

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
06.03.2018 № 451
Ресстраційне посвідчення
№ UA/16610/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Бортезоміб-Тева
(Bortezomib-Teva)

Склад:

діюча речовина: бортезоміб;

1 флакон містить бортезомібу (у вигляді бороманітного естеру) 3,5 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421).

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: білий або майже білий ліофілізат або порошок.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Код АТХ L01X X32.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Бортезоміб є оборотним інгібітором хімотрипсиноподібної активності протеасоми 26S у клітинах ссавців. Убіквітин-протеасомний метаболічний шлях грає важливу роль у регулюванні внутрішньоклітинної концентрації специфічних білків, підтримуючи таким чином гомеостаз всередині клітин. Інгібування протеасоми 26S попереджає цей цільовий протеоліз, що може вплинути на множинні каскади передавання сигналів всередині клітини. Це переривання нормальних механізмів гомеостазу може призвести до смерті клітини.

Інгібування протеасоми блокує розпад I κ B та інгібує NF κ B. NF κ B активує транскрипцію багатьох генів, які інгібують апоптоз та стимулюють проліферацію в клітинах лімфоми. Інгібування протеасоми також призводить до кумуляції p27 та інших інгібіторів циклінзалежної кінази.

Бортезоміб є цитотоксичним до багатьох типів ракових клітин. *In vivo* бортезоміб спричиняє уповільнення росту багатьох експериментальних пухлин, включаючи множинну мієлому.

Фармакокінетика.

Після внутрішньовенного болюсного введення у дозах 1,0 мг/м² та 1,3 мг/м² 24 пацієнтам із множинною мієломою (n=12 на кожен рівень дози) середні максимальні концентрації бортезомібу в плазмі після першої дози становили 57 та 112 нг/мл відповідно. При введенні наступних доз двічі на тиждень середні максимальні концентрації в плазмі, які спостерігалися, перебували в діапазоні 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. Середній період напіввиведення бортезомібу при багаторазовому прийомі перебував у діапазоні від 40 до 193 годин для дози 1,0 мг/м² та від 49 до 109 годин для дози 1,3 мг/м². Бортезоміб виводиться швидше після першої дози у порівнянні з наступними дозами. Середній загальний кліренс з організму становив 102 та 112 л/год після першої дози для доз 1,0 мг/м² та 1,3 мг/м² відповідно та перебував у діапазоні від 15 до 32 л/год після наступних доз для доз 1,0 мг/м² та 1,3 мг/м² відповідно.

Абсорбція. При внутрішньовенному введенні біодоступність бортезомібу становить 100%.

Розподіл. Після одноразового або багаторазового внутрішньовенного введення дози 1,0 мг/м² або 1,3 мг/м² пацієнтам із множинною мієломою середній об'єм розподілу бортезомібу перебував у діапазоні від 489 до 1884 л/м². Це говорить про те, що бортезоміб розподіляється значною мірою у периферичних тканинах. *In vitro* зв'язування бортезомібу з білками плазми людини у середньому становило 83% при діапазоні концентрації від 10 до 1000 нг/мл.



Метаболізм. Бортезоміб первинно метаболізується шляхом цитохром Р450-опосередкованого деборування до метаболітів, які потім піддаються гідроксилюванню. Дослідження *in vitro* демонструють, що СYP3A4 та 2C19 кількісно є основними ізоформами із СYP1A2, 2C9 та 2D6, які незначно сприяють загальному метаболізму бортезомібу. Деборовані метаболіти бортезомібу, які підлягали оцінці, є неактивними як інгібітори протеасоми 26S.

Виведення. Характеристика шляху виведення бортезомібу у людини не надається. У пацієнтів переважним шляхом виведення є виведення із жовчю, тоді як у мавп виведення через нирки вище, ніж через жовч/кал.

Особливі групи хворих

Відсутні дані про особливості фармакокінетики залежно від статі, раси, віку та наявності ниркової недостатності.

Порушення функції печінки. Вплив порушення функції печінки на фармакокінетику бортезомібу оцінювався для 60 пацієнтів, хворих на рак, при цьому дози бортезомібу перебували в діапазоні від 0,5 до 1,3 мг/м². При порівнянні пацієнтів із нормальною функцією печінки, порушення функції печінки слабкого ступеню не впливало на AUC бортезомібу. Тим не менше, середні показники AUC зростали приблизно на 60% у пацієнтів із помірним або тяжким порушенням функції печінки. Пацієнтам із помірним або тяжким ступенем порушення функції печінки рекомендована нижча початкова доза та ретельний моніторинг.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування множинної мієломи, у складі комбінованої терапії, у пацієнтів, які раніше не отримували лікування та яким не можна проводити трансплантацію стовбурових клітин.
- Лікування множинної мієломи, у складі визнаної комбінованої терапії, як індукційна терапія у пацієнтів, які раніше не отримували лікування та які є кандидатами для проведення трансплантації стовбурових клітин (дослідження проводилися при внутрішньовенному застосуванні бортезомібу).
- Лікування прогресуючої множинної мієломи у пацієнтів, які отримали щонайменше одну попередню терапію та вже перенесли або не є кандидатами для проведення трансплантації стовбурових клітин. Досліджувалося підшкірне застосування бортезомібу в цій популяції пацієнтів, було продемонстровано, що його ефективність не менша, ніж при внутрішньовенному застосуванні (визначено як збереження щонайменше 60% ефекту внутрішньовенного застосування).
- Лікування мантийноклітинної лімфоми у пацієнтів, у яких виник рецидив або які були рефрактерними принаймні до однієї попередньої терапії.

Противопоказання.

Противопоказаний при гіперчутливості до бортезомібу, бору або будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Противопоказаний для інтратекального застосування. У разі інтратекального застосування бортезомібу мали місце летальні випадки.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодія між препаратами

Бортезоміб – це субстрат для цитохрому Р450 (СYP) 3A4, 2C19, 1A2, 2D6 та 2C9 у мікросомах печінки людини та слабкий інгібітор ізоферментів СYP 1A2, 2C9, 2D6 та 3A4 ($IC_{50} \geq 30$ мкМ або 11,5 мкг/мл) та СYP2C19 ($IC_{50} \geq 18$ мкМ або 6,9 мкг/мл)

Дослідження міжлікарської взаємодії, в межах якого проводилася оцінка дії рифампіцину, сильнодіючого індуктора СYP3A4, на фармакокінетику бортезомібу при внутрішньовенному введенні, виявило середнє зниження AUC бортезомібу на 45% на підставі даних 6 пацієнтів. Таким чином, одночасне застосування Бортезомібу-Тева із сильнодіючими індукторами СYP3A4 не рекомендоване, оскільки це може зменшити ефективність. Прикладами індукторів СYP3A4 є рифампіцин, карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал та звіробій звичайний. У такому самому дослідженні взаємодії між препаратами проводилася оцінка дексаметазону, слабшого індуктора СYP3A4. На підставі даних 7 пацієнтів значної дії на фармакокінетику бортезомібу виявлено не було.

У межах малого дослідження взаємодії між препаратами, під час якого проводилася оцінка впливу кетоконазолу, потенційного інгібітору СYP3A, результати варіювалися, та вплив кетоконазолу не є цілком відомим. Дослідження продемонструвало, що середній показник AUC бортезомібу підвищувався на 35% (90% ДІ: 1,032-1,772) за наявності кетоконазолу, про що свідчать дані 12 пацієнтів. Таким чином, Бортезоміб-Тева слід з обережністю призначати при одночасному застосуванні сильнодіючих інгібіторів СYP3A4, таких як кетоконазол та ритонавір.



У межах дослідження міжлікарської взаємодії, під час якого проводилася оцінка впливу омепразолу, сильнодіючого інгібітору CYP2C19, не спостерігалось значущого впливу на фармакокінетику бортезомібу, про що свідчать дані 17 пацієнтів.

У межах дослідження міжлікарської взаємодії, під час якого проводилася оцінка впливу мелфалану-преднізону на внутрішньовенно введений бортезоміб, виявилось 17% зростання середнього показника AUC бортезомібу, про що свідчать дані 21 пацієнта.

Під час клінічних досліджень повідомлялося про гіпоглікемію та гіперглікемію у пацієнтів, хворих на діабет, які приймали пероральні гіпоглікемічні засоби. Пацієнтам, які застосовують пероральні антидіабетичні препарати, під час лікування Бортезомібом-Тева необхідно контролювати рівень глюкози в крові та коригувати дозу антидіабетичних засобів.

Взаємодія між лікарським засобом та їжею

Взаємодія з їжею не встановлена.

Взаємодія між лікарським засобом та травами

Взаємодія з продуктами на основі трав не встановлена.

Вплив на результати лабораторних досліджень

Вплив на результати лабораторних досліджень не встановлено.

Взаємодія між лікарським засобом та способом життя

Бортезоміб-Тева може бути пов'язаний зі стомленістю, запамороченням, непритомністю, ортостатичною/постуральною гіпотензією або розмитістю зору. Таким чином, пацієнтам рекомендовано дотримуватися обережності під час керування автотранспортом або при роботі з механізмами.

Особливості застосування.

Серйозні застереження

- Бортезоміб-Тева слід застосовувати під наглядом кваліфікованого лікаря з досвідом використання протипухлинних засобів.
- Доза, яка вдвічі перевищує рекомендовану, є летальною.
- Гіпотензія та інші серйозні порушення з боку серця.
- Кровотеча (шлунково-кишкова та внутрішньомозкова).
- Тяжка моторна нейропатія, включаючи випадки з летальним наслідком.
- Гостре дифузне інфільтративне захворювання легенів.

Загальні

Приготування дози

Бортезоміб-Тева (бортезоміб для ін'єкцій) має вузький терапевтичний діапазон та продемонстрував високу гостру токсичність під час оцінки на всіх видах тварин. Повідомлялося про летальні випадки після випадкового введення дози, яка щонайменше вдвічі перевищує рекомендовану дозу для пацієнтів. Необхідно уважно перевіряти, чи не перевищується рекомендована доза.

Рекомендована початкова доза Бортезомібу-Тева становить 1,3 мг/м². Бортезоміб-Тева можна застосовувати внутрішньовенно в концентрації 1 мг/мл або підшкірно в концентрації 2,5 мг/мл. У разі внутрішньовенного застосування Бортезомібу-Тева вводиться від 3 до 5 секунд болюсно шляхом внутрішньовенної ін'єкції. Бортезоміб-Тева призначений тільки для внутрішньовенного або підшкірного введення. Бортезоміб-Тева не слід вводити жодним іншим способом.

