Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық қызметті
бақылау комитеті Төрағасының
2016 жылғы «14» қазан
№ N004439 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық
Велкейд®

Саудалық атауы
Велкейд®

Халықаралық патенттелмеген атауы
Бортезомиб

Дәрілік түрі
Вена ішіне және тері астына енгізу үшін ерітінді дайындауға арналған 3.0 мг лиофилизат

Құрамы
Бір құтының ішінде
белсенді зат: 3.0 мг бортезомиб,
қосымша заттар: маннитол, азот, трет-бутанол[1], инъекцияға арналған су[1]
[1] - Өндіріс үдерісінде жойылады

Сипаттамасы
Ақ немесе ақ дерлік лиофилизацияланған масса немесе ұнтақ

Фармакотерапиялық тобы
Ісікке қарсы препараттар. Ісікке қарсы басқа препараттар. Ісікке қарсы басқа да препараттар. Бортезомиб.
АТХ коды L01XX32

Фармакологиялық қасиеттері
Фармакокинетикасы
Сіңірілуі
Креатинин клиренсі 50 мл/минуттан артық көптеген миеломасы бар 11 науқасқа бортезомибті 1.0 мг/м^2 және 1.3 мг/м^2 дозаларда вена ішіне сорғалатып енгізгенде алғашқы дозасын енгізуден кейінгі препараттың плазмадағы орташа концентрациялары, тиісінше, 57 және 112 нг/мл

құрады. Препараттың кейінгі енгізілуінде қан плазмасындағы ең жоғары концентрациясының орташа мәндері 1.0 мг/м^2 доза үшін 67-106 нг/мл және 1.3 мг/м^2 доза үшін 89-120 шегінде болды.
Көптеген миеломасы бар пациенттерге 1.3 мг/м^2 дозасының венаішілік болюстік немесе теріастылық инъекциясынан кейін (вена ішіне енгізген топта n=14, тері астына енгізген топта n=17), қайталанған дозасын енгізгеннен кейінгі жалпы жүйелік концентрациясы теріастылық және венаішілік енгізулерде баламалы болды. Тері астына енгізгеннен кейінгі Cmax (20.4 нг/мл) вена ішіне енгізген топтағы осындаймен (223 нг/мл) салыстырғанда төмен болды. AUClast орташа геометриялық қатынасы 0.99 және 90% құрады және сенімді аралықтары 80.18%-122.80% құрады.
Таралуы
Көптеген миеломасы бар пациенттерде 1.0 мг/м^2 және 1.3 мг/м^2 дозаларда вена ішіне бір рет немесе бірнеше рет енгізулерден кейін бортезомибтің орташа таралу көлемі 1659-3294 л (489-1884 л/м^2) құрайды. Бұл бортезомибтің шеткері тіндерде қарқынды таралуын жорамалдауға мүмкіндік береді. Бортезомибтің 0.01-1.0 мкг/мл концентрацияларында препараттың қан плазмасы ақуыздарымен байланысуы, орта есеппен, *in vitro* 82,9% құрайды. Плазма ақуыздарымен байланысқан бортезомиб фракциялары концентрациясына тәуелді болмаған.
Биотрансформациясы
In vitro жағдайларында бортезомиб метаболизмі көбінесе P450 цитохромының CYP3A4, CYP2C19 және CYP1A2 изоферменттерімен жүзеге асады. CYP2D6 және CYP2C9 изоферменттерінің бортезомиб метаболизміне қатысуы мардымсыз. Метаболизмнің негізгі жолы екі метаболит түзілетін бор атомдарының ыдырауы болып табылады, олар әріқарай басқа бірнеше метаболиттерді түзумен гидроксилденеді. Бортезомиб метаболиттері 26S протеасомасын тежемейді.
Шығарылуы
Бірнеше рет енгізу кезінде препараттың орташа жартылай шығарылу кезеңі ($T_{1/2}$) 40-193 сағат құрайды. Бортезомиб бірінші дозасынан соң, кейінгі дозаларымен салыстырғанда, тезірек шығарылады. Алғаш 1.0 мг/м^2 және 1.3 мг/м^2 дозаларда енгізілуінен кейінгі орташа жалпы клиренсі, тиісінше, 102 және 112 л/сағат, ал кейінгі дозаларын енгізуден кейін 1.0 мг/м^2 және 1.3 мг/м^2 дозалары үшін, тиісінше, 15-тен 32 л/сағатқа дейін және 18-ден 32 л/сағатқа дейінді құраған.

<u>Пациенттердің ерекше топтары</u>
Бауыр функциясы бұзылған пациенттер
Бауыр функциясы бұзылған онкологиялық науқастарда бортезомиб фармакокинетикасына зерттеулер бауыр функциясының ауырлығы әртүрлі дәрежедегі бұзылулары бар 61 пациентте 0.5-1.3 мг/м^2 бортезомиб дозаларын қолданумен жүргізілді. Бауыр функциясының жеңіл бұзылулары бортезомиб фармакокинетикасына ықпал етпейді. Бауыр функциясының орташа және ауыр дәрежелі бұзылулары бар пациенттерде,

бауыр функциясы қалыпты пациенттермен салыстырғанда, бортезомиб AUC («концентрация-уақыт» қисығы астындағы аудан) шамасының 60% ұлғаюы байқалады. Бауыр функциясының орташа және ауыр дәрежелі бұзылулары бар пациенттер үшін бастапқы бортезомиб дозасын азайту ұсынылады. Мұндай пациенттерді мұқият қадағалау қажет болады.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

Бүйрек функциясы жеңіл, орташа және ауыр бұзылған науқастарда, диализде жүрген пациенттерді қоса есептегенде, аптасына екі рет 0.7-1.3 мг/м^2 дозаларда вена ішіне қолданылғанда бортезомиб фармакокинетикасы бүйрек функциясы қалыпты науқастардағы препарат фармакокинетикасымен салыстырмалы болды.

Бортезомибтің фармакокинетикасы жедел лимфобластты лейкозы (ЖЛЛ) немесе жедел миелоидты лейкозы (ЖМЛ) бар, 1.3 мг/ м^2 доза аптасына екі рет вена ішіне болюстік жолмен енгізілген 104 педиатриялық (2-16 жас аралығындағы) пациентте анықталды. Популяциялық фармакокинетикалық талдауды негізге ала отырып, бортезомибтің клиренсі дене беткейі ауданының (ДБА) артуымен жоғарылайды. Орташа геометриялық (% CV) клиренсі 7.79 (25%) л/сағ/м^2 құрады, тепе-теңдік жағдайындағы таралу көлемі 834 (39%) л/м^2 құрады және жартылай шығарылу кезеңі 100 (44%) сағатты құрады. ДБА-ға әсерін ескере отырып түзеткеннен кейін, жас шамасы, дене салмағы және жынысы сияқты басқа да демографиялық көрсеткіштер бортезомибтің клиренсіне клиникалық тұрғыдан елеулі әсер еткен жоқ. Бортезомибтің балалардағы ДБА бойынша қалыпқа түсірілген клиренсі, ересектерде байқалғанға ұқсас болды.

Фармакодинамикасы

Әсер ету мезанизмі

Бортезомиб – бұл сүт қоректілер жасушалары 26S-протеасомасының химотрипсин тәрізді белсенділіктегі қайтымды тежегіші. Бұл протеасома убиквитинмен конъюгацияланған ақуыздарды ыдырататын ірі ақуыз кешені түрінде болады. Убиквитин-протеасомалық жол кейбір ақуыздардың жасушаішілік концентрациясын реттеуде шешуші рөл атқарады, осылайша, жасушаішілік гомеостазға қолдау көрсетеді. Протеасома белсенділігінің бәсеңдеуі осы селективтік протеолизге жол бермейді, бұл жасушаға сигнал беру реакцияларының көптеген каскадтарына ықпал ете алады. Гомеостазды қолдау механизмінің бұзылуы жасушаның жойылуына әкелуі мүмкін. *In vivo* бортезомиб, көптеген миеломаны қоса, көп тәжірибелік үлгілерде ісіктің өсуін баяулатты.

Тәжірибелерде бортезомиб остеобласттар жіктелуі мен белсенділігін күшейтті және остеокласттар функциясын тежеді. Бұл әсерлер бортезомибпен ем қабылдайтын, көп ошақты остеолизбен бірге көптеген миеломасы бар пациенттерде байқалды.

Қолданылуы

- Велкейд® монотерапия ретінде немесе пегилирленген липосомалық доксорубицинмен немесе дексаметазонмен біріктіріліп үдемелі көптеген

миеломасы бар, ең кемінде 1 емдеу курсын алған және қан түзетін дің жасушалардың трансплантациясы бұрын жасалған немесе оларды трансплантациялауға сай келмейтін ересек пациенттерді емдеу үшін көрсетілімде.
- Велкейд® мелфаланмен және преднизонмен үйлестіріп көптеген миеломасы бар, бұрын ем алмаған, қан түзетін дің жасушалар трансплантациясы жасалатын жоғары дозалардағы химиялық емге сай келмейтін ересек пациенттерді емдеу үшін көрсетілімде.
- Велкейд® дексаметазонмен біріктірілімде көптеген миеломасы бар, бұрын ем алмаған, дің жасушалар трансплантациясы жасалған жоғары дозалардағы химиялық емге сай келетін ересек пациенттерді индукциялық емдеу үшін көрсетілімде.
- Велкейд® ритуксимабпен, циклофосфамидпен, доксорубицинмен және преднизонмен біріктірілімде мантия жасушалы лимфомасы бар, бұрын ем қабылдамаған және қан түзетін дің жасушаларын трансплантациялау үшін сай келмейтін ересек пациенттерді емдеу үшін көрсетілімде.

Қолдану тәсілі және дозалары
Емдеу біліктілігі және химиялық ем дәрілерін пайдалану тәжірибесі бар дәрігердің тағайындауымен және қадағалауымен басталып, жүргізілуі тиіс. Велкейд® препаратын сұйылтуды және енгізуді үйретілген медицина маманы атқаруы тиіс. Велкейд®, инъекция үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат, 1.0 мг, тек вена ішіне енгізу үшін көрсетілімді.
Велкейд®, инъекция үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат, 3.0 мг, вена ішіне және тері астына енгізу үшін ғана көрсетілімді. Велкейд® препараты басқаша әдістермен енгізілмеуі тиіс. ИНТРАТЕКАЛЬДІ ЕНГІЗГЕНДЕ ӨЛІМ ЖАҒДАЙЛАРЫ ТІРКЕЛГЕН.
Вена ішіне енгізу үшін Велкейд® препаратының дайындалған ерітіндісінің концентрациясы 1 мг/мл бортезомиб құрайды.
Велкейд® препаратының тері астына енгізу үшін дайындалған ерітіндісінің концентрациясы 2.5 мг/мл бортезомибті құрайды.
Бортезомиб ісікке қарсы дәрі болып табылады. Оны әзірлеу және енгізу кезінде сақ болу керек. Препаратты теріге тигізіп алмас үшін қолғаптар кию, басқа да қорғағыш құралдар ұсынылады. Құрамында консервант болмағандықтан, Велкейд® препаратымен жұмыс істегенде тиісті **асептика техникасын** қатаң қадағалауға кеңес беріледі.
Велкейд® препаратын басқа дәрілік заттармен біріктіріп қолданған кезде бірге қолданылатын дәрілік заттарды медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықты да оқып шығу қажет.
Ерітіндіні дайындау және препаратты енгізу
Вена ішіне енгізу
Велкейд®, инъекция үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат, 3.0 мл, көлемі 10 мл препаратының әр құтысы 9 мг/мл инъекцияға арналған натрий хлоридінің 3.0 мл мл ерітіндісінде (0.9%) ерітілуі тиіс.

