

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «29» июня 2017 г.
№ N009139

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Велкейд®**

Торговое название

Велкейд®

Международное непатентованное название

Бортезомиб

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения, 3.5 мг

Состав

Один флакон содержит

активное вещество – бортезомиб 3.5 мг,

вспомогательные вещества: маннитол, азот, трет-бутанол (удаляется в процессе производства), вода для инъекций (удаляется в процессе производства).

Описание

Белая или почти белая лиофилизированная масса или порошок

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые препараты. Противоопухолевые препараты другие.

Противоопухолевые препараты прочие. Бортезомиб.

Код АТХ L01XX32

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

При внутривенном струйном введении бортезомиба в дозах 1.0 мг/м² и 1.3 мг/м² 11 больным множественной миеломой с клиренсом креатинина более 50 мл/мин, средние концентрации препарата в плазме после введения

первой дозы составляли соответственно 57 и 112 нг/мл. При последующем введении препарата средние значения максимальной концентрации в плазме крови находились в пределах 67-106 нг/мл для дозы 1.0 мг/м² и 89-120 для дозы 1.3 мг/м².

После внутривенной болюсной или подкожной инъекции дозы 1.3 мг/м² пациентам с множественной миеломой (n=14 в группе внутривенного введения, n=17 в группе подкожного введения), общая системная концентрация после введения повторной дозы при подкожном и внутривенном введениях была эквивалентна. С_{max} после подкожного введения (20.4 нг/мл) была ниже по сравнению с таковой при внутривенном введении (223 нг/мл). Среднее геометрическое отношение AUC_{last} составляло 0.99 и 90% доверительные интервалы составляли 80.18%-122.80%.

Распределение

После однократного или многократного внутривенного введения в дозах 1.0 мг/м² и 1.3 мг/м² средний объем распределения бортезомиба у пациентов с множественной миеломой составляет 1659 - 3294 л (489-1884 л/м²). Это позволяет предположить, что бортезомиб интенсивно распределяется в периферических тканях. При концентрациях бортезомиба 100-1000 нг/мл связывание препарата с белками плазмы крови *in vitro* составляет в среднем 83%. Связанные с белками плазмы фракции бортезомиба не были зависимы от концентрации.

Биотрансформация

В условиях *in vitro* метаболизм бортезомиба преимущественно осуществляется изоферментами цитохрома P450 – CYP3A4, CYP2C19 и CYP1A2. Участие изоферментов CYP2D6 и CYP2C9 в метаболизме бортезомиба незначительно. Основным путем метаболизма является отщепление атомов бора с образованием двух метаболитов, которые в дальнейшем гидроксилируются с образованием нескольких других метаболитов. Метаболиты бортезомиба не ингибируют протеасому 26S.

Выведение

Средний период полувыведения препарата (T_{1/2}) при многократном введении составляет 40-193 часа. Бортезомиб быстрее выводится после первой дозы по сравнению с последующими дозами. После первого введения в дозах 1.0 мг/м² и 1.3 мг/м² средний общий клиренс составляет соответственно 102 и 112 л/ч, и после введения последующих доз от 15 до 32 л/ч и от 18 до 32 л/ч для доз 1.0 мг/м² и 1.3 мг/м², соответственно.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Исследования фармакокинетики бортезомиба у онкологических больных с нарушениями функции печени проводились в исследовании 1 фазы в течении первого цикла лечения, у 61 пациента с различной степенью тяжести нарушений функции печени с применением доз бортезомиба 0.5-1.3 мг/м². Легкие нарушения функции печени не влияют на фармакокинетику бортезомиба. У пациентов с нарушениями функции

печени средней и тяжелой степени наблюдается 60% увеличение AUC (площадь под кривой «концентрация-время») бортезомиба по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Для пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени рекомендуется уменьшение начальной дозы бортезомиба. Требуется тщательное наблюдение за такими пациентами.

Пациенты с нарушением функции почек

Фармакокинетика бортезомиба при внутривенном применении в дозах 0.7-1.3 мг/м² дважды в неделю у больных с легкими, средними или тяжелыми нарушениями функции почек, включая пациентов, находящихся на диализе, сопоставима с фармакокинетикой препарата у больных с нормальной функцией почек.

Фармакокинетика бортезомиба определялась у 104 педиатрических пациентов (2-16 лет) с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) или острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) при внутривенном болюсном введении дозировки 1.3 мг/м² дважды в неделю. Основываясь на популяционном фармакокинетическом анализе, клиренс бортезомиба повышается с увеличением площади поверхности тела (ППТ). Средний геометрический (% CV) клиренс составлял 7.79 (25%) л/ч/м², объем распределения в равновесном состоянии составлял 834 (39%) л/м² и период полувыведения составлял 100 (44%) часов. После корректировки с учетом эффекта ППТ, другие демографические показатели, такие как возраст, масса тела и пол не оказывали клинически значимого воздействия на клиренс бортезомиба. Нормализованный по ППТ клиренс бортезомиба у детей, был аналогичен наблюдавшемуся у взрослых.

Фармакодинамика

Механизм действия

Бортезомиб – это обратимый ингибитор химотрипсин-подобной активности 26S-протеасомы клеток млекопитающих. Эта протеасома представляет собой крупный белковый комплекс, который расщепляет белки, конъюгированные с убиквитином. Убиквитин-протеасомный путь играет ключевую роль в регуляции внутриклеточной концентрации некоторых белков и, таким образом, поддерживает внутриклеточный гомеостаз. Подавление активности протеасомы предотвращает этот селективный протеолиз, что может влиять на многие каскады реакций передачи сигнала в клетке. Нарушение механизма поддержания гомеостаза может приводить к гибели опухолевой клетки. *In vivo* бортезомиб вызывал замедление роста опухоли во многих экспериментальных моделях, включая множественную миелому.

В экспериментах бортезомиб усиливал дифференцировку и активность остеобластов и ингибировал функцию остеокластов. Эти эффекты наблюдались у пациентов с множественной миеломой с множественными очагами остеолитической активности, получающих терапию бортезомибом.

В неконтролируемом исследовании II фазы, проведенном Детской Онкологической группой у детей и подростков с лимфоидными

злокачественными новообразованиями (пре-В-клеток острого лимфобластного лейкоза [ОЛЛ] с ОЛЛ Т-клеток, и лимфобластной лимфомой Т-клеток [ЛЛ]), оценивались эффективность, безопасность и фармакокинетика при добавлении препарата Велкейд® к режиму многокомпонентной реиндукционной химиотерапии. Режим эффективной многокомпонентной реиндукционной химиотерапии вводили в 3 блоках. Велкейд® вводили только в блоках 1 и 2, для исключения потенциального взаимного наложения токсичности с совместно применяемыми лекарственными препаратами в Блоке 3.

Полный ответ (ПО) оценивался в конце блока 1. У пациентов с В-клеточной ОЛЛ с рецидивом в течение 18 месяцев после постановки диагноза (n=27) уровень ПО составлял 67% (95% ДИ: 46, 84); уровень 4-месячной бессобытийной выживаемости составлял 44% (95% ДИ: 26, 62). У пациентов с В-клеточной ОЛЛ с рецидивом в течение 18-36 месяцев после постановки диагноза (n=33) уровень ПО составлял 79% (95% ДИ: 61, 91) и уровень 4-месячной бессобытийной выживаемости составлял 73% (95% ДИ: 54, 85). Уровень ПО у пациентов с первым рецидивом Т-клеточной ОЛЛ (n=22) составлял 68% (95% ДИ: 45, 86) и уровень 4-месячной бессобытийной выживаемости составлял 67% (95% ДИ: 42, 83), Представленные данные по эффективности считаются неокончательными (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Безопасность оценивалась у 140 пациентов с ОЛЛ или ЛЛ; средний возраст составлял 10 лет (в диапазоне от 1 до 26). Не было обнаружено новых проблем в отношении безопасности, при добавлении препарата Велкейд® к стандартной химиотерапии пре-В-клеточной ОЛЛ в педиатрической группе. Следующие побочные реакции (степени ≥ 3) наблюдались с более высокой частотой в группе, принимавшей терапию включавшую препарат Велкейд® по сравнению с исследованием исторического контроля, в котором применялся только основной режим: в Блоке 1 периферическая сенсорная нейропатия (3% против 0%); илеус (2.1% против 0%); гипоксия (8% против 2%). В этом исследовании не было получено информации о возможном осложнении или уровне разрешения периферической нейропатии. Также, отмечалась более высокая частота инфекций степени ≥ 3 с нейтропенией (24% против 19% в Блоке 1 и 22% против 11% в Блоке 2), повышением АЛТ (17% против 8% в Блоке 2), гипокалиемией (18% против 6% в Блоке 1 и 21% против 12% в Блоке 2) и гипонатриемией (12% против 5% в Блоке 1 и 4% по сравнению с 0 в Блоке 2).

Показания к применению

- Велкейд® в качестве монотерапии или в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином или дексаметазоном показан для лечения взрослых пациентов с прогрессирующей множественной миеломой, которые получили по крайней мере 1 курс лечения и которым уже проведена или они не подходят для трансплантации кроветворных стволовых клеток.

- Велкейд® в сочетании с мелфаланом и преднизолоном показан для лечения взрослых пациентов с множественной миеломой, ранее не получавших лечения, которые не подходят для химиотерапии высокими дозами с трансплантацией кроветворных стволовых клеток.

- Велкейд® в комбинации с дексаметазоном, показан для индукционной терапии взрослых пациентов с множественной миеломой, ранее не получавших лечения, которые подходят для химиотерапии высокими дозами с трансплантацией кроветворных стволовых клеток.

- Велкейд® в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном показан для лечения взрослых пациентов с мантийноклеточной лимфомой, ранее не получавших лечения и которые не подходят для трансплантации кроветворных стволовых клеток.

Способ применения и дозы

Лечение должно инициироваться и проводиться под наблюдением врача, имеющего квалификацию и опыт в использовании химиотерапевтических средств. Разведение и введение препарата Велкейд® должно осуществляться обученным медицинским персоналом.

Велкейд®, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 1.0 мг, показан только для внутривенного введения.

Велкейд®, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 3.5 мг, показан для внутривенного и подкожного введения. Препарат Велкейд® не должен вводиться иными способами. ПРИ ИНТРАТЕКАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ БЫЛИ ЗАФИКСИРОВАНЫ СЛУЧАИ СМЕРТИ.