Оскільки кожен спосіб введення передбачає різну відновлену концентрацію, необхідно дотримуватися обережності при розрахунку обсягу, який слід вводити.

Синдром лізису пухлини

Оскільки Бортезоміб-Тева є цитотоксичним засобом та може швидко вбивати злоякісні плазматичні клітини, можливі ускладнення у вигляді синдрому лізису пухлини. До групи ризику, входять пацієнти з високою пухлинною масою до початку лікування. Рекомендовано ретельний моніторинг таких пацієнтів та вжиття необхідних заходів.

Канцерогенність та мутагенність

Дослідження канцерогенності не проводилися. Бортезоміб виявився кластогенним для клітин ссавців під час аналізу хромосомних аберацій *in vitro*. Бортезоміб не виявився мутагенним для бактерій (тест Еймса), а також під час мікроядерного тесту *in vivo* на мишах.

Серцево-судинні

Гіпотензія

Лікування із застосуванням Бортезомібу-Тева часто пов'язане з ортостатичною/постуральною гіпотензією, яка не є гострою реакцією та спостерігається протягом лікування. Під час досліджень рецидивуючої множинної мієломи фази II та III випадки гіпотензії (постуральної, ортостатичної та гіпотензії без



додаткових уточнень) становили 11% та 12% відповідно. Під час дослідження фази II у цих пацієнтів в анамнезі не було ортостатичної гіпотензії, але у половини в анамнезі була гіпертензія, в однієї третини було підтвердження нейропатії, та в деяких пацієнтів ортостатична гіпотензія супроводжувалася непритомністю. Під час іншого дослідження фази II було підтвердження відхилень з боку вегетативної нервової системи після терапії із застосуванням бортезомібу. Механізм невідомий, хоча це може пояснюватися вегетативною нейропатією, індукованою бортезомібом. У більшості випадків вимагається фармакологічне лікування, включаючи гідратацію та/або коригування доз протигіпертонічних засобів. У рідкісних випадках вимагалось застосування мінералокортикоїдів та/або симпатоміметиків. Необхідно дотримуватися обережності в разі лікування пацієнтів, які мають в анамнезі непритомність, пацієнтів, які приймають лікарські засоби, про які відомо, що вони пов'язані з гіпотензією, а також зневоднених пацієнтів. Пацієнтам слід надавати інструкції звертатися по медичну допомогу в разі виникнення симптомів запаморочення, переднепритомного стану або непритомності.

Застійна серцева недостатність

Повідомлялося про гострий розвиток або загострення застійної серцевої недостатності та/або про вперше виявлене зниження фракції викиду лівого шлуночка, включаючи повідомлення у пацієнтів з невеликою кількістю або з відсутністю факторів ризику зниження фракції викиду лівого шлуночка. Пацієнтам із факторами ризику або з наявним серцевим захворюванням слід проводити ретельний моніторинг.

Подовження інтервалу QT

Спостерігалися окремі випадки подовження інтервалу QT під час клінічних досліджень; причинно-наслідковий зв'язок не встановлений.

Перикардит

Повідомлялося про випадки перикардиту (<1%) під час клінічних досліджень та під час використання бортезомібу в післяресстраційний період. Необхідно ретельно відслідковувати випадки виникнення або погіршення перикардиту.

Під час досліджень фази III рецидивуючої множинної мієломи при внутрішньовенному застосуванні бортезомібу в порівнянні з дексаметазоном випадки порушень з боку серця, які виникали після початку лікування, становили 15% та 13% у групах, які приймали бортезоміб та дексаметазон, відповідно. Частота явищ серцевої недостатності (гострий набряк легенів, серцева недостатність, застійна серцева недостатність, кардіогенний шок, набряк легенів) була подібною в групах, де застосовували бортезоміб, і в групах, де застосовували дексаметазон (5% та 4% відповідно).

Шлунково-кишкові

Під час лікування із застосуванням бортезомібу часто виникають явища з боку шлунково-кишкового тракту, включаючи нудоту, діарею, запор та блювання. Ці явища зазвичай виникають на ранньому етапі лікування (цикли 1 та 2) та можуть залишатися протягом кількох циклів, що іноді вимагає застосування протиблювотних та протидіарейних засобів. У разі зневоднення пацієнту потрібно провести поповнення втраченої рідини та електролітів. Повідомлялося про випадки непрохідності кишечника, включаючи обструкцію кишечника, а пацієнтам, в яких спостерігається запор, слід проводити ретельний моніторинг.

Гематологічні

Бортезоміб пов'язаний із тромбоцитопенією та нейтропенією. Під час досліджень множинної мієломи та мантийноклітинної лімфоми циклічний патерн зниження та відновлення рівня тромбоцитів та нейтрофілів залишався стійким, при цьому в жодній із досліджуваних схем не спостерігалось кумулятивної тромбоцитопенії або нейтропенії. У дні прийому бортезомібу під час кожного циклу лікування із застосуванням бортезомібу кількість тромбоцитів була найменшою на 11-й день, а кількість нейтрофілів, як правило, була найменшою на 8-11 день кожного циклу. Кількість тромбоцитів та нейтрофілів, як правило, поверталася до початкового рівня до початку нового циклу.

Перед кожним застосуванням Бортезомібу-Тева необхідно проводити моніторинг рівня тромбоцитів. Протягом усього лікування із застосуванням Бортезомібу-Тева необхідно проводити частий моніторинг шляхом загального аналізу крові із підрахуванням лейкоцитарної формули. Терапію із застосуванням Бортезомібу-Тева слід призупинити, коли рівень тромбоцитів становить <25000/мкл або <30000/мкл при використанні в комбінації з мелфаланом та преднізоном. Повідомлялося про шлунково-кишкові та внутрішньомозкові кровотечі, пов'язані з прийомом бортезомібу. Слід розглядати проведення трансфузії та підтримуючого лікування.

У межах дослідження множинної мієломи в режимі монотерапії із застосуванням бортезомібу в порівнянні з дексаметазоном середній рівень максимального зниження рівня тромбоцитів становив приблизно 40% від початкового показника. Тяжкість тромбоцитопенії, що пов'язана з рівнем тромбоцитів до лікування, відображена в таблиці 1. Частота значних явищ кровотечі (\geq ступінь 3) була подібною у групах, де застосовувався бортезоміб (4%) і в групах, де застосовувався дексаметазон (5%).



Таблиця 1

Тяжкість тромбоцитопенії, що пов'язана з рівнем тромбоцитів до лікування, в межах дослідження фази III рецидивуючої множинної мієломи при внутрішньовенному застосуванні бортезомібу в порівнянні з дексаметазоном

Рівень тромбоцитів до лікування [†]	Кількість пацієнтів (N=331) [‡]	Кількість (%) пацієнтів із рівнем тромбоцитів <10 × 10 ⁹ /л	Кількість (%) пацієнтів із рівнем тромбоцитів 10 × 10 ⁹ - 25 × 10 ⁹ /л
≥75 × 10 ⁹ /л	309	8 (3%)	36 (12%)
≥50 × 10 ⁹ /л - <75 × 10 ⁹ /л	14	2 (14%)	11 (79%)
≥10 × 10 ⁹ /л - <50 × 10 ⁹ /л	7	1 (14%)	5 (71%)

[†] Для того, щоб відповідати критеріям дослідження, необхідно, щоб початкові показники рівня тромбоцитів становили 50 × 10⁹/л.

[‡] У 1 пацієнта дані були відсутні на початковому етапі.

Печінкові

Бортезоміб метаболізується ферментами печінки. Експозиція бортезомібу зростає у пацієнтів із помірним або тяжким порушенням функції печінки. Таким пацієнтам слід призначати лікування із застосуванням Бортезомібу-Тева у знижених початкових дозах та проводити ретельний моніторинг.

У рідкісних випадках повідомлялося про гостру печінкову недостатність у пацієнтів, які проходили лікування із застосуванням бортезомібу та приймали декілька супутніх препаратів, а також мали серйозне основне захворювання. Інші явища з боку печінки, про які повідомлялося, включають безсимптомне підвищення рівня ферментів печінки, гіпербілірубінемію та гепатит. Такі зміни можуть бути оборотними при припиненні лікування із застосуванням Бортезомібу-Тева. Наявна обмежена інформація про повторне виникнення реакції при поновленні прийому препарату у таких пацієнтів.

Неврологічні

Периферична нейропатія

Лікування із застосуванням бортезомібу загалом пов'язане з периферичною нейропатією, яка переважно є сенсорною. Тим не менше, повідомлялося про випадки тяжкої моторної нейропатії із або без сенсорної периферичної нейропатії, включаючи випадки з летальним наслідком. У рідкісних випадках повідомлялося також про синдром Гієна-Барре без встановленого причинно-наслідкового зв'язку з бортезомібом та про аспіраційну пневмонію в зв'язку з моторною нейропатією.

Під час клінічних досліджень при рецидивуючій множинній мієломі з пацієнтів, в яких спостерігалася нейропатія, потенційно пов'язана з лікуванням, 70% проходили попереднє лікування із застосуванням нейротоксичних засобів, а 80% мали ознаки або симптоми периферичної нейропатії на початковому етапі. Погіршення вже існуючої нейропатії було дозозалежним та кумулятивним. У пацієнтів, в яких спостерігалися попередні симптоми (відчуття оніміння, болю або печіння в ногах або руках) та/або ознаки периферичної нейропатії (гіперестезія, гіпоестезія, парестезія, нейропатичний біль або слабкість), може спостерігатися погіршення під час лікування із застосуванням Бортезомібу-Тева. Рекомендовано проводити всім пацієнтам моніторинг із метою виявлення симптомів нейропатії.

Повне зникнення симптомів периферичної нейропатії до початкового рівня було задокументовано у 14% пацієнтів із тяжкими симптомами під час досліджень фази II при рецидивуючій множинній мієломі за наявності обмежених даних спостереження. Під час дослідження фази III рецидивуючої множинної мієломи після коригування дози повідомлялося про покращення або регресію периферичної нейропатії у 51% пацієнтів із периферичною нейропатією ≥2 ступеню, та медіана часу до покращення або регресії становила 107 днів.