Лиофилизацияланған ұнтақ 2 минуттан аз уақыт ішінде ериді. Ерітілген соң әр мл ерітінді құрамында 1 мг бортезомиб болады.
Әзірленген ерітінді соңғы pH 4-тен 7-ге дейін болатын мөлдір және түссіз болуы тиіс. Әзірленген ерітінді енгізілуге дейін түссізденуінің және қатты бөлшектерінің бар-жоғы тұрғысынан көзбен тексерілуі тиіс. Егер кез келген түс өзгерісі немесе қатты бөлшектерінің болуы байқалса, әзірленген ерітінді пайдаланылмауы тиіс және жойылуы тиіс.
Велкейд®, 3.0 мг препаратының әзірленген ерітіндісі 3-5 секунд ішінде венаішілік болюстік инъекция жолымен шеткері немесе орталық веналық катетер арқылы енгізіліп, әріқарай оны инъекцияға арналған натрий хлоридінің 9 мг/мл (0.9%) ерітіндісімен жуып-шаяды.
Велкейд® препаратын бірізді енгізулер арасындағы аралық 72 сағаттан кем болмауы тиіс.
Тері астына енгізу
Велкейд®, инъекция үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат, 3.0 мл, көлемі 10 мл препаратының әр құтысы 9 мг/мл инъекцияға арналған натрий хлоридінің 1.4 мл ерітіндісінде (0.9%) ерітілуі тиіс. Лиофилизацияланған ұнтақ 2 минуттан аз уақыт ішінде ериді. Ерітілген соң әр миллилитр ерітінді құрамында 2.5 мг бортезомиб болады.
Әзірленген ерітінді соңғы pH 4-тен 7-ге дейін болатын мөлдір және түссіз болуы тиіс. Әзірленген ерітінді енгізілуге дейін түссізденуінің және қатты бөлшектерінің бар-жоғы тұрғысынан көзбен тексерілуі тиіс. Егер кез келген түс өзгерісі немесе қатты бөлшектерінің болуы байқалса, әзірленген ерітінді пайдаланылмауы тиіс және жойылуы тиіс.
Тері астына енгізген кезде Велкейд® 3.0 мг препаратының әзірленген ерітіндісі, санға (оң жақ немесе сол жақ) немесе алдыңғы құрсақ қуысына (оң жақ немесе сол жақ) тері астына, 45-90° бұрыш жасап енгізіледі. Инъекция аймағын келесі инъекциялар кезінде ауыстырып отыру керек. Велкейд®, препаратын тері астына енгізгеннен кейін жергілікті реакция дамыған жағдайда, Велкейд® препаратының концентрациясы аз ерітіндісін (3.0 мг Велкейд® препараты 2.5 мг/мл орнына 1 мг/мл дейін сұйылтылуы тиіс) тері астына енгізуге көшуге немесе Велкейд® препаратын вена ішіне енгізуге көшу ұсынылады.
<u>Үдемелі көптеген миеломада дозалану режимі (кемінде 1 алдыңғы ем қабылдаған пациенттер)</u>
Монотерапия
Велкейд®, инъекция үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат, 3.0 мг препаратының ұсынылатын дозасы дене беткейі ауданына 1.3 мг/м^2 құрайды, ол 21 күндік ем циклында 1, 4, 8 және 11 күндері 2 апта бойы аптасына екі рет венаішілік немесе теріастылық инъекциялар арқылы енгізіледі. Осы 3 апталық кезең емдеу циклы болып саналады. Толық клиникалық жауапқа жеткен соң Велкейд® препаратымен 2 емдеу циклын жүргізу ұсынылады. Клиникалық нәтижеге жеткен, бірақ толық ремиссияға жетпеген пациенттерге Велкейд® препаратымен емдеудің жалпы жиынтығы 8 циклына дейін жүргізу ұсынылады. Велкейд®

препаратының бірізді дозаларын енгізулер арасында кемінде 72 сағат өтуі тиіс.

Велкейд® препаратымен монотерапиядағы емдеу кезінде дозаны түзету және емдеуді қайта бастау жөніндегі нұсқаулар

Нейропатияны қоспағанда, 4-ші дәрежелі гематологиялық уыттану немесе кез келген гематологиялық емес 3-ші дәрежелі уыттану дамығанда Велкейд® препаратымен емдеуді тоқтата тұру керек. Уыттану симптомдары басылған соң Велкейд® препаратымен емдеуді 25% азайтылған дозада жаңғыртуға болады (1.3 мг/м^2 дозаны 1.0 мг/м^2 дейін азайтады; 1.0 мг/м^2 дозаны 0.7 мг/м^2 дейін азайтады). Егер уыттану симптомдары жойылмаса немесе олар төмен дозада қайтадан білінсе, Велкейд® препаратымен емді тоқтату қажеттілігін қарастырған жөн, егер емдеу артықшылықтары зор қаупінен едәуір басым болған жағдайда ғана, емді жалғастыруға болады.

Нейропатиялық ауыру және/немесе шеткері нейропатия

Велкейд® препаратын қолданумен байланысты нейропатиялық ауыру және/немесе шеткері сенсорлық нейропатия пайда болғанда препарат дозасын 1 кестеге сәйкес өзгертеді. Анамнезінде ауыр нейропатиясы бар науқастарда қауіп/пайда арақатынасын тиянақты бағалаудан соң ғана Велкейд® препаратын қолдануға болады.

1 кесте. Бортезомиб туғызған нейропатиялық ауыру және/немесе шеткері сенсорлық немесе қозғалыс нейропатиясы дамығанда ұсынылатын дозаны өзгерту

Шеткері нейропатия ауырлығы*	**Дозаны және енгізу режимін өзгерту**
1-ші дәреже (симптомсыз, терең сіңір рефлексінен айрылу немесе парестезия), ауырусыз немесе функциясын жоғалтусыз	Дозаға және енгізу режиміне түзету қажет емес.
1-ші дәреже ауырумен немесе 2-ші дәреже (орташа-айқын симптомдар, күнделікті өмірде аспаптық белсенділік шкаласы бойынша төмендеу)	Дозаны 1.0 мг/м^2 дейін азайту немесе Велкейд® препаратын енгізу сызбасын аптасына бір рет 1.3 мг/м^2 дейін өзгерту.
2-ші дәреже ауырумен немесе 3-ші дәреже (ауыр симптомдар, өзіне-өзі қызмет көрсетуге қатысты қарапайым әрекеттер шектелісі)	Уыттану симптомдары басылғанша Велкейд® препаратын қолдануды тоқтату. Сонан соң Велкейд® препаратының дозасын 0.7 мг/м^2 дейін азайтумен, емдеуді жаңғырту.
4-ші дәреже (өмірге қауіпті асқынулар, шұғыл араласу талап етіледі)	Велкейд® препаратын қолдануды тоқтату керек.

* - Жіктеу NCI (Ұлттық Обыр институты) CTCAE v.4 (Жағымсыз құбылыстарды таңбалау терминологиясының жалпы критерийлері) жалпы уыттану критерийлеріне негізделген.
** Күнделікті өмірдегі аспаптық белсенділік: ас әзірлеу, азық-түлік және киім сатып алу, телефон пайдалану, ақшаны пайдалану қабілеті және т.б.;
*** Күнделікті өзіне-өзі қызмет көрсету белсенділігі: өздігінен шомылу, киіну және шешіну, ас ішу, дәретхананы пайдалану, дәрілік препараттар қабылдау қабілеті және төсекке таңылып қалмау.

Пегилирленген липосомалық доксорубицинмен біріктірілген ем

Велкейд®, инъекция үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат, 3.0 мг препаратының ұсынылатын дозалануы дене беткейіне 1.3 мг/м^2 құрайды, ол 21 күндік ем циклында 1, 4, 8 және 11 күндері 2 апта ішінде аптасына екі рет венаішілік немесе теріастылық инъекциялар арқылы енгізіледі. Осы 3 апталық кезең емдеу циклы болып саналады. Велкейд® препаратын бірізді енгізулер арасындағы аралық 72 сағаттан кем болмауы тиіс.

Пегилирленген липосомалық доксорубициннің дозасы 30 мг/м^2 құрайды, ол Велкейд® препаратының инъекциясынан соң енгізілген 1 сағаттық венаішілік инфузия түрінде Велкейд® препаратымен 21 күндік емдеу циклының 4 күні енгізіледі.

Ауру үдемей тұрған және пациенттер емді көтере алатын уақытқа дейін осы біріктірілген емді 8 циклға дейін қолдануға болады. Толық емдік жауапқа жеткен пациенттер емді жалғастырып, толық жауаптың алғашқы расталуынан соң, тіпті бұл 8 циклдан көп емдеуді қажет етсе де, ең кемінде тағы 2 цикл ем қабылдай алады. Парапротеин деңгейлерінің төмендеуі 8 циклдан соң жалғасатын пациенттер де емделуі өздері көтере алғанынша жалғастыра алады және клиникалық жауап бақыланады.

Пегилирленген липосомалық доксорубицинге қатысты қосымша ақпарат алу үшін осы препараттың медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықты қарау керек.

Дексаметазонмен біріктірілген ем

Велкейд®, инъекция үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат, 3.0 мг препаратының ұсынылатын дозасы дене беткейіне 1.3 мг/м^2 құрайды, ол 21 күндік ем циклында 1, 4, 8 және 11 күндері 2 апта ішінде аптасына екі рет венаішілік немесе теріастылық инъекциялар арқылы енгізіледі. Осы 3 апталық кезең емдеу циклы болып саналады. Велкейд® препаратын бірізді енгізулер арасындағы аралық 72 сағаттан кем болмауы тиіс.

Дексаметазон дозалануы Велкейд® препаратымен 21 күндік ем циклында 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 және 12 күндері ішу арқылы қабылданатын 20 мг құрайды.

Осы біріктірілген емнің 4 циклынан соң аурудың жауабына немесе тұрақтануына жеткен пациенттер көп дегенде қосымша 4 цикл бойы дәл осындай біріктірілім алуды жалғастыра алады.

Дексаметазон қолдануға қатысты қосымша ақпарат алу үшін осы препараттың медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықты қарау керек.

Көптеген үдемелі миеломасы бар пациенттерде біріктірілген ем кезінде дозаны түзету

Біріктірілген ем кезінде дозаларды түзету үшін жоғарыдағы монотерапияда сипатталуына сәйкес дозаларды түзету жөніндегі нұсқауды қадағалау қажет.

Көптеген миеломасы бар, бұрын ем алмаған және қан түзетін діңді жасушалар трансплантациясына сай келмейтін пациенттер үшін дозалау режимі

Мелфаланмен және преднизонмен біріктірілімінің ұсынылатын дозалары

Велкейд®, инъекция үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат, 3.0 мг препаратын 2 кестеде сипатталған нұсқауларына сәйкес ішуге арналған мелфаланмен және ішуге арналған преднизонмен біріктірілімде вена ішіне немесе тері астына енгізеді. Осы 6 апталық кезең емдеу циклы болып саналады. 1-4 циклдарда Велкейд® препаратын 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 және 32 күндері аптасына 2 рет қолданады. 5-9 циклдарда Велкейд® препаратын 1, 8, 22 және 29 күндері аптасына 1 рет қолданады. Велкейд® препаратын бірізді енгізулер арасындағы аралық 72 сағаттан кем болмауы тиіс.

Мелфалан мен преднизон Велкейд® препаратымен әр емдеу циклының алғашқы аптасында 1, 2, 3 және 4 күндері ішу арқылы қабылдануы тиіс.

Осы біріктірілген емнің тоғыз емдік циклы қолданылады.

2 кесте. Мелфаланмен және преднизонмен біріктіріп қолданылатын Велкейд® препаратын дозалаудың ұсынылатын сызбасы

Велкейд® аптасына 2 рет (1-4 циклдар)												
Апта	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
Велкейд® (1.3 мг/м^2)	1-ші күн	--	--	4-ші күн	8-ші күн	11-ші күні	демалу кезеңі	22-ші күн	25-ші күн	29-ші күн	32-ші күн	демалу кезеңі
Мелфалан (9 мг/м^2) + Преднизон (60 мг/м^2)	1-ші күн	2-ші күн	3-ші күн	4-ші күн	--	--	демалу кезеңі	--	--	--	--	демалу кезеңі

Велкейд® аптасына 1 рет (5-9 циклдар)									
Апта	**1**				**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
Велкейд® (1.3 мг/м^2)	1-ші күні	--	--	--	8-күні	демалу кезеңі	22-ші күні	29-шы күн	демалу кезеңі
Мелфалан (9 мг/м^2) + Преднизон (60 мг/м^2)	1-ші күні	2-ші күні	3-ші күні	4-ші күні	--	демалу кезеңі	--	--	демалу кезеңі

Мелфаланмен және преднизонмен біріктірілген ем кезінде және емді қайта бастар алдында дозасын түзету жөніндегі ұсынымдар

Жаңа емдеу циклын бастар алдында:

● Тромбоциттер саны > 70000/мкл болуы тиіс

● Нейтрофилдердің абсолютті саны (НАС) >1000/мкл

● Гематологиялық емес уыттылық 1 дәрежеге дейін немесе бастапқы деңгейге дейін төмендеуі тиіс

3 кесте. Мелфаланмен және преднизонмен біріктірілген Велкейд® препаратымен емдеудің кейінгі циклдарында дозаны түзету

Уыттылық	**Дозаны түзету немесе кейінге шегеру**
***Цикл ішіндегі гематологиялық уыттылық*:**	
Ұзаққа созылатын нейтропения немесе 4 дәрежелі тромбоцитопения немесе алдыңғы циклда қан кетумен болған тромбоцитопения	Келесі циклда мелфалан дозасын 25% азайтқан жөн
Велкейд® препаратын енгізген күні (1-ші күннен басқа) тромбоциттер саны ≤30000/мкл немесе НАС ≤750/мкл	Велкейд® препаратын енгізуді кейінге шегеру
Егер Велкейд® препаратымен емдеу циклында бірнеше доза кейінге шегерілсе (препаратты аптасына 2 рет қолдану кезеңінде >3 доза немесе препаратты аптасына 1 рет қолдану кезеңінде ≥2 доза)	Велкейд® препаратының дозасы 1 сатыға (1.3 мг/м^2-ден 1.0 мг/м^2 дейін; 1.0 мг/м^2-ден 0.7 мг/м^2 дейін) азайтылуы тиіс.
Гематологиялық емес ≥ 3 дәрежелі уыттылық	Велкейд® препаратын қолдану гематологиялық емес уыттылық 1 дәрежеге дейін немесе бастапқы деңгейге дейін төмендегенше кейінге қалдырылады. Осыдан кейін Велкейд® препаратымен емдеуді 1 сатыға (1.3 мг/м^2-ден 1.0 мг/м^2 дейін; 1.0 мг/м^2-ден 0.7 мг/м^2 дейін) төмендетілген дозасымен қайта бастауға болады. Велкейд® препаратын қолданумен байланысты нейропатиялық ауыру және/немесе шеткері нейропатия дамығанда кезекті дозаны енгізуді кейінге қалдырады және/немесе дозаны 1 кестеде сипатталғандай түзетеді.