Концентрация приготовленного раствора препарата Велкейд® для внутривенного введения составляет 1 мг/мл бортезомиба.

Концентрация приготовленного раствора препарата Велкейд® для подкожного введения составляет 2.5 мг/мл бортезомиба.

Бортезомиб является противоопухолевым средством. Следует соблюдать осторожность при его приготовлении и введении. Рекомендуется надевать перчатки и прочие защитные средства во избежание контакта препарата с кожей. Рекомендуется строго соблюдать надлежащую технику асептики при обращении с препаратом Велкейд®, поскольку он не содержит консерванта.

При применении препарата Велкейд® в комбинации с другими лекарственными средствами, необходимо также изучить инструкции по медицинскому применению совместно применяемых лекарственных средств.

Приготовление раствора и введение препарата

Внутривенное введение

Каждый флакон препарата Велкейд®, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 3.5 мг, объемом 10 мл должен быть растворен 3.5 мл раствора натрия хлорида для инъекций 9 мг/мл (0.9%). Растворение

лиофилизированного порошка происходит менее чем за 2 минуты. После растворения, каждый мл раствора содержит 1 мг бортезомиба.

Приготовленный раствор должен быть прозрачным и бесцветным, с конечным рН от 4 до 7. Приготовленный раствор до введения должен проверяться визуально на содержание твердых частиц и обесцвечивание. Если наблюдается любое изменение цвета или наличие твердых частиц, приготовленный раствор не должен использоваться и должен быть утилизирован.

Приготовленный раствор препарата Велкейд[®], 3.5 мг, вводится путем внутривенной болюсной инъекции в течение 3-5 секунд, через периферический или центральный венозный катетер с последующим промыванием раствором натрия хлорида для инъекций 9 мг/мл (0.9%). Интервал между последовательными введениями препарата Велкейд[®] должен составлять не менее 72 часов.

Подкожное введение

Каждый флакон препарата Велкейд[®], лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 3.5 мг, объемом 10 мл должен быть растворен 1.4 мл раствора натрия хлорида для инъекций 9 мг/мл (0.9%). Растворение лиофилизированного порошка происходит менее чем за 2 минуты. После растворения, каждый миллилитр раствора содержит 2.5 мг бортезомиба. Приготовленный раствор должен быть прозрачным и бесцветным, с конечным рН от 4 до 7. Приготовленный раствор до введения должен проверяться визуально на содержание твердых частиц и обесцвечивание. Если наблюдается любое изменение цвета или наличие твердых частиц, приготовленный раствор не должен использоваться и должен быть утилизирован.

При подкожном введении, приготовленный раствор препарата Велкейд[®], 3.5 мг, вводится подкожно в бедро (правое или левое) или переднюю брюшную стенку (справа или слева), под углом 45-90°. Область инъекции при последующих инъекциях следует чередовать. При развитии местной реакции после подкожного введения препарата Велкейд[®], рекомендуется перейти либо на подкожное введение менее концентрированного раствора препарата Велкейд[®] (препарат Велкейд[®] 3.5 мг должен быть разведен до 1 мг/мл вместо 2.5 мг/мл) или перейти на внутривенное введение препарата Велкейд[®].

Режим дозирования при прогрессирующей множественной миеломе (пациенты, которые получили как минимум 1 предшествующую терапию)

Монотерапия

Рекомендуемая доза препарата Велкейд[®], лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 3.5 мг, составляет 1.3 мг/м² площади поверхности тела, которая вводится путем внутривенных или подкожных инъекций дважды в неделю в течение 2 недель на 1, 4, 8 и 11 дни в 21-дневном цикле лечения. Данный 3-недельный период считается циклом лечения. После достижения полного клинического ответа рекомендуется проведение 2

циклов лечения препаратом Велкейд®. Пациентам, у которых достигнут клинический ответ, но не достигнуто полной ремиссии рекомендуется проведение в общей сложности до 8 циклов терапии препаратом Велкейд®. Между введением последовательных доз препарата Велкейд® должно пройти не менее 72 ч.

Рекомендации по коррекции дозы во время лечения и повторного начала лечения при монотерапии препаратом Велкейд®.

При развитии гематологической токсичности 4-й степени или любого негематологического токсического эффекта 3-й степени, за исключением нейропатии, лечение препаратом Велкейд® следует приостановить. После исчезновения симптомов токсичности лечение препаратом Велкейд® можно возобновить с дозой, сниженной на 25% (дозу 1.3 мг/м² снижают до 1.0 мг/м²; дозу 1.0 мг/м² снижают до 0.7 мг/м²). Если симптомы токсичности не устраняются или они вновь появляются со сниженной дозой, следует рассмотреть необходимость прекращения терапии препаратом Велкейд®, продолжение терапии возможно только в случае если преимущества лечения значительно превосходят потенциальный риск.

Нейропатическая боль и/или периферическая нейропатия

При появлении связанной с применением препарата Велкейд® нейропатической боли и/или периферической сенсорной нейропатии дозу препарата изменяют в соответствии с таблицей 1. У больных с тяжелой нейропатией в анамнезе Велкейд® можно применять только после тщательной оценки соотношения риск/польза.

Таблица 1. Рекомендуемое изменение дозы при развитии вызванной бортезомибом нейропатической боли и/или периферической сенсорной или двигательной нейропатии

Тяжесть периферической нейропатии*	Изменение дозы и режим введения
1-я степень (бессимптомная, потеря глубокого сухожильного рефлекса или парестезия) без боли или утраты функции	Доза и режим введения не требуют коррекции
1-я степень с болью или 2-я степень (умеренно-выраженные симптомы, снижение по шкале инструментальной активности в повседневной жизни)**	Снизить дозу до 1.0 мг/м ² или изменить схему введения препарата Велкейд® до 1.3 мг/м ² один раз в неделю.
2-я степень с болью или 3-я степень (тяжелые симптомы, ограничения элементарных действий по самообслуживанию)***	Приостановить применение препарата Велкейд® до исчезновения симптомов токсичности. После этого возобновить лечение, снизив дозу препарата Велкейд® до 0.7 мг/м ² один раз в неделю.
4-я степень (осложнения, опасные для жизни, требуется срочное вмешательство) и/или тяжелая вегетативная нейропатия	Прекратить применение препарата Велкейд®

* - Классификация основана на общих критериях токсичности NCI (Национального института рака) CTCAE v.4 (Общих критериев терминологии обозначения нежелательных явлений).

** Инструментальная активность в повседневной жизни: способность готовить пищу, покупать продукты и одежду, пользоваться телефоном, пользоваться деньгами и др.;

*** Ежедневные активности по самообслуживанию: способность самостоятельно купаться, одевать и снимать одежду, принимать пищу, пользоваться туалетом, принимать лекарственные препараты и не находиться прикованным к постели.

Комбинированная терапия с пегилированным липосомальным доксорубицином

Рекомендуемая дозировка препарата Велкейд[®], лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 3.5 мг, составляет 1.3 мг/м² поверхности тела, которая вводится путем внутривенных или подкожных инъекций дважды в неделю в течение 2 недель на 1, 4, 8 и 11 дни в 21-дневном цикле лечения. Данный 3-недельный период считается циклом лечения. Интервал между последовательными введениями препарата Велкейд[®] должен составлять не менее 72 часов.

Дозировка пегилированного липосомального доксорубицина составляет 30 мг/м², которая вводится на 4 день 21-дневного цикла лечения препаратом Велкейд[®] в виде 1-часовой внутривенной инфузии, введенной после инъекции препарата Велкейд[®].

Может применяться до 8 циклов данной комбинированной терапии, до тех пор, пока заболевание не прогрессирует, и пациенты переносят лечение. Пациенты, достигшие полного терапевтического ответа, могут продолжить лечение и принять как минимум еще 2 цикла лечения после первого подтверждения полного ответа, даже если это потребует более 8 циклов лечения. Пациенты, у которых уровни парапротеина продолжают снижаться после 8 циклов, также могут продолжить лечение до тех пор, пока лечение переносится пациентом и наблюдается клинический ответ.

Для получения дополнительной информации касательно пегилированного липосомального доксорубицина следует обратиться к инструкции по медицинскому применению данного препарата.

Комбинированная терапия с дексаметазоном

Рекомендуемая дозировка препарата Велкейд[®], лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 3.5 мг, составляет 1.3 мг/м² поверхности тела, которая вводится путем внутривенных или подкожных инъекций дважды в неделю в течение 2 недель на 1, 4, 8 и 11 дни в 21-дневном цикле лечения. Данный 3-недельный период считается циклом лечения. Интервал между последовательными введениями препарата Велкейд[®] должен составлять не менее 72 часов.

Дозировка дексаметазона составляет 20 мг, которая принимается перорально на 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 дни в 21-дневном цикле лечения препаратом Велкейд[®].

Пациенты, достигшие ответа или стабилизации заболевания после 4 циклов данной комбинированной терапии, могут продолжить получать

такую же комбинацию на протяжении максимум 4 дополнительных циклов.

Для получения дополнительной информации касательно применения дексаметазона следует обратиться к инструкции по медицинскому применению данного препарата.

Коррекция дозы при комбинированной терапии у пациентов с прогрессирующей множественной миеломой

Для коррекции доз при комбинированной терапии необходимо следовать руководству по коррекции доз в соответствии с описанным выше для монотерапии.

Режим дозирования для пациентов с множественной миеломой, ранее не получавших лечения и которые не подходят для трансплантации кроветворных стволовых клеток

Рекомендуемая дозировка в комбинации с мелфаланом и преднизолоном
 Препарат Велкейд[®], лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 3.5 мг, вводят внутривенно или подкожно в комбинации с пероральным мелфаланом и пероральным преднизолоном в соответствии с рекомендациями, описанными в таблице 2. Данный 6-недельный период считается циклом лечения. В 1-4 циклах препарат Велкейд[®] применяют 2 раза в неделю на 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 и 32 дни. В 5-9 циклах препарат Велкейд[®] применяют 1 раз в неделю на 1, 8, 22 и 29 дни. Интервал между последовательными введениями препарата Велкейд[®] должен составлять не менее 72 часов.

Мелфалан и преднизон должны приниматься перорально на 1, 2, 3 и 4 дни первой недели каждого цикла лечения препаратом Велкейд[®].

Применяется девять циклов лечения данной комбинированной терапии.