Під час дослідження фази III прийом бортезомібу був припинений у 8% пацієнтів у зв'язку з периферичною нейропатією, та остання була найпоширенішим небажаним явищем, яке спричинило припинення лікування. Про покращення або регресію периферичної нейропатії повідомлялося у 71% пацієнтів, які припинили лікування в зв'язку з периферичною нейропатією або в яких спостерігалася периферична нейропатія ≥3 ступеню в межах досліджень фази II множинної мієломи. Механізм, що лежить в основі периферичної нейропатії, індукованої бортезомібом, невідомий, та характер повної часової динаміки цього токсичного ефекту повністю не встановлений. Під час доклінічних досліджень повна оборотність продемонстрована не була.

Під час дослідження фази II рецидивуючої множинної мієломи, в межах якого проводилося порівняння бортезомібу, котрий вводився внутрішньовенно та підшкірно, частота виникнення явищ периферичної нейропатії ступеню ≥2 становила 24% при підшкірному введенні та 41% при внутрішньовенному введенні. Периферична нейропатія ступеню ≥3 спостерігалася у 6% пацієнтів у групі, в якій препарат вводився підшкірно, у порівнянні з 16% в групі, в якій препарат вводився внутрішньовенно.



Таким чином, пацієнтам, у яких раніше спостерігалася периферична нейропатія, або у яких був високий ризик розвитку периферичної нейропатії, може бути корисне підшкірне введення бортезомібу. Пацієнтам, у яких раніше спостерігалася тяжка нейропатія, лікування із застосуванням Бортезомібу-Тева слід призначати тільки після ретельної оцінки співвідношення користі та ризику.

Пацієнтам, у яких спостерігається виникнення або погіршення периферичної нейропатії, може вимагатися зміна дози, схеми або може виникнути необхідність припинити терапію із застосуванням Бортезомібу-Тева.

Вегетативна нейропатія

Вегетативна нейропатія може сприяти деяким небажаним реакціям, таким як постуральна гіпотензія, діарея, запор із непрохідністю кишечника та пірексія. Повідомлялося про тяжку вегетативну нейропатію, яка призводить до переривання або до припинення лікування.

Судоми

У непоширених випадках повідомлялося про судоми у пацієнтів, які не мали судом в анамнезі. У разі лікування пацієнтів із факторами ризику слід дотримуватися обережності.

Синдром оборотної задньої енцефалопатії

У рідкісних випадках повідомлялося про синдром оборотної задньої енцефалопатії (PRES) у пацієнтів, які приймали бортезоміб. PRES є рідкісним, оборотним неврологічним порушенням, при якому можливі судоми, артеріальна гіпертензія, головний біль, летаргія, сплутаність свідомості, сліпота та інші неврологічні порушення та порушення з боку органів зору. Для підтвердження діагнозу необхідно провести сканування мозку, бажано з використанням магнітно-резонансної томографії (МРТ). При появі PRES лікування Бортезомібом-Тева потрібно відмінити. Наскільки безпечно починати знову терапію із застосуванням бортезомібу пацієнтам, у яких до цього спостерігався PRES, невідомо.

Прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)

У пацієнтів, які отримували лікування із застосуванням бортезомібу, повідомлялося про випадки інфекції вірусу Джона Каннінгема (JC) із невідомим причинно-наслідковим зв'язком, яка спричиняла ПМЛ із летальним наслідком. У поодиноких випадках повідомлялося про ПМЛ під час післяреєстраційних досліджень у пацієнтів, які отримували лікування із застосуванням бортезомібу в комбінації з іншим видом терапії або після іншого виду терапії. Ознаки та симптоми ПМЛ включають вперше виявлені або погіршення наявних неврологічних ознак або симптомів, таких як сплутаність свідомості або проблеми із мисленням, порушення рівноваги, розмитість зору або втрата зору, зниження м'язової сили або слабкість в руках чи ногах, зміна ходи чи мовлення. У разі виникнення таких ознак або симптомів слід розглядати ПМЛ як диференційний діагноз, та рекомендовано провести подальшу оцінку, включаючи консультацію невролога. При підтвердженні діагнозу ПМЛ лікування Бортезомібом-Тева слід відмінити.

Ниркові

Ускладненнями множинної мієломи, найчастіше пов'язаними з високим пухлинним навантаженням, є гіперкальціємія та ниркова недостатність. Підтримуюче лікування в разі таких ускладнень включає застосування бісфосфонатів (при гіперкальціємії та при остеопатії у хворих на мієлому), гідратацію та інші заходи залежно від стану пацієнта та виду і ступеню тяжкості ускладнень.

Бортезоміб формально не вивчався за участю пацієнтів із порушенням функції нирок. Наявні обмежені клінічні дані про застосування бортезомібу для лікування пацієнтів із різними ступенями порушення функції нирок. Наявних клінічних даних про застосування бортезомібу пацієнтами, які проходять гемодіаліз, немає. У разі лікування із застосуванням Бортезомібу-Тева пацієнти з порушенням функції нирок, особливо якщо кліренс креатиніну становить ≤ 30 мл/хв, повинні проходити ретельний моніторинг на виявлення токсичного ефекту.

Респіраторні

У рідкісних випадках повідомлялося про гостру дифузну інфільтративну хворобу легенів невідомої етіології, таку як пневмоніт, інтерстиціальна пневмонія, легенева інфільтрація та гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) у пацієнтів, які приймають бортезоміб. У деяких випадках ці явища мали летальний наслідок. Перед лікуванням слід зробити рентген грудної клітки, щоб визначити, чи є необхідність у додаткових діагностичних заходах та щоб використовувати ці результати як вихідні в разі потенційних змін у легенях після лікування.

У разі виникнення або погіршення легневих симптомів (наприклад, кашлю, диспное) слід негайно провести діагностику та призначити пацієнтові відповідне лікування. Перед тим, як продовжувати терапію із застосуванням Бортезомібу-Тева, слід провести оцінку співвідношення користі та ризику.

У межах клінічного дослідження два пацієнти, які приймали високі дози цитарабіну (2 г/м^2 на добу) методом довготривалої інфузії протягом більше 24 годин із даунорубіцином та бортезомібом в зв'язку з рецидивуючим гострим мієлогенним лейкозом, померли від ГРДС на ранньому етапі лікування. Таким чином, ця специфічна схема не рекомендована.



Сексуальна функція/Репродуктивна функція

Дослідження фертильності при застосуванні бортезомібу не проводилися. Наявність дегенеративної дії на яєчники та яєчка в межах досліджень загальної токсичності дають підставу припускати наявність потенційного впливу на фертильність у чоловіків та жінок.

Амілоїдоз

Наявні обмежені клінічні дані про використання бортезомібу пацієнтами, котрі раніше проходили лікування від амілоїдозу (AL) легкого ланцюгу.

Інформації про застосування бортезомібу у пацієнтів із одночасною множинною мієломою та AL амілоїдозом немає. Таким чином, розглядаючи лікування пацієнтів із множинною мієломою, в яких також спостерігається AL амілоїдоз, слід враховувати потенційний ризик ускладнень у зв'язку з поширенням на органи. Для здійснення коригування дози та визначення тривалості терапії необхідно регулярно проводити ретельний моніторинг стану функцій органів (серця, нирок, печінки та нервової системи).

Моніторинг та лабораторні аналізи

Перед прийомом кожної дози Бортезомібу-Тева необхідно проводити моніторинг рівня тромбоцитів. Під час лікування із застосуванням Бортезомібу-Тева необхідно проводити регулярний загальний аналіз крові з формулою. Перед тим, як починати терапію із використанням Бортезомібу-Тева, необхідно провести рентген грудної клітки.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Жінкам репродуктивного віку необхідно уникати вагітності протягом лікування із застосуванням Бортезомібу-Тева. Чоловіки та жінки репродуктивного віку повинні застосовувати ефективні засоби контрацепції протягом лікування та впродовж 3 місяців після закінчення лікування.

Бортезоміб не демонстрував тератогенного ефекту при проведенні випробувань із використанням максимально переносимих доз на пащуках та кролях (0,45 та 0,55 мг/м² відповідно), але викликав постімплантаційні втрати у кролів.

Не проводилося досліджень щодо здатності бортезомібу проходити через плаценту. Належних та відповідним чином контрольованих досліджень за участю вагітних жінок немає. У разі використання Бортезомібу-Тева в період вагітності або в разі настання вагітності в період прийому препарату пацієнтку слід попередити про можливу шкоду для плоду.

Годування груддю

Невідомо, чи виділяється бортезоміб у грудне молоко. Оскільки багато лікарських засобів виділяються в грудне молоко, а також беручи до уваги потенційну можливість виникнення серйозних небажаних реакцій, викликаних бортезомібом у дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні, жінкам слід рекомендувати припинити годування груддю в період лікування із застосуванням Бортезомібу-Тева.

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

Бортезоміб-Тева може викликати зниження артеріального тиску, що може призвести до втомлюваності, запаморочення, непритомності або нечіткості зору. При виникненні таких побічних ефектів не слід керувати автомобілем або працювати з небезпечними інструментами або механізмами. Необхідно бути обережним навіть при відсутності таких станів.

Спосіб застосування та дози.

Бортезоміб-Тева можна застосовувати:

– внутрішньовенно (у концентрації 1 мг/мл) у вигляді болюсної ін'єкції від 3 до 5 секунд або

– підшкірно (у концентрації 2,5 мг/мл).

Оскільки кожен спосіб введення має іншу відновлену концентрацію, слід дотримуватися обережності при розрахунку обсягу, який слід ввести.

Для підшкірного введення відновлений розчин вводиться у вигляді ін'єкції у стегно (праве чи ліве) або в живіт (праворуч чи ліворуч). При наступному введенні Бортезомібу-Тева місце введення слід змінювати. Нові ін'єкції слід вводити на відстані щонайменше 2,5 см від попереднього місця введення та ніколи не вводити їх у зонах, де спостерігається болісність, синець, еритема або затвердіння.

За наявності місцевої реакції на ін'єкцію після підшкірного введення Бортезомібу-Тева можна вводити Бортезоміб-Тева підшкірно в меншій концентрації (1 мг/мл замість 2,5 мг/мл). Як альтернативу можна розглядати внутрішньовенний спосіб введення.

Під час клінічних досліджень повідомлялося про місцеве подразнення шкіри у 5% пацієнтів, але екстравазація бортезомібу не була пов'язана з ушкодженням тканини. Під час клінічних досліджень



підшкірного введення бортезомібу у 6% пацієнтів відзначалися побічні реакції у вигляді місцевих реакцій переважно почервоніння.

