (лівому чи правому) або на животі (зліва чи справа).

Слід чергувати місця введення лікарського засобу.

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

Діти.

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

Передозування.

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

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

Побічні реакції.

Як про тяжкі побічні реакції, впродовж лікування бортесомібом нечасто повідомлялося про серцеву недостатність, синдром лізису пухлини, легеневу гіпертензію, синдром оборотної

задньої енцефалопатії (PRES), гострі дифузні інфільтративні легеневі розлади та рідко — про вегетативну нейропатію. Найчастішими побічними реакціями в ході лікування бортезомібом є нудота, діарея, запор, блювання, слабкість, пірексія, тромбоцитопенія, анемія, нейтропенія, периферична нейропатія (включаючи сенсорну), головний біль, парестезія, зниження апетиту, диспное, висипання, оперізувальний лишай та міалгія.

Множинна мієлома.

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

Таблиця 7

Системи органів	Частота	Побічна реакція
Інфекції та інвазії	Часто	Оперізувальний лишай (включаючи дисемінований та з очними ускладненнями), пневмонія*, простий герпес*, грибова інфекція*
	Нечасто	Інфекції*, бактеріальні інфекції*, вірусні інфекції*, сепсис (включаючи септичний шок)*, бронхопневмонія, герпесвірусна інфекція*, герпетичний менінгоенцефаліт [#] , бактеріємія (включаючи стафілококову), ячмінь, грип, запалення підшкірної клітковини, інфекції, пов'язані з пристроєм введення, інфекції шкіри*, вушні інфекції*, стафілококова інфекція, зубна інфекція*
	Рідко	Менінгіт (включаючи бактеріальний), вірусна інфекція Епштейна-Барр, генітальний герпес, тонзиліт, мастоїдит, поствірусний синдром втоми
Доброякісні новоутворення, злоякісні та невстановлені (включаючи кістки та поліпи)	Рідко	Злоякісна пухлина, плазмоцитарна лейкемія, нирковоклітинна карцинома, пухлинне розростання, грибоподібний мікоз, доброякісне новоутворення*
З боку системи крові та лімфатичної системи	Дуже часто	Тромбоцитопенія*, нейтропенія*, анемія*
	Часто	Лейкопенія*, лімфопенія*
	Нечасто	Панцитопенія*, фебрильна нейтропенія, коагулопатія*, лейкоцитоз*, лімфаденопатія, гемолітична анемія [#]
	Рідко	Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, тромбоцитоз*, синдром підвищеної в'язкості крові, тромбоцитопатія, тромботична мікроангіопатія (включаючи тромбоцитопенічну пурпуру), інші хвороби крові та кровотворних органів, геморагічний діатез, лімфоцитарна інфільтрація
З боку імунної системи	Нечасто	Ангіоневротичний набряк [#] , гіперчутливість*
	Рідко	Анафілактичний шок, амілоїдоз, імунокомплексно-опосередковані реакції III типу