Таблица 2. Рекомендуемая схема дозирования препарата Велкейд[®], применяемого в комбинации с мелфаланом и преднизолоном

Велкейд [®] 2 раза в неделю (циклы 1-4)												
Неделя	1				2		3	4		5		6
Велкейд [®] (1.3 мг/м ²)	день 1	--	--	день 4	день 8	день 11	период отдыха	день 22	день 25	день 29	день 32	период отдыха
Мелфалан (9 мг/м ²) + Преднизон (60 мг/м ²)	день 1	день 2	день 3	день 4	--	--	период отдыха	--	--	--	--	период отдыха

Велкейд [®] 1 раз в неделю (циклы 5-9)												
Неделя	1				2	3	4	5	6			
Велкейд [®] (1.3 мг/м ²)	день 1	--	--	--	день 8	период отдыха	день 22	день 29	период отдыха			
Мелфалан (9 мг/м ²) + Преднизон (60 мг/м ²)	день 1	день 2	день 3	день 4	--	период отдыха	--	--	период отдыха			

Рекомендации по коррекции дозы во время и перед началом повторной комбинированной терапии с мелфаланом и преднизолом

Перед началом нового цикла лечения:

- Содержание тромбоцитов должно быть ≥ 70000 /мкл
- Абсолютное содержание нейтрофилов (АСН) ≥ 1000 /мкл
- Негематологическая токсичность должна снизиться до 1 степени или до исходного уровня

Таблица 3. Коррекция дозы при последующих циклах лечения препаратом Велкейд® в комбинации с мелфаланом и преднизолом

Токсичность	Коррекция или отсрочка дозы
Гематологическая токсичность в течение цикла:	
Длительная нейтропения или тромбоцитопения 4 степени, либо тромбоцитопения с кровотечением в предыдущем цикле	В следующем цикле дозу мелфалана следует уменьшить на 25%
Содержание тромбоцитов ≤ 30000 /мкл или АСН ≤ 750 /мкл в день введения препарата Велкейд® (кроме 1 дня)	Отложить введение препарата Велкейд®
Если в цикле лечения препаратом Велкейд® отложено несколько доз (≥ 3 доз в период применения препарата 2 раза в неделю или ≥ 2 доз в период применения препарата 1 раз в неделю)	Доза препарата Велкейд® должна быть снижена на 1 ступень (с 1.3 мг/м^2 до 1.0 мг/м^2 ; с 1.0 мг/м^2 до 0.7 мг/м^2).
Негематологическая токсичность ≥ 3 степени	Применение препарата Велкейд® откладывают до снижения негематологической токсичности до 1 степени или до исходного уровня. После этого лечение препаратом Велкейд® можно возобновить с дозой, сниженной на 1 ступень (с 1.3 мг/м^2 до 1.0 мг/м^2 ; с 1.0 мг/м^2 до 0.7 мг/м^2). При развитии нейропатической боли и/или периферической нейропатии, связанной с применением препарата Велкейд®, введение очередной дозы откладывают и/или корректируют дозу, как описано в таблице 1

Дополнительная информация о мелфалане и преднизолоне приводится в инструкциях по медицинскому применению этих препаратов.

Рекомендуемая схема дозирования препарата Велкейд® для пациентов с ранее нелеченной множественной миеломой, с возможностью трансплантации стволовых клеток (индукционная терапия)

Комбинированная терапия с дексаметазоном

Рекомендуемая доза препарата Велкейд®, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 3.5 мг, составляет 1.3 мг/м^2 поверхности тела, которая вводится путем внутривенных или подкожных инъекций дважды в

неделю на 1, 4, 8 и 11 дни в 21-дневном цикле лечения. Данный 3-недельный период считается циклом лечения. Интервал между последовательными введениями препарата Велкейд® должен составлять не менее 72 часов.

Дозировка дексаметазона составляет 40 мг, которая принимается перорально на 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 и 11 дни цикла лечения препаратом Велкейд®.

Проводится 4 цикла данной комбинированной терапии.

Таблица 4. Режим дозирования при комбинированной терапии препаратом Велкейд® у пациентов, с ранее нелеченной множественной миеломой, и которые подходят для трансплантации кроветворных стволовых клеток

Циклы 1-4				
Вк + Дкс	Неделя	1	2	3
	Вк (1.3 мг/м ²)	день 1, 4	день 8, 11	период отдыха
	Дкс 40 мг	день 1, 2, 3, 4	день 8, 9, 10, 11	-

Вк = Велкейд®; Дкс = дексаметазон

Коррекция дозы для пациентов с возможностью трансплантации

Коррекцию дозы препарата Велкейд® необходимо проводить в соответствии с правилами по модификации дозы, описанными для монотерапии.

В случае развития токсических реакций при терапии препаратом Велкейд® в комбинации с другими химиотерапевтическими лекарственными препаратами, следует рассмотреть соответствующее снижение дозы для этих препаратов в соответствии с рекомендациями в инструкции по медицинскому применению.

Рекомендуемая схема дозирования препарата Велкейд® для пациентов с ранее нелеченной мантийноклеточной лимфомой (МКЛ)

Комбинированная терапия ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизоном (VcR-CAP)

Рекомендуемая доза препарата Велкейд®, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 3.5 мг, составляет 1.3 мг/м² площади поверхности тела, которая вводится путем внутривенных инъекций дважды в неделю в течение 2-х недель на 1-ый, 4-ый, 8-ой и 11-ый день, с последующим 10-дневным периодом отдыха с 12 по 21 день. Данный 3-х недельный период считается циклом лечения. Рекомендуется проведение шести циклов лечения препаратом Велкейд®, в то же время, для пациентов с впервые полученным клиническим ответом на 6 цикле, может быть назначено два дополнительных цикла лечения препаратом Велкейд®. Интервал между последовательными введениями препарата Велкейд® должен составлять не менее 72 часов.

Следующие лекарственные средства вводят в 1-й день каждого 3-х недельного цикла лечения препаратом Велкейд® путем внутривенных

инфузий: ритуксимаб 375 мг/м², циклофосфамид 750 мг/м² и доксорубицин в дозе 50 мг/м².

Преднизон назначают перорально в дозе 100 мг/м² на 1-ый, 2-ой, 3-ий, 4-ый и 5-ый день каждого цикла лечения препаратом Велкейд®.

Коррекция дозы во время лечения пациентов с ранее нелеченной мантийноклеточной лимфомой

До начала нового цикла терапии:

- Количество тромбоцитов должно составлять ≥ 100000 клеток/мкл и абсолютное содержание нейтрофилов (АСН) должно составлять ≥ 1500 клеток/мкл
- Количество тромбоцитов должно составлять ≥ 75000 клеток/мкл у пациентов с инфильтрацией костного мозга или секвестрацией селезенки
- Гемоглобин ≥ 8 г/дл
- Негематологическая токсичность должна нормализоваться до 1-ой степени или исходного уровня.

Лечение препаратом Велкейд® следует приостановить при возникновении негематологической токсичности ≥ 3 степени, связанной с применением препарата Велкейд® (за исключением нейропатии) или гематологической токсичности ≥ 3 степени (см. также раздел «Особые указания»). Данные по коррекции дозы см. в таблице 5 ниже.

Для лечения гематологической токсичности может быть введен гранулоцитарный колониестимулирующий фактор в соответствии с применяемой стандартной практикой. Профилактическое применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов следует рассматривать в случае неоднократных задержек в проведении циклов лечения. Для лечения тромбоцитопении следует рассмотреть необходимость переливания тромбоцитов в соответствии с клиническими показаниями.

Таблица 5. Коррекция дозы во время лечения пациентов с ранее нелеченной мантийноклеточной лимфомой.

Токсичность	Коррекция или отсрочка дозы
<i>Гематологическая токсичность</i>	
Нейтропения ≥ 3 степени с лихорадкой, нейтропения 4 степени более 7 дней, количество тромбоцитов < 10000 клеток/мкл	Отложить применение препарата Велкейд® до 2-х недель до установления у пациента содержания нейтрофилов ≥ 750 клеток/мкл и количества тромбоцитов ≥ 25000 клеток/мкл. <ul style="list-style-type: none">• Если после приостановки применения препарата Велкейд® токсичность не снижается, до указанных выше уровней, следует прекратить прием препарата Велкейд®.• Если токсичность устраняется, т.е. у

	пациента наблюдается уровень нейтрофилов ≥ 750 клеток/мкл и количество тромбоцитов ≥ 25000 клеток/мкл, то прием препарата Велкейд [®] может быть возобновлен в дозе, сниженной на один уровень (с 1.3 мг/м ² до 1 мг/м ² , или с 1 мг/м ² до 0.7 мг/м ²).
Если количество тромбоцитов <25000 клеток/мкл или содержание нейтрофилов <750 клеток/мкл в день приема препарата Велкейд [®] (отличный от 1-го дня каждого цикла)	Необходимо отложить лечение препаратом Велкейд [®] .
<i>Негематологическая токсичность ≥ 3 степени, связанная с приемом препарата Велкейд[®]</i>	Терапию препаратом Велкейд [®] следует отложить до тех пор, пока симптомы токсичности не снизятся до 2 степени или ниже. Затем, прием препарата Велкейд [®] может быть возобновлен в дозе, сниженной на один уровень дозы (с 1.3 мг/м ² до 1 мг/м ² , или с 1 мг/м ² до 0.7 мг/м ²). При появлении нейропатической боли и/или периферической нейропатии, связанной с применением препарата Велкейд [®] , дозу препарата корректируют в соответствии с таблицей 1.

Кроме того, если препарат Велкейд[®] применяется в комбинации с другими химиотерапевтическими лекарственными средствами, в случае появления токсичности необходимо рассмотреть соответствующее снижение дозы этих лекарственных средств, в соответствии с рекомендациями в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства.

Особые группы пациентов

Применение у пожилых пациентов

Нет оснований полагать о необходимости корректировки дозы для пациентов старше 65 лет с множественной миеломой или мантийноклеточной лимфомой.