Мелфалан және преднизон жөнінде қосымша ақпарат осы препараттардың медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтарында беріледі.

<u>Дің жасушалар трансплантациялау мүмкіндігімен бұрын емделмеген көптеген миеломасы бар пациенттерге ұсынылатын</u> Велкейд® препаратын <u>дозалау сызбасы (индукциялық ем)</u>

Дексаметазонмен біріктірілген ем

Велкейд®, инъекция үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат, 3.0 мг препаратының ұсынылатын дозасы дене беткейіне 1.3 мг/м^2 құрайды, ол 21 күндік ем циклында 1, 4, 8 және 11 күндері аптасына екі рет венаішілік немесе теріастылық инъекциялар арқылы енгізіледі. Осы 3 апталық кезең

емдеу циклы болып саналады. Велкейд® препаратын бірізді енгізулер арасындағы аралық 72 сағаттан кем болмауы тиіс.
Дексаметазон дозалануы Велкейд® препаратымен емдеу циклының 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 және 11 күндері ішу арқылы қабылданатын 40 мг құрайды.
Осы біріктірілген емнің 4 циклы жүргізіледі.

4 кесте. Велкейд® препаратымен біріктірілген емде бұрын емделмеген көптеген миеломасы бар және қан түзетін дің жасушалар трансплантациясына сай келетін пациенттерде дозалау режимі

1-4 циклдар				
Вк + Дкс	**Апта**	**1**	**2**	**3**
	Вк (1.3 мг/м^2)	1, 4 күн	8, 11 күн	демалу кезеңі
	Дкс 40 мг	1, 2, 3, 4 күн	8, 9, 10, 11 күн	-

Вк = Велкейд®; Дкс = дексаметазон

Трансплантация мүмкіндігі бар пациенттер үшін дозаны түзету
Нейропатиясы бар пациенттерде Велкейд® препаратының дозасын түзету 1 кестеде сипатталған нұсқауларға сәйкес жүргізіледі.
Велкейд® препаратымен басқа химиялық ем дәрілік препараттарымен біріктіріп емдегенде уыттану реакциялары дамыған жағдайда осы препараттар үшін медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтардағы ұсынымдарға сәйкес дозаларын тиісінше азайтуды қарастыру керек.
Велкейд® препаратының бұрын емделмеген мантия жасушалы лимфомасы (МЖЛ) бар пациенттер үшін ұсынылатын дозалау сызбасы
Ритуксимабпен, циклофосфамидпен, доксорубицинмен және преднизонмен біріктірілген ем (VcR-CAP)
Велкейд®, инъекция үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат, 3.5 мг препаратының ұсынылатын дозасы дене беткейі ауданына 1.3 мг/м^2 құрайды, ол венаішілік инъекциялар түрінде 2 апта бойы аптасына екі рет, 1-ші, 4-ші, 8-ші және 11-ші күндері енгізіліп, ары қарай 12-сінен 21 күндері аралығындағы 10 күндік демалыс кезеңі жүреді. Бұл 3 апталық кезең емдеу циклы болып саналады. Велкейд®, препаратымен емдеудің алты циклын жүргізу ұсынылады, сонымен қатар 6 циклға алғаш рет клиникалық жауап алынған пациенттер үшін де, Велкейд® препаратымен емдеудің қосымша екі циклын тағайындауға болады.
Велкейд® препаратын бірінен кейін бірін енгізу аралықтары кемінде 72 сағатты құрауы тиіс.
Төмендегі дәрілік заттарды Велкейд® препаратымен емдеудің әр 3 апталық циклының 1-ші күні венаішілік инфузиялар жолымен енгізеді: 375 мг/м^{2}ритуксимаб, 750 мг/м^2 циклофосфамид және 50 мг/м^2 дозадағы доксорубицин.
Преднизонды пероральді 100 мг/м^2 дозада Велкейд® препаратымен әр емдеу циклының 1-ші, 2-ші, 3-ші, 4-ші және 5-ші күндері тағайындайды.
Бұрын емделмеген мантия жасушалы лимфомасы бар пациенттерді емдеу кезінде дозасын түзету

Емдеудің жаңа циклы басталғанға дейін:
• Тромбоциттер саны ≥100000 жасуша/мкл құрауы тиіс және нейтрофилдердің абсолюттік саны (НАС) ≥1500 жасуша/мкл құрауы тиіс
• Сүйек кемігінің инфильтрациясы немесе көк бауыр секвестрациясы бар пациенттерде тромбоциттер саны ≥75000 жасуша/мкл құрауы тиіс
• Гемоглобин ≥8 г/дл
• Гематологиялық емес уыттылық 1-ші дәрежеге немесе бастапқы деңгейіне дейін қалыпқа түсуі тиіс.

Велкейд® препаратын қолданумен байланысты ≥3 дәрежелі гематологиялық уыттылық (нейропатияны қоспағанда) немесе ≥3 дәрежелі гематологиялық уыттылық туындаған жағдайда, Велкейд® препаратымен емдеуді тоқтата тұру керек («Айрықша нұсқаулар» бөлімін де қараңыз). Дозасының түзетілуі жөніндегі мәліметтерді төмендегі 5 кестеден қараңыз.

Гематологиялық уыттылықты емдеу үшін қолданыстағы стандартты тәжірибеге сәйкес, гранулоциттік колония ынталандырушы факторларды енгізуге болады. Емдеу циклдарын жүргізуде бірнеше рет кідірістер болған жағдайда, гранулоциттік колония ынталандырушы факторларды профилактикалық мақсатта қолдануды қарастыру керек.

Тромбоцитопенияны емдеу үшін клиникалық көрсетілімдеріне сәйкес, тромбоциттерді құю қажеттілігін қарастыру керек.

5 кесте. Бұрын емделмеген мантия жасушалы лимфомасы бар пациенттерді емдеу кезінде дозасын түзету.

Уыттылық	**Дозасын түзету немесе кейінге шегеру**
Гематологиялық уыттылық	
Қызбамен жүретін ≥3 дәрежелі нейтропения, 7 күннен артыққа созылған >4 дәрежелі нейтропения, тромбоциттер саны <10000 жасуша/мкл	Велкейд® препаратын қолдануды 2 аптаға дейін, пациентте ≥750 жасуша/мкл нейтрофилдер саны мен ≥25000 жасуша/мкл тромбоциттер саны анықталғанға дейін кейінге қалдыру керек. • Егер Велкейд® препаратын қолдануды үзе тұрғаннан кейін уыттылық жоғарыда көрсетілген деңгейлерге дейін төмендемесе, Велкейд® препаратын қабылдауды тоқтату керек. • Егер уыттылық басылса, яғни пациентте нейтрофилдер деңгейі ≥750 жасуша/мкл және тромбоциттер саны ≥25000 жасуша/мкл болса, онда Велкейд® препаратын қабылдауды бір деңгейге төмендетілген (1.3 мг/м^2-ден 1 мг/м^2 дейін немесе 1 мг/м^2-ден 0.7 мг/м^2 дейін) дозада қайта бастауға болады.
Егер Велкейд® препаратын қабылдайтын күні тромбоциттер саны <25000 жасуша/мкл немесе нейтрофилдер мөлшері <750 жасуша/мкл болса (әр циклдың 1-ші күнінен өзгеше)	Велкейд® препаратымен емдеуді кейінге қалдыру керек.
Велкейд® препаратын қабылдаумен байланысты ≥3	Велкейд® препаратымен емдеуді уыттылық симптомдары 2 дәрежеге немесе одан төменге

дәрежелі гематологиялық емес уыттылық	дейін төмендегенше кейінге қалдыра тұру керек. Содан соң, Велкейд® препаратын қабылдауды, дозасының бір деңгейіне төмендетілген (1.3 мг/м^2-ден 1 мг/м^2 дейін немесе 1 мг/м^2-ден 0.7 мг/м^2 дейін) дозада қайта бастауға болады. Велкейд® препаратын қабылдаумен байланысты нейропатиялық ауыру және/немесе шеткері нейропатия пайда болған жағдайда, препараттың дозасын 1 кестеге сәйкес түзетеді.

Бұдан өзге, егер Велкейд® препараты басқа химиотерапиялық дәрілік заттармен біріктіріліп қолданылса, уыттылық пайда болған жағдайда дәрілік затты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтағы ұсынымдарға сәйкес, бұл дәрілік заттардың дозасын сәйкесінше төмендетуді қарастыру қажет.

Пациенттердің жекелеген топтары

Егде жастағы пациенттерде қолдану

65 жастан асқан пациенттер үшін дозаны түзету қажеттілігі жөнінде болжам айтуға негіздемелер жоқ.

Бұрын көптеген миеломаға қатысты ем қабылдамаған және қан түзетін дің жасушалар трансплантациясымен жоғары дозаларда химиялық емге сай келетін егде жастағы пациенттерде Велкейд® препаратының пайдалануға қатысты зерттеулер жүргізілмеген. Осыған байланысты, пациенттердің осы тобында дозалануы жөнінде нұсқаулар жоқ.

Бұрын емделмеген мантия жасушалы лимфомасы бар пациенттер арасында жүргізілген зерттеуде Велкейд® препаратын қабылдаған 42.9% және 10.4% пациенттер сәйкесінше 65-74 жас және ≥ 75 жас шамасында болды. ≥ 75 жас шамасындағы пациенттерде, VcR-CAP және R-CHOP емдеу сызбаларының екеуінің де көтерімділігі нашар болды («Жағымсыз әсерлері» бөлімін қараңыз).

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

Бүйрек функциясы жеңіл және орташа бұзылған (креатинин клиренсі > 20 мл/мин/1.73м^2) пациенттерде бортезомиб фармакокинетикасы өзгермейді; осыған орай, пациенттердің осы тобында дозаны түзету қажет емес. Диализ жүргізілмейтін, бүйрек функциясының бұзылуы ауыр пациенттерде (креатинин клиренсі < 20 мл/мин/1.73м^2) бортезомиб фармакокинетикасының өзгеруіне қатысты сенімді деректер жоқ. Диализ бортезомиб концентрациясының төмендеуіне әкелуі мүмкін болғандықтан, Велкейд® препаратын диализ емшарасынан соң енгізген жөн («Фармакокинетикасы» бөлімін қараңыз).

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Бауыр жеткіліксіздігі жеңіл дәрежелі науқастарда бастапқы дозаны түзету қажет емес; оларға Велкейд® препаратын ұсынылған дозаларда тағайындаған жөн. Бауыр функциясы орташа немесе ауыр бұзылған пациенттер үшін емді алғашқы емдеу циклы кезінде бір инъекцияға 0.7 мг/м^2 сәйкес келетін Велкейд® препаратының азайтылған дозасынан бастау ұсынылады, препараттың пациенттегі жағымдылығына қарай, дозаны

кейіннен 1.0 мг/м^2 дейін арттыру немесе дозаны 0.5 мг/м^2 дейін азайту мүмкіндігін ескеру керек (төмендегі 5 кестені, сондай-ақ «Айрықша нұсқаулар» және «Фармакокинетикасы» бөлімдерін қараңыз).

