|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **УТВЕРЖДЕНА**Приказом Председателя РГУ «Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг»Министерства здравоохранения Республики Казахстанот «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_г.№ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |

**Инструкция по медицинскому применению**

**лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Это позволит в короткий срок выявить новую информацию о безопасности. Обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

**Торговое наименование**

Алвокейд

**Международное непатентованное название**

Бортезомиб

**Лекарственная форма, дозировка**

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения,

1 мг

**Фармакотерапевтическая группа**

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты. Антинеопластические препараты. Антинеопластические другие. Бортезомиб.

Код АТХ L01XX32

**Показания к применению**

- Алвокейд 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.

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

- Алвокейдв 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.

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

**Перечень сведений, необходимых до начала применения**

***Противопоказания***

- гиперчувствительность к бортезомибу или любым вспомогательным компонентам препарата

- беременность и период кормления грудью

- детский и подростковый возраст до 18 лет

- острое диффузное инфильтративное заболевание легких и перикарда.

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

***Необходимые меры предосторожности при применении***

Лечение препаратом Алвокейдследует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой химиотерапии.

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

*Интратекальное введение*

**Имелись смертельные случаи непреднамеренного интратекального введения бортезомиба.** **Препарат Алвокейд не должен вводиться интратекально. Препарат Алвокейд, 1 мг лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, предназначен только для внутривенного введения.**

***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

*Альфузозин:* может усиливать гипотензивный эффект агентов, снижающих артериальное давление.

*Амифостин:* средства, снижающие артериальное давление, могут усиливать гипотензивный эффект амифостина. Лечение: когда амифостин используется в дозах химиотерапии, лекарства, снижающие артериальное давление, должны быть отменены в течение 24 часов до введения амифостина. Если невозможно провести терапию по снижению артериального давления, не следует назначать амифостин.

*Антипсихотические препараты (второе поколение [нетипичные]):* агенты, снижающие артериальное давление, могут усиливать гипотензивный эффект антипсихотических агентов (второе поколение [атипичные]).

*Аскорбиновая кислота:* может снизить терапевтический эффект бортезомиба. Лечение: пациентам следует избегать приема добавок с витамином С и поливитаминов, содержащих витамин С, во время лечения бортезомибом. Вероятно, нет необходимости советовать пациентам избегать продуктов/напитков, содержащих витамин С (например, цитрусовые и т. д.).

*Барбитураты:* могут усиливать гипотензивный эффект агентов, снижающих артериальное давление.

*БЦЖ (интравезикально):* миелосупрессивные средства могут снизить терапевтический эффект БЦЖ (интравезикально).

*Бенперидол:* может усиливать гипотензивный эффект агентов, снижающих артериальное давление.

*Агенты, понижающие кровяное давление:* может усиливать гипотензивное действие агентов, связанных с гипотензией.

*Бозентан:* может снизить сывороточную концентрацию субстратов CYP3A4 (высокий риск с индукторами).

*Бримонидин (местный):* может усиливать гипотензивный эффект агентов, снижающих артериальное давление.

*Бромперидол:* средства, снижающие артериальное давление, могут усиливать гипотензивное действие бромперидола. Бромперидол может снизить гипотензивный эффект агентов, снижающих артериальное давление. Риск X: избегать комбинации

*Хлорамфеникол (офтальмологический):* может усиливать неблагоприятное/токсическое действие миелосупрессивных агентов.

*Клозапин:* миелосупрессивные средства могут усиливать неблагоприятное/токсическое действие клозапина. В частности, риск нейтропении может быть увеличен.

*Индукторы CYP3A4 (умеренные):* могут снизить сывороточную концентрацию субстратов CYP3A4 (высокий риск при индукторах).

*Индукторы CYP3A4 (сильные):* могут снизить сывороточную концентрацию бортезомиба.

*Ингибиторы CYP3A4 (сильные):* может увеличить концентрацию бортезомиба в сыворотке.

*Дабрафениб:* может снижать сывороточную концентрацию субстратов CYP3A4 (высокий риск с индукторами). Лечение: по возможности ищите альтернативы субстрату CYP3A4. Если нельзя избежать сопутствующей терапии, внимательно контролируйте клинические эффекты субстрата (особенно терапевтические эффекты).

*Деферасирокс:* может снизить сывороточную концентрацию субстратов CYP3A4 (высокий риск с индукторами). *Деферипрон:* миелосупрессивные агенты могут усиливать нейтропенический эффект деферипрона.

*Диазоксид:* может усиливать гипотензивный эффект агентов, снижающих артериальное давление.

*Дипирон:* может усиливать неблагоприятное/токсическое действие миелосупрессивных агентов. В частности, риск агранулоцитоза и панцитопении может быть повышен.

*Дулоксетин:* агенты, снижающие артериальное давление, могут усиливать гипотензивный эффект дулоксетина.

*Травы (гипотензивные свойства):* может усиливать гипотензивный эффект агентов, снижающих артериальное давление.

*Агенты, связанные с гипотензией:* агенты, снижающие артериальное давление, могут усиливать гипотензивный эффект агентов, связанных с гипотензией.

*Леводопа:* агенты, снижающие артериальное давление, могут усиливать гипотензивный эффект леводопы.

*Лорметазепам:* может усиливать гипотензивный эффект агентов, снижающих артериальное давление.