Исследований по использованию препарата Велкейд[®] у пожилых пациентов, ранее не получавших лечения множественной миеломы и подходящих для химиотерапии высокими дозами с трансплантацией кроветворных стволовых клеток не проводилось. В связи с этим, рекомендации по дозированию для данной группы пациентов отсутствуют. В исследовании, проведенном среди пациентов с ранее нелеченной мантийноклеточной лимфомой, 42.9% и 10.4% пациентов, получавших

препарат Велкейд[®], были в возрасте 65-74 лет и ≥ 75 лет, соответственно. У пациентов в возрасте ≥ 75 лет, обе схемы лечения VcR-CAP и R-CHOP, переносились хуже (см. раздел «Побочные действия»).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов со средним и умеренным нарушением функции почек фармакокинетика бортезомиба не изменяется (клиренс креатинина >20 мл/мин/1.73 м²); в связи с чем, коррекции дозы у данной группы пациентов не требуется. Нет достоверных данных относительно изменения фармакокинетики бортезомиба у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, которым не проводится диализ (клиренс креатинина <20 мл/мин/1.73 м²). Так как диализ может привести к снижению концентраций бортезомиба, препарат Велкейд[®] следует вводить после процедуры диализа (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с нарушением функции печени

У больных с легкой степенью печеночной недостаточности коррекции дозы не требуется; им следует назначать препарат Велкейд[®] в рекомендованных дозах. Для пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции печени рекомендуется начинать лечение со сниженной дозы препарата Велкейд[®], соответствующей 0.7 мг/м² на одну инъекцию во время первого цикла лечения, следует принять во внимание возможность последующего повышения дозы до 1.0 мг/м² или снижения дозы до 0.5 мг/м² в зависимости от переносимости пациентом препарата (см. таблицу 6 ниже, а также разделы «Особые указания» и «Фармакокинетика»).

Таблица 6. Рекомендуемая коррекция начальной дозы препарата Велкейд[®] у пациентов с нарушением функции печени

Степень нарушения функции печени*	Уровень билирубина	Уровни СГОТ (АСТ)	Модификация начальной дозы
Легкая	$\leq 1.0 \times$ ВПН	$>$ ВПН	Нет
	$>1.0-1.5 \times$ ВПН	Любые	Нет
Средняя	$>1.5-3 \times$ ВПН	Любые	Уменьшить дозу препарата Велкейд [®] до 0.7 мг/м ² в первом цикле. Рассмотреть увеличение дозы до 1.0 мг/м ² или дальнейшее снижение дозы до 0.5 мг/м ² в последующих циклах в зависимости от переносимости терапии.
Тяжелая	$>3 \times$ ВПН	Любые	

СГОТ = сывороточный уровень глутамат-оксалоацетат-трансаминазы;

АСТ = аспаратаминотрансфераза;

ВПН = верхний предел нормальных значений

** Согласно классификации рабочей группы по дисфункции органов NCI по категоризации нарушений печени (легкий, умеренный, тяжелый)*

Дети

Эффективность и безопасность применения препарата Велкейд® у пациентов моложе 18 лет не установлена (см. разделы «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика»). Данные имеющиеся на текущий момент описаны в разделе «Фармакодинамика», тем не менее, рекомендации по способу применения и дозам не могут быть даны.

Побочные действия

Во время терапии препаратом Велкейд® были отмечены серьезные побочные реакции в категории «нечасто», которые включали: сердечную недостаточность, синдром лизиса опухоли, легочную гипертензию, синдром обратимой задней энцефалопатии, острые диффузные инфильтративные заболевания легких; и в категории «редко» – вегетативную нейропатию. Наиболее частыми побочными реакциями, отмеченными во время терапии препаратом Велкейд® были: тошнота, диарея, запор, рвота, усталость, лихорадка, тромбоцитопения, анемия, нейтропения, периферическая нейропатия (включая сенсорную), головная боль, парестезии, снижение аппетита, одышка, сыпь, опоясывающий лишай и миалгия.

Множественная миелома

Побочные реакции, перечисленные в таблице 7, были приняты исследователями, как имеющие по крайней мере возможную или вероятную причинно-следственную связь с применением препарата Велкейд®. Эти побочные реакции основаны на комплексных данных, полученных у 5 476 пациентов, из которых 3 996 принимали терапию препаратом Велкейд® дозировкой 1.3 мг/м². Препарат Велкейд® применялся для лечения множественной миеломы у 3 974 пациентов.

Побочные реакции перечисляются в соответствии с классом системы органов и частотой их проявления. Категории по частоте определены следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $\leq 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и неизвестно (частота не может быть определена). В каждой категории побочные реакции представлены в порядке убывания степени серьезности.

Постмаркетинговые нежелательные эффекты, не наблюдавшиеся во время клинических исследований, также включены в таблицу.

Таблица 7. Нежелательные эффекты у пациентов с множественной миеломой, принимавших лечение препаратом Велкейд® в монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами

Класс системы органов	Частота	Побочная реакция
Инфекционные и паразитарные заболевания	<i>Часто</i>	герпес zoster (включая распространенный и офтальмологический), пневмония*, простой герпес*, грибковые заболевания
	<i>Нечасто</i>	инфекции*, бактериальные инфекции*, вирусные инфекции*, сепсис (включая септический шок)*, бронхопневмония,

		инфекция вируса герпеса*, герпетический менингоэнцефалит#, бактериемия (включая стафилококковую), ячмень, грипп, целлюлит, инфекции, связанные с изделием, инфекции кожи*, инфекции уха*, стафилококковые инфекции, инфекции зубов*
	<i>Редко</i>	менингит (включая бактериальный), вирусная инфекция Epstein-Barr, генитальный герпес, тонзиллит, мастоидит, синдром поствирусной усталости
Новообразования доброкачественные, злокачественные и неопределенные (в т.ч. кисты и полипы)	<i>Редко</i>	злокачественное новообразование, плазмоклеточная лейкемия, почечно-клеточная карцинома, новообразование, микоз, доброкачественное новообразование
Нарушение со стороны крови и лимфатической системы	<i>Очень часто</i>	тромбоцитопения*, нейтропения*, анемия*
	<i>Часто</i>	лейкопения*, лимфопения*
	<i>Нечасто</i>	панцитопения*, фебрильная нейтропения, коагулопатия*, лейкоцитоз*, лимфаденопатия, гемолитическая анемия#
	<i>Редко</i>	диссеминированное внутрисосудистое свертывание, тромбоцитоз*, синдром повышенной вязкости, нарушение со стороны тромбоцитов (БДУ), тромбоцитопеническая пурпура, заболевание крови (БДУ), геморрагический диатез, лимфоцитарная инфильтрация
Нарушение со стороны иммунной системы	<i>Нечасто</i>	ангионевротический отек# (отек Квинке), гиперчувствительность*
	<i>Редко</i>	анафилактический шок, амилоидоз, реакция опосредованная иммунным комплексом типа III
Нарушения со стороны эндокринной системы	<i>Нечасто</i>	синдром Кушинга*, гипертиреозидизм*, неадекватная выработка антидиуретического гормона
	<i>Редко</i>	гипотиреозидизм
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	<i>Очень часто</i>	снижение аппетита
	<i>Часто</i>	обезвоживание, гипокалиемия*, гипонатриемия*, нарушение концентрации глюкозы в крови*, гипокальциемия*, ферментные аномалии
	<i>Нечасто</i>	синдром лизиса опухоли, задержка физического развития*, гипوماгниемиа*, гипофосфатемия*, гиперкалиемия*, гиперкальциемия*, гипернатриемия*, нарушение концентрации мочевой кислоты*, сахарный диабет*, задержка жидкости
	<i>Редко</i>	гипермагниемиа*, ацидоз, электролитный дисбаланс*, гиперволемиа, гипохлоремия*, гиповолемиа, гиперхлоремия*, гиперфосфатемия*, нарушение обмена

		веществ, дефицит витаминов группы В, дефицит витамина В ₁₂ , подагра, повышение аппетита, непереносимость алкоголя
Психиатрические расстройства	<i>Часто</i>	расстройства и нарушения настроения*, тревожные расстройства, расстройства и нарушения сна*
	<i>Нечасто</i>	ментальные расстройства*, галлюцинации*, психическое расстройство*, замешательство*, беспокойство
	<i>Редко</i>	суицидальные мысли*, нарушение адаптации, бред, снижение либидо
Нарушения со стороны нервной системы	<i>Очень часто</i>	нейропатия*, периферическая сенсорная нейропатия, дизестезия*, невралгия*
	<i>Часто</i>	двигательная нейропатия*, потеря сознания (включая обморок), головокружение*, нарушение вкуса*, летаргия, головная боль
	<i>Нечасто</i>	тремор, периферическая сенсомоторная нейропатия, дискинезия*, нарушение церебеллярной координации и равновесия*, потеря памяти (за искл. деменции)*, энцефалопатия*, синдром обратимой задней энцефалопатии [#] , нейротоксичность, эпилепсия*, постгерпетическая невралгия, расстройства речи *, синдром усталых ног, мигрень, ишиас, нарушение внимания, аномальные рефлексы*, паросмия
	<i>Редко</i>	кровоизлияние в мозг*, внутричерепное кровотечение (вкл. субарахноидальное)*, отек мозга, транзиторная ишемическая атака, кома, дисбаланс вегетативной нервной системы, вегетативная нейропатия, паралич черепных нервов*, паралич*, парез*, предобморочное состояние, синдром поражения ствола мозга, нарушение мозгового кровообращения, повреждение нервных корешков, психомоторная гиперактивность, компрессия спинного мозга, когнитивное расстройство (БДУ), двигательная дисфункция, расстройства нервной системы (БДУ), радикулит, слюнотечение, гипотония
Нарушения со стороны органа зрения	<i>Часто</i>	отек глаз*, нарушение зрения*, конъюнктивит*
	<i>Нечасто</i>	кровоизлияние в глаз*, инфекции век*, воспаление глаз*, диплопия, сухость глаз*, раздражение глаз*, глазная боль, увеличение слезоточивости, выделения из глаз
	<i>Редко</i>	поражение роговицы *, экзофтальм, ретинит, скотома, нарушение функций глаз (включая нарушения век) (БДУ), приобретенное воспаление слезной железы, светобоязнь, фотопсия, оптическая нейропатия [#] ,