6 кесте. Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде Велкейд® препаратының бастапқы дозасына ұсынылатын түзету

Бауыр функциясының бұзылу дәрежесі*	**Билирубин деңгейі**	**ГОТС (АСТ) деңгейлері**	**Бастапқы дозаны модификациялау**
Жеңіл	<=1.0 × ҚЖШ	> ҚЖШ	Жоқ
	> 1.0-1.5 × ҚЖШ	Кез келген	Жоқ
Орташа	> 1.5-3 × ҚЖШ	Кез келген	Алғашқы циклде Велкейд® препаратының дозасын 0.7 мг/м^2 дейін азайту. Дозаны 1.0 мг/м^2 дейін арттыру немесе әріқарай дозаны емнің жағымдылығына қарай кейінгі циклдарда 0.5 мг/м^2 дейін азайтуды қарастыру.
Ауыр	> 3 × ҚЖШ	Кез келген	

ГОТС = глутамат-оксалоацетат-трансаминазаның сарысулық деңгейі;
АСТ = аспартатаминотрансфераза;
ҚЖШ = қалыпты мәннің жоғарғы шегі
** NCI ағзалары дисфункциясы бойынша, бауыр бұзылуларын (жеңіл, орташа, ауыр) санатқа бөлетін жұмыс тобының жіктемесіне сай*

Балалар
18 жасқа толмаған пациенттерде Велкейд® препаратын қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталмаған («Фармакодинамикасы» және «Фармакокинетикасы» бөлімдерін қараңыз). Қазіргі кездегі деректер балаларға қолдану тәсілі мен дозалары бойынша ұсыныстар беруге жеткілікті емес.

Жағымсыз әсерлері
Велкейд® препаратымен емдеу кезінде «жиі емес» санатында: жүрек жеткіліксіздігін, ісік лизисі синдромын, өкпе гипертензиясын, қайтымды артқы энцефалопатия синдромын, өкпенің жедел диффузиялық инфильтрациялық ауруларын; «сирек» санатында - вегетативтік нейропатияны қамтыған күрделі жағымсыз реакциялар білінді. Велкейд® препаратымен ем кезінде ең жиі білінген жағымсыз реакциялар: жүрек айнуы, диарея, іш қату, құсу, шаршау, қызба, тромбоцитопения, анемия, нейтропения, шеткері нейропатия (сенсорлы түрін қоса), бас ауыру, парестезиялар, тәбеттің төмендеуі, ентігу, бөртпе, белдемелі теміреткі және миалгия болды.
Көптеген миелома
7 кестеде атап көрсетілген жағымсыз реакцияларды зерттеушілер Велкейд® препаратын қолданумен, ең болмаса, себеп-салдарлы байланысы

болуы мүмкін деп қабылданды. Бұл жағымсыз реакциялар 5476 пациенттен алынған кешенді деректерге негізделген, олардың ішінде 3996 пациент 1.3 мг/м^2 дозадағы Велкейд® препаратымен ем қабылдаған.
Жағымсыз реакциялар ағзалар жүйесінің класына және олардың көрініс беру жиілігіне сәйкес тізбеленеді. Жиілігі бойынша санаттар былай белгіленген: өте жиі (≥1/10), жиі (≥ 1/100-ден ≤ 1/10 дейін), жиі емес (≥ 1/1000-нан < 1/100 дейін), сирек (≥ 1/10 000-нан < 1/1000 дейін), өте сирек (< 1/10 000) және белгісіз (жиілігін анықтау мүмкін емес). Әр санаттағы жағымсыз реакциялар күрделілік дәрежесінің кему ретімен берілген. Клиникалық зерттеулер кезінде байқалмаған постмаркетингтік жағымсыз әсерлер де кестеге енгізілген.

7 кесте. Көптеген миеломасы бар, Велкейд® препаратымен емді монотерапияда немесе басқа дәрілік препараттармен біріктіріп қабылдаған пациенттердегі жағымсыз әсерлер.

Ағзалар жүйесінің класы	**Жиілігі**	**Жағымсыз реакциясы**
Инфекциялық және паразиттік аурулар	*Жиі*	герпес zoster (жайылған және офтальмологиялық түрін қоса), пневмония*, қарапайым герпес*, зеңдік аурулар
	Жиі емес	инфекциялар*, бактериялық инфекциялар*, вирустық инфекциялар*, сепсис (сепсистік шокты қоса)*, бронхопневмония, герпестік вирус инфекциясы*, герпестік менингоэнцефалит#, бактериемия (стафилококкты түрін қоса), теріскен, тұмау, целлюлит, бұйыммен байланысты инфекциялар, тері инфекциялары*, құлақ инфекциялары*, стафилококкты инфекциялар, тіс инфекциялары*
	Сирек	менингит (бактериялық түрін қоса), Epstein-Barr вирус инфекциясы, генитальді герпес, тонзиллит, мастоидит, вирустан кейінгі шаршау синдромы
Қатерсіз, қатерлі және анықталмаған жаңа түзілімдер (соның ішінде кисталар және полиптер)	*Сирек*	қатерлі жаңа түзілім, плазма-жасушалық лейкемия, бүйрек-жасушалық карцинома, жаңа түзілім, микоз, қатерсіз жаңа түзілім
Қан және лимфалық жүйесі тарапынан бұзылулар	*Өте жиі*	тромбоцитопения*, нейтропения*, анемия*
	Жиі	лейкопения*, лимфопения*
	Жиі емес	панцитопения*, фебрильді нейтропения, коагулопатия*, лейкоцитоз*, лимфаденопатия, гемолитикалық анемия#
	Сирек	диссеминацияланған тамырішілік ұю, тромбоцитоз*, жоғары тұтқырлық синдромы, тромбоциттер тарапынан бұзылу (ҚНЖ), тромбоцитопениялық пурпура, қан ауруы (ҚНЖ), геморрагиялық диатез, лимфоцитарлы инфильтрация
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	*Жиі емес*	ангионевроздық ісіну# (Квинке ісінуі), аса жоғары сезімталдық*
	Сирек	анафилактикалық шок, амилоидоз, III типті иммундық кешенге қатысты реакция
Эндокриндік жүйе тарапынан бұзылулар	*Жиі емес*	Кушинг синдромы*, гипертиреоидизм*, антидиуретиктік гормонның талапқа сай емес өндірілуі
	Сирек	гипотиреоидизм
Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылуларлар	*Өте жиі*	тәбеттің төмендеуі
	Жиі	сусыздану, гипокалиемия*, гипонатриемия*, қандағы глюкоза концентрациясының бұзылуы*, гипокальциемия*, ферменттік ауытқулар
	Жиі емес	ісік лизисі синдромы, дене дамуының кідірісі*, гипомагниемия*, гипофосфатемия*, гиперкалиемия*, гиперкальциемия *, гипернатриемия*, несеп

		қышқылы концентрациясының бұзылуы*, қант диабеті*, сұйықтық іркілісі
	Сирек	гипермагниемия*, ацидоз, электролит теңгерімінің бұзылуы*, гиперволемия, гипохлоремия*, гиповолемия, гиперхлоремия*, гиперфосфатемия *, зат алмасудың бұзылуы, В тобы витаминдерінің тапшылығы, B_{12} витаминінің тапшылығы, подагра, тәбеттің артуы, алкоголь көтере алмаушылық
Психиатриялық бұзылыстар	*Жиі*	көңіл-күй бұзылыстары және бұзылулары*, үрейлену бұзылыстары, ұйқының бұзылыстары және бұзылулары *
	Жиі емес	ментальді бұзылыстар*, елестеулер*, психикалық бұзылыс*, абыржу*, мазасыздық
	Сирек	суицидтік ойлар*, адаптацияның бұзылуы, сандырақтау, либидо төмендеуі
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	*Өте жиі*	нейропатия*, шеткері сенсорлы нейропатия, дизестезия*, невралгия*
	Жиі	қимыл-қозғалыс нейропатиясы*, есінен тану (талманы қоса), бас айналу*, дәм сезудің бұзылуы*, летаргия, бас ауыру
	Жиі емес	тремор, шеткері сенсомоторлы нейропатия, дискинезия*, церебеллярлы қимыл үйлесімінің және тепе-теңдіктің бұзылуы *, жадының жоғалуы (деменцияны қоспағанда)*, энцефалопатия*, қайтымды артқы энцефалопатия синдромы[#], нейроуыттылық, эпилепсия*, герпестен кейінгі невралгия, сөйлеу бұзылыстары*, талықсыған аяқ синдромы, бас сақинасы, ишиас, зейіннің нашарлауы, рефлекстердің ауытқулары**, паросмия
	Сирек	миға қан құйылу*, бассүйекішілік қан кету (субарахноидальді түрін қоса)*, мидың ісінуі, транзиторлы ишемиялық шабуыл, кома, вегетативті жүйке жүйесі теңгерімінің бұзылуы, вегетативтік нейропатия, бассүйек жүйкелерінің салдануы*, салдану*, парез*, естен тану алдындағы жай-күй, ми діңінің зақымдану синдромы, ми қан айналымының бұзылуы, жүйке түбірлерінің зақымдануы, психомоторлық аса жоғары белсенділік, жұлын компрессиясы, когнитивті бұзылыс (ҚНЖ), қимыл-қозғалыс дисфункциясы, жүйке жүйесінің бұзылыстары (ҚНЖ), радикулит, сілекей ағу, гипотония
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар	*Жиі*	көздің ісінуі*, көрудің бұзылуы*, конъюнктивит*
	Жиі емес	көзге қан құйылу*, қабақ инфекциялары*, көздің қабынуы*, диплопия, көздің

		құрғауы*, көздің тітіркенуі*, көздің ауыруы, көзден жас ағудың көбеюі, көз бөлінділері
	Сирек	мөлдір қабықтың зақымдануы *, экзофтальм, ретинит, скотома, көз функциясының бұзылуы (қабақ бұзылуын қоса) (ҚНЖ), көз жасы безінің жүре келе қабынуы, жарықтан қорқу, фотопсия, оптикалық нейропатия#, көрудің әртүрлі дәрежелі бұзылулары (соқырлыққа дейін)*
Есту мүшесі және лабиринт тарапынан бұзылулар	*Жиі*	вертиго*
	Жиі емес	дизакузия (құлақтың шыңылдауын қоса)*, естудің нашарлауы (кереңдікті қоса), құлақтың жайсыздануы*
	Сирек	құлақтан қан кетулер, вестибулярлы нейронит, есту мүшесі тарапынан бұзылулар (ҚНЖ)
Жүрек тарапынан бұзылулар	*Жиі емес*	жүрек тампонадасы#, тыныс алудың және жүрек қызметінің тоқтап қалуы *, жыпылықтағыш аритмия (жүрекшелер аритмиясын қоса), жүрек жеткіліксіздігі (сол жақ және оң жақ қарыншаларды қоса)*, аритмиялар*, тахикардия*, жүрек қағуын сезіну, стенокардия, перикардит (перикардиальді экссудатты қоса)*, кардиомиопатия*, қарынша дисфункциясы*, брадикардия
	Сирек	жүрекшелердің дірілдеуі, миокард инфарктісі *, атриовентрикулярлы блокада*, жүрек-қантамырлық бұзылулар (кардиогенді шокты қоса), Torsade de pointes типті аритмиялар, тұрақсыз стенокардия, жүрек клапандарының зақымдануы*, коронарлық жеткіліксіздік, синустық түйіннің істен шығуы
Тамыр жүйесі тарапынан бұзылулар	*Жиі*	гипотензия*, ортостатикалық гипотензия, гипертензия*
	Жиі емес	ми қан айналымының жедел бұзылуы#, тереңдегі веналар тромбозы*, қан құйылу*, тромбофлебит (беткейлік түрін қоса), тамырлық коллапс (гиповолемиялық шокты қоса), флебит, терінің қызаруы*, гематома (перирональді түрін қоса), шеткері қан айналымының жеткіліксіздігі*, васкулит, гиперемия (көздегі түрін қоса)*
	Сирек	шеткері эмболия, лимфалық ісінуі, бозару, эритромелалагия, тамырлардың кеңеюі, веналар түсінің өзгеруі, веналық жеткіліксіздік
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірекорта ағзалары тарапынан бұзылулар	*Жиі*	ентігу*, мұрыннан қан кету, жоғарғы/төменгі тыныс жолдарының инфекциясы* , жөтел*
	Жиі емес	өкпе артериясының эмболиясы, плевралық жалқық, өкпенің ісінуі (жедел түрін қоса),