*Мифепристон:* может усиливать QTc-пролонгирующее действие QTc-пролонгирующих агентов (неопределенный риск и изменение риска). Лечение: хотя препараты, перечисленные здесь, имеют неопределенные пролонгирующие эффекты, они все имеют некоторую возможную связь с пролонгацией QT, и их следует избегать, когда это возможно.

*Молсидомин:* может усиливать гипотензивный эффект агентов, снижающих артериальное давление.

*Мультивитамины/фторид (с ADE):* может снизить терапевтический эффект бортезомиба. В частности, витамин С (аскорбиновая кислота), содержащийся во многих поливитаминах, может ухудшать клинические эффекты бортезомиба. Лечение: пациентам следует избегать приема дополнительных добавок с витамином С и поливитаминами, содержащими витамин С, во время лечения бортезомибом. Однако, вероятно, нет необходимости советовать пациентам избегать диетических источников витамина С.

*Мультивитамины/минералы (с ADEK, фолатом, железом):* могут снизить терапевтический эффект бортезомиба. Лечение: пациентам следует избегать приема дополнительных добавок с витамином С и поливитаминов, содержащих витамин С, с бортезомибом. Вероятно, нет необходимости ограничивать или ограничивать витамин С-содержащие продукты/напитки.

*Мультивитамины/минералы (с АЕ, без железа):* может снизить терапевтический эффект бортезомиба. В частности, витамин С может снизить терапевтические эффекты бортезомиба. Лечение: пациентам следует избегать приема дополнительных добавок с витамином С и поливитаминами, содержащими витамин С, во время лечения бортезомибом. Однако, вероятно, нет необходимости советовать пациентам избегать диетических источников витамина С.

*Нафтопидил:* может усиливать гипотензивный эффект агентов, снижающих артериальное давление.

*Ницерголин:* может усиливать гипотензивное действие агентов, снижающих артериальное давление.

*Никорандил:* может усиливать гипотензивный эффект агентов, снижающих артериальное давление.

*Нитропруссид:* агенты, снижающие артериальное давление, могут усиливать гипотензивный эффект нитропруссида.

*Обинутузумаб:* может усиливать гипотензивный эффект агентов, снижающих артериальное давление. Лечение: возможность временного отказа от препаратов для снижения артериального давления, начиная с 12 часов до инфузии обинутузумаба и продолжая до 1 часа после окончания инфузии.

*Пентоксифиллин:* может усиливать гипотензивный эффект агентов, снижающих артериальное давление.

*Фолкодин:* агенты, снижающие артериальное давление, могут усиливать гипотензивный эффект фолкодина.

*Ингибиторы фосфодиэстеразы 5:* может усиливать гипотензивный эффект агентов, снижающих артериальное давление.

*Питолизант:* может снизить сывороточную концентрацию субстратов CYP3A4 (высокий риск с индукторами). Лечение: следует избегать комбинированного применения питолизанта с субстратом CYP3A4, который имеет узкий терапевтический индекс. Другие субстраты CYP3A4 должны контролироваться более тщательно при использовании с питолизантом.

*Промазин:* может усиливать миелосупрессивный эффект миелосупрессивных агентов.

*Аналоги простациклина:* может усиливать гипотензивное действие агентов, снижающих артериальное давление.

*Агенты, пролонгирующие QTc* *(самый высокий риск):* Агенты, пролонгирующие QTc (неопределенный риск и его модификация), могут усиливать эффект QTc-пролонгирующих агентов. Лечение: по возможности избегайте таких комбинаций. Использование должно сопровождаться тщательным мониторингом для подтверждения удлинения интервала QT или других изменений сердечного ритма.

*Агенты, пролонгирующие QTc (умеренный риск):* Агенты, пролонгирующие QTc (неопределенный риск и изменение риска), могут усиливать эффект QTc-пролонгирующих агентов, увеличивающих QTc (умеренный риск).

*Хинаголид:* может усиливать гипотензивный эффект агентов, снижающих артериальное давление.

*Сарилумаб:* может снизить сывороточную концентрацию субстратов CYP3A4 (высокий риск с индукторами).

*Силтуксимаб:* может снизить сывороточную концентрацию субстратов CYP3A4 (высокий риск с индукторами).

*Зверобой:* может снизить концентрацию бортезомиба в сыворотке. *Тоцилизумаб:* может снизить сывороточную концентрацию субстратов CYP3A4 (высокий риск с индукторами).

***Специальные предупреждения***

*Токсические реакции со стороны желудочно-кишечного тракта*

При применении препарата Алвокейд 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.

*Гематологическая токсичность*

Лечение препаратом Алвокейд очень часто связано с реакциями гематологической токсичности (тромбоцитопения, нейтропения и анемия).

Сообщалось о случаях желудочно-кишечных и внутричерепных кровоизлияний, связанных с лечением препаратом Алвокейд. В связи с этим, количество тромбоцитов следует контролировать перед введением каждой дозы препарата Алвокейд. Терапию препаратом Алвокейд необходимо приостановить, если количество тромбоцитов составляет <25000/мкл, или количество тромбоцитов составляет ≤30000/мкл в случае комбинированной терапии с мелфаланом и преднизоном. 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 Алвокейд необходимо проводить полный анализ крови с дифференциалом и контролировать уровень тромбоцитов. Следует рассмотреть необходимость переливания тромбоцитов по клиническим показаниям.

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 Алвокейд и обычно восстанавливался до исходного уровня к началу следующего цикла. 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.