		нарушения зрения различной степени (до слепоты)*
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	<i>Часто</i>	вертиго*
	<i>Нечасто</i>	дизакузия (вкл. шум в ушах)*, нарушение слуха (включая глухоту), дискомфорт в ухе*
	<i>Редко</i>	ушные кровотечения, вестибулярный нейронит, нарушения со стороны органа слуха (БДУ)
Нарушения со стороны сердца	<i>Нечасто</i>	сердечная тампонада [#] , остановка дыхания и сердечной деятельности*, мерцательная аритмия (вкл. аритмию предсердий), сердечная недостаточность (вкл. левого и правого желудочков)*, аритмии*, тахикардия*, ощущение сердцебиения, стенокардия, перикардит (вкл. перикардиальный экссудат)*, кардиомиопатия*, дисфункция желудочка*, брадикардия
	<i>Редко</i>	трепетание предсердий, инфаркт миокарда*, атриовентрикулярная блокада*, сердечно-сосудистые нарушения (вкл. кардиогенный шок), аритмии типа Torsade de pointes, нестабильная стенокардия, поражения клапанов сердца*, коронарная недостаточность, отказ синусового узла
Нарушения со стороны сосудистой системы	<i>Часто</i>	гипотензия*, ортостатическая гипотензия, гипертензия*
	<i>Нечасто</i>	острое нарушение мозгового кровообращения [#] , тромбоз глубоких вен*, кровоизлияние*, тромбофлебит (вкл. поверхностный), сосудистый коллапс (вкл. гиповолемический шок), флебит, покраснения кожи*, гематома (вкл. периренальную), недостаточность периферического кровообращения*, васкулит, гиперемия (включая глазную)*
	<i>Редко</i>	периферическая эмболия, лимфатический отек, бледность, эритромелалагия, расширение сосудов, изменение цвета вен, венозная недостаточность
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	<i>Часто</i>	одышка*, носовое кровотечение, инфекция верхних/нижних дыхательных путей* , кашель*
	<i>Нечасто</i>	эмболия легочной артерии, плевральный выпот, отек легких (вкл. острый), легочное альвеолярное кровоизлияние [#] , бронхоспазм, хроническая обструктивная болезнь легких*, гипоксемия*, заложенность дыхательных путей*, гипоксия, плеврит*, икота, ринорея, дисфония, бронхолегочная обструкция
	<i>Редко</i>	дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, апноэ,

		пневмоторакс, ателектаз легкого, легочная гипертензия, кровохарканье, гипервентиляция, ортопноэ, пневмонит, респираторный алкалоз, тахипноэ, фиброз легких, бронхиальные нарушения*, гипокания*, интерстициальная болезнь легких, инфильтрация легких, чувство стеснения в горле, сухость в горле, повышенная секреция в верхних дыхательных путях, раздражение горла, синдром кашля верхних дыхательных путей
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	<i>Очень часто</i>	тошнота и рвота*, понос*, запор
	<i>Часто</i>	желудочно-кишечные кровотечения (вкл. кровотечения слизистой оболочки)*, диспепсия, стоматит*, вздутие живота, орофарингеальная боль*, боль в животе (вкл. желудочно-кишечную и боль в области селезенки)*, нарушения в ротовой полости*, метеоризм
	<i>Нечасто</i>	панкреатит (вкл. хронический)*, рвота кровью, отечность губ*, желудочно-кишечная обструкция (вкл. кишечную непроходимость)*, дискомфорт в животе, язвы полости рта*, энтерит*, гастрит*, кровотечение из десен, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь*, колит (вкл. вызванный <i>Clostridium difficile</i>)*, ишемический колит#, воспаление желудочно-кишечного тракта*, дисфагия, синдром раздраженной толстой кишки, желудочно-кишечные расстройства (БДУ), синдром обложенного языка, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта*, нарушение функции слюнных желез
	<i>Редко</i>	острый панкреатит, перитонит*, отек языка*, асцит, эзофагит, хейлит, недержание кала, атония анального сфинктера, фекалома*, изъязвления и перфорация желудочно-кишечного тракта*, гипертрофия десен, мегаколон, выделения из прямой кишки, образование волдырей в ротоглоточной области*, боль губ, периодонтит, трещина анального прохода, изменение ритма дефекации, прокталгия, аномальные фекалии
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	<i>Часто</i>	нарушения со стороны печеночных ферментов*
	<i>Нечасто</i>	гепатотоксичность (вкл. нарушения функции печени), гепатит*, холестаз
	<i>Редко</i>	печеночная недостаточность, гепатомегалия, синдром Бадда-Киари, цитомегаловирусный гепатит, печеночное кровотечение, желчекаменная болезнь

Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей	<i>Часто</i>	сыпь*, зуд*, эритема, сухость кожи
	<i>Нечасто</i>	многоформная эритема, крапивница, острый фебрильный нейтрофильный дерматоз, токсическая кожная сыпь, токсический эпидермальный некролиз [#] , синдром Стивенса-Джонсона [#] , дерматит*, нарушения со стороны волос*, петехии, экхимоз, поражение кожи, геморрагическая сыпь, новообразования кожи*, псориаз, гипергидроз, ночная потливость, пролежни [#] , акне*, образование волдырей*, нарушение пигментации
	<i>Редко</i>	реакция кожи, лимфоцитарная инфильтрация Джесснера, ладонно-подошвенная эритродизестезия, подкожные кровоизлияния, сетчатая мраморная кожа, уплотнение кожи, папулы, реакции светочувствительности, себорея, холодный пот, повреждения кожи (БДУ) эритродермия, изъязвление кожи, повреждения ногтей
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	<i>Очень часто</i>	скелетно-мышечная боль*
	<i>Часто</i>	мышечный спазм*, боль в конечностях, мышечная слабость
	<i>Нечасто</i>	мышечные судороги, опухание сустава, артрит*, тугоподвижность суставов, миопатии*, чувство тяжести
	<i>Редко</i>	рабдомиолиз, синдром височно-нижнечелюстного сустава, свищи, суставной выпот, боль в челюсти, костные нарушения, инфекции и воспаления* скелетно-мышечной системы и соединительной ткани, синовиальная киста
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	<i>Часто</i>	нарушения со стороны почек*
	<i>Нечасто</i>	острая почечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность*, инфекции мочевыводящих путей*, признаки и симптомы со стороны мочевыводящих путей*, гематурия*, задержка мочи, расстройство мочеиспускания*, протеинурия, азотемия, олигурия*, поллакиурия
	<i>Редко</i>	раздражение мочевого пузыря
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	<i>Нечасто</i>	вагинальные кровотечения, боль в гениталиях*, эректильная дисфункция
	<i>Редко</i>	тестикулярные нарушения*, простатит, нарушения со стороны молочных желез у женщин, болезненность придатка яичка, воспаление придатка яичка, тазовая боль, изъязвления вульвы
Врожденные, семейные и генетические заболевания	<i>Редко</i>	аплазия, порок развития желудочно-кишечного тракта, ихтиоз

Осложнения общего характера и реакции в месте введения	<i>Очень часто</i>	гипертермия*, усталость, астения
	<i>Часто</i>	отеки (вкл. периферический), озноб, боль*, недомогание*
	<i>Нечасто</i>	общее ухудшение физического здоровья*, отек лица*, реакция в месте инъекции*, нарушения со стороны слизистой оболочки*, боль в груди, нарушение походки, ощущение холода, экстравазация*, осложнение, связанное с катетером*, изменения в ощущении жажды*, дискомфорт в грудной клетке, ощущение изменения температуры тела*, боль в месте инъекции*
	<i>Редко</i>	смерть (вкл. внезапную), полиорганная недостаточность, кровотечение в месте инъекции*, грыжа (вкл. грыжу пищеводного отверстия)*, нарушение заживления*, воспаление, флебит в месте инъекции*, болезненность, язва, раздражение, не кардиологическая боль в груди, боль в месте введения катетера, ощущение инородного тела
Лабораторные исследования	<i>Часто</i>	снижение веса
	<i>Нечасто</i>	гипербилирубинемия*, не соответствующий норме анализ белка*, увеличение веса, не соответствующий норме анализ крови*, увеличение С-реактивного белка
	<i>Редко</i>	не соответствующие норме газы крови*, отклонения на электрокардиограмме (вкл. удлинение интервала QT)*, отклонения международного нормализованного отношения*, снижение рН желудка, повышение агрегации тромбоцитов, увеличение тропонина I, идентификация вируса и серология*, отклонения в анализе мочи
Травмы, отравления и осложнения, связанные с процедурой введения	<i>Нечасто</i>	падение, контузия
	<i>Редко</i>	реакции переливания, переломы*, ригидность*, травмы лица, повреждения сустава*, ожоги, рваные раны, боль связанная с процедурой введения, радиационное поражение
Хирургические и медицинские процедуры	<i>Редко</i>	активация макрофагов (в связи с проведением хирургических и медицинских процедур)

БДУ = без дополнительных уточнений

* Группировка более чем одного предпочтительного термина MedDRA

побочная реакция, полученная из постмаркетинговых данных

Мантийноклеточная лимфома (МКЛ)

Профиль безопасности препарата Велкейд® у 240 пациентов с МКЛ во время лечения препаратом Велкейд® в дозе 1.3 мг/м² в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизоном (VcR-

САР) в сравнении с 242 пациентами, получавшими ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизон [R-СНОР] относительно соответствовал профилю, который наблюдался у пациентов с множественной миеломой с основными отличиями, описанными ниже. Дополнительные выявленные нежелательные реакции, связанные с применением комбинированной терапии (VcR-САР), включали инфекцию гепатита В (<1%) и миокардиальную ишемию (1.3%). Аналогичная частота возникновения этих реакций в обеих группах лечения указывала на то, что эти нежелательные лекарственные реакции были связаны не только с применением препарата Велкейд®. Известные различия в группе пациентов с МКЛ по сравнению с пациентами в исследованиях множественной миеломы была ≥5% большая частота возникновения гематологических нежелательных реакций (нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, анемия, лимфопения), периферической сенсорной нейропатии, гипертонии, гипертермии, пневмонии, стоматита и заболеваний волос.

Нежелательные лекарственные реакции, выявленные с частотой возникновения ≥1%, аналогичной или более высокой частотой возникновения в группе VcR-САР и, по крайней мере, возможной или вероятной причинно-следственной связью с лекарственными средствами при терапии VcR-САР, перечислены в таблице 8. Также, включены нежелательные лекарственные реакции, выявленные в группе VcR-САР, которые рассматривались исследователями, и, по крайней мере, имели возможную или вероятную причинно-следственную связь с препаратом Велкейд® на основе исторических данных в исследованиях множественной миеломы.

Нежелательные лекарственные реакции перечислены ниже по классу системы органов и сгруппированы по частоте возникновения. Частота возникновения определяется следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); редко (≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000), не известно (невозможно оценить исходя из имеющихся данных). В каждой группе частоты возникновения, нежелательные эффекты представлены в порядке убывания тяжести. Таблица 8 была составлена с использованием версии 16 MedDRA.