		өкпедегі альвеолярлық қан құйылу#, бронх түйілуі, өкпенің созылмалы обструкциялық ауруы*, гипоксемия*, тыныс жолдарының бітелуі*, гипоксия, плеврит*, ықылықтау, ринорея, дисфония, бронх-өкпе обструкциясы
	Сирек	тыныс алу жеткіліксіздігі, жедел респираторлық дистресс-синдром, апноэ, пневмоторакс, өкпе ателектазы, өкпе гипертензиясы, қан түкіру, гипервентиляция, ортопноэ, пневмонит, респираторлық алкалоз, тахипноэ, өкпе фиброзы, бронх бұзылулары*, гипокапния *, өкпенің интерстициальді ауруы, өкпе инфильтрациясы, тамақтағы тарылу сезімі, тамақтың құрғауы, жоғарғы тыныс жолдарында секрецияның жоғарылауы, тамақтың тітіркенуі, жоғарғы тыныс жолдарындағы жөтел синдромы
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	*Өте жиі*	жүрек айнуы және құсу*, іш өту*, іш қату
	Жиі	асқазан-ішектен қан кетулер (шырышты қабықтан қан кетуді қоса)*, диспепсия, стоматит*, іштің кебуі, орофарингеальді ауыру *, іштің ауыруы (асқазан-ішектік және көкбауыр аймағының ауыруын қоса)*, ауыз қуысындағы бұзылулар*, метеоризм
	Жиі емес	панкреатит (созылмалы түрін қоса)*, қан құсу, еріннің ісінуі*, асқазан-ішек бітелуі (жіңішке ішектің механикалық бітелісін және мықын ішектің механикалық емес бітелісін қоса)*, іштің жайсыздануы, ауыз қуысының ойық жаралары*, энтерит*, гастрит*, қызыл иектерден қан кету, гастроэзофагеальді рефлюкс ауруы*, колит (*Clostridium difficile* туғызған түрін қоса)*, ишемиялық колит#, асқазан-ішек жолының қабынуы*, дисфагия, тітіркенген тоқ ішек синдромы, асқазан-ішек бұзылыстары (ҚНЖ), өңезденген тіл синдромы, асқазан-ішек жолы моторикасының бұзылуы*, сілекей бездері функциясының бұзылуы
	Сирек	жедел панкреатит, перитонит*, тілдің ісінуі*, асцит, эзофагит, хейлит, нәжіс тоқтамау, анальді сфинктер атониясы, фекалома*, асқазан-ішек жолының ойық жаралануы және тесілуі*, қызыл иек гипертрофиясы, мегаколон, тік ішектен бөлінділер, ауыз-жұтқыншақ аумағында күлдіреуіктер түзілуі*, еріннің ауыруы, периодонтит, анальді өтіс жарығы, нәжіс боліну аралығының өзгеруі, прокталгия, әдеттен тыс нәжіс

Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар	*Жиі*	бауыр ферменттері тарапынан бұзылулар*
	Жиі емес	гепатоуыттылық (бауыр функциясы бұзылуларын қоса), гепатит*, холестаз
	Сирек	бауыр жеткіліксіздігі, гепатомегалия, Бадд-Киари синдромы, цитомегаловирустық гепатит, бауырдан қан кету, өт-тас ауруы
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	*Жиі*	бөртпе*, қышыну*, эритема, терінің құрғауы
	Жиі емес	көп формалы эритема, есекжем, жедел фебрильді нейтрофильді дерматоз, уытты тері бөртпесі, уытты эпидермалық некролиз#, Стивенс-Джонсон синдромы#, дерматит*, шаш тарапынан бұзылулар*, петехиялар, экхимоз, терінің зақымдануы, геморрагиялық бөртпе, терінің жаңа түзілімдері*, псориаз, гипергидроз, түнгі тершеңдік, ойылулар#, акне*, күлдіреуіктер түзілуі *, пигментацияның бұзылуы
	Сирек	тері реакциясы, лимфоцитарлы Джесснер инфильтрациясы, алақан-табан эритродизестезиясы, теріастылық қан құйылулар, торлы мәрмәр тәріздес, терінің қатаюы, папулалар, жарыққа сезімталдық реакциялары, себорея, суық тер, терінің зақымдануы (ҚНЖ), эритродермия, терінің ойық жарадануы, тырнақтардың зақымдануы
Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан бұзылулар	*Өте жиі*	қаңқа-бұлшықет ауыруы*
	Жиі	бұлшықеттің түйілуі*, аяқ-қолдың ауыруы, бұлшықет әлсіздігі
	Жиі емес	бұлшықет құрысулары, буынның ісінуі, артрит*, буындар қимылының шектелуі, миопатиялар*, ауырлық сезімі
	Сирек	рабдомиолиз, самай-төменгі жақ буыны синдромы, жыланкөздер, буын жалқығы, жақтың ауыруы, сүйектің бұзылулары, қаңқа-бұлшықет жүйесінің және дәнекер тіндердің инфекциялары және қабынулары*, синовиальді киста
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар	*Жиі*	бүйрек тарапынан бұзылулар*
	Жиі емес	жедел бүйрек жеткіліксіздігі, созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі*, несеп шығару жолдарының инфекциялары*, несеп шығару жолдары тарапынан белгілер және симптомдар *, гематурия*, несептің іркілуі, несеп шығару бұзылысы *, протеинурия, азотемия, олигурия *, поллакиурия
	Сирек	қуықтың тітіркенуі
Жыныс ағзалары және сүт безі тарапынан бұзылулар	*Жиі емес*	қынаптық қан кетулер, гениталийдегі ауыру*, эректильді дисфункция
	Сирек	тестикулярлы бұзылулар*, простатит, әйелдерде сүт бездері тарапынан бұзылулар, аталық без қосалқысының ауырғыштығы,

		аталық без қосалқысының қабынуы, жамбастың ауыруы, вульваның ойық жарауы
Туа біткен, отбасылық және генетикалық аурулар	*Сирек*	аплазия, асқазан-ішек жолының даму ақауы, ихтиоз
Жалпы сипаттағы асқынулар және енгізілген жердегі реакциялар	*Өте жиі*	гипертермия*, шаршау, астения
	Жиі	ісіну (шеткері түрін қоса), қалтырау, ауыру*, дімкәстану*
	Жиі емес	тән саулығының жалпы нашарлауы*, беттің ісінуі*, инъекция жасалған жердегі реакция*, шырышты қабық тарапынан бұзылулар*, кеуденің ауыруы, жүріс-тұрыстың бұзылуы, суықты сезіну, экстравазация*, катетермен байланысты асқыну*, шөлдеу сезімінің өзгеруі*, кеуде қуысының жайсыздануы, дене температурасының өзгеру сезімі*, инъекция орнының ауыруы*
	Сирек	өлім (кенеттен болуын қоса), полиағзалық жеткіліксіздік, инъекция жасалған жерден қан кету*, жарық (өңеш саңылауының жарығын қоса)*, жазылудың нашарлауы*, инъекция жасалған жердегі қабынуы, флебит*, ауырсыну, ойық жара, ашушаңдық, кеуденің кардиологиялық емес ауыруы, катетер енгізілген жердің ауыруы, бөгде затты сезіну
Зертханалық зерттеулер	*Жиі*	салмақтың кемуі
	Жиі емес	гипербилирубинемия*, қалыпқа сәйкес келмейтін ақуыз талдауы*, салмақ қосу, қалыпқа сай келмейтін қан талдауы*, С-реактивті ақуыздың көбеюі
	Сирек	қалыпқа сәйкес келмейтін қан газдары*, электрокардиограммадағы ауытқулар (QT аралығының ұзаруын қоса)*, халықаралық қалыптасқан қатынас ауытқулары*, асқазан pH-ның төмендеуі, тромбоциттер агрегациясының жоғарылауы, тропонин I артуы, вирусты идентификациялау және серология*, несеп талдауындағы ауытқулар
Енгізу шарасына байланысты жарақаттар, уланулар және асқынулар	*Жиі емес*	құлау, контузия
	Сирек	дәріні құюдан болатын реакциялар, сынулар*, сіресу*, бет жарақаттары, буынның зақымдануы*, күйіктер, жыртылған жаралар, енгізу шарасымен байланысты ауыру, радиациялық зақымдану
Хирургиялық және медициналық емшаралар	*Сирек*	макрофагтардың белсенділенуі (хирургиялық және медициналық емшаралардың жүргізілуіне байланысты)

ҚНЖ = қосымша нақтылануы жоқ

* Дұрыстау бір MedDRA терминінен көбірек топтастыру

постмаркетингтік деректерден алынған жағымсыз реакция

Мантия жасушалы лимфома (МЖЛ)

Велкейд® препаратымен 1.3 мг/м^2 дозада ритуксимабпен, циклофосфамидпен, доксорубицинмен және преднизонмен біріктіріп емдеу кезінде (VcR-CAP) МЖЛ бар 240 пациенттегі Велкейд® препаратының қауіпсіздік бейіні ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин мен преднизонды [R-CHOP] қабылдаған 242 пациентпен салыстырғанда, негізгі ерекшеліктері төменде сипатталған көптеген миеломасы бар пациенттерде байқалған бейінге салыстырмалы түрде сәйкес келді. Біріктірілген емді (VcR-CAP) қолданумен байланысты қосымша анықталған жағымсыз реакцияларға В гепатиті инфекциясы (<1%) мен миокард ишемиясы (1.3%) жатқызылды. Екі емдеу тобында да бұл реакциялардың туындау жиілігінің ұқсастығы, бұл жағымсыз дәрілік реакциялардың тек Велкейд® препаратын қолданумен ғана байланысты емес екендігін көрсетті. МЖЛ бар пациенттер тобындағы белгілі айырмашылықтар көптеген миеломаны зерттеулердегі пациенттермен салыстырғанда гематологиялық жағымсыз реакциялардың (нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, анемия, лимфопения), шеткері сенсорлық нейропатия, гипертония, гипертермия, пневмония, стоматит және шаш ауруларын туындау жиілігінің ≥5%-ға көптігі болды.

≥1% туындау жиілігімен анықталған, VcR-CAP тобында туындау жиілігі ұқсас немесе жоғарырақ және кемінде, VcR-CAP емі кезіндегі дәрілік заттармен себеп-салдарлық байланысы болуы мүмкін жағымсыз дәрілік реакциялар 8 кестеде атап көрсетілген. Сонымен қатар, зерттеушілер қарастырған VcR-CAP тобында анықталған, және кемінде көптеген миеломаны зерттеудің тарихи мәліметтері негізінде Велкейд® препаратымен себеп-салдарлық байланысы болуы мүмкін немесе ықтимал жағымсыз дәрілік реакциялар кірістірілген.

Жағымсыз дәрілік реакциялар төменде ағзалар жүйесі класы бойынша атап келтірілген және туындау жиілігі бойынша топтастырылған. Туындау жиілігі былайша анықталады: өте жиі (≥1/10); жиі (≥1/100-ден <1/10 дейін); жиі емес (≥ 1/1000-ден <1/100 дейін); сирек (≥1/10000 - <1/1000); өте сирек (<1/10000), белгісіз (қолда бар мәліметтер бойынша бағалау мүмкін емес). Туындау жиілігінің әр тобында, жағымсыз әсерлер ауырлығының азаю тәртібімен келтірілген. 8 кесте 16 MedDRA нұсқасын пайдалана отырып құрастырылды.