Лікування слід проводити під наглядом лікаря, який має відповідну кваліфікацію та досвід використання протипухлинних препаратів.

Бортезоміб для ін'єкцій формально не досліджувався у пацієнтів із порушенням функції нирок. Пацієнти з порушенням функції нирок повинні проходити ретельний моніторинг, особливо якщо кліренс креатиніну становить ≤ 30 мл/хв.

Бортезоміб досліджувався за участю пацієнтів із порушенням функції печінки. Пацієнтам з порушенням функції печінки слабкого ступеню не вимагається коригування початкової дози, та їх лікування слід проводити із застосуванням дози, яка відповідає рекомендованій дозі бортезомібу.

Пацієнтам із порушенням функції печінки помірного та тяжкого ступеню слід починати лікування зі зниженої дози.

Доказів, які давали б підставу для необхідності коригування дози для пацієнтів похилого віку, немає.

Безпечність та ефективність Бортезомібу-Тева для дітей та підлітків не встановлені.

Відновлення/Приготування розчину для внутрішньовенного та підшкірного введення

Бортезоміб-Тева є цитотоксичним засобом. При роботі з ним та при його приготуванні слід дотримуватися обережності. Необхідно використовувати належну асептичну техніку, оскільки препарат не містить консервантів. Рекомендовано користуватися рукавичками та іншим захисним одягом, щоб уникнути контакту зі шкірою.

При відновленні лікарського засобу для різних способів введення використовуються різні обсяги фізрозчину для ін'єкцій (0,9%). Відновлена концентрація бортезомібу для підшкірного введення (2,5 мг/мл) більше, ніж відновлена концентрація бортезомібу для внутрішньовенного введення (1 мг/мл). *Оскільки кожен спосіб введення має іншу відновлену концентрацію, слід дотримуватися обережності при розрахунку обсягу, який слід ввести.*

На кожен флакон 3,5 мг бортезомібу для одноразового використання слід зробити відновлення із застосуванням нижчезазначеного обсягу фізрозчину (0,9%) для ін'єкцій залежно від способу введення.

Таблиця 2

Обсяги при відновленні та остаточна концентрація при внутрішньовенному та підшкірному введенні

Розмір флакону	Спосіб введення	Обсяг розчинника (фізрозчин [0,9%] для ін'єкцій)	Остаточна концентрація бортезомібу (мг/мл)
Флакон 3,5 мг/флакон	внутрішньовенно	3,5 мл	1,0 мг/мл
Флакон 3,5 мг/флакон	підшкірно	1,4 мл	2,5 мг/мл

Після визначення площі поверхні тіла пацієнта (ППТ) у квадратних метрах слід використовувати такі формули для розрахунку загального обсягу (мл) відновленого Бортезомібу-Тева, який необхідно вводити:

Внутрішньовенне введення (концентрація 1 мг/мл):

$\frac{\text{Доза Бортезомібу-Тева (мг/м}^2\text{)} \times \text{ППТ пацієнта (м}^2\text{)}}{1 \text{ мг/мл}}$ = Загальний обсяг Бортезомібу-Тева (мл), який слід ввести

Підшкірне введення (концентрація 2,5 мг/мл):

$\frac{\text{Доза Бортезомібу-Тева (мг/м}^2\text{)} \times \text{ППТ пацієнта (м}^2\text{)}}{2,5 \text{ мг/мл}}$ = Загальний обсяг Бортезомібу-Тева (мл), який слід ввести

До кожного флакону Бортезомібу-Тева надаються наклейки, які вказують на кінцеву концентрацію бортезомібу та на те, чи повинне введення бути тільки підшкірним. Ці наклейки повинні бути розташовані на шприці з розчином Бортезомібу-Тева одразу після приготування, щоб допомогти попередити практикуючих лікарів про правильний шлях введення Бортезомібу-Тева.

Відновлений продукт повинен бути прозорим та безбарвним розчином. Перед застосуванням лікарські засоби для парентерального введення необхідно перевіряти візуально на наявність часток та зміни кольору, якщо це дозволяє розчин та контейнер. Якщо спостерігається зміна кольору або наявність часток, відновлений продукт не слід використовувати.

Стабільність

Бортезоміб-Тева не містить протимікробного консерванту. У разі відновлення за інструкціями, Бортезоміб-Тева можна зберігати при температурі 25°C. Відновлений Бортезоміб-Тева слід ввести протягом 8 годин



після приготування. Відновлений матеріал можна зберігати до восьми годин в оригінальному флаконі або в шприці. Загальний час зберігання відновленого матеріалу не повинен перевищувати вісім годин в разі перебування під дією звичайного внутрішнього освітлення.

Дозування при раніше нелікованій множинній мієломі

Пацієнти, які є кандидатами для проведення трансплантації стовбурових клітин

Рекомендована початкова доза Бортезомібу-Тева в комбінації з іншими лікарськими засобами, які використовуються для лікування множинної мієломи, становить $1,3 \text{ мг/м}^2$ площі поверхні тіла, та її слід вводити внутрішньовенно двічі на тиждень на 1, 4, 8 та 11 день, після чого слід робити перерву до 20 днів; цей період вважається одним циклом лікування. Необхідно проводити від 3 до 6 циклів. Між введеннями Бортезомібу-Тева повинно проходити щонайменше 72 години.

Для коригування дози Бортезомібу-Тева для пацієнтів, які є кандидатами для проведення трансплантації, необхідно дотримуватися керівництв з коригування дози, наведених у розділах «Дозування при рецидивуючій множинній мієломі та рецидивуючій/рефрактерній мантийноклітинній лімфомі» та «Корекція дозування у пацієнтів із порушенням функції печінки».

Стосовно інструкцій із дозування для інших лікарських засобів, які застосовуються в комбінації з Бортезомібом-Тева, див. відповідні інструкції.

Пацієнти, які не є кандидатами для проведення трансплантації стовбурових клітин

Бортезоміб-Тева застосовується в комбінації з пероральним мелфаланом та пероральним преднізоном упродовж дев'яти 6-тижневих циклів лікування (див. таблицю 3). Протягом циклів 1-4 Бортезоміб-Тева вводиться двічі на тиждень (день 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 та 32). Під час циклів 5-9 Бортезоміб-Тева вводиться один раз на тиждень (день 1, 8, 22 та 29). Перед введенням наступної дози Бортезомібу-Тева повинно пройти щонайменше 72 години.

Таблиця 3

Схема дозування для пацієнтів із раніше нелікованою множинною мієломою

Бортезоміб-Тева двічі на тиждень (цикли 1-4)												
Тиждень	1				2		3	4		5		6
Бортезоміб-Тева ($1,3 \text{ мг/м}^2$)	1 день	-	-	4 день	8 день	11 день	перерва	22 день	25 день	29 день	32 день	перерва
Мелфалан (9 мг/м^2) Преднізон (60 мг/м^2)	1 день	2 день	3 день	4 день	-	-	перерва	-	-	-	-	перерва
Бортезоміб-Тева один раз на тиждень (цикли 5-9 при використанні в комбінації з мелфаланом та преднізоном)												
Тиждень	1				2	3	4		5		6	
Бортезоміб-Тева ($1,3 \text{ мг/м}^2$)	1 день	-	-	-	8 день	перерва	22 день		29 день		перерва	
Мелфалан (9 мг/м^2) Преднізон (60 мг/м^2)	1 день	2 день	3 день	4 день	-	перерва	-		-		перерва	

Рекомендації щодо корекції дозування при комбінованій терапії із застосуванням Бортезомібу-Тева, мелфалану та преднізону

Корекція дозування та відновлення терапії при застосуванні Бортезомібу-Тева в комбінації 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 повинна повернутися до 1 ступеня або початкового рівня.

Таблиця 4

Корекція дозування під час наступних циклів комбінованої терапії із застосуванням Бортезомібу-Тева, мелфалану та преднізону

Токсичність	Зміна дози або припинення лікування
Гематологічна токсичність: – у разі пролонгованої (≥ 5 днів) нейтропенії або тромбоцитопенії 4 ступеню; або тромбоцитопенії із кровотечею, які спостерігаються в попередньому циклі	Розглянути зменшення дози мелфалану на 25% у наступному циклі
– якщо рівень тромбоцитів становить $\leq 30 \times 10^9/\text{л}$ або абсолютна кількість нейтрофілів $\leq 0,75 \times 10^9/\text{л}$ у	Відкласти введення дози Бортезомібу-Тева



день введення дози Бортезомібу-Тева (крім 1-го дня)	
– якщо кілька доз Бортезомібу-Тева у циклі пропущені (≥ 3 доз під час введення два рази на тиждень або ≥ 2 доз під час введення 1 раз на тиждень)	Дозу Бортезомібу-Тева слід зменшити на 1 рівень (з $1,3 \text{ мг/м}^2$ до 1 мг/м^2 або з 1 мг/м^2 до $0,7 \text{ мг/м}^2$)
Негематологічна токсичність ≥ 3 ступеню	Терапію із застосуванням Бортезомібу-Тева слід відкласти до полегшення симптомів токсичності до початкового рівня або до 1 ступеня тяжкості. Потім Бортезоміб-Тева можна знову вводити зі зменшенням дози на 1 рівень (з $1,3 \text{ мг/м}^2$ до 1 мг/м^2 або з 1 мг/м^2 до $0,7 \text{ мг/м}^2$). У разі нейропатичного болю, пов'язаного з Бортезомібом-Тева, та/або при периферичній нейропатії, слід застосовувати та/або змінювати дози Бортезомібу-Тева, як зазначено в таблиці 5.

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

Дозування при рецидивуючій множинній мієломі та рецидивуючій/рефрактерній мантийноклітинній лімфомі
 Рекомендована початкова доза бортезомібу становить $1,3 \text{ мг/м}^2$ площі поверхні тіла, та застосовується двічі на тиждень протягом двох тижнів (день 1, 4, 8 та 11), після чого слід зробити 10-денну перерву (день 12-21). Цей 3-тижневий період вважається одним циклом лікування. Для розширеної терапії більше 8 циклів Бортезоміб-Тева можна застосовувати за схемою один раз на тиждень протягом 4 тижнів (день 1, 8, 15 та 22), після чого слід зробити 13-денну перерву (день 23-35). Для мінімізації кумуляції лікарського засобу перед введенням наступних доз Бортезомібу-Тева необхідно дотримуватися інтервалу щонайменше 72 години.