*Реактивация вируса опоясывающего герпеса*

Рекомендуется проведение противовирусной профилактики у пациентов, получающих терапию препаратом бортезомибом.

*Реактивация и инфицирование вирусом гепатита B (HBV)*

При применении препарата Алвокейд 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 Алвокейд. Необходимо рассмотреть необходимость проведения противовирусной профилактики. Для получения дополнительной информации см. инструкцию по медицинскому применению ритуксимаба.

*Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)*

Очень редкие случаи с неизвестной причинной связью инфицирования вирусом Джона Каннингема (JC), ставшие результатом ПМЛ и смерти, были зарегистрированы у пациентов, получавших препарат Алвокейд. 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 Алвокейд. 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 ПMЛ. Следует прекратить применение препарата Алвокейд в случае подтверждения диагноза ПМЛ.

*Периферическая нейропатия*

Лечение бортезомибом очень часто связано с периферической нейропатией, которая является 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.

Рекомендуется тщательно контролировать пациентов на наличие симптомов нейропатии, таких как ощущение жжения, гиперестезия, гипестезия, парестезия, дискомфорт, невропатическая боль или слабость.

У пациентов с развитием новой или ухудшением имеющейся периферической нейропатии может потребоваться изменение дозы или схемы введения препарата. Нейропатия разрешается поддерживающим лечением или другими видами терапии.

У пациентов, получающих комбинированную терапию бортезомибом с лекарственными средствами, ассоциированными с нейропатией (например, талидомид) необходимо проводить ранний и регулярный контроль с проведением неврологической оценки на наличие вызванных лечением, симптомов 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 Алвокейд 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 Алвокейд (при внутривенном введении), до терапии препаратом Алвокейдне 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 Алвокейд. 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.

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

Имеются сообщения о развитии PRES у пациентов, получающих бортезомиб. PRЕS является редким, зачастую 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, предпочтительно магнитно-резонансную томографию (МРТ). Если у больного развивается PRES, следует прекратить лечение препаратом Алвокейд.

*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.

*Пульмонологические заболевания*

В редких случаях при применении бортезомиба 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 бортезомибом.

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 бортезомибом, необходимо тщательно оценить соотношение польза/риск.

*Нарушения функции почек*

У пациентов с множественной миеломой часто наблюдаются осложнения функции почек. Следует проводить тщательное наблюдение за пациентами с нарушениями функции почек.

*Нарушения функции печени*

Бортезомиб метаболизируется ферментами печени. Экспозиция бортезомиба увеличивается у пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью; таким пациентам необходимо проводить лечение сниженной дозой бортезомиба, и проводить тщательное наблюдение на предмет возникновения токсичности.

*Реакции со стороны печени*

Были отмечены редкие случаи печеночной недостаточности у пациентов, получавших бортезомиб совместно с другими лекарственными препаратами и, которые имели тяжелые исходные клинические состояния. Прочие отмеченные явления со стороны печени включали увеличение активности печеночных ферментов, гипербилирубинемию и гепатит. Подобные изменения могут быть обратимы при отмене бортезомиба.

*Синдром лизиса опухоли*

Так как бортезомиб 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 мощным ингибиторами CYP3A4. Следует соблюдать осторожность при сочетании бортезомиба с субстратами CYP3A4 или CYP2C19.

Необходимо убедиться в нормализации функции печени и соблюдать осторожность при лечении пациентов, получающих пероральные гипогликемические средства.

*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.

*Эмбриофетальный риск*

Женщинам репродуктивного возраста следует избегать беременности во время лечения бортезомибом. Необходимо предупреждать женщин и мужчин репродуктивного возраста, что они должны использовать контрацепцию во время лечения бортезомибом и в течение 2 месяцев после лечения. Если бортезомиб применяется при беременности или беременность наступает на фоне применения препарата, пациентка должна быть предупреждена о потенциальной опасности для плода.

*Тромботическая микроангиопатия*

Были зарегистрированы случаи тромботической микроангиопатии, иногда со смертельным исходом, включая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру/гемолитический уремический синдром (ТТП/ГУС), в постмаркетинговых условиях у пациентов, получавших бортезомиб. Необходим контроль признаков и симптомов ТТП/ГУС. Если подозревается данный диагноз, необходимо прекратить применение бортезомиба. Если диагноз ТТП/ГУС исключен, рассмотрите возможность возобновление бортезомиба. Безопасность возобновления терапии бортезомибом у пациентов, ранее перенесших ТТП/ГУС, не известна.

*Во время беременности или лактации*

*Фертильность*

Пациенты мужского и женского пола детородного возраста должны применять эффективные меры контрацепции во время и 3 месяца после лечения.

*Беременность*

Клинические данные относительно воздействия бортезомиба во время беременности отсутствуют. Тератогенный потенциал бортезомиба до конца не исследован.

Бортезомиб не следует применять во время беременности, если только клиническое состояние женщины не требует лечения бортезомибом.

Если бортезомиб применяется при беременности или беременность наступает на фоне применения препарата, пациентка должна быть предупреждена о потенциальной опасности для плода.

*Кормление грудью*

Из-за возможности серьезных побочных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании, грудное вскармливание следует прекратить во время лечения бортезомибом.

*Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Бортезомиб может оказывать заметное влияние на способность управлять транспортным средством.

Бортезомиб может быть связан очень часто с усталостью, головокружением, помутнением зрения, редко с обмороком и ортостатической/постуральной гипотензией. Следовательно, пациенты должны быть осторожны при вождении или использовании машин, и им следует рекомендовать не пользоваться транспортным средством и не эксплуатировать машины, если они испытывают эти симптомы.