З боку ендокринної системи	Нечасто	Синдром Кушинга*, гіпертиреоз*, порушення секреції антидіуретичного гормону
	Рідко	Гіпотиреоз
З боку обміну речовин, метаболізму	Дуже часто	Зниження апетиту
	Часто	Зневоднення, гіпокаліємія*, гіпонатріємія*, порушення рівня глюкози крові*, гіпокальціємія*, порушення рівня ферментів*
	Нечасто	Синдром лізису пухлини, погіршення стану пацієнта ^a *, гіпомагніємія*, гіпофосфатемія*, гіперкаліємія*, гіперкальціємія*, гіпернатріємія*, порушення рівня сечової кислоти*, цукровий діабет*, затримка рідини
	Рідко	Гіпермагніємія*, ацидоз, порушення електролітного балансу*, гіперволемія, гіпохлоремія*, гіповолемія, гіперхлоремія*, гіперфосфатемія*, метаболічні розлади, недостатність вітамінів групи В, недостатність вітаміну В ₁₂ , подагра, збільшення апетиту, непереносимість алкоголю
З боку психіки	Часто	Розлади настрою та відчуття*, тривожний розлад*, розлади сну*
	Нечасто	Психічний розлад*, галюцинації*, психотичний розлад*, сплутаність свідомості*, збудження
	Рідко	Суїцидальні ідеї*, розлад адаптації, делірій, зниження лібідо
З боку нервової системи	Дуже часто	Нейропатії*, периферична сенсорна нейропатія, дизестезія*, невралгія*
	Часто	Рухова нейропатія*, втрата свідомості (в т. ч. синкопе), запаморочення*, дисгевзія*, летаргія, головний біль*
	Нечасто	Тремор, сенсорно-рухова периферична нейропатія, дискінезія*, порушення координації та рівноваги*, втрата пам'яті (без деменції)*, енцефалопатія*, синдром оборотної задньої енцефалопатії [#] , нейротоксичність, судомні розлади*, постгерпесна невралгія, розлади мовлення*, синдром неспокійних ніг, мігрень, ішіас, розлади уваги, порушення рефлексів*, паросмія
	Рідко	Крововилив у мозок*, внутрішньочерепний крововилив (у т. ч. субарахноїдальний)*, набряк мозку, транзиторна ішемічна атака, кома, порушення вегетативної нервової системи, вегетативна нейропатія, параліч черепно-мозкового нерва*, параліч*, парез*, пресинкопе, синдром ураження мозкового стовбура, цереброваскулярний розлад, ураження нервових корінців, психомоторна гіперактивність, здавлення спинного мозку, інші когнітивні розлади, моторні дисфункції, інші розлади нервової системи, радикуліт, слинотеча, гіпотонія, синдром Гієна-Барре [#] , демієлінізувальна полінейропатія [#]
З боку органів зору	Часто	Набряк очей*, порушення зору*, кон'юнктивіт*
	Нечасто	Очні кровотечі*, інфекції повік*, халязіон [#] , блефарит [#] , запалення очей*, диплопія, сухість очей*, подразнення очей*, очний біль, збільшення слюзовиділення, виділення з очей

	Рідко	Ураження рогівки*, екзофтальм, ретиніт, скотома, інші хвороби очей (та повік), набутий дакриоденіт, фотофобія, фотопсія, нейропатія зорового нерва#, різні ступені погіршення зору (до сліпоти)*
З боку органів слуху та вестибулярного апарату	Часто	Вертиго*
	Нечасто	Дизакузія (у т. ч. тиніт)*, послаблення слуху (до глухоти), дискомфорт у вухах*
	Рідко	Вушна кровотеча, вестибулярний нейроніт, інші захворювання вуха
З боку серця	Нечасто	Тампонада серця#, кардіопульмональний шок*, фібриляція серця (у т. ч. передсердь), серцева недостатність (у т. ч. лівого та правого шлуночків)*, аритмія*, тахікардія*, відчуття серцебиття, стенокардія, перикардит (у т. ч. перикардіальний ексудат), кардіоміопатія*, дисфункція шлуночків*, брадикардія
	Рідко	Тріпотіння передсердь, інфаркт міокарда*, атріовентрикулярна блокада*, серцево-судинні розлади (у т. ч. кардіогенний шок), тріпотіння/мерехтіння, нестабільна стенокардія, порушення клапанів серця*, недостатність коронарної артерії, зупинка синусового вузла
З боку судинної системи	Часто	Гіпотензія*, ортостатична гіпотензія, гіпертензія*
	Нечасто	Порушення мозкового кровообігу#, тромбоз глибоких вен*, кровотеча*, тромбофлебіт (у т. ч. поверхневий), судинний колапс (у т. ч. гіповолемічний шок), флебіт, припливи крові*, гематома (у т. ч. паранефральна)*, порушення периферичного кровообігу*, васкуліт, гіперемія (включаючи очну)*
	Рідко	Емболія периферичних судин, лімфатичний набряк, блідість, еритромелалгія, розширення судин, знебарвлення судин, венозна недостатність
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	Часто	Диспное*, носова кровотеча, інфекції нижніх/верхніх дихальних шляхів*, кашель*
	Нечасто	Легенева емболія, плевральний випіт, набряк легенів (включаючи гострий), легеневий внутрішньоальвеолярний крововилив#, бронхоспазм, хронічне обструктивне захворювання легенів*, гіпоксемія*, погіршення прохідності дихальних шляхів*, гіпоксія, плеврит*, гикавка, ринорея, дисфонія, свистяче дихання
	Рідко	Легенева недостатність, гострий респіраторний дистрес-синдром, апное, пневмоторакс, колапс легенів, легенева гіпертензія, кровохаркання, гіпервентиляція легенів, ортопное, пневмоніт, респіраторний алкалоз, тахіпное, фіброз легенів, бронхіальні розлади*, гіпокапнія*, інтерстиційна пневмонія, інфільтрація легенів, відчуття стискання у горлі, сухість у горлі, збільшення секреції верхніх дихальних шляхів, подразнення горла, кашльовий синдром верхніх дихальних шляхів
	Дуже часто	Нудота та блювання*, діарея*, запор