Із причин переносимості було визнане ефективним скорочення дози до $1,0 \text{ мг/м}^2$. Терапію із застосуванням Бортезомібу-Тева слід відкласти при настанні будь-якої негематологічної токсичності 3 ступеню або гематологічної токсичності 4 ступеню, виключаючи нейропатію. Як тільки симптоми токсичності пройдуть, лікування із застосуванням Бортезомібу-Тева можна починати знову, використовуючи дозу, зменшену на 25% (зменшення з $1,3 \text{ мг/м}^2$ до 1 мг/м^2 або з 1 мг/м^2 до $0,7 \text{ мг/м}^2$). Якщо токсичний ефект не проходить або якщо він виникає при застосуванні найнижчої дози, необхідно розглянути припинення терапії із застосуванням Бортезомібу-Тева, крім випадків коли користь від лікування явно перевищує ризик.

Лікування із застосуванням Бортезомібу-Тева може бути пов'язане із дозозалежним, тимчасовим зниженням рівня тромбоцитів. Рекомендовано проводити моніторинг рівня тромбоцитів перед прийомом кожної дози та відкладати терапію, якщо рівень тромбоцитів становить $< 25 \times 10^9/\text{л}$, та поновлювати лікування, використовуючи зменшену дозу після нормалізації стану.

У межах підтверджуючого дослідження фази II рецидивуючої множинної мієломи, під час якого в більшості пацієнтів не спостерігалось рефрактерності, та вони прийняли менше 2 попередніх ліній терапії, досліджувалася доза $1,0 \text{ мг/м}^2$.

Рекомендовано, щоб пацієнти з підтверженою повною відповіддю приймали 2 додаткових цикли Бортезомібу-Тева за межами підтвердження. Рекомендовано також, щоб пацієнти, в яких спостерігається відповідь та які не досягають повної ремісії, приймали всього 8 циклів терапії із застосуванням Бортезомібу-Тева.

На цей час наявні обмежені дані стосовно повторного лікування із застосуванням Бортезомібу-Тева.

Пацієнтів, в яких спостерігається нейропатичний біль, пов'язаний із прийомом Бортезомібу-Тева, та/або периферична сенсорна нейропатія, моторна нейропатія або вегетативна нейропатія, слід вести так, як зазначено в таблиці 5. Пацієнтам, в яких раніше спостерігалася тяжка нейропатія, можна призначати лікування із застосуванням Бортезомібу-Тева тільки після ретельної оцінки співвідношення користі та ризику.

Таблиця 5

Корекція дозування дози при нейропатії, пов'язаній із прийомом Бортезомібу-Тева

Тяжкість нейропатії	Зміна дози та режиму застосування
Ступінь I (парестезія, слабкість та/або втрата рефлексів) без болю або втрати функції	Дії відсутні
Ступінь I, який супроводжується болем, або ступінь	Зменшити дозу Бортезомібу-Тева до $1,0 \text{ мг/м}^2$



2 (із впливом на функцію, але без впливу на повсякденне життя)	
Ступінь 2, який супроводжується болем, або ступінь 3 (із впливом на повсякденне життя)	Відкласти лікування із застосуванням Бортезомібу-Тева доти, доки симптоми токсичності не пройдуть. Коли токсичний ефект пройде, слід поновити лікування із застосуванням Бортезомібу-Тева та зменшити дозу до 0,7 мг/м ² , та змінити схему лікування до одного разу на тиждень.
Ступінь 4 (сенсорна нейропатія, яка є інвалідизуючою, або моторна нейропатія, яка є загрозовою для життя або призводить до паралічу) та/або тяжка вегетативна нейропатія	Припинити застосування Бортезомібу-Тева

Загальні критерії токсичності Національного інституту раку

Корекція дозування у пацієнтів із порушенням функції печінки

Пацієнтам з легкими порушеннями функцій печінки корекція дози не потрібна. Пацієнтам із помірними або тяжкими порушеннями функцій печінки слід розпочинати лікування Бортезомібом-Тева 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 (див. таблицю 6).

Таблиця 6

Рекомендації щодо зміни початкових доз Бортезомібу-Тева пацієнтам з порушеннями функції печінки

	Рівень білірубіну	Рівень АСТ	Корекція початкової дози
Легкий	≤ 1,0 × ВМН	> ВМН	Не потрібна
	> 1,0 × – 1,5 × ВМН	Будь-який	Не потрібна
Помірний	> 1,5 × – 3 × ВМН	Будь-який	Зменшити дозу Бортезомібу-Тева до 0,7 мг/м ² у першому циклі. Розглянути підвищення дози до 1,0 мг/м ² або подальше скорочення дози до 0,5 мг/м ² у наступних циклах залежно від переносимості препарату, яка спостерігається у пацієнта.
Тяжкий	> 3 × ВМН	Будь-який	

АСТ – аспартатамінотрансфераза; ВМН – верхня межа норми.

Пропущена доза

Необхідно, щоб інтервал між прийомами препарату становив мінімум 72 години. Схема дозування: 1, 4, 8 та 11 день, якщо доза на 4, 8 або 11 день пропущена, цю дозу не слід приймати.

Діти.

Безпека та ефективність застосування бортезомібу дітям (віком до 18 років) не встановлені.

Передозування.

Дослідження фармакологічної безпеки для серцево-судинної системи, які проводилися на тваринах, продемонстрували, що одноразове застосування внутрішньовенно дози, яка вдвічі чи втричі перевищує рекомендовану клінічну дозу, розраховану в мг/м², пов'язане з гіпотензією, збільшенням частоти серцевих скорочень, зниженням скорочувальної здатності, порушенням терморегуляції та смертю. Відповіддю на невідкладне втручання із застосуванням засобів із позитивною інотропною активністю або лікарських засобів, які підвищують тиск, були зниження скорочувальної здатності серця та гіпотензія. Під час досліджень на собаках при використанні летальних доз спостерігалось збільшення інтервалу QT.

Випадкове передозування із застосуванням дози, яка щонайменше в два рази перевищує рекомендовану дозу, супроводжувалося гострим зниженням артеріального тиску та тромбоцитопенією з летальним наслідком.

Специфічний антидот до бортезомібу невідомий. У разі передозування необхідно проводити моніторинг життєвих функцій пацієнта та надавати належне підтримуюче лікування для підтримання рівня артеріального тиску (інфузійна терапія, вазопресорні препарати та/або інотропні препарати) та температури тіла.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялося упродовж лікування із застосуванням бортезомібу, є нудота, діарея, запор, блювання, втомлюваність, пірексія, тромбоцитопенія, анемія,



нейтропенія, периферична нейропатія (включаючи сенсорну), головний біль, парестезія, зниження апетиту, диспное, висипання, оперізувальний герпес та міалгія. Серед тяжких побічних реакцій упродовж лікування із застосуванням бортезомібу нечасто повідомлялося про серцеву недостатність, синдром лізису пухлини, легеневу гіпертензію, синдром оборотної задньої енцефалопатії, гострі дифузні інфільтративні легеневі розлади та рідко – про вегетативну нейропатію.

Множинна мієлома та мантійноклітинна лімфома

Реактивація вірусу Herpes Zoster. Застосування бортезомібу супроводжувалося реактивацією вірусу *Herpes Zoster*. У межах рандомізованого дослідження фази III при множинній мієломі частота випадків оперізувального герпесу, яка спостерігалася під час лікування із застосуванням бортезомібу, становила 13% (42/331) у порівнянні з 5% (15/332) у групі, де застосовували високі дози дексаметазону. У межах рандомізованого дослідження у пацієнтів з множинною мієломою, які раніше не отримували лікування, загальна частота реактивації вірусу *Herpes Zoster* була вищою у пацієнтів, які отримували лікування із внутрішньовенним застосуванням бортезомібу, мелфалану та преднізону (VMP), ніж у контрольній групі, де застосовували мелфалан та преднізон (14% у порівнянні з 4% відповідно).

У межах цього дослідження протівірусна профілактика проводилася 26% (90/340) пацієнтам у групі, в якій застосовували VMP. У цій групі реактивація вірусу *Herpes Zoster* спостерігалася рідше в пацієнтів, які застосовували профілактичну протівірусну терапію (3% [3/90]), ніж у пацієнтів, які не застосовували профілактичну протівірусну терапію (17% [43/250]). У пацієнтів з мантійноклітинною лімфомою, які раніше не отримували лікування, частота інфекції *Herpes Zoster* становила 6,7% у групі VcR-CAP та 1,2% у групі R-CHOP. (Примітка: Бортезоміб-Тева не затверджений для лікування пацієнтів з мантійноклітинною лімфомою, які раніше не отримували лікування). У післяреєстраційний період повідомлялося про випадки герпетичного менінгоенцефаліту та офтальмогерпесу.

Побічні реакції на лікарський засіб під час клінічних досліджень

Множинна мієлома

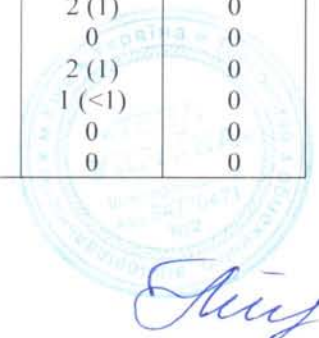
Рандомізовані відкриті комбіновані клінічні дослідження фази III за участю пацієнтів із множинною мієломою, яку раніше не лікували (лікування першої лінії, внутрішньовенне застосування бортезомібу)

У таблиці 7 надається опис даних із безпеки, отриманих від 340 пацієнтів із попередньо нелікованою множинною мієломою, які приймали бортезоміб внутрішньовенно (1,3 мг/м²) у комбінації з мелфаланом (9 мг/м²) та преднізоном (60 мг/м²) у межах проспективного дослідження фази 3. Загалом профіль безпеки бортезомібу в комбінації з мелфаланом/преднізоном узгоджується із відомими профілями безпеки як для бортезомібу, так і для мелфалану/преднізону.

