

**Листок-вкладыш - информация для пациента**  
**Бортезол, 3,5 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и**  
**подкожного введения**

Действующее вещество: бортезомиб

**Перед применением препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.**

Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз. Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу, или медицинской сестре.

Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими. Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу или медицинской сестре. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

**Содержание листка-вкладыша**

1. Что из себя представляет препарат Бортезол, и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед применением препарата Бортезол.
3. Применение препарата Бортезол.
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата Бортезол.
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

**1. Что из себя представляет препарат Бортезол, и для чего его применяют**

Препарат Бортезол содержит действующее вещество бортезомиб и является противоопухолевым средством. Он способен вызывать гибель опухолевых клеток, подавляя протеасомы (белковые комплексы, играющие важную роль в функционировании и росте клеток).

**Показания к применению**

Препарат Бортезол применяется для лечения следующих видов рака крови у взрослых старше 18 лет:

- множественной миеломы,
- мантийноклеточной лимфомы.

Если улучшение не наступило или Вы чувствуете ухудшение, необходимо обратиться к врачу.

**2. О чем следует знать перед применением препарата Бортезол**

**Противопоказания**

**Не применяйте препарат Бортезол:**

- если у Вас аллергия на бортезомиб, бор или любые другие компоненты препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша);
- если Вы беременны или кормите грудью;
- если у Вас имеются острые диффузные инфильтративные заболевания легких;
- если у Вас имеется заболевание перикарда (наружной оболочки сердца);
- если Вы получаете лекарственные препараты или вещества, которые сильно повышают активность определенных ферментов печени (так называемые индукторы изофермента СYP3A); к ним относятся рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенobarбитал, зверобой продырявленный и другие (уточните у врача).

**Особые указания и меры предосторожности**

Перед применением препарата Бортезол проконсультируйтесь с лечащим врачом или медицинской сестрой.

Перед началом лечения сообщите врачу, если у Вас есть что-либо из нижеперечисленного:

- заболевания или нарушения функции печени;
- заболевания или нарушения функции почек;
- поражение нервов (нейропатия), эпилепсия или судороги (были когда-либо);
- обмороки;
- сахарный диабет;
- диарея, запор, рвота;
- проблемы с сердцем.



129056

Эту информацию важно предоставить врачу, чтобы он мог предпринять меры для снижения риска развития у Вас нежелательных реакций (например, провести анализы, снизить дозу препарата Бортезол или назначить дополнительное лечение).

При лечении препаратом Бортезол может снижаться количество лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов в крови. Поэтому до начала и во время терапии Вам будут регулярно делать анализ крови. Если у Вас выявят выраженное ухудшение в анализах, лечение препаратом Бортезол временно приостановят. По мере улучшения анализов лечение продолжат, при необходимости снизив дозу. Вам также могут быть назначены препараты, стимулирующие образование клеток крови (так называемые колониестимулирующие факторы) или переливание препаратов крови.

При применении препарата Бортезол могут возникнуть желудочно-кишечные нарушения. Для их предотвращения Вам могут назначить противорвотные и противодиарейные препараты. Если у Вас возникнет диарея или рвота, проинформируйте об этом врача, так как для предотвращения и лечения обезвоживания может потребоваться соответствующая терапия. Также следует сообщить врачу о появлении или усилении запора, так как в отсутствии лечения в тяжелых случаях он может привести к кишечной непроходимости.

При применении бортезомиба описаны редкие случаи поражения головного и спинного мозга, обусловленные активацией скрытой инфекции, вызванной JC-вирусом (так называемая прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия). Если Вы заметите снижение силы отдельных групп мышц, расстройства зрения, речи, памяти, мышления или другие психические или неврологические нарушения, сообщите об этом врачу, чтобы Вам провели соответствующее обследование и лечение. Если диагноз прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии подтвердится, врач примет решение об отмене препарата Бортезол.

При применении препарата Бортезол могут возникать или усиливаться неврологические нарушения, такие как ощущение жжения, покалывания, мурашек, повышенная или сниженная чувствительность, ощущение дискомфорта, боль, мышечная слабость кистей и стоп. Эти симптомы могут быть проявлением поражения нервов (нейропатии). При появлении или усилении таких симптомов Вам следует проинформировать врача, чтобы он мог назначить соответствующее обследование и лечение, а также рассмотреть вопрос о снижении дозы или изменении режима лечения препаратом Бортезол.