8 кесте. Мантия жасушалы лимфомасы бар, VcR-CAP емін қабылдаған пациенттердегі жағымсыз реакциялар

Ағзалар жүйесінің класы	**Жиілігі**	**Жағымсыз реакция**
Инфекциялар және инфестациялар	*өте жиі*	пневмония*
	жиі	сепсис (сепсистік шокты қоса)*, *Herpes zoster* (диссеминацияланатын және офтальмологиялық түрін қоса), герпес вирусы инфекциясы*, бактериялық инфекциялар*, жоғарғы/төменгі тыныс жолдарының инфекциялары *, зең

		инфекциясы*, *Herpes simplex**
	жиі емес	В гепатиті инфекциясы*, бронхопневмония
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	*өте жиі*	тромбоцитопения*, фебрильді нейтропения, нейтропения*, лейкопения*, анемия, лимфопения*
	жиі емес	панцитопения *
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	*жиі*	жоғары сезімталдық*
	жиі емес	анафилаксиялық реакциялар
Зат алмасу және тамақтану бұзылулары	*өте жиі*	тәбеттің нашарлауы
	жиі	гипокалиемия*, глюкоза деңгейінің бұзылуы*, гипонатриемия*, қант диабеті*, сұйықтық іркілуі
	жиі емес	ісік лизисі синдромы
Психика бұзылулары	*жиі*	ұйқы бұзылыстары мен бұзылулары*
Жүйке жүйесінің бұзылулары	*өте жиі*	шеткері сенсорлық нейропатия, дизестезия*, невралгия*
	жиі	нейропатиялар*, қимыл-қозғалыс нейропатиясы*, естен тану (естен тануды қоса), энцефалопатия*, шеткері сенсорлық қимыл-қозғалыс нейропатиясы, бас айналуы*, дәм сезудің бұрмалануы*, автономды нейропатия
	жиі емес	вегетативтік жүйке жүйесі теңгерімінің бұзылуы
Көру мүшелері тарапынан бұзылулар	*жиі*	көру бұзылулары*
Есту мүшелері тепе-теңдік тарапынан бұзылулар	*жиі*	дизакузия (құлақтағы шуылды қоса)*
	жиі емес	вертиго*, естудің бұзылуы (кереңдікке дейін)
Жүрек тарапынан бұзылулар	*жиі*	жүрек фибрилляциясы (жүрекше фибрилляциясын қоса), аритмия*, жүрек жеткіліксіздігі (сол жақ және оң жақ қарыншаның жеткіліксіздігін қоса)*, миокард ишемиясы, қарыншалық дисфункция*
	жиі емес	жүрек-қантамыр бұзылулары (кардиогендік шокты қоса)
Қантамырлар тарапынан бұзылулар	*жиі*	гипертония*, гипотония*, ортостатикалық гипотензия
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы мен көкірекорта ағзалары тарапынан бұзылулар	*жиі*	ентігу*, жөтел*, ықылық
	жиі емес	жедел респираторлық дистресс-синдром, өкпе артериясының, пневмония эмболиясы, өкпе артериясының гипертензиясы, өкпе ісінуі (жедел ісінуді қоса)
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	*өте жиі*	жүрек айнуы және құсу симптомдары *, диарея*, стоматит*, іштің қатуы
	жиі	асқазан-ішектен қан кетулер (шырышты қабықтан қан кетулерді қоса)*, іштің кебуі, диспепсия, ларингофарингеальді

		ауыру*, гастрит*, ауыз қуысының ойық жарасы*, іштегі жайсыздық, дисфагия, асқазан-ішек жолының қабынуы*, іштің ауыруы (соның ішінде асқазан-ішек пен көк бауыр аурулары)*, ауыз қуысының бұзылулары*
	жиі емес	колит (*clostridium difficile* қоса)*
Бауыр мен өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар	*жиі*	гепатоуыттылық (бауыр тарапынан бұзылуларды қоса)
	жиі емес	бауыр жеткіліксіздігі
Тері мен теріасты тіндері тарапынан бұзылулар	*өте жиі*	шаш аурулары*
	жиі	қышыну*, дерматит *, бөртпе*
Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тіндер тарапынан бұзылулар	*жиі*	бұлшықет түйілулері*, қаңқа-бұлшықет ауырулары*, аяқ-қолдардың ауыруы
Бүйрек пен несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар	*жиі*	несеп шығару жолдарының инфекциясы*
Жалпы сипаттағы асқынулар және енгізген жердегі реакциялар	*өте жиі*	гипертермия*, шаршау, астения
	жиі	ісінулер (шеткері сін қоса), қалтырау, препаратты енгізген жердегі реакция *, дімкәстану*
Зертханалық және аспаптық тексерулер мәліметтері	*жиі*	гипербилирубинемия*, ақуыздардың атиптік талдауы *, дене салмағының азаюы, дене салмағының артуы

* Біреуден артық MedDRA терминін топтастыру

Жекелеген жағымсыз реакцияларды сипаттау

Белдемелі герпестің қайта белсенділенуі

Көптеген миелома

Велкейд® препараты + мелфалан + преднизон тобындағы 26% пациентте вирусқа қарсы профилактикалық ем қолданылды. Велкейд® + мелфалан + преднизон тобындағы пациенттерде белдемелі герпес көріністері жағдайының жиілігі, вирусқа қарсы профилактикалық емді қабылдаған пациенттердегі 3%-бен салыстырғанда, вирусқа қарсы профилактикалық емді қабылдамаған пациенттерде 17% құрады.

Мантия жасушалы лимфома

Вирусқа қарсы профилактика VcR-CAP тобындағы 240 пациенттің 137-сінде (57%) жүргізілді. VcR-CAP тобындағы пациенттерде *Herpes zoster* туындау жиілігі вирусқа қарсы ем қабылдамаған пациенттер үшін вирусқа қарсы профилактиканы қабылдаған пациенттер үшін 3.6%-бен салыстырғанда 10.7% («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).

В гепатиті вирусының (HBV) қайта белсенділенуі және жұқтырылуы

Мантия жасушалы лимфома

Өліммен аяқталатын HBV жұқтыру Велкейд® препаратынсыз емделген топтағы пациенттердің 0.8%-ында (n = 2) (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон; R-CHOP) және Велкейд®

препаратын ритуксимабпен, циклофосфамидпен, доксорубицинмен және преднизонмен біріктіріп ем қабылдаған (VcR-CAP) пациенттерде 0.4% (n = 1) байқалды. В гепатитін жұқтырудың жалпы жиілігі VcR-CAP немесе R-CHOP тобындағы пациенттерде салыстырмалы болды (сәйкесінше 1.2%-ға қарсы 0.8%).

Біріктірілген ем режимдері кезіндегі шеткері нейропатия

Көптеген миелома

Велкейд® препаратын индукциялық ем түрінде дексаметазонмен (IFM-2005-01 зерттеу) және дексаметазон-талидомидпен (MMY-3010 зерттеу) үйлестіріп қолданылған зерттеулер нәтижелері бойынша, біріктірілген ем режимдерінде шеткері нейропатия көрінісі жағдайларының жиілігі төменде кестеде берілген мәндерге сәйкес болды:

9 кесте. Индукциялық ем кезіндегі уыттану дәрежесі бойынша шеткері нейропатияның пайда болу және шеткері нейропатия себебінен емдеуді тоқтату жиілігі

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	VcDx (N=239)	TDx (N=126)	VcTDx (N=130)
ШН жиілігі (%)				
ШН барлық дәрежесі	3	15	12	45
> 2 дәрежелі ШН	1	10	2	31
> 3 дәрежелі ШН	< 1	5	0	5
ШН себебінен емдеуді тоқтату (%)	< 1	2	1	5

VDDx = винкристин, доксорубицин, дексаметазон; VcDx = Велкейд®, дексаметазон; TDx = талидомид, дексаметазон; VcTDx = Велкейд®, талидомид, дексаметазон; ШН = шеткері нейропатия

Ескертпе: шеткері нейропатия: шеткері нейропатияны, шеткері моторлы нейропатияны, шеткері сенсорлы нейропатияны және полинейропатияны қамтиды.

Мантия жасушалы лимфома

Велкейд® препараты ритуксимабпен, циклофосфамидпен, доксорубицинмен және преднизонмен (R-CAP) енгізілген LYM-3002 зерттеуінде біріктіріп емдеу кезіндегі шеткері нейропатияның туындау жиілігі төмендегі кестеде келтірілген:

10 кесте. LYM-3002 зерттеуінде шеткері нейропатияның уыттылық дәрежесі мен емдеудің шеткері нейропатиямен байланысты тоқтатылуы бойынша туындау жиілігі

	VcR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
ШН туындау жиілігі (%)		
ШН барлық дәрежелері	30	29
≥2 дәрежелі ШН	18	9
≥3 дәрежелі ШН	8	4
ШН-ға байланысты емдеудің тоқтатылуы (%)	2	< 1

VcR-CAP = Велкейд®, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин және преднизон; R-CHOP = ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин және преднизон; ШН = шеткері нейропатия

Шеткері нейропатияға мына терминдер кірістірілгені дұрыс: шеткері нейропатия, шеткері қимыл-қозғалыс нейропатия және шеткері сенсорлық қимыл-қозғалыс нейропатиясы.

МЖЛ бар егде жастағы пациенттер

VcR-CAP тобындағы пациенттердің 42.9% және 10.4%-ы сәйкесінше 65-74 жас және ≥75 жас шамасы ауқымында болды. ≥75 жас шамасындағы пациенттер VcR-CAP және R-CHOP емін нашар көтерсе де, күрделі жағымсыз реакциялардың көрсеткіші, R-CHOP тобындағы 42%-бен салыстырғанда, VcR-CAP тобында 68% құрады.

Монотерапия режимінде вена ішіне енгізумен салыстырғанда, тері астына енгізген кезде Велкейд® препаратының қауіпсіздік бейініндегі елеулі айырмашылықтар

III фазалы зерттеуде, Велкейд® препаратын тері астына қабылдаған пациенттерде туындаған жағымсыз реакциялардың (3 дәрежелі немесе одан жоғары) жалпы жиілігі вена ішіне енгізумен салыстырғанда 13%-ға төмен болды, сондай-ақ Велкейд® препаратымен емдеу тоқтатылған жағдайлардың жиілігі 5%-ға төмен болды. Диарея, асқазан-ішектік және абдоминальді ауырулардың, астения жағдайларының, жоғарғы тыныс жолдарының инфекциясы мен шеткері нейропатияның жалпы жиілігі вена ішіне енгізген топпен салыстырғанда, тері астына енгізілген топта 12%-15%-ға төмен. Бұдан өзге, тері астына енгізілген топта ≥3 дәрежелі шеткері нейропатияның жиілігі 10%-ға төмен болды және емдеудің шеткері нейропатия салдарынан тоқтатылу деңгейі вена ішіне енгізілген топпен салыстырғанда 8% төмен болды.

6% пациентте тері астына енгізуге, негізінен қызару түрідегі жергілікті жағымсыз реакция пайда болды. Жағымсыз реакциялар орташа алғанда 6 күннен соң басылды, 2 пациент үшін дозасын модификациялау қажет болды. Пациенттердің екеуінде (1%) күрделі реакциялар болды; 1 қышыну жағдайы және 1 қызару жағдайы.

Емдеу аясындағы өлім жағдайлары тері астына енгізу тобында 5% және вена ішіне енгізу тобында 7% құрады. «Аурудың үдеуі» тобындағы өлімнің жиілігі тері астына енгізілген топта 18% және вена ішіне енгізілген топта 9% құрады.

Қайталанатын көптеген миеломасы бар пациенттерді қайта емдеу

Қайталанатын көптеген миеломасы бар 130 пациент қамтылған зерттеуде Велкейд® препараты, осының алдындағы Велкейд® препаратын қамтыған ем режиміне, ең кемінде, ішінара нәтиже берген пациенттерде қайталанатын ем ретінде қолданылды. Ең кемі 25% пациентте байқалған, барлық ауырлық дәрежесінде көбірек таралған жағымсыз реакциялар: тромбоцитопения (55%), нейропатия (40%), анемия (37%), диарея (35%), іш қату (28%) болды. Барлық ауырлық дәрежесіндегі шеткері нейропатиямен 3 және одан жоғары дәрежелі шеткері нейропатия, тиісінше, 40% және 8.5% пациентте байқалды.

Қолдануға болмайтын жағдайлар
- бортезомибке, борға немесе препараттың қосымша компоненттерінің кез келгеніне жоғары сезімталдық
- жүктілік және бала емізу кезеңі
- 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерге
- өкпенің жедел диффузиялық инфильтрациялық аурулары және перикард зақымдануы.

Велкейд® препаратын басқа дәрілік заттармен біріктіріп қолданғанда, емнің басталуына дейін қарсы көрсетілімдері жөнінде қосымша ақпарат алу үшін осы дәрілік заттарды қолдану жөніндегі нұсқаулықтарды оқып шығу керек.

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Бортезомиб P450 цитохромының (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 және 3A4 изоферменттерінің әлсіз тежегіші қасиеттерін танытады. CYP2D6 изоферментінің бортезомиб метаболизміне болымсыз қатысуын саралағанда (7%), осы изофермент белсенділігі төмен адамдарда препараттың жалпы таралуында өзгерістер болуы күтілмейді. CYP3A4 изоферментінің белсенді тежегіші – кетоконазолдың дәрілік өзара әрекеттесуін бортезомиб фармакокинетикасы тұрғысынан зерттеу (венаішілік енгізуде) бортезомибтің AUC («концентрация-уақыт» қисығы астындағы аудан) орташа мәндерінің, орта есеппен, 35% артуын көрсетті. Сондықтан бортезомиб пен CYP3A4 изоферментінің белсенді тежегішін (кетоконазол, ритонавир) бір мезгілде алатын науқастарды мұқият қадағалаған жөн. CYP2C19 изоферментінің белсенді тежегіші – омепразолдың дәрілік өзара әрекеттесуін бортезомиб фармакокинетикасы тұрғысынан зерттеуде (венаішілік енгізуде) бортезомиб фармакокинетикасының елеулі өзгерісі анықталмаған.