Таблиця 7

Побічні ефекти, про які повідомлялося найчастіше (≥10% у групах, де застосовували внутрішньовенно бортезоміб, мелфалан та преднізон) 3 та ≥4 ступеню інтенсивності у дослідженнях множинної мієломи, яку раніше не лікували

Класифікація органів та систем за MedDRA	Бортезоміб, мелфалан та преднізон (N=340)			Мелфалан та преднізон (N=337)		
	Усього n (%)	Ступінь токсичності, n (%)		Усього n (%)	Ступінь токсичності, n (%)	
		3	≥4		3	≥4
<i>Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи</i>						
Тромбоцитопенія	178 (52)	68 (20)	59 (17)	159 (47)	55 (16)	47 (14)
Нейтропенія	165 (49)	102 (30)	35 (10)	155 (46)	79 (23)	49 (15)
Анемія	147 (43)	53 (16)	9 (3)	187 (55)	66 (20)	26 (8)
Лейкопенія	113 (33)	67 (20)	10 (3)	100 (30)	55 (16)	13 (4)
Лімфопенія	83 (24)	49 (14)	18 (5)	58 (17)	30 (9)	7 (2)
<i>Порушення з боку шлунково-кишкового тракту</i>						
Нудота	164 (48)	14 (4)	0	94 (28)	1 (<1)	0
Діарея	157 (46)	23 (7)	2 (1)	58 (17)	2 (1)	0
Запор	125 (37)	2 (1)	0	54 (16)	0	0
Блювання	112 (33)	14 (4)	0	55 (16)	2 (1)	0
Біль у животі	49 (14)	7 (2)	0	22 (7)	1 (<1)	0
Біль у верхній частині живота	40 (12)	1 (<1)	0	29 (9)	0	0
Диспепсія	39 (11)	0	0	23 (7)	0	0



<i>Порушення з боку нервової системи</i>						
Периферична нейропатія	159 (47)	43 (13)	2 (1)	18 (5)	0	0
Невралгія	121 (36)	28 (8)	2 (1)	5 (1)	1 (<1)	0
Запаморочення	56 (16)	7 (2)	0	37 (11)	1 (<1)	0
Головний біль	49 (14)	2 (1)	0	35 (10)	4 (1)	0
Парестезія	45 (13)	6 (2)	0	15 (4)	0	0
<i>Загальні порушення та реакції в місці введення</i>						
Пірексія	99 (29)	8 (2)	2 (1)	64 (19)	6 (2)	2 (1)
Втомлюваність	98 (29)	23 (7)	2 (1)	86 (26)	7 (2)	0
Астенія	73 (21)	20 (6)	1 (<1)	60 (18)	9 (3)	0
Периферичний набряк	68 (20)	2 (1)	0	34 (10)	0	0
<i>Інфекції та інвазії</i>						
Пневмонія	56 (16)	16 (5)	13 (4)	36 (11)	13 (4)	9 (3)
Оперізувальний герпес	45 (13)	11 (3)	0	14 (4)	6 (2)	0
Бронхіт	44 (13)	4 (1)	0	27 (8)	4 (1)	0
Назофарингіт	39 (11)	1 (<1)	0	27 (8)	0	0
<i>Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини</i>						
Біль у спині	58 (17)	9 (3)	1 (<1)	62 (18)	11 (3)	1 (<1)
Біль у кінцівках	47 (14)	8 (2)	0	32 (9)	3 (1)	1 (<1)
Біль у кістках	37 (11)	7 (2)	1 (<1)	35 (10)	7 (2)	0
Артралгія	36 (11)	4 (1)	0	50 (15)	2 (1)	1 (<1)
<i>Порушення з боку метаболізму та харчування</i>						
Анорексія	77 (23)	9 (3)	1 (<1)	34 (10)	4 (1)	0
Гіпокаліємія	44 (13)	19 (6)	3 (1)	25 (7)	8 (2)	2 (1)
<i>Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини</i>						
Висип	66 (19)	2 (1)	0	24 (7)	1 (<1)	0
Свербіж	35 (10)	3 (1)	0	18 (5)	0	0
<i>Порушення з боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>						
Кашель	71 (21)	0	0	45 (13)	2 (1)	0
Диспное	50 (15)	11 (3)	2 (1)	44 (13)	5 (1)	4 (1)
<i>Порушення з боку психіки</i>						
Безсоння	69 (20)	1 (<1)	0	43 (13)	0	0
<i>Судинні порушення</i>						
Гіпертензія	45 (13)	8 (2)	1 (<1)	25 (7)	2 (1)	0
Гіпотензія	41 (12)	4 (1)	3 (1)	10 (3)	2 (1)	2 (1)

Рандомізовані відкриті клінічні дослідження фази III із застосуванням індукційної комбінованої терапії на основі бортезомібу (застосовувався внутрішньовенно) у пацієнтів з множинною мієломою, які раніше не отримували лікування та які є кандидатами для проведення трансплантації стовбурових клітин (посвідані дані з безпеки, отримані з 3 досліджень)

Побічні ефекти, потенційно пов'язані з лікуванням, про які повідомлялося дуже часто ($\geq 10\%$) під час об'єднаних досліджень, наведені в таблиці 8.

Таблиця 8

Побічні ефекти, потенційно пов'язані з лікуванням, про які повідомлялося дуже часто ($\geq 10\%$ у групі, де застосовували терапію на основі бортезомібу) під час об'єднаних досліджень фази III із використанням індукційної комбінованої терапії на основі бортезомібу у пацієнтів з множинною мієломою, які раніше не отримували лікування та які є кандидатами для проведення трансплантації стовбурових клітин (об'єднані дані трьох досліджень)



Класифікація органів та систем за MedDRA	Не на основі бортезомібу N=776		На основі бортезомібу N=779	
	Усього n (%)	Ступінь ≥ 3 n (%)	Усього n (%)	Ступінь ≥ 3 n (%)
<i>Загальні порушення та реакції в місці введення</i>				
Втомлюваність	161 (21)	21 (3)	158 (20)	21 (3)
Пірексія	159 (21)	36 (5)	153 (20)	25 (3)
Периферичний набряк	75 (10)	4 (1)	117 (15)	2 (<1)
Астенія	91 (12)	10 (1)	110 (14)	16 (2)
Набряк	61 (8)	1 (<1)	79 (10)	3 (<1)
<i>Порушення з боку шлунково-кишкового тракту</i>				
Запор	214 (28)	8 (1)	242 (31)	10 (1)
Нудота	206 (27)	9 (1)	215 (28)	22 (3)
Діарея	110 (14)	6 (1)	133 (17)	23 (3)
Бльовання	87 (11)	6 (1)	95 (12)	18 (2)
<i>Порушення з боку нервової системи</i>				
Периферична нейропатія	54 (7)	4 (1)	147 (19)	20 (3)
Парестезія	80 (10)	2 (<1)	101 (13)	11 (1)
Периферична сенсорна нейропатія	55 (7)	1 (<1)	101 (13)	19 (2)
<i>Інфекції та інвазії</i>				
Оперізувальний герпес	18 (2)	5 (1)	86 (11)	24 (3)
<i>Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи</i>				
Тромбоцитопенія	171 (22)	27 (4)	239 (31)	63 (8)
Анемія	222 (29)	77 (10)	211 (27)	55 (7)
Лейкопенія	206 (27)	120 (16)	196 (25)	109 (14)
Лейкоцитоз	84 (11)	3 (<1)	79 (10)	7 (1)
<i>Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини</i>				
Біль у спині	94 (12)	20 (3)	100 (13)	25 (3)
<i>Порушення з боку метаболізму та харчування</i>				
Гіпокальціємія	151 (20)	24 (3)	160 (21)	21 (3)
Відхилення з боку ферментів	105 (14)	7 (1)	131 (17)	8 (1)
Гіперглікемія	138 (18)	31 (4)	122 (16)	26 (3)
Гіпокаліємія	102 (13)	23 (3)	112 (14)	17 (2)
Гіпонатріємія	82 (11)	12 (2)	100 (13)	29 (4)
<i>Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів</i>				
Порушення функції печінки	159 (21)	27 (4)	165 (21)	30 (4)
<i>Порушення з боку психіки</i>				
Безсоння	82 (11)	6 (1)	96 (12)	6 (1)

Рандомізоване відкрите клінічне дослідження фази III множинної мієломи (внутрішньовенне застосування бортезомібу)

Серед 331 пацієнта, які приймали бортезоміб, найбільш поширеними побічними ефектами, про які повідомлялося, були астеничні стани (61%), діарея (58%), нудота (57%), запор (42%), периферична нейропатія (36%), блювання, пірексія, тромбоцитопенія (кожне 35%), анорексія та зниження апетиту (34%), анемія та головний біль (кожне 26%), диспное (25%), міалгія, м'язові судоми, спазми та ригідність (24%), висип (24%), а також кашель та парестезія (кожне 21%). Побічними ефектами, про які найчастіше повідомлялося у групі з 332 пацієнтів, які застосовували дексаметазон, були порушення з боку психіки (49%), астеничні стани (45%), безсоння (27%), анемія (22%) та діарея (21%). У 14% пацієнтів у групі, де приймали бортезоміб, спостерігалася небажане явище 4 ступеню; найпоширенішим явищем токсичності 4 ступеню була тромбоцитопенія (4%), нейтропенія (2%) та гіперкальціємія (2%). У 16% пацієнтів у групі, де приймали дексаметазон, спостерігалася небажане явище 4 ступеню; найпоширенішим явищем токсичності 4 ступеню була гіперглікемія (2%).

Загалом у 144 (44%) пацієнтів із групи, де приймали бортезоміб, спостерігалася серйозна побічна реакція (СПР) під час дослідження, а у пацієнтів із групи, де приймали дексаметазон, цей показник становив

144 (43%). Як СПР визначається будь-яке явище, незалежно від причинно-наслідкового механізму, яке призводить до смерті, є загрозливим для життя, вимагає госпіталізації або подовжує поточну госпіталізацію, призводить до значущої інвалідизації або класифікується як важливе медичне явище. Найпоширенішими СПР, про які повідомлялося у групі, де приймали бортезоміб, були пірексія (6%), діарея (5%), диспное та пневмонія (4%), а також блювання (3%). У групі, де приймали дексаметазон, найпоширенішими СПР були пневмонія (7%), пірексія (4%) та гіперглікемія (3%).

Загалом 145 пацієнтів, включаючи 84 (25%) з 331 пацієнта в групі, де приймали бортезоміб, та 61 (18%) з 332 пацієнтів у групі, де приймали дексаметазон, припинили лікування в зв'язку з побічними ефектами и, які були оцінені дослідниками як пов'язані з прийомом лікарського засобу. Серед 331 пацієнта, які приймали бортезоміб, найпоширенішим явищем, пов'язаним із прийомом лікарського засобу, про яке повідомлялося та яке призводило до припинення лікування, була периферична нейропатія (8%). Серед 332 пацієнтів у групі, де приймали дексаметазон, найпоширенішим явищем, пов'язаним із прийомом лікарського засобу, про яке повідомлялося та яке призводило до припинення лікування, були порушення з боку психіки та гіперглікемія (2% кожне).