При применении препарата Бортезол могут возникать слабость, головокружение или обморок при переходе из положения лежа в положение сидя или стоя, обусловленные снижением артериального давления (так называемая ортостатическая гипотензия). Во избежание падений соблюдайте осторожность. Если у Вас появятся эти симптомы, сообщите врачу, чтобы он мог скорректировать лечение.

При применении препарата Бортезол могут возникнуть или усугубиться проблемы с сердцем. Если Вы заметите появление сердцебиения, отеков на ногах, одышку при физической нагрузке или другие признаки ухудшения здоровья, сообщите врачу.

При применении препарата Бортезол в сочетании с другими препаратами могут возникнуть нарушения функции печени, такие как увеличение активности печеночных ферментов, повышение уровня билирубина в крови или гепатит. После отмены бортезомиба эти нарушения обычно проходят.

При применении бортезомиба описаны случаи синдрома задней обратимой энцефалопатии. Это редкое обратимое поражение головного мозга, которое может сопровождаться судорогами, повышением артериального давления, головной болью, сонливостью, спутанностью сознания, слепотой и другими зрительными и неврологическими нарушениями. В случае появления каких-либо из этих симптомов сообщите о них врачу, так как Вам может потребоваться дополнительное обследование и лечение. Врач установит, можно ли Вам продолжать лечение препаратом Бортезол.

При лечении препаратом Бортезол могут обостряться вирусные инфекции (простой или опоясывающий герпес, гепатит В). Врач может назначить Вам профилактику и лечение противовирусными препаратами. Если Вы перенесли вирусный гепатит В или думаете, что могли заразиться им, сообщите врачу.

В редких случаях при применении бортезомиба наблюдались острые заболевания легких, в некоторых случаях тяжелые. Если у Вас появится одышка, кашель или другие нарушения дыхания, сообщите об этом врачу, чтобы Вам провели обследование и назначили соответствующее лечение.

Так как препарат Бортезол вызывает гибель опухолевых клеток, при его применении возможно развитие так называемого синдрома лизиса (распада) опухоли. Этот синдром

может проявляться ухудшением самочувствия, тошнотой, рвотой, нарушением сердечного ритма и изменениями уровня калия, кальция, мочевой кислоты и других веществ в крови. Врач будет наблюдать за Вашим состоянием и показателями крови и при необходимости назначит соответствующую терапию.

При применении препарата Бортезол могут развиваться реакции со стороны иммунной системы. Если у Вас появятся сыпь, зуд, боль в суставах или мышцах, повышение температуры тела, увеличение лимфоузлов, сообщите врачу.

При множественной миеломе могут развиваться нарушения функции почек. Если Вы заметите отеки, изменение объема мочи или частоты мочеиспускания, сообщите об этом врачу.

### **Дети и подростки**

Безопасность и эффективность препарата Бортезол у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

### **Другие препараты и препарат Бортезол**

Сообщите лечащему врачу, что Вы применяете, недавно применяли или можете начать применять какие-либо другие препараты.

В частности, сообщите врачу, если Вы принимаете какой-либо из перечисленных ниже препаратов:

- кетоконазол (противогрибковое средство);
- карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал (противосудорожные средства, применяемые для лечения эпилепсии);
- рифампицин (антибиотик, применяемый для лечения бактериальных инфекций);
- ритонавир (применяется для лечения ВИЧ-инфекции);
- зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), применяется при депрессии или других состояниях;
- препараты для снижения артериального давления;
- препараты для приема внутрь для лечения сахарного диабета (так называемые пероральные гипогликемические средства).

Применение этих и других лекарственных препаратов может повысить риск нежелательных реакций или снизить эффективность терапии, поэтому врачу важно знать о любой принимаемой Вами сопутствующей терапии.

Если Вы принимаете препараты для лечения сахарного диабета, Вам следует часто контролировать уровень сахара в крови и сообщить врачу, если Вы заметите какие-либо изменения.

### **Беременность и грудное вскармливание**

Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом применения препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Применение препарата противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания. На время лечения препаратом следует прекратить кормление грудью.

### **Контрацепция**

Мужчины и женщины, принимающие препарат Бортезол, должны использовать эффективные средства контрацепции во время и в течение 3 месяцев после окончания лечения.

Если, несмотря на эти меры, беременность наступила, немедленно сообщите об этом врачу.