CYP3A4 изоферментінің белсенді индукторы – рифампициннің бортезомиб фармакокинетикасына ықпалын зерттеу (вена ішіне енгізуде) бортезомиб үшін AUC («концентрация-уақыт» қисығы астындағы аудан) орташа мәндерінің, орта есеппен, 45% төмендеуін көрсетті. Сондықтан Велкейд® препаратын CYP3A4 күшті индукторларымен бірге қолдану ұсынылмайды, өйткені ем тиімділігі төмендеуі мүмкін. CYP3A4 индукторларына рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал және шайқурай жатады.

Сол зерттеуде CYP3A4 әлсіздеу индукторы – дексаметазон әсері бағаланды. Зерттеу нәтижелеріне сүйенгенде бортезомиб фармакокинетикасының елеулі өзгерістері (вена ішіне енгізгенде) анықталмаған.

Мелфалан-преднизон біріктірілімімен дәрілік өзара әрекеттесуін зерттеу бортезомибтің AUC («концентрация-уақыт» қисығы астындағы аудан) орташа мәндерінің 17% артуын (вена ішіне енгізгенде) көрсетті. Бұл өзгеріс клиникалық тұрғыдан маңызды болып саналмайды.

Клиникалық зерттеулер жүргізу кезінде ішуге арналған гипогликемиялық препараттар қабылдаған пациенттерде гипогликемия және гипергликемия жағдайлары тіркелді. Велкейд® препаратын ішуге арналған гипогликемиялық препараттарды бір мезгілде қабылдап жүрген науқастарда қолданғанда қандағы глюкоза деңгейін мұқият қадағалап, қажет болса, гипогликемиялық препараттар дозасын түзеткен жөн.

Айрықша нұсқаулар

Велкейд® препаратымен емдеуді ісікке қарсы химиялық ем қолдану тәжірибесі бар дәрігердің бақылауымен ғана жүргізген жөн.

Велкейд®препаратын басқа дәрілік препараттармен біріктіріп қолданғанда, Велкейд® препаратымен емдеуді бастамас бұрын осы препараттардың медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтарды меңгеріп алу керек.

Интратекальді енгізу

ВЕЛКЕЙД® ПРЕПАРАТЫН БАЙҚАУСЫЗ ИНТРАТЕКАЛЬДІ ЕНГІЗІЛГЕНДЕ ӨЛІМ ЖАҒДАЙЛАРЫ ТІРКЕЛГЕН. Велкейд® препараты интратекальді енгізілмеуі тиіс. Велкейд®, инъекция үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат, 1 мг препараты тек қана вена ішіне енгізуге көрсетілімді. **Велкейд®, инъекция үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат, 3.0 мг препараты вена ішіне және тері астына енгізуге арналған.**

Үдемелі мультифокальді лейкоэнцефалопатия (ҮМЛ)

Велкейд® препаратын алған пациенттерде Джон Каннингем (JC) вирусын жұқтырумен себептік байланысы белгісіз, ҮМЛ және өлімге әкелу нәтижесі болған өте сирек жағдайлар тіркелген. ҮМЛ диагностикаланған пациенттер алдын ала немесе бәсекелес иммуносупрессиялық ем алған. Көптеген жағдайларда ҮМЛ Велкейд® препаратының алғашқы дозасын қабылдаған сәттен бастап 12 ай ішінде диагностикаланды. Пациенттер ОЖЖ тарапынан болатын проблемаларды дифференциациялық диагностикалау аясында ҮМЛ екенін көрсетуі мүмкін жаңа неврологиялық симптомдардың немесе белгілердің немесе олардың бұрыннан бар түрлерінің нашарлауы тұрғысынан үнемі бақылануы тиіс. Егер ҮМЛ диагнозына күдік бар болса, пациенттерді ҮМЛ саласының маманына жіберіп, ҮМЛ бойынша тиісті диагностикалық шараларды бастау керек. ҮМЛ диагнозы расталған жағдайда Велкейд® препаратын қолдануды тоқтату керек.

Шеткері нейропатия

Велкейд® препаратын қолдану көбінесе сенсорлы болып келетін шеткері нейропатияны тудырады. Дегенмен, сенсорлы шеткері нейропатиямен немесе онсыз ауыр моторлы нейропатия жағдайлары сипатталған. Шеткері нейропатия жиілігі емнің басында артып, 5 циклда ең жоғары шегі байқалады.

Пациенттерде күйдіру, гиперестезия, гипестезия, парестезия, жайсыздану, нейропатиялық ауыру немесе әлсіздік сияқты нейропатия симптомдарының бар-жоғын бақылау қажет.

Велкейд® препаратының венаішілік және теріастылық енгізілуі салыстырылған 3 фазалы зерттеуде, 2 дәрежелі шеткері нейропатияның жиілігі > тері астына енгізген кезде 24 % және вена ішіне енгізгенде 41 % құрады (p=0.0124). > 3 дәрежелі шеткері нейропатия препаратты вена ішіне енгізген топтағы 16 %-бен салыстырғанда, тері астына енгізілген топтағы 6 % пациентте байқалды (p=0.0264). Велкейд® препаратын вена ішіне енгізген кезде барлық дәрежедегі шеткері нейропатияның көрініс беру жиілігі MMY-3021 зерттеуімен салыстырғанда, вена ішіне енгізілген Велкейд® препаратымен жүргізілген тарихи зерттеулерде төмен болды.

Жаңа шеткері нейропатия дамыған немесе оның бұрыннан бар түрі нашарлаған пациенттерде дозаны немесе препаратты енгізу сызбасын өзгерту немесе препаратты тері астына енгізуге ауысу қажет болуы мүмкін («Қолдану тәсілі және дозалары» бөлімін қараңыз). Нейропатия демеуші еммен немесе басқа ем түрлерімен басылған.

Нейропатиямен астасқан дәрілік заттармен (мысалы, талидомид) біріктірілген Велкейд® препаратымен ем алатын пациенттерде нейропатияны емдеуден туындаған симптомдардың бар-жоғына неврологиялық баға бере отырып, ерте және жүйелі бақылау жасау, сондай-ақ дозаны тиісінше азайту немесе емдеуді тоқтатуды қарастыру қажет.

Постуральді гипотония және ауыр дәрежелі ішек бітелісімен іш қату сияқты біршама жағымсыз реакциялар дамығанда шеткері нейропатиямен қосымша вегетативтік нейропатия болуы мүмкін. Осы жағымсыз әсерлердің дамуында вегетативтік нейропатияға және оның маңызына қатысты деректер шектеулі.

Құрысулар

Алдыңғы ауру тарихында құрысу және эпилепсия болмаған пациенттерде құрысулардың дамуы жөнінде хабарламалар алынды. Құрысуды дамытатын кез келген қауіп факторлары бар пациенттерді емдеу кезінде ерекше сақтық таныту қажет.

Гипотензия

Велкейд® препаратымен емдеу, әдетте, ортостатикалық/постуральді гипотензиямен астасқан. Жағымсыз реакциялардың көпшілігі жеңілден ауыр дәрежеге дейінгі ауырлықта болды және емнің бүкіл кезеңі бойына байқалды. Велкейд® препаратымен ем аясында дамитын ортостатикалық гипотензиясы бар пациенттерде (вена ішіне енгізгенде) Велкейд® препаратымен емделуге дейін ортостатикалық гипотензия симптомдары байқалмаған. Пациенттердің көпшілігіне ортостатикалық гипотензияны емдеу қажет болды. Ортостатикалық гипотензиясы бар пациенттердің шағын бөлігі естен тану жағдайларын өткерген. Ортостатикалық/постуральді гипотензия мен Велкейд® препаратының болюсті инфузиясы арасында нақты байланыс жоқ. Вегетативтік нейропатиямен өзара байланысы жоққа шығарылмаса да, осы симптом механизмі белгісіз. Вегетативтік нейропатияның бортезомиб қолданумен байланысты болуы немесе бортезомиб диабеттік немесе амилоидты

нейропатия сияқты бастапқы жағдайларды өршітуі мүмкін. Анамнезінде естен танулар бар және гипотониямен астасқан дәрілік заттар қабылдап жүрген пациенттерді емдегенде; немесе қайталанатын диареямен немесе құсумен байланысты сусыздануы бар пациенттерді емдегенде сақ болу керек. Ортостатикалық/постуральді гипотонияны емдеуде гипертензияға қарсы дәрілік заттарды түзету, регидратация немесе минералокортикостероидтар және/немесе симпатомиметиктер енгізу қамтылуы мүмкін. Пациенттерге бас айналу, сандырақтау немесе естен тану пайда болғанда медициналық жәрдемге жүгіну қажет екені ескертілу керек.

Жүрек қызметінің бұзылуы

Бортезомибпен емдеу кезінде іркілісті жүрек жеткіліксіздігінің жедел дамуы немесе өршуі және/немесе сол жақ қарыншаның лықсыту фракциясының алғаш рет дамитын төмендеуі байқалды. Сұйықтық кідірісі жүрек жеткіліксіздігі белгілері мен симптомдарының дамуына болжанатын фактор бола алады. Қауіп факторлары болатын немесе жүрек аурулары бар пациенттер тиянақты бақылауды қажет етеді.

Электрокардиограмма зерттеулері

Клиникалық зерттеулерде жекелеген QT аралығының ұзару жағдайлары білінді; себептік байланысы анықталмаған.

Бүйрек функциясының бұзылулары

Көптеген миеломасы бар пациенттерде бүйрек функциясының асқынулары байқалады. Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерді мұқият бақылап отыру керек.

Бауыр функциясының бұзылулары

Бортезомиб бауыр ферменттерімен метаболизденеді. Бортезомиб экспозициясы бауыр жеткіліксіздігі орташа немесе ауыр пациенттерде артады; ондай пациенттерде Велкейд® препаратының төмен дозасымен ем жүргізу және уыттанудың пайда болуына мұқият бақылау жасау қажет.

Бауыр тарапынан реакциялар

Велкейд® препаратын басқа дәрілік заттармен бірге қабылдаған және бастапқы клиникалық жағдайлары ауыр болған пациенттерде бауыр жеткіліксіздігінің сирек жағдайлары болды. Бауыр тарапынан білінген басқа құбылыстар бауыр ферменттері белсенділігінің артуын, гипербилирубинемия мен гепатитті қамтыды. Осындай өзгерістер Велкейд® препаратын тоқтатқанда қайтымды болуы мүмкін.

Пульмонологиялық аурулар

Сирек жағдайларда Велкейд® препаратын қолданғанда пневмонит, интерстициальді пневмония, өкпе инфильтрациясы және жедел респираторлық дистресс-синдром (ЖРДС) сияқты шығу тегі белгісіз өкпенің жедел диффузиялық инфильтрациялық аурулары байқалды. Осы жай-күйлердің кейбірі өліммен аяқталуға әкеп соқтырды. Емді бастамас бұрын Велкейд® препаратымен емдеуден кейін пайда болуы мүмкін өкпенің әлеуетті өзгерістерін емдеген кезде оны негіз ретінде пайдалану үшін көкірек қуысына рентгенограмма жасауға кеңес беріледі.