Таблица 8. Нежелательные реакции у пациентов с мантийноклеточной лимфомой, получавших лечение VcR-САР

Класс системы органов	Частота	Побочная реакция
Инфекции и инфестации	<i>очень часто</i>	пневмония*
	<i>часто</i>	сепсис (включая септический шок)*, <i>Herpes zoster</i> (включая диссеминирующий и офтальмологический), герпесвирусная инфекция*, бактериальные инфекции*, инфекции верхних/нижних дыхательных путей*, грибковая инфекция*, <i>Herpes simplex</i> *

	<i>нечасто</i>	инфекция гепатита В*, бронхопневмония
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	<i>очень часто</i>	тромбоцитопения*, фебрильная нейтропения, нейтропения*, лейкопения*, анемия, лимфопения*
	<i>нечасто</i>	панцитопения *
Нарушения со стороны иммунной системы	<i>часто</i>	повышенная чувствительность*
	<i>нечасто</i>	анафилактические реакции
Нарушения обмена веществ и питания	<i>очень часто</i>	снижение аппетита
	<i>часто</i>	гипокалиемия*, нарушение уровня глюкозы*, гипонатриемия*, сахарный диабет*, задержка жидкости
	<i>нечасто</i>	синдром лизиса опухоли
Нарушения психики	<i>часто</i>	расстройства и нарушения сна*
Нарушения нервной системы	<i>очень часто</i>	периферическая сенсорная нейропатия, дизестезия*, невралгия*
	<i>часто</i>	нейропатии*, двигательная нейропатия*, потеря сознания (включая обморок), энцефалопатия*, периферийная сенсорная двигательная нейропатия, головокружение*, извращение вкуса*, автономная нейропатия
	<i>нечасто</i>	дисбаланс вегетативной нервной системы
Нарушения со стороны органа зрения	<i>часто</i>	нарушения зрения*
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	<i>часто</i>	дизакузия (включая шум в ушах)*
	<i>нечасто</i>	вертиго*, нарушение слуха (вплоть до глухоты)
Нарушения со стороны сердца	<i>часто</i>	сердечная фибрилляция (включая фибрилляцию предсердия), аритмия*, сердечная недостаточность (включая недостаточность левого и правого желудочка)*, миокардиальная ишемия, желудочковая дисфункция*
	<i>нечасто</i>	сердечно-сосудистые нарушения (включая кардиогенный шок)
Нарушения со стороны сосудов	<i>часто</i>	гипертония*, гипотония*, ортостатическая гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	<i>часто</i>	одышка*, кашель*, икота
	<i>нечасто</i>	острый респираторный дистресс-синдром, эмболия легочной артерии, пневмония, гипертензия легочной артерии, отек легких (включая острый отек)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	<i>очень часто</i>	симптомы тошноты и рвоты*, диарея*, стоматит*, запор
	<i>часто</i>	желудочно-кишечные кровотечения (включая кровотечения слизистой оболочки)*, вздутие живота, диспепсия, ларингофарингеальная боль*, гастрит*, язвы полости рта*, дискомфорт в животе,

		дисфагия, воспаление желудочно-кишечного тракта*, боль в животе (в т.ч. желудочно-кишечные боли и селезенки)*, расстройства полости рта*
	<i>не часто</i>	колит (включая <i>clostridium difficile</i>)*
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	<i>часто</i>	гепатотоксичность (включая нарушения со стороны печени)
	<i>не часто</i>	печеночная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<i>очень часто</i>	заболевания волос*
	<i>часто</i>	зуд*, дерматит *, сыпь*
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	<i>часто</i>	мышечные спазмы*, скелетно-мышечные боли*, боль в конечностях
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	<i>часто</i>	инфекция мочевыводящих путей*
Осложнения общего характера и реакции в месте введения	<i>очень часто</i>	гипертермия*, усталость, астения
	<i>часто</i>	отеки (включая периферический), озноб, реакция в месте введения препарата*, недомогание*
Лабораторные и инструментальные данные	<i>часто</i>	гипербилирубинемия*, атипичный анализ белков*, снижение веса, увеличение веса

* Группирование более одного предпочтительного термина MedDRA

Описание отдельных побочных реакций

Реактивация опоясывающего герпеса

Множественная миелома

Противовирусная профилактика применялась у 26% пациентов в группе препарата Велкейд® + мелфалан + преднизон. Частота случаев проявления опоясывающего герпеса у пациентов в группе Велкейд® + мелфалан + преднизон составила 17% у пациентов, не получавших противовирусной профилактики в сравнении с 3% у пациентов, получавших противовирусную профилактику.

Мантийноклеточная лимфома

Противовирусная профилактика проводилась у 137 из 240 пациентов (57%) в группе VcR-CAP. Частота возникновения *Herpes zoster* у пациентов в группе VcR-CAP составила 10.7% для пациентов не получавших противовирусную профилактику по сравнению с 3.6% для пациентов, получавших противовирусную профилактику (см. раздел «Особые указания»).

Реактивация и инфицирование вирусом гепатита В (HBV)

Мантийноклеточная лимфома

Инфицирование HBV с летальным исходом отмечалось у 0.8% (n = 2) пациентов в группе терапии без препарата Велкейд® (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон; R-CHOP) и 0.4% (n = 1) пациентов, получавших терапию препаратом Велкейд® в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (VcR-CAP). Общая частота инфицирования гепатитом В была сравнима у пациентов в группе VcR-CAP или R-CHOP (0.8% против 1.2%, соответственно).

*Периферическая нейропатия при комбинированных режимах терапии
Множественная миелома*

По результатам исследований применения препарата Велкейд® в виде индукционной терапии в сочетании с дексаметазоном (исследование IFM-2005-01) и дексаметазон-талидомид (исследование ММУ-3010), частота случаев проявления периферической нейропатии при комбинированных режимах терапии соответствовала значениям, представленным в таблице ниже:

Таблица 9. Частота возникновения периферической нейропатии во время индукционной терапии по степени токсичности и прекращению лечения по причине периферической нейропатии

	IFM-2005-01		ММУ-3010	
	VDDx (N=239)	VcDx (N=239)	TDx (N=126)	VcTDx (N=130)
Частота ПН (%)				
Все степени ПН	3	15	12	45
ПН ≥2 степени	1	10	2	31
ПН ≥3 степени	<1	5	0	5
Прекращение терапии по причине ПН (%)	<1	2	1	5

VDDx = винкристин, доксорубин, дексаметазон; VcDx = Велкейд®, дексаметазон; TDx = талидомид, дексаметазон; VcTDx = Велкейд®, талидомид, дексаметазон; ПН = периферическая нейропатия.

Примечание: периферическая нейропатия включает: периферическую нейропатию, периферическую моторную нейропатию, периферическую сенсорную нейропатию и полинейропатию.

Мантйноклеточная лимфома

В исследовании LYM-3002, в котором Велкейд® вводили с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (R-CAP), частота возникновения периферической нейропатии при комбинированной терапии представлена в таблице ниже:

Таблица 10. Частота возникновения периферической нейропатии в исследовании LYM-3002 по степени токсичности и прекращению лечения в связи с периферической нейропатией

	VcR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Частота возникновения ПН (%)		
ПН всех степеней	30	29

ПН ≥ 2 степени	18	9
ПН ≥ 3 степени	8	4
Прекращение лечения в связи с ПН (%)	2	<1

VcR-CAP = Велкейд[®], ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон; R-CHOP = ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон; ПН = периферическая нейропатия

Периферическая нейропатия включает предпочтительные термины: периферическая нейропатия, периферическая двигательная нейропатия и периферическая сенсорная двигательная нейропатия.

Пожилые пациенты с МКЛ

42.9% и 10.4% пациентов в группе VcR-CAP находились в возрастном диапазоне 65-74 лет и ≥ 75 лет, соответственно. Хотя пациенты в возрасте ≥ 75 лет хуже переносили терапию VcR-CAP и R-CHOP, показатель серьезных нежелательных реакций в группе VcR-CAP составил 68%, по сравнению с 42% в группе R-CHOP.

Значимые различия в профиле безопасности препарата Велкейд[®] при подкожном введении по сравнению с внутривенным введением в режиме монотерапии

В исследовании III фазы пациенты, которые получали препарат Велкейд[®] подкожно имели на 13% ниже общую частоту возникающих побочных реакций (3 степени или выше по токсичности) по сравнению с внутривенным введением, а также на 5% ниже частоту случаев прекращения терапии препаратом Велкейд[®]. Общая частота случаев диареи, желудочно-кишечных и абдоминальных болей, астенических состояний, инфекции верхних дыхательных путей и периферической нейропатии на 12%-15% ниже в группе подкожного введения по сравнению с группой внутривенного введения. Кроме того, в группе подкожного введения, была ниже на 10% частота случаев периферической нейропатии 3 степени или выше, и ниже на 8% уровень прекращения терапии из-за периферической нейропатии по сравнению с группой внутривенного введения.

У 6% пациентов проявлялась местная побочная реакция на подкожное введение, в основном в виде покраснения. Побочные реакции устранялись в среднем через 6 дней, модификация дозы потребовалась для 2 пациентов. Двое (1%) из пациентов имели серьезные реакции; 1 случай зуда и 1 случай покраснения.

Смертность на фоне лечения составила 5% в группе подкожного введения и 7% в группе внутривенного введения. Частота смертности в группе «Прогрессирование заболевания» составила 18% в подкожной группе и 9% в группе внутривенного введения.

Повторное лечение пациентов с рецидивирующей множественной миеломой

В исследовании, включавшем 130 пациентов с рецидивирующей множественной миеломой, препарат Велкейд[®] применялся в качестве повторной терапии у пациентов с, как минимум, частичным ответом на

предшествующий режим терапии, включавший препарат Велкейд®. Наиболее распространенными неблагоприятными реакциями всех степеней тяжести, наблюдавшимися по крайней мере у 25% пациентов были: тромбоцитопения (55%), нейропатия (40%), анемия (37%), диарея (35%), запор (28%). Периферическая нейропатия всех степеней тяжести и периферическая нейропатия 3 степени и выше наблюдалась у 40% и 8.5% пациентов, соответственно.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к бортезомибу, бору или любому из вспомогательных компонентов препарата
- беременность и период кормления грудью
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- острые диффузные инфильтративные заболевания легких и поражения перикарда.