### **Управление транспортными средствами и работа с механизмами**

Во время лечения препаратом Бортезол возможно появление головокружения, обморока, нарушений зрения и других нежелательных явлений, которые могут повлиять на способность управлять транспортными средствами. При возникновении этих симптомов рекомендуется воздержаться от управления автомобилем и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

### **3. Применение препарата Бортезол**

Всегда применяйте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача. При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом.

Врач подберет для Вас дозу, рассчитав ее по площади поверхности Вашего тела. Обычная рекомендуемая доза бортезомиба составляет 1,3 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела 2 раза в неделю. Лечение проводится циклами, длительность и число которых определит врач в зависимости от типа и течения Вашего заболевания.

Препарат Бортезол может применяться отдельно (монотерапия) или в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами (комбинированная терапия).

#### Монотерапия

##### *Рецидивирующая множественная миелома и рецидивирующая мантийноклеточная лимфома*

В течение 2 недель Вы получите 4 дозы (дни 1, 4, 8 и 11) с последующим 10-дневным перерывом, без лечения. Этот 21-дневный период (3 недели) соответствует одному циклу лечения. Вы можете получить до 8 циклов (24 недели).

В случае, если терапия препаратом Бортезол не дала клинического ответа, Вам может быть назначена комбинация высоких доз *дексаметазона* или *доксорубина* с препаратом Бортезол.

В этом случае Вам вводят препарат Бортезол в течение 21-дневного цикла лечения и дополнительно назначают 40 мг дексаметазона для приема внутрь: 20 мг в день введения препарата Бортезол и 20 мг в следующий день после введения препарата Бортезол.

Таким образом, прием дексаметазона производят в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12, суммарно 160 мг за 3 недели.

При приеме комбинации препарата Бортезол с доксорубицином, Вам вводят препарат Бортезол в течение 21-дневного цикла лечения. На 4-й день 3-недельного цикла, сразу после введения препарата Бортезол, вводят пегилированный липосомальный доксорубин в дозе 30 мг/м<sup>2</sup>, в виде внутривенной инфузии.

#### Комбинированная терапия

##### *Ранее нелеченая множественная миелома*

Если Вы ранее не лечились от множественной миеломы и не являетесь кандидатом на проведение трансплантации стволовых клеток крови, Вам назначат препарат Бортезол в комбинации с мелфаланом и преднизолоном.

В этом случае проводят девять 6-недельных циклов.

В циклах 1-4 бортезомиб вводится 2 раза в неделю (дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 и 32), а в циклах 5-9 – 1 раз в неделю (дни 1, 8, 22 и 29). Мелфалан (9 мг/м<sup>2</sup>) и преднизон (60 мг/м<sup>2</sup>) принимают внутрь в дни 1, 2, 3 и 4 первой недели каждого цикла.

В случае, если Вы ранее не лечились от множественной миеломы и являетесь кандидатом на проведение трансплантации стволовых клеток крови Вам назначат препарат Бортезол в комбинации с другими лекарственными препаратами 2 раза в неделю в течение 2 недель (дни 1, 4, 8, 11) с последующим перерывом продолжительностью 10-18 дней, что составляет 1 цикл лечения. Необходимо провести от 3 до 6 таких циклов.

Дозирование лекарственных препаратов, применяемых в комбинации с препаратом Бортезол, проводится в соответствии с инструкциями по их медицинскому применению.

##### *Ранее нелеченая мантийноклеточная лимфома*

Если ранее Вы не проходили лечение мантийноклеточной лимфомы, Вам назначат препарат Бортезол в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном.

Препарат Бортезол вводится в 1, 4, 8 и 11 день с последующим отдыхом.

Продолжительность цикла терапии составляет 21 день (3 недели). Необходимо провести 6 циклов терапии бортезомибом. В случае, если ответная реакция на терапию впервые наблюдается у Вас во время 6-го цикла, врач назначит еще 2 дополнительных цикла терапии препаратом Бортезол.

Следующие лекарственные препараты вводятся в 1-й день каждого 3-недельного цикла терапии препаратом Бортезол в виде внутривенных инфузий: ритуксимаб в дозе 375 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид в дозе 750 мг/м<sup>2</sup> и доксорубин в дозе 50 мг/м<sup>2</sup>. Преднизон принимается внутрь в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в дни 1, 2, 3, 4 и 5 каждого цикла терапии препаратом Бортезол.

#### **Путь и (или) способ введения**

Лекарственный препарат Бортезол вводится внутривенно или подкожно (подходящий для Вас путь введения определит врач).