З боку шлунково-кишкового тракту	Часто	Шлунково-кишкова кровотеча (у т. ч. слизових оболонок)*, диспепсія, стоматит*, здуття живота, орофарингеальний біль*, біль у животі (у т. ч. шлунково-кишковий та біль у ділянці селезінки)*, захворювання ротової порожнини*, метеоризм
	Нечасто	Панкреатит (у т. ч. хронічний)*, блювання з домішками крові, набрякання губ*, шлунково-кишкова непрохідність (у т. ч. непрохідність тонкого кишечника, ілеус)*, дискомфорт у животі, виразки у ротовій порожнині*, ентерит*, гастрит*, кровотеча з ясен, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба*, коліт (у т. ч. спричинений <i>Clostridium difficile</i>)*, ішемічний коліт#, запалення шлунково-кишкового тракту*, дисфагія, синдром подразнення кишечника, інші шлунково-кишкові розлади, обкладений язик, розлад шлунково-кишкової моторики*, захворювання слинних залоз*
	Рідко	Гострий панкреатит, перитоніт*, набряк язика*, асцит, езофагіт, хейліт, нетримання калу, атонія сфінктера заднього проходу, фекалома*, шлунково-кишкові виразки та перфорації*, гіпертрофія ясен, мегаколон, ректальні виділення, утворення пухирців у ротоглотці*, біль у губах, періодонтит, анальна тріщина, зміна ритму випорожнень, прокталгія, аномальні випорожнення
З боку печінки і жовчовивідних шляхів	Часто	Зміна рівнів печінкових ферментів*
	Нечасто	Гепатотоксичність (у т. ч. розлади з боку печінки), гепатит*, холестаза
	Рідко	Печінкова недостатність, гепатомегалія, синдром Бадда-Кіарі, цитомегаловірусний гепатит, печінковий крововилив, холелітіаз
З боку шкіри та підшкірних тканин	Часто	Висипання*, свербіж*, еритема, сухість шкіри
	Нечасто	Мультиформна еритема, кропив'янка, гострий фебрильний нейтрофільний дерматоз, токсичні шкірні висипи, токсичний епідермальний некроліз#, синдром Стівенса-Джонсона#, дерматит*, хвороби волосся*, петехії, екхімоз, подразнення шкіри, пурпура, затвердіння шкіри*, псоріаз, гіпергідроз, нічне потіння, пролежні#, акне*, пухирі*, порушення пігментації шкіри*.
	Рідко	Шкірні реакції, лімфоцитарна інфільтрація Джесснера, синдром долонно-підшовної еритродизестезії, підшкірний крововилив, сітчасте ліведо, індурація шкіри, папули, реакції фоточутливості, себорея, холодний піт, інші розлади шкіри, еритроз, виразки шкіри, захворювання нігтів.
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	Дуже часто	М'язово-скелетний біль*.
	Часто	М'язові спазми*, біль у кінцівках, м'язова слабкість.
	Нечасто	Посмикування м'язів, набрякання суглобів, артрит*, скутість суглобів, міопатії*, відчуття тяжкості.
	Рідко	Рабдоміоліз, дисфункція скронево-нижньощелепного суглоба, фістула, суглобовий випіт, біль у щелепі, захворювання кісток, інфекції та запалення м'язово-