**Рекомендации по применению**

***Режим дозирования***

Лечение должно быть начато и назначено под наблюдением квалифицированного врача, имеющего опыт применения химиотерапевтических средств. Разведение и введение препарата Алвокейд должно осуществляться обученным медицинским персоналом.

 *Дозировка для лечения прогрессирующей множественной миеломы (пациенты, получившие хотя бы одну предшествующую терапию):*

*Монотерапия*

Бортезомиб 1 мг лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения вводят путем внутривенной инъекции в рекомендуемой дозе 1,3 мг/м2 площади поверхности тела два раза в неделю в течение двух недель в дни 1, 4, 8 и 11 в 21-дневном курсе лечения. Этот 3-недельный период считается курсом лечения. Рекомендуется, чтобы пациенты получали 2 курса бортезомиба после подтверждения полного ответа. Также рекомендуется, чтобы пациенты с ответом, которые не достигли полной ремиссии, получили в общей сложности 8 курсов терапии бортезомибом. Между последовательными введениями бортезомиба должно пройти не менее 72 часов.

*Рекомендации по коррекции дозы во время лечения и повторного начала лечения при монотерапии препаратом Алвокейд.*

При развитии гематологической токсичности 4-й степени или любого негематологического токсического эффекта 3-й степени, за исключением нейропатии, лечение препаратом Алвокейд следует приостановить. После исчезновения симптомов токсичности лечение препаратом Алвокейд 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 Алвокейд, продолжение терапии возможно только в случае, если преимущества лечения значительно превышают потенциальный риск.

*Невропатическая боль и/ или периферическая нейропатия*

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

**Таблица 1 Рекомендуемая\* коррекция дозировки при нейропатии, связанной с бортезомибом**

|  |  |
| --- | --- |
| **Тяжесть нейропатии** | **Коррекция дозировки** |
| Степень 1 (бессимптомная; потеря глубоких сухожильных рефлексов или парестезии) без боли или утраты функции | Доза и режим введения не требуют коррекции |
| Степень 1 с болью или 2 (умеренно-выраженные симптомы; ограничение инструментальной активности в повседневной жизни\*\*) | Снизить дозу бортезомиба до 1,0 мг/м2или изменить схему введения до 1,3 мг/м2 один раз в неделю |
| Степень 2 с болью или 3 (тяжелые симптомы, ограничение элементарных действий по самообслуживанию\*\*\*) | Приостановить применение бортезомиба до исчезновения симптомов токсичности. После этого возобновить лечение бортезомибом снизив дозу до 0,7 мг/м2 один раз в неделю. |
| Степень 4 (опасные для жизни осложнения; требуется срочное вмешательство) и/или тяжелая вегетативная нейропатия | Прекратить применение бортезомиба |

\* - Классификация основана на общих критериях токсичности NCI (Национального института рака) СТСАЕ 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*

Бортезомиб 1 мг лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения вводят путем внутривенной инъекции в рекомендуемой дозе 1,3 мг/м2 площади поверхности тела два раза в неделю в течение двух недель в дни 1, 4, 8 и 11 в 21-дневном цикле лечения. Этот 3-недельный период считается циклом лечения. Между последовательными дозами бортезомиба должно пройти не менее 72 часов.

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

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, и пациенты продолжают отвечать. Для получения дополнительной информации касательно пегилированного липосомального доксорубицина следует обратиться к инструкции по медицинскому применению данного препарата.

*Комбинированная терапия с дексаметазоном*

Рекомендуемая дозировка препарата Алвокейд, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 1 мг, составляет 1.3 мг/м2 поверхности тела, которая вводится путем внутривенных 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 Алвокейд 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 Алвокейд.

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.

*Корректировка дозы для комбинированной терапии для пациентов с прогрессирующей множественной миеломой*

Для корректировки дозировки бортезомиба для комбинированной терапии следуйте рекомендациям по изменению дозы, описанным выше для монотерапии.

*Дозировка для ранее не получавших лечение пациентов с множественной миеломой, которые не могут получить трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток:*

*Комбинированная терапия мелфаланом и преднизоном*

Бортезомиб 1 мг лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения вводят путем внутривенной инъекции в комбинации с пероральным мелфаланом и пероральным преднизоном, как показано в таблице 2. Шестинедельный период считается циклом лечения. В циклах 1-4 бортезомиб вводят два раза в неделю в дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 и 32. В циклах 5-9 бортезомиб вводят один раз в неделю в дни 1, 8, 22 и 29. Между последовательными дозами бортезомиба должно пройти не менее 72 часов.

Мелфалан и преднизон следует назначать перорально в 1, 2, 3 и 4 дни первой недели каждого цикла лечения бортезомибом.

Проводятся девять циклов лечения этой комбинированной терапии.