Із 669 пацієнтів, які були внесені до цього дослідження, 37% були віком від 65 років. Частота виникнення явищ 3 та 4 ступеню становила 64%, 78% та 75% для пацієнтів, які приймали бортезоміб, віком ≤ 50 , 51-64 та ≥ 65 років, відповідно.

Чотири смертельні випадки розглядалися, як пов'язані з бортезомібом, у дослідженнях множинної мієломи ІІІ фази: по 1 випадку кардіогенного шоку, дихальної недостатності, застійної серцевої недостатності та зупинки серця. Чотири смертельні випадки розглядалися, як пов'язані з дексаметазоном: 2 випадки сепсису, 1 випадок бактеріального менінгіту та 1 випадок раптової смерті вдома.

Мантійноклітинна лімфома

Нерандомізоване дослідження ІІ фази за участю пацієнтів із рецидивуючою/рефрактерною мантійноклітинною лімфомою (внутрішньовенне застосування бортезомібу)

Найпоширеніші побічні ефекти, потенційно пов'язані з лікуванням, про які повідомлялося у $\geq 10\%$ випадків у межах досліджень фази ІІІ та фази ІІ рецидивуючої множинної мієломи, наведені в таблиці 9 та таблиці 10 за органами та системами. Так само, найпоширеніші побічні ефекти, потенційно пов'язані з лікуванням, про які повідомлялося у $\geq 10\%$ випадків у межах дослідження фази ІІ мантійноклітинної лімфоми, наведені в таблиці 11 за органами та системами.

Таблиця 9

Побічні ефекти, про які повідомлялося найчастіше ($\geq 10\%$ у групах, де застосовували внутрішньовенно бортезоміб) 3 та 4 ступеню інтенсивності у межах рандомізованого дослідження множинної мієломи фази ІІІ (N=663)

Класифікація органів та систем	Група, яка приймає лікування					
	Бортезоміб (n=331)			Дексаметазон (n=332)		
	[n (%)]			[n (%)]		
	Усього	Ступінь 3	Ступінь 4	Усього	Ступінь 3	Ступінь 4
<i>Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи</i>						
Тромбоцитопенія	115 (35)	85 (26)	12 (4)	36 (11)	18 (5)	4 (1)
Анемія (БДУ – без додаткових уточнень)	87 (26)	31 (9)	2 (<1)	74 (22)	32 (10)	3 (<1)
Нейтропенія	62 (19)	40 (12)	8 (2)	5 (2)	4 (1)	0
<i>Порушення з боку шлунково-кишкового тракту</i>						
Діарея (БДУ), неоформлені випорожнення	192 (58)	24 (7)	0	70 (21)	6 (2)	0
Нудота	190 (57)	8 (2)	0	46 (14)	0	0
Запор	140 (42)	7 (2)	0	49 (15)	4 (1)	0
Блювання (БДУ)	117 (35)	11 (3)	0	20 (6)	4 (1)	0
Біль у животі (БДУ)	53 (16)	6 (2)	0	12 (4)	1 (<1)	0
Диспепсія	32 (10)	2 (<1)	0	28 (8)	0	0
<i>Загальні порушення та реакції в місці введення</i>						
Астенія (втомлюваність, слабкість, нездужання, підсилення)	201 (61)	39 (12)	1 (<1)	148 (45)	20 (6)	0

Глу

втомлюваності, апатія)						
Пірексія	116 (35)	6 (2)	0	54 (16)	4 (1)	1 (<1)
Набряк нижніх кінцівок, периферичний набряк, набряк (БДУ) [‡]	56 (17)	0	0	65 (20)	1 (<1)	0
Озноб	37 (11)	0	0	8 (2)	0	0
Біль (БДУ)	33 (10)	7 (2)	0	12 (4)	2 (<1)	1 (<1)
<i>Інфекції та інвазії</i>						
Назофарингіт	45 (14)	1 (<1)	0	22 (7)	0	0
Оперізувальний герпес (включаючи мультидерматомний та дисемінований)	42 (13)	6 (2)	0	15 (5)	4 (1)	1 (<1)
<i>Порушення з боку метаболізму та харчування</i>						
Анорексія, зниження апетиту (БДУ)	112 (34)	9 (3)	0	31 (9)	1 (<1)	0
<i>Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини</i>						
Біль у кістках, підсилення болю у кістках	54 (16)	12 (4)	0	53 (16)	11 (3)	0
М'язові судоми, м'язові спазми, ригідність м'язів, міалгія	78 (24)	2 (<1)	0	66 (20)	5 (2)	0
Артралгія, ригідність суглобів	49 (15)	3 (<1)	0	35 (11)	5 (2)	0
Біль у кінцівках	50 (15)	5 (2)	0	24 (7)	2 (<1)	0
Біль у спині	46 (14)	10 (3)	0	33 (10)	4 (1)	0
М'язово-скелетний біль	33 (10)	3 (<1)	0	11 (3)	3 (<1)	0
<i>Порушення з боку нервової системи</i>						
Периферична нейропатія (БДУ), підсилення периферичної нейропатії, периферична сенсорна нейропатія	119 (36)	24 (7)	2 (<1)	28 (8)	1 (<1)	1 (<1)
Головний біль (БДУ)	85 (26)	3 (<1)	0	43 (13)	2 (<1)	0
Парестезія, відчуття печіння (БДУ)	70 (21)	5 (2)	0	28 (8)	0	0
Запаморочення (включаючи вертиго)	45 (14)	3 (<1)	0	34 (10)	0	0
<i>Порушення з боку психіки</i>						
Безсоння	60 (18)	1 (<1)	0	90 (27)	5 (2)	0
<i>Порушення з боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>						
Диспное (БДУ), диспное, обумовлене фізичним навантаженням	84 (25)	17 (5)	1 (<1)	65 (20)	9 (3)	2 (<1)
Кашель	70 (21)	2 (<1)	0	35 (11)	1 (<1)	0
<i>Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини</i>						
Висип (БДУ), висип зі сверблячкою, еритематозний висип, висип генералізований, макулярний висип, папульозний висип, еритема, кропив'янка (БДУ)	79 (24)	6 (2)	0	28 (8)	0	0
<i>Судинні порушення</i>						
Ортостатична гіпотензія, гіпотензія (БДУ), постуральна гіпотензія	38 (11)	3 (<1)	0	6 (2)	2 (<1)	1 (<1)

[‡] Бажані терміни, віднесені до загальних порушень і реакцій у місці введення за органами та системами або до порушень з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини за органами та системами

Таблиця 10

Побічні ефекти, про які повідомлялося найчастіше (загалом $\geq 10\%$) у межах 2 клінічних досліджень фази II у пацієнтів із множинною мієломою (N=228)

Пацієнти, яким застосовували бортезоміб



Класифікація органів та систем	внутрішньовенно в дозі 1,3 мг/м ² (N=228)		
	Усього n (%)	Ступінь 3 n (%)	Ступінь 4 n (%)
<i>Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи</i>			
Тромбоцитопенія	97 (43)	61 (27)	7 (3)
Анемія (БДУ) або загострення анемії (БДУ), зниження гемоглобіну, зниження рівня еритроцитів [†]	74 (32)	21 (9)	0
Нейтропенія або загострення нейтропенії	54 (24)	29 (13)	6 (3)
<i>Порушення з боку органів зору</i>			
Нечіткість зору	25 (11)	1 (<1)	0
<i>Порушення з боку шлунково-кишкового тракту</i>			
Нудота або підсилення нудоти	145 (64)	15 (7)	0
Діарея (БДУ), неоформлені випорожнення	125 (55)	16 (7)	2 (1)
Запор або підсилення запору	99 (43)	5 (2)	0
Блювання (БДУ)	82 (36)	16 (7)	1 (<1)
Біль у животі (БДУ), біль у верхній частині живота або відчуття дискомфорту в животі	45 (20)	5 (2)	0
Диспепсія	30 (13)	0	0
<i>Загальні порушення та реакції в місці введення</i>			
Астенія (втомлюваність, слабкість, нездужання, підсилення втомлюваності, апатія)	149 (65)	42 (18)	1 (<1)
Пірексія	82 (36)	9 (4)	0
Периферичний набряк, набряк нижніх кінцівок [‡]	48 (21)	2 (1)	0
Озноб	27 (12)	1 (<1)	0
Біль (БДУ)	22 (10)	3 (1)	0
<i>Інфекції та інвазії</i>			
Інфекції верхніх дихальних шляхів (БДУ)	41 (18)	0	0
Оперізувальний герпес (включаючи мультидерматомний та дисемінований)	26 (11)	2 (1)	0
Пневмонія (БДУ)	23 (10)	12 (5)	0
<i>Порушення з боку метаболізму та харчування</i>			
Анорексія, зниження апетиту (БДУ)	99 (43)	6 (3)	0
Зневоднення	42 (18)	15 (7)	0
Зниження ваги, відсутність набирання ваги [§]	26 (11)	2 (1)	0
<i>Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини</i>			
Артралгія, ригідність суглобів	63 (28)	11 (5)	0
Біль у нижніх кінцівках	59 (26)	16 (7)	0
М'язові судоми, м'язові спазми, ригідність м'язів, міалгія	60 (26)	8 (4)	0
Біль у кістках, підсилення болю у кістках	39 (17)	11 (5)	0
Біль у спині	31 (14)	9 (4)	0
<i>Порушення з боку нервової системи</i>			
Периферична нейропатія (БДУ), підсилення периферичної нейропатії, периферична сенсорна нейропатія	84 (37)	31 (14)	0
Головний біль (БДУ)	63 (28)	8 (4)	0
Запаморочення (виключаючи вертиго)	48 (21)	3 (1)	0
Парестезія, відчуття печіння (БДУ)	32 (14)	5 (2)	0
Дизгевзія	29 (13)	1 (<1)	0
Гіпестезія	26 (11)	1 (<1)	0
<i>Порушення з боку психіки</i>			