Вы получите препарат Бортезол в специализированном отделении медицинского учреждения под наблюдением врача.

Перед введением содержимое флакона необходимо растворить в 0,9 %-м растворе натрия хлорида. Это сделает медицинская сестра. Бортезомиб вводится внутривенно струйно в течение 3-5 секунд или подкожно.

#### **Если Вы применили препарата Бортезол больше, чем следовало**

При передозировке бортезомиба наблюдалось снижение артериального давления и числа тромбоцитов в крови. Так как специфический антидот неизвестен, при передозировке контролируют показатели жизненных функций и проводят соответствующую терапию для поддержания артериального давления и температуры тела.

При наличии вопросов по применению препарата обратитесь к лечащему врачу или медицинской сестре.

#### **4. Возможные нежелательные реакции**

Подобно всем лекарственным препаратам препарат Бортезол может вызывать нежелательные реакции, однако, они возникают не у всех.

#### **При появлении следующих серьезных нежелательных реакций немедленно сообщите о них лечащему врачу:**

- учащенное сердцебиение, отеки на ногах, одышка, кашель (возможные симптомы сердечной недостаточности);
- ухудшение самочувствия, тошнота, рвота, нарушение ритма сердца (возможные симптомы синдрома лизиса (распада) опухоли);
- неприятные ощущения в грудной клетке, затруднение дыхания, одышка, кашель (возможные симптомы легочной гипертензии: повышения давления в сосудах легких);
- судороги, повышение артериального давления, головная боль, сонливость, спутанность сознания, нарушение зрения (возможные симптомы синдрома обратимой задней энцефалопатии: поражения головного мозга);
- одышка, кашель, затруднение дыхания (возможные симптомы острых заболеваний легких);
- частый пульс, снижение артериального давления, тяжелый запор, другие нарушения работы внутренних органов (возможные симптомы дисбаланса вегетативной нервной системы: повреждения нервов, иннервирующих внутренние органы).

Ниже перечислены нежелательные реакции, которые наблюдались при применении препарата Бортезол для терапии множественной миеломы.

#### **Очень часто - могут возникать у более чем 1 человека из 10**

- Снижение уровня тромбоцитов в крови (тромбоцитопения)
- Снижение уровня нейтрофилов в крови (нейтропения)
- Снижение гемоглобина в крови (анемия)
- Снижение аппетита
- Нарушения чувствительности, ощущение жжения, покалывания, онемения, боль в кистях и стопах (нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, дизестезия)
- Невралгия
- Тошнота
- Рвота
- Диарея
- Запор
- Костно-мышечные боли
- Лихорадка (пирексия)
- Повышенная утомляемость
- Слабость (астения)

#### **Часто - могут возникать не более чем у 1 человека из 10**

- Опоясывающий герпес (локализуется, в том числе вокруг глаз или распространяется по всему телу)
- Инфекции, включая пневмонию, простой герпес, грибковые инфекции
- Снижение уровня лейкоцитов (лейкопения), лимфоцитов (лимфопения) в крови
- Обезвоживание
- Снижение уровня калия в крови (гипокалиемия)
- Снижение уровня натрия в крови (гипонатриемия)
- Изменение концентрации глюкозы в крови
- Снижение уровня кальция в крови (гипокальциемия)
- Изменение активности ферментов
- Расстройства и нарушения настроения
- Тревожность
- Расстройства и нарушения сна
- Слабость мышц (двигательная нейропатия)
- Потеря сознания (обморок)
- Головокружение
- Извращение вкуса
- Вялость
- Головная боль
- Отек век
- Нарушения зрения

Воспаление слизистой оболочки глаз (конъюнктивит)  
 Головокружение (вертиго)  
 Снижение артериального давления, в том числе при переходе в вертикальное положение (ортостатическая гипотензия)  
 Повышение артериального давления  
 Одышка  
 Носовое кровотечение  
 Инфекции верхних и нижних дыхательных путей  
 Кашель  
 Кровотечение из кишечника или желудка  
 Отрыжка, изжога, неприятные ощущения в животе (диспепсия)  
 Воспаление слизистой оболочки рта (стоматит)  
 Нарушение тонуса желудочно-кишечного тракта  
 Боль в горле и глотке  
 Боль в животе (в т. ч. желудочно-кишечная боль, боль в области селезенки)  
 Нарушения со стороны ротовой полости  
 Вздутие живота (метеоризм)  
 Изменение активности печеночных ферментов  
 Сыпь  
 Зуд  
 Покраснение кожи (эритема)  
 Сухость кожи  
 Мышечные спазмы  
 Боли в руках и ногах  
 Слабость мышц  
 Нарушение функции почек  
 Отеки, в том числе рук и ног  
 Озноб  
 Неприятные ощущения, боль в месте инъекции  
 Снижение массы тела