**Таблица 2 Рекомендуемая дозировка бортезомиба в сочетании с мелфаланом и преднизоном**

|  |
| --- |
| **Бортезомиб 2 раза в неделю (циклы 1-4)** |
| **Неделя** | **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** |
| Vc (1.3 мг/м2) | День 1 | - | - | День 4 | День 8 | День 11 | Период отдыха | День 22 | День 25 | День 29 | День 32 | Период отдыха |
| М (9 мг/м2)Р (60 мг/м2) | День 1 | День 2 | День 3 | День 4 | - | - | Период отдыха | - | - | - | - | Период отдыха |
| **Бортезомиб 1 раз в неделю (циклы 5-9)** |
| **Неделя** | **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** |
| Vc (1.3 мг/м2) | День 1 | - | - | - | День 8 | Период отдыха | День 22 | День 29 | Период отдыха |
| М (9 мг/м2)Р (60 мг/м2) | День 1 | День 2 | День 3 | День 4 | - | Период отдыха | - |  | Период отдыха |

Vc = бортезомиб; М = мелфалан, Р = преднизон

*Коррекция дозы во время лечения и повторное начало лечения комбинированной терапией с мелфаланом и преднизоном*

До начала нового цикла терапии:

• Количество тромбоцитов должно быть ≥ 70 x 109/л, а абсолютное количество нейтрофилов должно быть ≥ 1,0 x 109/л.

• Негематологическая токсичность должна была быть доведена до 1-ой степени или исходного уровня.

**Таблица 3 Коррекция дозировки во время последующих циклов терапии бортезомибом в сочетании с мелфаланом и преднизоном**

|  |  |
| --- | --- |
| **Токсичность** | **Коррекция или прекращение** |
| *Гематологическая токсичность в течение цикла* |  |
| Если длительная нейтропения 4-й степени или тромбоцитопения, или тромбоцитопении с кровотечением наблюдается в предыдущем цикле | В следующем цикле дозу мелфалана следует уменьшить на 25% |
| Если количество тромбоцитов ≤ 30 x 109/л или АСН ≤ 0,75 x 109/л в день введения бортезомиба (кроме дня 1) | Отложить введение препарата Алвокейд |
| Если в цикле лечения препаратом Алвокейдотложено 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 Алвокейд должна быть снижена на 1 ступень (с 1.3 мг/м2 до 1.0 мг/м2; с 1.0 мг/м2 до 0.7 мг/м2). |
|   Степень ≥ 3 негематологической токсичности | Следует отложить терапию бортезомибом до тех пор, пока симптомы токсичности не снизятся до 1-ой степени или исходного уровня. Затем бортезомиб может быть возобновлен путем снижения уровня дозы (с 1,3 мг/м2 до 1 мг/м2 или с 1 мг/м2 до 0,7 мг/м2). Для невропатической боли, связанной с бортезомибом и/или периферической нейропатии, отложите и/или откорректируйте бортезомиб, как показано в таблице 1. |

Для получения дополнительной информации о мелфалане и преднизоне см. соответствующие краткие характеристики продукта.

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

*Комбинированная терапия с дексаметазоном*

Бортезомиб 1 мг лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения вводят путем внутривенной инъекции в рекомендуемой дозе 1,3 мг/м2 площади поверхности тела два раза в неделю в течение двух недель в дни 1, 4, 8 и 11 в 21-дневном цикле лечения. Этот 3-недельный период считается циклом лечения. Между последовательными дозами бортезомиба должно пройти не менее 72 часов.

Дексаметазон вводят перорально в дозе 40 мг в дни 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 и 11 цикла лечения бортезомибом.

Проводиться четыре цикла лечения этой комбинированной терапии.

*Комбинированная терапия с дексаметазоном и талидомидом*

Бортезомиб 1 мг лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения вводят путем внутривенной инъекции в рекомендуемой дозе 1,3 мг/м2 площади поверхности тела два раза в неделю в течение двух недель в дни 1, 4, 8 и 11 в 28-дневном цикле лечения. Этот 4-недельный период считается циклом лечения. Между последовательными дозами бортезомиба должно пройти не менее 72 часов.

Дексаметазон вводят перорально в дозе 40 мг в дни 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 и 11 цикла лечения бортезомибом.

Талидомид вводят перорально в дозе 50 мг ежедневно в дни 1-14, и, если переносимость хорошая, дозу увеличивают до 100 мг в дни 15-28, а после этого можно дополнительно увеличивать до 200 мг ежедневно со 2 цикла (см. таблицу 4).

Проводиться четыре цикла лечения этой комбинации. Пациентам с хотя бы частичным ответом рекомендуется пройти 2 дополнительных цикла.

**Таблица 4 Дозировка комбинированной терапии бортезомибом для пациентов, не получавших лечение множественной миеломы, подходящей для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток**

|  |  |
| --- | --- |
| **Vc+Dx** |  **Циклы 1-4** |
| **Неделя** | 1 | 2 | 3 |
| Vc (1.3 мг/м2) | День 1, 4 | День 8, 11 | Период отдыха |
| Dx 40 мг | День 1, 2, 3, 4 | День 8, 9, 10, 11 | - |
| **Vc+Dx+Т** | **Цикл 1** |
|  | **Неделя** | 1 | 2 | 3 | 4 |
|  | Vc (1.3 мг/м2) | День 1, 4 | День 8, 11 | Период отдыха | Период отдыха |
|  | Т 50 мг | Ежедневно | Ежедневно | - | - |
|  | Т 100 мг\* | - | - | Ежедневно | Ежедневно |
|  | Dx 40 мг | День 1, 2, 3, 4 | День 8, 9, 10, 11 | - | - |
|  | **Цикл 2-4\*\*** |
|  | Vc (1.3 мг/м2) | День 1, 4 | День 8, 11 | Период отдыха | Период отдыха |
|  | Т 200 мг\* | Ежедневно | Ежедневно | Ежедневно | Ежедневно |
|  | Dx 40 мг | День 1, 2, 3, 4 | День 8, 9, 10, 11 | - | - |

Vс = бортезомиб; Dx = дексаметазон; Т = талидомид

\* Доза талидомида увеличивается до 100 мг с 3 недели цикла 1, только если переносится 50 мг, и до 200 мг со второго цикла и далее, если переносится 100 мг.