		скелетної системи та сполучної тканини*, синовіальна кіста.
З боку нирок та сечовидільної системи	Часто	Ниркова недостатність*.
	Нечасто	Гостра ниркова недостатність, хронічна ниркова недостатність*, інфекції сечовивідних шляхів*, ознаки та симптоми розладів сечовивідних шляхів*, гематурія*, затримка сечі, розлади сечовипускання*, протеїнурія, азотемія, олігурія*, полакіурія.
	Рідко	Подразнення сечового міхура.
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Нечасто	Вагінальна кровотеча, генітальний біль*, еректильна дисфункція.
	Рідко	Тестикулярні розлади*, простатит, розлади молочних залоз у жінок, чутливість придатків яєчок, запалення придатків яєчок, біль у ділянці таза, виразки вульви.
Вроджені, сімейні та генетичні розлади	Рідко	Аплазія, мальформації шлунково-кишкового тракту, іхтіоз.
Загальні розлади та реакції у місці введення	Дуже часто	Пірексія*, втома, астенія.
	Часто	Набряки (у т. ч. периферичні), озноб, біль*, гарячка*.
	Нечасто	Порушення загального фізичного здоров'я*, набряк обличчя*, реакції у місці ін'єкції*, захворювання слизових оболонок*, біль у грудній клітці, порушення ходи, відчуття холоду, екстравазація*, ускладнення, пов'язані з катетером*, відчуття спраги*, дискомфорт у грудній клітці, відчуття зміни температури тіла*, біль, пов'язаний з ін'єкцією*.
	Рідко	Летальний наслідок (включаючи раптовий), поліорганна недостатність, кровотечі у місці введення*, грижа (у т. ч. хітальна)*, погіршення загоєння*, запалення, флебіт у місці ін'єкції*, болючість, виразка, подразнення, некардіальний біль за грудниною, біль у місці введення катетера, відчуття чужорідного тіла.
Лабораторні показники	Часто	Зниження маси тіла.
	Нечасто	Гіпербілірубінемія*, відхилення рівня білків від норми*, збільшення маси тіла, відхилення в аналізі крові*, збільшення рівня С-реактивного білка.
	Рідко	Відхилення від норми газів крові*, відхилення на електрокардіограмі (у т. ч. пролонгація інтервалу QT)*, відхилення від норми міжнародного нормалізованого відношення*, підвищення кислотності шлунка, підвищення ступеня агрегації тромбоцитів, підвищення рівня тропоніну I, ідентифікація вірусів у серологічних реакціях*, відхилення в аналізі сечі*.
Процедурні ускладнення	Нечасто	Падіння, сплутаність свідомості.
	Рідко	Трансфузійні реакції, переломи*, тремтіння*, пошкодження обличчя, пошкодження суглобів*, опіки, розрив шкіри, процедурний біль, радіаційні ураження*.
Хірургічні та медичні процедури	Рідко	Активация макрофагів.

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

#3 постмаркетингових джерел.

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

Мантійноклітинна лімфома.

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

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

Таблиця 8

Системи органів	Частота	Побічна реакція
Інфекції та інвазії	Дуже часто	Пневмонія*.
	Часто	Сепсис (включаючи септичний шок)*, оперізувальний лишай (включаючи дисемінований та з очними ускладненнями), герпесвірусна інфекція*, бактеріальні інфекції*, інфекції верхніх/нижніх дихальних шляхів*, грибкова інфекція*, простий герпес*.
	Нечасто	Гепатит В, інфекції*, бронхопневмонія.
З боку крові та лімфатичної системи	Дуже часто	Тромбоцитопенія*, фебрильна нейтропенія, нейтропенія*, лейкопенія*, анемія*, лімфопенія*.
	Нечасто	Панцитопенія*.
З боку імунної системи	Часто	Гіперчутливість*.
	Нечасто	Анафілактична реакція.
З боку обміну речовин, метаболізму	Дуже часто	Зниження апетиту.
	Часто	Гіпокаліємія*, порушення рівня глюкози у крові*, гіпонатріємія*, цукровий діабет*, затримка рідини.