Безсоння	62 (27)	3 (1)	0
Тривога	32 (14)	0	0
<i>Порушення з боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>			
Диспное (БДУ), диспное, обумовлене фізичним навантаженням, загострення диспное	66 (29)	8 (4)	1 (<1)
Кашель	39 (17)	1 (<1)	0
Епістаксис	23 (10)	1 (<1)	0
<i>Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини</i>			
Висип (БДУ), висип зі сверблячкою, еритематозний висип, висип генералізований, макулярний висип, папульозний висип, еритема, кропив'янка (БДУ)	63 (28)	1 (<1)	0
Свербіж (БДУ), свербіж генералізований	28 (12)	0	0
<i>Судинні порушення</i>			
Ортостатична гіпотензія, гіпотензія (БДУ), постуральна гіпотензія	27 (12)	8 (4)	0

[†] Бажані терміни, віднесені до порушень з боку системи крові та лімфатичної системи за органами та системами або до досліджень за органами та системами

[‡] Бажані терміни, віднесені до загальних порушень та реакцій у місці введення за органами та системами або до порушень з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини за органами та системами

[¥] Бажані терміни, віднесені до досліджень за органами та системами або до порушень з боку метаболізму та харчування за органами та системами

Таблиця 11

Побічні ефекти, про які повідомлялося найчастіше (загалом $\geq 10\%$) у межах дослідження фази II мантийноклітинної лімфоми

Класифікація органів та систем	Пацієнти, яким застосовували бортезоміб внутрішньовенно в дозі 1,3 мг/м ² (N=155)	
	Усього n (%)	Ступінь ≥ 3 n (%)
<i>Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи</i>		
Тромбоцитопенія	33 (21)	17 (11)
Анемія	27 (17)	4 (3)
<i>Порушення з боку шлунково-кишкового тракту</i>		
Запор	77 (50)	4 (3)
Діарея	73 (47)	11 (7)
Нудота	68 (44)	4 (3)
Блювання	42 (27)	4 (3)
Біль у животі	24 (15)	8 (5)
<i>Загальні порушення та реакції в місці введення</i>		
Астенічні стани	112 (72)	29 (19)
Набряк	44 (28)	4 (3)
Пірексія	30 (19)	2 (1)
<i>Інфекції та інвазії</i>		
Інфекції верхніх дихальних шляхів	24 (15)	1 (<1)
<i>Порушення з боку метаболізму та харчування</i>		
Зниження апетиту	60 (39)	5 (3)
<i>Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини</i>		
Артралгія	20 (13)	2 (1)
Міалгія	15 (10)	0
<i>Порушення з боку нервової системи</i>		



Периферична нейропатія [†]	85 (55)	20 (13)
Запаморочення (включаючи вертиго)	36 (23)	5 (3)
Головний біль	26 (17)	0
<i>Порушення з боку психіки</i>		
Безсоння	33 (21)	1 (<1)
<i>Порушення з боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>		
Диспное	35 (23)	7 (5)
Кашель	30 (19)	0
<i>Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини</i>		
Висип	43 (28)	4 (3)
<i>Судинні порушення</i>		
Гіпотензія	23 (15)	5 (3)

[†]Периферична нейропатія включає всі терміни, які стосуються периферичної нейропатії, не класифікованої в інших рубриках (периферична нейропатія (БДУ), загострення периферичної нейропатії, периферична сенсорна нейропатія, периферична моторна нейропатія та нейропатія (БДУ)).

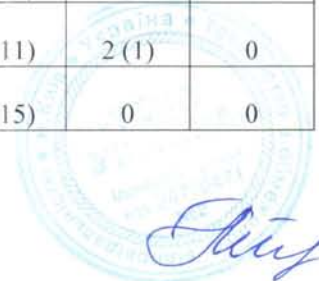
Підсумок клінічних досліджень, в яких порівнювалися внутрішньовенне та підшкірне застосування бортезомібу пацієнтам із рецидивуючою множинною мієломою

Оцінка безпечності та ефективності підшкірного введення бортезомібу проводилася в межах дослідження фази III при рекомендованій дозі 1,3 мг/м². Це було рандомізоване, порівняльне дослідження, в якому порівнювалися внутрішньовенне та підшкірне застосування бортезомібу у 222 пацієнтів із рецидивуючою множинною мієломою. Безпечність описана нижче в таблиці 12 та відображає експозицію бортезомібу при підшкірному введенні (n=147) або бортезомібу при внутрішньовенному введенні (n=74).

Таблиця 12

Частота виникнення побічних реакцій, про які повідомлялося у $\geq 10\%$ пацієнтів у дослідженні фази III рецидивуючої множинної мієломи, в межах якого порівнювалося внутрішньовенне (в/в) та підшкірне (п/ш) введення бортезомібу

Класифікація органів та систем за MedDRA	в/в (N=74)			п/ш (N=147)		
	Усього n (%)	Ступінь токсичності, n (%)		Усього n (%)	Ступінь токсичності, n (%)	
		3	≥ 4		3	≥ 4
<i>Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи</i>						
Анемія	26 (35)	6 (8)	0	53 (36)	14 (10)	4 (3)
Лейкопенія	16 (22)	4 (5)	1 (1)	29 (20)	9 (6)	0
Нейтропенія	20 (27)	10 (14)	3 (4)	42 (29)	22 (15)	4 (3)
Тромбоцитопенія	27 (36)	8 (11)	6 (8)	52 (35)	12 (8)	7 (5)
<i>Порушення з боку шлунково-кишкового тракту</i>						
Біль у животі	8 (11)	0	0	5 (3)	1 (1)	0
Біль у верхній частині живота	8 (11)	0	0	3 (2)	0	0
Запор	11 (15)	1 (1)	0	21 (14)	1 (1)	0
Діарея	27 (36)	3 (4)	1 (1)	35 (24)	2 (1)	1 (1)
Нудота	14 (19)	0	0	27 (18)	0	0
Блювання	12 (16)	0	1 (1)	17 (12)	3 (2)	0
<i>Загальні порушення та реакції в місці введення</i>						
Астенія	14 (19)	4 (5)	0	23 (16)	3 (2)	0
Втомлюваність	15 (20)	3 (4)	0	17 (12)	3 (2)	0
Пірексія	12 (16)	0	0	28 (19)	0	0
<i>Інфекції та інвазії</i>						
Оперізувальний герпес	7 (9)	1 (1)	0	16 (11)	2 (1)	0
<i>Дослідження</i>						
Зниження ваги	2 (3)	1 (1)	0	22 (15)	0	0



<i>Порушення з боку метаболізму та харчування</i>						
Зниження апетиту	7 (9)	0	0	14 (10)	0	0
<i>Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини</i>						
Біль у кінцівках	8 (11)	2 (3)	0	8 (5)	1 (1)	0
Біль у спині	8 (11)	1 (1)	1 (1)	21 (14)	1 (1)	0
<i>Порушення з боку нервової системи</i>						
Головний біль	8 (11)	0	0	5 (3)	0	0
Невралгія	17 (23)	7 (9)	0	35 (24)	5 (3)	0
Периферична сенсорна нейропатія (не класифікована в інших рубриках)	39 (53)	11 (15)	1 (1)	56 (38)	8 (5)	1 (1)
<i>Порушення з боку психіки</i>						
Безсоння	8 (11)	0	0	18 (12)	0	0
<i>Порушення з боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>						
Диспное	9 (12)	2 (3)	0	11 (7)	2 (1)	0
<i>Судинні порушення</i>						
Гіпертензія	3 (4)	0	0	14 (10)	3 (2)	0

Примітка: Відсоток у стовпчику «Усього» для кожної групи розрахований за кількістю індивідуумів у кожній групі як знаменник. Відсоток ступеню токсичності в підгрупах розрахований за кількістю індивідуумів у кожній групі як знаменник.

Побічні реакції у післяреєстраційний період

У післяреєстраційний період повідомлялося про такі побічні ефекти.

З боку нервової системи і психіки: судоми, зміни психічного статусу, енцефалопатія, гострий психоз, двобічна втрата слуху, вегетативна дистонія, синдром оборотної задньої енцефалопатії, вегетативна нейропатія, оптична нейропатія та сліпота, прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія (інфекція, викликана вірусом Джона Каннінгема [JC]).

З боку серцево-судинної системи: тахікардія, серцева недостатність, тампонада серця, перикардит, зупинка серця та зупинка серцево-легеневої діяльності, повна блокада серця, кардіогенний шок.

З боку легенів: легенева гіпертензія, пневмоніт, дихальна недостатність, легенева альвеолярна кровотеча, плевральний ексудат, гострий набряк легенів, гостра дифузна інфільтративна хвороба легенів.

Серйозні кровотечі: субарахноїдальна кровотеча, крововилив в мозок, дисеміноване внутрішньосудинне згортання, ішемічний інсульт, ішемічний коліт, ішемія спинного мозку.

Гіперчутливість: імунокомплексні захворювання, ангіоневротичний набряк, анафілактична реакція.

З боку печінки/жовчного міхура/підшлункової залози: підвищення рівня трансаміназ, лужної фосфатази, гама-глутамілтрансферази, гепатоцелюлярне ушкодження, гепатит, панкреатит.

З боку нирок: гостра ниркова недостатність, нефротичний синдром, нирковий тубулярний ацидоз, нирковий некроз, гемолітичний уремічний синдром, відторгнення трансплантату, відторгнення ниркового трансплантату.

Бактеріальні та вірусні інфекції: сепсис та септичний шок, герпетичний менінгоенцефаліт, офтальмогерпес.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, гострий фебрильний нейтрофільний дерматоз (синдром Світа), лейкоцитокластичний васкуліт.

З боку шлунково-кишкового тракту: ішемічний коліт, паралітична непрохідність кишечника, обструкція кишечника.

З боку метаболізму та харчування: гіпер- та гіпокальціємія, гіпер- та гіпокаліємія, тяжка гіпонатріємія, неадекватна секреція АДГ, синдром лізису пухлини.

Інші: амілоїдоз.

Термін придатності. 2 роки.

Відновлений розчин можна зберігати при температурі не вище 25 °С у приміщенні з нормальним освітленням в оригінальному флаконі або шприці не більше 8 годин.

Умови зберігання. Зберігати при температурі від 15 °С до 30 °С. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.



Упаковка. По 1 флакону з ліофілізатом разом з наклейками, на яких зазначено спосіб введення препарату й остаточну концентрацію бортезомібу, у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Сіндан Фарма СРЛ

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
бул. Іона Михалаче, 11, сектор 1, 011171, Бухарест, Румунія.

Дата останнього перегляду.