\*\* Пациентам, которые достигают хотя бы частичного ответа после 4 циклов, может быть назначено до 6 циклов.

*Коррекция дозировки для пациентов с возможностью трансплантации*

Для коррекции дозировки бортезомиба следует следовать рекомендациям по изменению дозы, описанным для монотерапии.

Кроме того, когда бортезомиб назначается в сочетании с другими химиотерапевтическими лекарственными средствами, следует учитывать соответствующее снижение дозы для этих продуктов в случае токсичности в соответствии с рекомендациями, приведенными в характеристике продукта.

*Дозировка для пациентов, которые ранее не получали лечение мантийно-клеточной лимфомы (МКЛ):*

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

Бортезомиб 1 мг лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения вводят внутривенно в рекомендуемой дозе 1,3 мг/м2 площади поверхности тела два раза в неделю в течение двух недель в дни 1, 4, 8 и 11 с последующим 10-дневным отдыхом с 12 по 21 день. Этот 3-недельный период считается циклом лечения. Рекомендуется шесть циклов лечения бортезомибом, хотя для пациентов с ответом, впервые задокументированным на 6 цикле, могут быть назначены два дополнительных цикла лечения бортезомибом. Между последовательными введениями бортезомиба должно пройти не менее 72 часов.

Следующие лекарственные препараты вводят в 1-й день каждого 3-недельного цикла лечения бортезомибом в виде внутривенных инфузий: ритуксимаб в дозе 375 мг/м2, циклофосфамид в дозе 750 мг/м2 и доксорубицин в дозе 50 мг/м2.

Преднизон вводят перорально в дозе 100 мг/м2 на 1, 2, 3, 4 и 5-ый день каждого цикла лечения бортезомибом.

*Коррекция дозы во время лечения для пациентов, не получавших лечение мантийно-клеточной лимфомы*

До начала нового цикла терапии:

• Количество тромбоцитов должно быть ≥ 100000 клеток/мкл, а абсолютное количество нейтрофилов (АСН) должно быть ≥ 1500 клеток/мкл.

• Количество тромбоцитов должно быть ≥ 75000 клеток/мкл у пациентов с инфильтрацией костного мозга или секвестрацией селезенки.

• Гемоглобин ≥ 8 г/дл

• Негематологическая токсичность должна была быть доведена до 1-го уровня или исходного уровня.

Лечение бортезомибом следует приостановить при возникновении негематологической токсичности ≥3 степени, связанной с применением препарата Алвокейд (за исключением нейропатии) или гематологической токсичности ≥3 степени. 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** |
| Гематологическая токсичность |
| ≥ Нейтропения 3-й степени с лихорадкой, нейтропения 4-й степени, длящаяся более 7 дней, количество тромбоцитов <10000 клеток/мкл | Терапию бортезомибом необходимо отложить на срок до 2 недель, пока у пациента не будет АСН ≥ 750 клеток/мкл и количества тромбоцитов ≥ 25000 клеток/мкл.• Если после прекращения бортезомиба токсичность не исчезнет, как определено выше, то прием бортезомиба следует прекратить полностью.• Если токсичность исчезает, т. е. у пациента АСН ≥ 750 клеток/мкл и количество тромбоцитов ≥ 25000 клеток/мкл, бортезомиб можно реиницитировать в уменьшенной дозе (от 1,3 мг/м2 до 1 мг/м2 или от 1 мг/м2 до 0,7 мг/м2). |
| Если количество тромбоцитов <25000 клеток/мкл или АСН <750 клеток/мкл в день введения бортезомиба (отличный от 1-го дня каждого цикла) | Терапию бортезомибом необходимо отложить |
| Негематологическая токсичность ≥3 степени, связанная с приемом бортезомиба | Терапия бортезомибом должна проводиться до тех пор, пока симптомы токсичности не снизятся до 2 степени или ниже. Затем лечение бортезомибом можно возобновить в уменьшенной дозе (с 1,3 мг/м2 до 1 мг/м2 или с 1 мг/м2 до 0,7 мг/м2). Для нейропатической боли, связанной с бортезомибом и/или периферической нейропатии, отложите и/или откорректируйте дозировку бортезомиба, как показано в таблице 1. |

Кроме того, если бортезомиб 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 населения*

*Дети*

Безопасность и эффективность бортезомиба у детей младше 18 лет не установлены.

*Лица пожилого возраста*

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

*Пациенты с нарушением функции печени*

Пациенты с нарушениями печени легкой степени не требуют коррекции дозы и должны получать лечение в соответствии с рекомендуемой дозой. Пациентам с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью следует начинать прием бортезомиба в уменьшенной дозе 0,7 мг/м2 в течение первого цикла лечения, и последующее повышение дозы до 1,0 мг/м2 или дальнейшее снижение дозы до 0,5 мг/м2 должно определяться на основе переносимости пациента (см. таблицу 6).