	Нечасто	Синдром лізису пухлини.
З боку психіки	Часто	Розлади сну*.
З боку нервової системи	Дуже часто	Периферична сенсорна нейропатія, дизестезія*, невралгія*.
	Часто	Нейропатії*, рухова нейропатія*, втрата свідомості (в т. ч. синкопе), енцефалопатія*, сенсорно-рухова периферична нейропатія, запаморочення*, дисгевзія*, вегетативна нейропатія.
	Нечасто	Порушення вегетативної нервової системи.
З боку органів зору	Часто	Порушення зору*.
З боку органів слуху та вестибулярного апарату	Часто	Дизакузія (в т. ч. тиніт)*.
	Нечасто	Вертиго*, послаблення слуху (до глухоти).
З боку серця	Часто	Фібриляція серця (в т. ч. передсердь), аритмія*, серцева недостатність (в т. ч. лівого та правого шлуночків)*, ішемія міокарда, дисфункція шлуночків*.
	Нечасто	Серцево-судинні розлади (в т. ч. кардіогенний шок).
З боку судинної системи	Часто	Гіпертензія*, гіпотензія*, ортостатична гіпотензія.
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	Часто	Диспное*, кашель*, гикавка.
	Нечасто	Гострий респіраторний дистрес-синдром, легенева емболія, пневмоніт, легенева гіпертензія, набряк легенів (включаючи гострий).
З боку шлунково-кишкового тракту	Дуже часто	Нудота та блювання*, діарея*, стоматит*, запор.
	Часто	Шлунково-кишкова кровотеча (у т. ч. слизових оболонок)*, здуття живота, диспепсія, орофарингеальний біль*, гастрит*, виразки у ротовій порожнині*, дискомфорт у животі, дисфагія, запалення шлунково-кишкового тракту*, біль у животі (у т. ч. шлунково-кишковий та біль в ділянці селезінки)*, захворювання ротової порожнини*.
	Нечасто	Коліт (у т. ч. спричинений <i>Clostridium difficile</i>)*.
З боку печінки і жовчовивідних шляхів	Часто	Гепатотоксичність (у т. ч. розлади печінки).
	Нечасто	Печінкова недостатність.
З боку шкіри та підшкірних тканин	Дуже часто	Хвороби волосся*.
	Часто	Свербіж*, дерматит*, висипання*.
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	Часто	М'язові спазми*, м'язово-скелетний біль*, біль у кінцівках.
З боку нирок та сечовидільної системи	Часто	Інфекції сечовивідних шляхів*.
	Дуже часто	Пірексія*, втома, астенія.

Загальні розлади та реакції у місці введення	Часто	Набряки (у т. ч. периферичні), озноб, реакції у місці ін'єкції*, гарячка*.
Лабораторні показники	Часто	Гіпербілірубінемія*, відхилення рівня білків від норми*, зниження маси тіла, збільшення маси тіла.

*Групування двох і більше термінів MedDRA.

Опис окремих побічних реакцій.

Реактивація вірусу Herpes zoster.

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

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

Реактивація та інфікування вірусом гепатиту В (ВГВ).

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

Периферична нейропатія в ході комбінованого лікування.

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

Таблиця 9.

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

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

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

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

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

Таблиця 10.

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

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

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

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

Пацієнти літнього віку з мантийноклітинною лімфою

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

Відомі відмінності профілю безпеки бортезомібу при застосуванні внутрішньовенно та підшкірно.

В ході дослідження III фази у пацієнтів, яким вводили бортезоміб підшкірно, частота виникнення побічних реакцій III ступеня токсичності або вище, спричинених лікуванням, була на 13 % нижчою порівняно з пацієнтами, яким вводили бортезоміб внутрішньовенно, а також на 5 % нижчою була частота переривання лікування бортезомібом. Загальна частота виникнення діареї, болю у нижній частині живота, абдомінального болю, астеничних станів, інфекцій верхніх дихальних шляхів та периферичних нейропатій була на 12–15 % нижчою у групі підшкірного введення порівняно з групою внутрішньовенного введення. Також частота виникнення периферичних нейропатій III ступеня або вище була нижчою на 10 %, а частота переривання терапії через периферичну нейропатію була нижчою на 8 %. У 6 % пацієнтів виникали реакції у місці підшкірного введення, переважно почервоніння. У середньому прояви зникали протягом 6 днів, модифікація дози була потрібна 2 пацієнтам. У 2 пацієнтів (1 %) були серйозні реакції: 1 випадок свербіжів та 1 випадок почервоніння. Частота летальних випадків протягом лікування становила 5 % у групі підшкірного введення і 7 % у групі внутрішньовенного введення. Частота летальних випадків внаслідок прогресування захворювання в групі підшкірного введення становила 18 % і 9 % у групі внутрішньовенного введення.

Повторне лікування пацієнтів з рецидивом множинної мієломи.

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

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

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

Термін придатності. 3 роки.

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

Умови зберігання.

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

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

Упаковка.

По 2,5 мг у флаконі. По 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробники.

Сінтон Хіспанія, С.Л.

Сінтон с.р.о.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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

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