Жаңа өкпе симптомдары пайда болған немесе бұрыннан бар түрлері (мысалы, жөтел, ентігу) нашарлаған жағдайда дереу диагностикалық тексеру жүргізіп, тиісті ем тағайындау қажет. Велкейд® препаратымен емді жалғастырмас бұрын пайда/қауіп арақатынасын тиянақты бағалау қажет.
Клиникалық зерттеуде қайталанған жедел миелоидты лейкозы бар, цитарабиннің (тәулігіне 2 г/м^2) жоғары дозаларын даунорубицинмен және Велкейд® препаратымен 24 сағат бойы үздіксіз инфузия арқылы алған екі (2-ден) пациент ЖРДС себебінен емдеу курсының басында өлген, одан кейін зерттеу аяқталған. Сол себепті цитарабиннің (тәулігіне 2 г/м^2) жоғары дозалары қолданылатын 24 сағат бойы үздіксіз инфузия түрінде қабылданатын осы спецификалық біріктірілген ем режимі ұсынылмайды.
Гематологиялық уыттылық
Велкейд® препаратымен емдеу көбінесе гематологиялық уыттылық реакцияларымен (тромбоцитопения, нейтропения және анемия) байланысты.
Қайталанатын көптеген миеломасы бар, Велкейд® препаратын қабылдаған және бұрын емделмеген МЖЛ бар, Велкейд® препаратымен ритуксимабпен, циклофосфамидпен, доксорубицинмен және преднизонмен бірге қабылдаған (VcR-CAP) пациенттер арасында жүргізілген зерттеулерде гематологиялық уыттылықтың анағұрлым жиі кездескен көрінісі транзиторлық тромбоцитопения болды. Тромбоциттердің деңгейлері Велкейд® препаратымен емдеудің әр циклының 11-ші күні ең төмен болды және олар әдетте келесі цикл басталғанда бастапқы деңгейіне дейін қалпына келді. Жинақтық тромбоцитопенияның айғақтары анықталған жоқ. Тромбоциттер деңгейінің орташа өлшенген ең жоғарғы төмендеуі көптеген миеломаның монотерапиясын зерттеулердегі бастапқы деңгейінің шамамен 40%-ын және МЖЛ зерттеуінде 50% құрады. Үдемелі миеломасы бар пациенттерде тромбоцитопения ауырлығы емдеу басталғанға дейін тромбоциттердің бастапқы деңгейімен байланысты болды: тромбоциттер деңгейінің бастапқы деңгейі <75000/мкл кезінде, зерттеу кезіндегі 21 пациенттің ішінен 90%-ында тромбоциттер саны ≤25000/мкл, соның ішінде 14%-ында <10000/мкл құрады; бұған қарағанда тромбоцитердің бастапқы саны >75000/мкл болса, зерттеу кезінде 309 пациенттің тек 14%-ында тромбоциттер саны ≤25000/мкл құрады.
МЖЛ бар пациенттерде (LYM-3002 зерттеуі), ≥3 дәрежелі тромбоцитопенияның туындау жиілігі Велкейд® препаратымен ем қабылдаған топта (VcR-CAP) Велкейд® препаратынсыз ем қабылдаған (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон [R-CHOP]) топпен салыстырғанда жоғарырақ (5.8%-ға қарсы 56.7%) болғаны байқалды. Екі емдеу тобы да қан кетудің барлық дәрежелерінің (VcR-CAP тобында 6.3% және R-CHOP тобында 5.0%), сондай-ақ 3 дәрежелі және одан жоғары қан кету жағдайларының жалпы туындау жиілігіне қатысты салыстырмалы болды (VcR- CAP: 4 пациент [1.7%]; R-CHOP: 3 пациент [1.2%]). Тромбоциттерді құю R-CHOP тобындағы 2.9% пациентпен салыстырғанда, VcR-CAP тобындағы 22.5% пациентке жүргізілді.

Велкейд® препаратымен емдеумен байланысты асқазан-ішектік және бассүйекішілік қан құйылулар жағдайлары туралы хабарланды. Осыған байланысты, тромбоциттер санын Велкейд® препаратының әр дозасын енгізер алдында бақылап отыру керек. Егер тромбоциттер саны <25000/мкл құраса, немесе тромбоциттер саны мелфаланмен және преднизонмен біріктіріп емдеген жағдайда ≤30000/мкл құрайса, Велкейд® препаратымен емдеуді тоқтата тұру қажет («Қолдану тәсілі және дозалары бөлімін қараңыз»). Әсіресе орташа және ауыр тромбоцитопения мен қан кетулер дамуының қауіп факторлары бар болған жағдайда, емдеудің болуы мүмкін қауіптеріне қарсы ықтимал пайдасын мұқият бағалау қажет.
Велкейд® препаратымен емдеу кезінде дифференциалмен толық қан талдауын жүргізу және тромбоциттер деңгейін бақылау қажет. Клиникалық көрсетілімдері бойынша тромбоциттерді құю қажеттілігін қарастыру қажет («Қолдану тәсілі мен дозалары бөқлімін қараңыз»).
МЖЛ бар пациенттерде циклдар арасында транзиторлық нейтропения байқалды, ол қайтымды болды және жинақтық нейтропенияның белгілері болды. Нейтрофилдердің ең аз деңгейі Велкейд® препаратымен әр емдеу циклының 11-ші күні байқалды және әдетте келесі циклдың басында бастапқы деңгейіне дейін қалпына келді. LYM-3002 зерттеуінде колония ынталандырушы фактор VcR-CAP тобындағы 78% пациентте және R-CHOP тобындағы 61% пациентте енгізілді. Нейтропениясы бар пациенттер инфекциялардың даму қаупі жоғары топқа жататындықтан, мұндай пациенттерде инфекциялардың белгілер мен симптомдарының бар-жоқтығына мұқият бақылау жүргізу және сәйкесінше ем қолдану қажет. Қолданылған стандартты тәжірибеге сәйкес, емдеу үшін гранулоциттік колония ынталандырушы факторларды енгізуге жол беріледі. Цикл жүргізілуінде бірнеше рет кідіріс болған жағдайда гранулоциттік колония ынталандырушы факторларды профилактикалық мақсатта қолдану қажеттілігін қарастыру қажет («Қолдану тәсілі мен дозалары бөлімін қараңыз»).
Асқазан-ішек жолы тарапынан уытты реакциялар
Велкейд® препаратын қолданған кезде асқазан-ішек жолы тарапынан уытты реакциялар, соның ішінде құсу, диарея, іш қатуы және құсу өте жиі байқалады. Ішек бітелісі туралы хабарламалар алынды. Осыған байланысты, іш қатуынан зардап шегіп жүрген пациенттерді мұқият қадағалау керек.
Herpes zoster вирусының қайта белсенділенуі
Велкейд® препаратымен ем қабылдап жүрген пациенттерде вирусқа қарсы профилактика жүргізу ұсынылады. Велкейд® препаратын мелфаланмен және преднизонмен біріктіріп ем қабылдаған пациенттерде *Herpes zoster* вирусының қайта белсенділену жиілігі мелфаланмен және преднизонмен ем қабылдаған пациенттермен салыстырғанда жоғары болды (сәйкесінше 14% және 4%).
МЖЛ бар пациенттерде (LYM-3002 зерттеуі), *Herpes zoster* инфекциясының туындау жиілігі VcR-CAP тобында 6.7% және R-CHOP

тобында 1.2% құрады («Жағымсыз әсерлері» бөлімін қараңыз).

В гепатиті вирусының (HBV) қайта белсенділенуі және жұқтырылуы

Велкейд® препаратын ритуксимабпен бірге қолданған кезде HBV инфекциясын жұқтыру қаупі бар пациенттерде емдеу басталғанға дейін HBV бар-жоқтығына скрининг жүргізу қажет. В гепатитін тасымалдаушылар мен Анамнезінде В гепатиті бар пациенттер ритуксимабты Велкейд® препаратымен біріктіріп емдеу кезінде және кейін белсенді HBV инфекциясының клиникалық және зертханалық белгілерін анықтау үшін мұқият тексерілуі тиіс. Вирусқа қарсы профилактика жүргізу қажеттілігін қарастыру қажет. Қосымша ақпарат алу үшін ритуксимабты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықты қараңыз.

Ісік лизисі синдромы

Велкейд® препараты қатерлі жасушаларды және МЖЛ жасушаларының тез жойылуын тудыруға қабілетті цитоуытты препарат болғандықтан, ісік лизисі синдромының асқынуын дамытуы мүмкін. Ісік лизисі синдромының даму қаупі бастапқы ісік салмағы жоғары пациенттерде жоғарылаған. Мұндай пациенттерді емдегенде тиянақты бақылап отыру және тиісті сақтану шараларын қолдану қажет.

Қатар қолданылатын дәрілік заттар

CYP3A4 қуатты тежегіштерімен біріктіріп бортезомибпен ем қабылдайтын пациенттерді мұқият қадағалау қажет. Бортезомибті CYP3A4 немесе CYP2C19 субстраттарымен үйлестіргенде сақ болу керек («Дәрілермен өзара әрекеттесуі» бөлімін қараңыз).

Ішуге арналған гипогликемиялық дәрілер алатын пациенттерді емдегенде бауыр функциясының қалыпқа келгеніне көз жеткізіп, сақтық шарасын қадағалау қажет («Дәрілермен өзара әрекеттесуі» бөлімін қараңыз).

Иммундық кешенге қатысты әлеуетті реакциялар

Сарысу құю ауру типті реакция, бөртпелі полиартрит және пролиферациялық гломерулонефрит сияқты иммундық кешенге қатысты әлеуетті реакция жағдайлары білінген. Күрделі реакциялар пайда болған жағдайда бортезомиб қолдануды тоқтату қажет.

Қайтымды артқы энцефалопатия синдромы (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)

Велкейд® алатын пациенттерде PRES дамуы жөнінде хабарламалар бар. PRES құрысулар, гипертония, бас ауырумен, летаргия, сананың шатасуымен, соқырлық және басқа да көру және неврологиялық бұзылулармен көрініс беруі мүмкін сирек қайтымды неврологиялық бұзылыс болып табылады. Диагнозды растау үшін миды, дұрысы - МРТ (магнитті-резонансты томография) қарап тексеру әдістері пайдаланылады. Егер науқаста PRES дамыса, Велкейд® препаратымен емдеуді тоқтату керек.

Жүктілік және лактация кезеңі
Ерлер мен әйелдердегі контрацепция
Бала тудыруға қабілетті ер және әйел жынысты пациенттер емделу кезінде және ем аяқталған соң 3 ай бойы тиімді контрацепция тәсілдерін пайдалануы тиіс.
Жүктілік
Бортезомибтің жүктілік ағымына ықпал етуі жөнінде клиникалық деректер жоқ. Бортезомибтің тератогенділік қуаты соңына дейін зерттелмеген.
Жүктілік кезінде Велкейд® препараты әйелдің клиникалық жай-күйі Велкейд® препаратымен емдеуді қажет ететін жағдайлардан басқа уақытта қолданылмауы тиіс. Егер Велкейд® препараты жүктілік кезінде қолданылса немесе пациент әйелде препаратты қолдану аясында жүктілік басталса, пациент әйелге оның шарана үшін қауіптілігі зор екені ескертілуі тиіс.
Лактация
Адамда бортезомибтің сүтпен бөлініп шығатын-шықпайтындығы белгісіз. Емшек еметін сәбиде ауыр жағымсыз реакциялардың туындау қаупіне орай, Велкейд® препаратымен емдеу кезінде бала емізу тоқтатылуы тиіс.
Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері
Пациенттерге Велкейд® препаратымен емделу кезінде қажу, бас айналу, естен тану, ортостатикалық/постуральді гипотензия, көру бұзылыстары және көлік құралын басқару қабілетіне ықпалын тигізуі мүмкін басқа жағымсыз құбылыстардың пайда болуы мүмкін екенін ескерту қажет. Мұндай симптомдар туындағанда пациенттерге автокөлік басқарудан және жоғары зейін қою мен психомоторлық реакциялар шапшаңдығын талап ететін басқа да аса қауіпті қызмет түрлерімен айналысудан бас тартуға кеңес беріледі.

Артық дозалануы
Симптомдары: ұсынылатын дозадан 2 еседен көп асып кететін артық дозалану науқастарда артериялық қысымның жедел төмендеуімен және өліммен аяқталатын тромбоцитопениямен қатар жүрді.
Емі: Велкейд® препаратына арнайы антидоты белгісіз. Артық дозаланғанда науқастың өмірлік маңызды функцияларының көрсеткіштерін бақылап, артериялық қысым мен дене температурасын сақтап тұру үшін тиісті ем (инфузиялық ем, тамыр тарылтатын және/немесе инотроптық препараттар) жүргізген жөн.

Шығарылу түрі және қаптамасы
Препарат қызғылт-сары «flip-off» пластик қалпақшалы алюминий қақпақпен қаусырылған және инертті минералды күшейтілген бромбутил эластомерден жасалған сұр тығынмен тығындалған сыйымдылығы 10 мл I типті боросиликатты шыны құтыға салынған.

Бір құтыдан поливинилхлоридтен жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салынады.
1 пішінді қаптамадан медициналық қолдану жөнінде мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салады.

Сақтау шарттары
Түпнұсқалық қаптамасында, жарықтан қорғалған жерде, 30°С-ден аспайтын температурада сақтау керек.
Дайындалған ерітінді 25°С-ден аспайтын температурада түпнұсқалық құтыда немесе шприцте 8 сағаттан асырмай сақтау керек.
Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі
3 жыл
Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханадан босатылу шарттары
Рецепт арқылы

Өндіруші
БСП Фармасьютикалс С.р.л., Италия,
Виа Аппия 65,561 км, 04013 Латина.

Қаптаушы
Янссен Фармацевтика НВ, Бирс, Бельгия.

Тіркеу куәлігінің иесі:
«Джонсон & Джонсон» ЖШҚ, Мәскеу, Ресей.

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнім (тауар) сапасы жөніндегі шағымдарды қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның мекенжайы
Қазақстан Республикасындағы «Джонсон & Джонсон» ЖШҚ филиалы
050040, Алматы қ., Тимирязев к-сі, 42, № 23 «А» павильоны
Тел.: +7 (727) 356 88 11
e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com