При применении препарата Велкейд® в комбинации с другими лекарственными средствами, до начала терапии следует изучить инструкции по применению этих лекарственных средств для получения дополнительной информации о противопоказаниях.

Лекарственные взаимодействия

Бортезомиб проявляет свойства слабого ингибитора изоферментов цитохрома P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 в исследованиях *in vitro*. Исходя из незначительного участия изофермента CYP2D6 в метаболизме бортезомиба (7%), у людей с низкой активностью этого изофермента не ожидается изменения общего распределения препарата.

Исследование лекарственного взаимодействия активного ингибитора изофермента CYP3A4 кетоконазола на фармакокинетику бортезомиба (при внутривенном введении) показало увеличение средних значений AUC (площадь под кривой «концентрация-время») бортезомиба в среднем на 35%. Поэтому следует тщательно наблюдать за больными, получающими одновременно бортезомиб и активный ингибитор изофермента CYP3A4 (кетоконазол, ритонавир).

В исследовании лекарственного взаимодействия активного ингибитора изофермента CYP2C19 омепразола на фармакокинетику бортезомиба (при внутривенном введении) не выявлено существенного изменения фармакокинетики бортезомиба.

Исследование влияния рифампицина – активного индуктора изофермента CYP3A4 на фармакокинетику бортезомиба (при внутривенном введении) показало снижение средних значений AUC (площадь под кривой «концентрация-время») для бортезомиба в среднем на 45%. Поэтому не рекомендуется применять препарат Велкейд® вместе с сильными индукторами CYP3A4, так как эффективность терапии может быть снижена. К индукторам CYP3A4 относятся рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал и зверобой.

В том же исследовании оценивалось влияние дексаметазона – более слабого индуктора CYP3A4. Исходя из результатов исследования не выявлено существенного изменения фармакокинетики бортезомиба (при внутривенном введении).

Исследование лекарственного взаимодействия с комбинацией мелфалан-преднизон показало увеличение средних значений AUC (площадь под кривой «концентрация-время») бортезомиба (при внутривенном введении) на 17%. Это изменение считается клинически незначимым.

При проведении клинических исследований были зарегистрированы случаи гипогликемии и гипергликемии у пациентов, страдающих диабетом, принимавших пероральные гипогликемические препараты. При применении препарата Велкейд® у больных, одновременно принимающих пероральные гипогликемические препараты, следует тщательно контролировать уровень глюкозы в крови и при необходимости провести коррекцию дозы гипогликемических препаратов.

Особые указания

Лечение препаратом Велкейд® следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой химиотерапии.

При применении препарата Велкейд® в комбинации с другими лекарственными препаратами, до начала терапии препаратом Велкейд® следует изучить инструкции по медицинскому применению этих препаратов.

Инtrateкальное введение

ПРИ НЕПРЕДНАМЕРЕННОМ ВВЕДЕНИИ ПРЕПАРАТА ВЕЛКЕЙД® ИНТРАТЕКАЛЬНО БЫЛИ ЗАФИКСИРОВАНЫ СЛУЧАИ СМЕРТИ. Препарат Велкейд® не должен вводиться инtrateкально. Препарат Велкейд®, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 1 мг, показан исключительно для внутривенного введения. **Препарат Велкейд®, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 3.5 мг, показан для внутривенного и подкожного введения.**

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Очень редкие случаи с неизвестной причинной связью инфицирования вирусом Джона Каннингема (JC), ставшее результатом ПМЛ и смерти, были зарегистрированы у пациентов, получавших препарат Велкейд®. Пациенты с диагностированным ПМЛ получали предварительную или конкурентную иммуносупрессивную терапию. В большинстве случаев ПМЛ были диагностированы в течение 12 месяцев с момента получения первой дозы препарата Велкейд®. Пациенты должны регулярно наблюдаться на предмет новых или ухудшения существующих неврологических симптомов или признаков, которые могут указывать на ПМЛ в рамках дифференциальной диагностики проблем со стороны ЦНС. Если есть подозрения на диагноз ПМЛ, пациентов следует направить к специалисту в области ПМЛ и начать соответствующие диагностические

мероприятия по ПМЛ. Следует прекратить применение препарата Велкейд® в случае подтверждения диагноза ПМЛ.

Периферическая нейропатия

Применение препарата Велкейд® часто вызывает периферическую нейропатию, которая бывает преимущественно сенсорной. Тем не менее, описаны случаи тяжелой моторной нейропатии с наличием сенсорной периферической нейропатии или без нее. Частота периферической нейропатии увеличивается в начале лечения с наблюдающимся пиком в 5 цикле.

У пациентов необходимо контролировать наличие симптомов нейропатии, таких как жжение, гиперестезия, гипестезия, парестезия, дискомфорт, нейропатическая боль или слабость.

В исследовании 3 фазы, сравнивавшем внутривенное и подкожное введение препарата Велкейд®, частота периферической нейропатии степени ≥ 2 составляла 24% при подкожном введении и 41% при внутривенном введении ($p=0.0124$). Периферическая нейропатия степени ≥ 3 отмечались у 6% пациентов в группе подкожного введения препарата в сравнении с 16% в группе внутривенного введения препарата ($p=0.0264$). Частота проявления периферической нейропатии всех степеней при внутривенном введении препарата Велкейд® была ниже в исторических исследованиях с препаратом Велкейд®, вводившимся внутривенно по сравнению с исследованием ММУ-3021.

У пациентов с развитием новой или ухудшением имеющейся периферической нейропатии может потребоваться изменение дозы или схемы введения препарата или переход на подкожное введение препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»). Нейропатия разрешалась поддерживающим лечением или другими видами терапии.

У пациентов, получающих комбинированную терапию препаратом Велкейд® с лекарственными средствами, ассоциированными с нейропатией (например, талидомид) необходимо проводить ранний и регулярный контроль с проведением неврологической оценки на наличие симптомов, вызванных лечением нейропатии, и также предусмотреть соответствующее снижение дозы или прекращение лечения.

При развитии некоторых побочных реакций, таких как постуральная гипотония и запор тяжелой степени с непроходимостью, дополнительно с периферической нейропатией возможно участие вегетативной нейропатии. Данные относительно вегетативной нейропатии и ее значение в развитии этих нежелательных эффектов ограничены.

Судороги

Были получены сообщения о развитии судорог у пациентов без предшествующей истории судорог и эпилепсии. Необходимо соблюдать особую осторожность при лечении пациентов, имеющих любые факторы риска развития судорог.

Гипотензия

Лечение препаратом Велкейд® обычно ассоциировано с

ортостатической/постуральной гипотензией. Большинство побочных реакций имели от легкой до умеренной степени тяжести и наблюдались на протяжении всего периода лечения. У пациентов с ортостатической гипотензией, развившейся на фоне терапии препаратом Велкейд® (при внутривенном введении), до терапии препаратом Велкейд® не наблюдалось симптомов ортостатической гипотензии. Большинству пациентов потребовалось лечение ортостатической гипотензии. Небольшая часть пациентов с ортостатической гипотензией испытывала обморочные состояния. Нет четкой связи между ортостатической/постуральной гипотензией и болюсной инфузией препарата Велкейд®. Механизм этого симптома неизвестен, хотя не исключается взаимосвязь с вегетативной нейропатией. Вегетативная нейропатия может быть связана с применением бортезомиба или бортезомиб может усугубить исходные состояния, такие как диабетическая или амилоидная нейропатия. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов, имеющих в анамнезе обмороки и принимающие лекарственные средства, ассоциированные с гипотонией; или при лечении пациентов с обезвоживанием, связанной с рецидивирующей диареей или рвотой. Лечение ортостатической/постуральной гипотонии может включать коррекцию антигипертензивных лекарственных средств, регидратацию или введение минералокортикостероидов и/или симпатомиметиков. Пациентов следует предупредить о необходимости обратиться за медицинской помощью, при появлении головокружения, бреда или обмороков.

Нарушение сердечной деятельности

Отмечалось острое развитие или обострение застойной сердечной недостаточности и/или впервые развившееся снижение фракции выброса левого желудочка при лечении бортезомибом. Задержка жидкости может быть предрасполагающим фактором развития признаков и симптомов сердечной недостаточности. Требуется тщательное наблюдение за пациентами с наличием факторов риска или имеющимися заболеваниями сердца.

Исследования электрокардиограммы

В клинических исследованиях отмечены отдельные случаи удлинения интервала QT; причинной связи установлено не было.

Нарушения функции почек

У пациентов с множественной миеломой часто наблюдаются осложнения функции почек. Следует проводить тщательное наблюдение за пациентами с нарушениями функции почек (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушения функции печени

Бортезомиб метаболизируется ферментами печени. Экспозиция бортезомиба увеличивается у пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью; таким пациентам необходимо проводить лечение со сниженной дозой препарата Велкейд®, и проводить тщательное наблюдение на предмет возникновения токсичности (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Реакции со стороны печени

Были отмечены редкие случаи печеночной недостаточности у пациентов, получавших препарат Велкейд® совместно с другими лекарственными препаратами, и которые имели тяжелые исходные клинические состояния. Прочие отмеченные явления со стороны печени включали увеличение активности печеночных ферментов, гипербилирубинемия и гепатит. Подобные изменения могут быть обратимы при отмене препарата Велкейд® (см. раздел «Побочные действия»).

Пулмонологические заболевания

В редких случаях, при применении препарата Велкейд®, наблюдались острые диффузные инфильтративные легочные заболевания неизвестной этиологии, такие как пневмонит, интерстициальная пневмония, легочная инфильтрация и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Некоторые из этих состояний привели к летальному исходу. До начала лечения рекомендуется сделать рентгенограмму грудной клетки чтобы использовать ее в качестве основы при лечении потенциальных легочных изменений, которые могут появиться после лечения препаратом Велкейд®. В случае появления новых или ухудшения имеющихся легочных симптомов (например, кашель, одышка), необходимо провести немедленное диагностическое обследование и назначить соответствующее лечение. Прежде чем продолжить терапию препаратом Велкейд® необходимо тщательно оценить соотношение польза/риск.