**Таблица 6 Рекомендуемая начальная коррекция дозы для бортезомиба у пациентов с печеночной недостаточностью**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Степень печеночной недостаточности\*** | **Уровень билирубина** |  **Уровни СГОТ (АСТ)** | **Коррекция начальной дозы** |
| Легкая | ≤ 1.0 × ВПН | > ВПН | Нет  |
| > 1.0 – 1.5 × ВПН | Любые | Нет  |
| Средняя  | > 1.5 – 3 × ВПН | Любые | Снижение бортезомиба до 0,7 мг/м2 в первом цикле лечения. Увеличение дозы до 1,0 мг/м2 или дальнейшее снижение дозы до 0,5 мг/м2 в последующих циклах на основе переносимости пациентом. |
| Тяжелая  | > 3 × ВПН | Любые |

Сокращения: СГОТ = глутаминовая оксалоуксусная трансаминаза в сыворотке;

АСТ = аспартатаминотрансфераза; ВПН = верхний предел нормальных значений.

\* Согласно классификации NCI рабочей группы по дисфункции органов для классификации печеночной недостаточности (легкой, средней, тяжелой).

*Пациенты с почечной недостаточностью*

Фармакокинетика бортезомиба не изменяется у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (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). Поскольку диализ может снизить концентрацию бортезомиба, препарат следует вводить после процедуры диализа.

***Метод и путь введения***

Препарат Алвокейд в дозировке 1 мг доступен только для внутривенного введения.

Препарат Алвокейд не следует вводить другими путями. Интратекальное введение приводит к летальному исходу.

***Частота применения с указанием времени приема***

Разбавленный раствор бортезомиба 1 мг вводят в виде внутривенной инъекции болюса 3-5 секунд через периферический или центральный внутривенный катетер с последующим промыванием раствором 9 мг/мл (0,9%) хлорида натрия для инъекций. Между последовательными дозами бортезомиба должно пройти не менее 72 часов. Частота применения 3 раза в неделю, предпочтительно в одно и то же время дня.

***Длительность лечения***

Длительность лечения определяется квалифицированным врачом, имеющим опыт применения химиотерапевтических средств.

***Меры, которые необходимо принять в случае передозировки***

Не существует известного специфического антидота в случае передозировки бортезомиба. 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.

***Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата***

Лечение должно проводиться под наблюдением квалифицированного врача, имеющего опыт применения химиотерапевтических средств.

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

Побочные реакции возможно причинно-связанные с применением препарата, как клинические, так и лабораторные, приведены с указанием частоты: *очень часто* (≥1/10), *часто* (≥1/100, но <1/10), *нечасто* (≥1/1000, но <1/100), *редко* (≥1/10 000, но <1/1000). Включена наивысшая частота, наблюдаемая среди различных показаний.

*Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы*

*Часто*

- гипотензия, сердечные заболевания

*Нечасто*

*-* острый отек легких, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, отек легких

*Частота не известна*

- обострение фибрилляции предсердий, стенокардия, трепетание предсердий, атриовентрикулярная блокада, брадикардия, цереброваскулярная недостаточность, тромбоз глубоких вен, отек, эмболия (периферическая), отек лица, геморрагический инсульт, гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, перфузия, перикардит, периферические отеки, флебит, тромбоз воротной вены, тромбоэмболия легочной артерии, септический шок, синоатриальный арест, субдуральная гематома, пируэтная тахикардия, транзиторные ишемические атаки, желудочковая тахикардия

*Нарушения со стороны центральной нервной системы*

*Очень часто*

- периферическая нейропатия (IV: от 35% до 54%; SubQ: 37%; степень ≥2: от 24% до 39%; степень ≥3: SubQ: от 5% до 6%; IV: от 7% до 15%; 4 класс: <1%), усталость (от 7% до 52%), невралгия (23%), головная боль (от 10% до 19%), парестезия (от 7% до 19%), легкое головокружение (от 10% до 18%),

*Частота не известна*

возбуждение, беспокойство, атаксия, заболевание головного мозга, кровоизлияние в мозг, озноб, кома, спутанность сознания, паралич черепных нервов, дизартрия, вегетососудистая дистония, дизестезия, бессонница, недомогание, изменения психического состояния, моторная дисфункция, паралич, психоз, припадок, компрессия спинного мозга, суицидальные мысли, головокружение

*Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей*

*Очень часто*

 - кожная сыпь (от 12% до 23%)

*Частота не известна*

зуд, крапивница

*Эндокринные и метаболические нарушения*

*Часто*

*-* обезвоживание (2%)

*Частота не известна*

- амилоидная болезнь сердца, гипергликемия (у пациентов с диабетом), гиперкалиемия, гипернатриемия, гиперурикемия, гипокальциемия, гипогликемия (у пациентов с диабетом), гипокалиемия, гипонатриемия, потеря веса

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

*Очень часто*

- диарея (от 19% до 52%), тошнота (от 14% до 52%), запор (от 24% до 34%), рвота (от 9% до 29%), анорексия (от 14% до 21%), боль в животе (11%), снижение аппетита (11%),

*Частота не известна*

- холестаз, дуоденит (геморрагический), дисфагия, уплотнение кала, гастрит (геморрагический), гастроэнтерит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, кровавая рвота, кишечная непроходимость, перфорация кишечника, кровавый стул, панкреатит, кандидоз полости рта, паралитическая непроходимость кишечника, перитонит, стоматит

*Нарушения со стороны мочевыводящих путей*

*Частота не известна*

- спазм мочевого пузыря, гематурия, геморрагический цистит, недержание мочи, задержка мочи, инфекции мочевыводящих путей