В клиническом исследовании, два пациента (из 2) с рецидивирующим острым миелоидным лейкозом, получавшие высокие дозы цитарабина (2 г/м² в сутки) путем непрерывной инфузии в течение 24 часов с даунорубицином и препаратом Велкейд® умерли в начале курса лечения от ОРДС, после чего исследование было завершено. По этой причине данный специфический комбинированный режим терапии с приемом высоких доз цитарабина (2 г/м² в сутки) в виде непрерывной инфузии в течение 24 ч не рекомендуется.

Гематологическая токсичность

Лечение препаратом Велкейд® очень часто связано с реакциями гематологической токсичности (тромбоцитопения, нейтропения и анемия). В исследованиях, проводимых среди пациентов с рецидивирующей множественной миеломой, получавших препарат Велкейд® и у пациентов с ранее нелеченной МКЛ, получавших лечение препаратом Велкейд® в сочетании с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (VcR-CAP), наиболее частым проявлением гематологической токсичности была транзиторная тромбоцитопения. Уровни тромбоцитов были самыми низкими на 11-й день каждого цикла лечения препаратом Велкейд®, и они обычно восстанавливались до исходного уровня к началу следующего цикла. Не было обнаружено свидетельств кумулятивной тромбоцитопении. Среднее измеренное максимальное снижение уровня тромбоцитов составило примерно 40% от исходного уровня в исследованиях монотерапии множественной миеломы и 50% в

исследовании МКЛ. У пациентов с прогрессирующей миеломой тяжесть тромбоцитопении была связана с исходным уровнем тромбоцитов до начала лечения: при исходном уровне тромбоцитов $<75000/\text{мкл}$, у 90% из 21 пациента во время исследования количество тромбоцитов составляло $\leq 25000/\text{мкл}$, в том числе у 14% $<10000/\text{мкл}$; в отличие от этого, при исходном уровне тромбоцитов $>75000/\text{мкл}$, только у 14% из 309 пациентов во время исследования количество тромбоцитов составляло $\leq 25000/\text{мкл}$.

У пациентов с МКЛ (исследование LYM-3002), наблюдалась более высокая частота возникновения (56.7% против 5.8%) тромбоцитопении >3 степени в группе, принимавшей лечение препаратом Велкейд® (VcR-CAP) по сравнению с группой, принимавшей лечение без препарата Велкейд® (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизон [R-CHOP]). Обе группы терапии были сравнимы в отношении общей частоты возникновения случаев кровотечения всех степеней (6.3% в группе VcR-CAP и 5.0% в группе R-CHOP), а также, случаев кровотечения 3 степени и выше (VcR-CAP: 4 пациента [1.7%]; R-CHOP: 3 пациента [1.2%]). Переливание тромбоцитов было проведено 22.5% пациентов в группе VcR-CAP, по сравнению с 2.9% пациентов в группе R-CHOP.

Сообщалось о случаях желудочно-кишечных и внутричерепных кровоизлияний, связанных с лечением препаратом Велкейд®. В связи с этим, количество тромбоцитов следует контролировать перед введением каждой дозы препарата Велкейд®. Терапию препаратом Велкейд® необходимо приостановить, если количество тромбоцитов составляет $<25000/\text{мкл}$, или количество тромбоцитов составляет $\leq 30000/\text{мкл}$ в случае комбинированной терапии с мелфаланом и преднизоном (см. раздел «Способ применения и дозы»). Необходимо проводить тщательную оценку потенциальной пользы лечения против возможных рисков, особенно в случае наличия умеренной и тяжелой тромбоцитопении и факторов риска развития кровотечения.

Во время лечения препаратом Велкейд® необходимо проводить полный анализ крови с дифференциалом и контролировать уровень тромбоцитов. Следует рассмотреть необходимость переливания тромбоцитов по клиническим показаниям (см. раздел «Способ применения и дозы»).

У пациентов с МКЛ между циклами наблюдалась транзиторная нейтропения, которая была обратимой и не имела свидетельств кумулятивной нейтропении. Наименьший уровень нейтрофилов отмечался на 11-й день каждого цикла лечения препаратом Велкейд® и обычно восстанавливался до исходного уровня к началу следующего цикла. В исследовании LYM-3002, колониестимулирующий фактор вводился 78% пациентов в группе VcR-CAP и 61% пациентов в группе R-CHOP. Так как пациенты с нейтропенией находятся в группе повышенного риска развития инфекций, у таких пациентов необходимо проводить тщательный контроль на наличие признаков и симптомов инфекций и применять соответствующее лечение. Допускается введение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов для лечения гематологической

токсичности в соответствии с применяемой стандартной практикой. В случае неоднократных задержек в проведении цикла следует рассмотреть необходимость профилактического применения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Токсические реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

При применении препарата Велкейд® очень часто наблюдаются токсические реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, в том числе тошнота, диарея, запор и рвота. Получены сообщения о кишечной непроходимости. В связи с этим, следует тщательно наблюдать за пациентами, страдающими запорами.

Реактивация вируса Herpes zoster

Рекомендуется проведение противовирусной профилактики у пациентов, получающих терапию препаратом Велкейд®. У пациентов, получающих комбинированную терапию препаратом Велкейд® с мелфаланом и преднизолоном, частота реактивации вируса *Herpes zoster* была выше по сравнению с пациентами, получающими терапию мелфаланом и преднизолоном (14% и 4% соответственно).

У пациентов с МКЛ (исследование LYM-3002), частота возникновения инфекции *Herpes zoster* составила 6.7% в группе VcR-CAР и 1.2% в группе R-CHOP (см. раздел «Побочные действия»).

Реактивация и инфицирование вирусом гепатита В (HBV)

При применении препарата Велкейд® в сочетании с ритуксимабом, у пациентов с риском инфицирования HBV до начала лечения необходимо проводить скрининг на наличие HBV. Носители гепатита В и пациенты с гепатитом В в анамнезе должны тщательно наблюдаться на предмет выявления клинических и лабораторных признаков активной инфекции HBV во время и после комбинированного лечения ритуксимабом с препаратом Велкейд®. Необходимо рассмотреть необходимость проведения противовирусной профилактики. Для получения дополнительной информации см. инструкцию по медицинскому применению ритуксимаба.

Синдром лизиса опухоли

Так как препарат Велкейд® является цитотоксичным препаратом, способным вызывать быструю гибель злокачественных клеток и клеток МКЛ, возможно развитие осложнений синдрома лизиса опухоли. Риск развития синдрома лизиса опухоли повышен у пациентов с исходной высокой опухолевой массой. При лечении данных пациентов необходимо соблюдать тщательный контроль и применение соответствующих мер предосторожности.

Сопутствующие лекарственные средства

Необходимо тщательно наблюдать за пациентами, принимающими лечение бортезомибом в сочетании с мощными ингибиторами СYP3A4. Следует соблюдать осторожность при сочетании бортезомиба с субстратами СYP3A4 или СYP2C19 (см. раздел «Лекарственные

взаимодействия»).

Необходимо убедиться в нормализации функции печени и соблюдать осторожность при лечении пациентов, получающих пероральные гипогликемические средства (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Потенциальные иммунокомплекс-опосредованные реакции

Были отмечены случаи потенциальных иммунокомплекс-опосредованных реакций, таких как, реакция по типу сывороточной болезни, полиартрит с сыпью и пролиферативный гломерулонефрит. Необходимо прекратить применение бортезомиба, в случае возникновения серьезных реакций.

Синдром обратимой задней энцефалопатии (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES))

Имеются сообщения о развитии PRES у пациентов, получающих Велкейд®. PRES является редким обратимым неврологическим расстройством, которое может проявляться судорогами, гипертонией, головной болью, летаргией, спутанностью сознания, слепотой и другими зрительными и неврологическими нарушениями. Для подтверждения диагноза используют методы визуализации головного мозга, желателно – МРТ (магнитно-резонансная томография). Если у больного развивается PRES, следует прекратить лечение препаратом Велкейд®.

Беременность и период лактации

Контрацепция у мужчин и женщин

Пациенты мужского и женского пола, имеющие детородный потенциал должны использовать эффективные способы контрацепции во время и в течение 3 месяцев после завершения лечения.

Беременность

Клинические данные о влиянии бортезомиба на течение беременности отсутствуют. Тератогенный потенциал бортезомиба до конца не изучен.

Препарат Велкейд® не должен применяться во время беременности, кроме случаев когда клиническое состояние женщины требует лечения препаратом Велкейд®. Если препарат Велкейд® применяется при беременности или у пациентки наступает беременность на фоне применения препарата, пациентка должна быть предупреждена о потенциальной опасности для плода.

Лактация

Выделяется ли бортезомиб с молоком у человека, неизвестно. Из-за риска возникновения тяжелых побочных реакций у вскармливаемого грудью ребенка, грудное вскармливание должно быть прекращено во время лечения препаратом Велкейд®.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Пациентов необходимо предупредить о возможности появления во время лечения препаратом Велкейд® утомляемости, головокружения, обморока, ортостатической/постуральной гипотензии, зрительных расстройств и других нежелательных явлений, которые могут повлиять на способность

управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами. При возникновении этих симптомов пациентам рекомендуется воздержаться от управления автомобилем и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Передозировка

Симптомы: передозировка, превышающая рекомендуемую дозу более чем в 2 раза, сопровождалась у больных острым снижением артериального давления и тромбоцитопенией со смертельным исходом.

Лечение: специфический антидот к препарату Велкейд® неизвестен. При передозировке следует контролировать показатели жизненно важных функций больного и проводить соответствующую терапию для поддержания артериального давления (инфузионная терапия, сосудосуживающие и/или инотропные препараты) и температуры тела.

Форма выпуска и упаковка

Препарат помещают во флакон боросиликатного стекла типа I вместимостью 10 мл, укупоренный серой пробкой из бромбутилового эластомера с инертным минеральным усилением и обкатанный алюминиевой крышкой с ярко-синим пластиковым колпачком. Один флакон помещают в контурную ячейковую упаковку из поливинилхлорида.

По 1 контурной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке в защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С.

Приготовленный раствор хранят в оригинальном флаконе или шприце при температуре не выше 25 °С не более 8 часов.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

БСП Фармасьютикалс С.п.А., Латина, Италия.

Упаковщик

Янссен Фармацевтика НВ, Бирс, Бельгия.

Держатель регистрационного удостоверения
ООО «Джонсон & Джонсон», Москва, Россия.

Адрес организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии от потребителей по качеству продукции (товара) и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

Филиал ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан
050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон № 23 «А»

Тел.: +7 (727) 356 88 11

e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com