*Нарушения со стороны крови*

*Очень часто*

- тромбоцитопения, нейтропения, анемия (от 12% до 23%; степень 3: от 4% до 6%; степень 4: <1%). лейкопения (от 18% до 20%; степень 3: 5%; степень 4: ≤1%)

*Часто*

- тромбоцитопения (3% до 7%; критическое падение уровня на день 11; выздоровление к 21 дню), анемия (от 4% до 6%; степень 4: <1%), лейкопения (степень 4: ≤1%), кровоизлияние (≥ степени 3: 2%)

*Частота* *не известна*

 - диссеминированное внутрисосудистое свертывание, фебрильная нейтропения, лимфоцитопения, петехии слизистой оболочки полости рта

*Нарушения о стороны печени*

*Частота* *не известна*

- асцит, печеночная недостаточность, кровоизлияние в печень, гепатит, гипербилирубинемия

*Нарушения со стороны иммунной системы*

*Частота* *не известна*

- анафилаксия, ангионевротический отек, реакция гиперчувствительности, аллергические васкулиты

*Инфекция*

*Часто*

- опоясывающий герпес (реактивация; от 6% до 11%), инфекция простого герпеса (от 1% до 3%), опоясывающий герпес (от 1% до 2%)

*Частота* *не известна*

- аспергиллез, бактериемия, листериоз, токсоплазмоз

*Местные*

*Часто*

- реакция в месте инъекции (в основном покраснение; SubQ: 6%), раздражение в месте инъекции (IV 5%)

*Частота* *не известна*

- катетерная инфекция

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*

*Очень часто*

- слабость (от 7 до 16%)

*Частота* *не известна*

- артралгия, боль в спине, перелом костей, боль в конечностях, миалгия, остеалгия

*Нарушение со стороны органа зрения*

*Частота* *не известна*

- затуманенное зрение, конъюнктивальная инфекция, раздражение конъюнктивы, диплопия

*Нарушение со стороны органа слуха*

*Частота* *не известна*

- нарушение слуха

*Нарушения со стороны почек*

*Частота* *не известна*

- двусторонний гидронефроз, нефролитиаз, пролиферативный гломерулонефрит, почечная недостаточность

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

*Очень часто*

- одышка (11%)

*Часто*

- пневмония (от 1% до 3%)

*Частота* *не известна*

- респираторный дистресс-синдром взрослых, аспирационная пневмония, ателектаз, бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких (обострение), кашель, носовое кровотечение, кровохарканье, гипоксия, отек гортани, носоглотка плевральный выпот, пневмонит, легочная гипертензия, легочные инфильтраты (в том числе диффузные), инфекции дыхательных путей, синусит

*Разное:*

Очень часто

- лихорадка (от 8% до 23%)

*<1%, постмаркетинг и/или сообщения:* острый ишемический инсульт, амилоидоз, вегетативная нейропатия, слепота, тампонада сердца, халазион (Fraunfelder 2016), глухота (двусторонняя), снижение фракции выброса левого желудочка, дисгевзия, диспепсия, герпетический менингоэнцефалит, повышенная гамма-глутамилтрансфераза, повышенная сывороточная щелочная фосфатаза, повышенная сывороточная трансаминаза, интерстициальный пневмонит, кишечная непроходимость, ишемический колит, простой глазной герпес, неврит зрительного нерва, зрительная нейропатия, прогрессирующая мультифокальная интерференционная лейкоэнцефалопатия, удлиненный интервал Q-T на ЭКГ, дыхательная недостаточность, синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии, сепсис, SIADH, синдром Стивенса-Джонсона, субарахноидальное кровоизлияние, синдром Свита, обморок, тахикардия, токсический эпидермальный некролиз, синдром лизиса опухоли.

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов**

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

**Дополнительные сведения**

***Состав лекарственного препарата***

Один шприц содержит

*активное вещество –*  бортезомиба 1 мг,

*вспомогательное вещество –* маннитол.

***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

Лиофилизированная масса или порошок белого цвета. Восстановленный раствор – прозрачный, бесцветный раствор свободный от видимых частиц.

**Форма выпуска и упаковка**

Препарат помещают во флаконы из бесцветного стекла типа I вместимостью 10 мл, укупоренные резиновой серой пробкой и обкатанный алюминиевой крышкой с пластиковым колпачком красного цвета.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

**Срок хранения**

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

***Условия хранения***

Хранить в оригинальной упаковке в защищенном от света месте при температуре от 15°С до 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Сведения о производителе**

NanoAlvand Co.,

 Pharmaceutical incubation center, Avicenna Tech. Park of Tehran University of Medical Sciences, No. 1462, North Kargar Ave., Тегеран, Иран

Тел: 0098-21-88020579; факс: 0098-21-88020597;

E-mail:info@nanoalvand.com.

**Держатель регистрационного удостоверения**

NanoAlvand Co.,

 Pharmaceutical incubation center, Avicenna Tech. Park of Tehran University of Medical Sciences, No. 1462, North Kargar Ave., Тегеран, Иран

Тел: 0098-21-88020579; факс: 0098-21-88020597;

E-mail:info@nanoalvand.com.

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения)  по качеству лекарственных  средств  от потребителей и  ответственная ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «Saa Pharma»

050010, г. Алматы, пр. Достык, 38, оф. № 705, Бизнес центр KDC

тел.: + 7 (727) 345 10 11, моб.: +7 (701) 922-60-63,

электронная почта: info@saapharma.kz