**Нечасто - могут возникать не более чем у 1 человека из 100**

Инфекции (в том числе, бактериальные, вирусные, герпесвирусная инфекция, инфекции, ассоциированные с применением медицинских приборов, стафилококковые инфекции)  
 Сепсис (в т. ч. септический шок)  
 Воспаление бронхов и легких (бронхопневмония)  
 Герпетический менингоэнцефалит  
 Инфекции крови (бактериемия)  
 Ячмень  
 Грипп  
 Воспаление подкожно-жировой клетчатки  
 Инфекции кожи  
 Инфекции уха  
 Зубные инфекции  
 Снижение количества клеток в крови (панцитопения)  
 Лихорадка на фоне снижение числа нейтрофилов в крови (фебрильная нейтропения)  
 Нарушение свертывания крови (коагулопатия)  
 Повышение числа лейкоцитов в крови (лейкоцитоз)  
 Увеличение и болезненность лимфоузлов (лимфаденопатия)  
 Разрушение эритроцитов и снижение их количества (гемолитическая анемия)  
 Отек лица, языка, губ (отек Квинке)  
 Гиперчувствительность  
 Нарушение секреции кортизола (синдром Иценко-Кушинга)  
 Повышение активности щитовидной железы (гипертиреоз)  
 Нарушение секреции антидиуретического гормона  
 Синдром лизиса опухоли  
 Отсутствие прибавки массы тела  
 Низкое содержание магния в крови (гипомагниемия)  
 Низкое содержание фосфатов в крови (гипофосфатемия)  
 Высокое содержание калия в крови (гиперкалиемия)  
 Высокое содержание кальция в крови (гиперкальциемия)  
 Высокое содержание натрия в крови (гипернатриемия)  
 Изменение концентрации мочевой кислоты  
 Сахарный диабет  
 Задержка жидкости

Расстройства психики  
Галлюцинации  
Психотическое расстройство  
Спутанность сознания  
Возбужденное состояние  
Непроизвольное дрожание рук (тремор)  
Периферическая сенсорная нейропатия  
Дискинезия  
Нарушение равновесия  
Нарушение памяти или потеря  
Поражение головного мозга (энцефалопатия)  
Синдром задней обратимой энцефалопатии  
Нейротоксичность  
Судороги  
Постгерпетическая невралгия  
Расстройство речи  
Синдром «беспокойных ног»  
Мигрень  
Боль по ходу седалищного нерва (ишиас)  
Нарушение концентрации внимания  
Патологические рефлексы со стороны нервной системы  
Нарушения обоняния (паросмия)  
Кровоизлияние в глаз  
Инфекции век  
Воспаление века (халазион, блефарит)  
Воспаление глаз  
Двоение в глазах (диплопия)  
Сухость глаз  
Раздражение глаз  
Боль в глазах  
Усиленное слезотечение  
Выделения из глаз  
Неполная глухота (в т. ч. звон в ушах)  
Нарушение слуха (до глухоты)  
Дискомфорт в области уха  
Нарушение работы сердца вследствие скопления жидкости вокруг него (тампонада сердца)  
Тяжелое нарушение функции сердца и легких (кардиопульмонарный шок)  
Сердечная недостаточность  
Аритмия  
Фибрилляция сердца (в т. ч. фибрилляция предсердий)  
Желудочковая дисфункция  
Частый пульс (тахикардия)  
Ощущение сердцебиения  
Боль в сердце (стенокардия)  
Воспаление внешней оболочки сердца (перикардит)  
Поражение миокарда (кардиомиопатия)  
Редкий пульс (брадикардия)  
Инсульт  
Тромбоз глубоких вен  
Кровотечение  
Воспаление и закупорка вен (тромбофлебит, в т. ч. поверхностный)  
Тяжелое нарушение сердечно-сосудистой деятельности (циркуляторный коллапс, гиповолемический шок)  
Воспаление вен (флебит)  
Приливы крови к коже лица  
Кровоизлияние (гематома, в т. ч. периренальная)  
Снижение периферического кровообращения  
Воспаление сосудов (васкулит)  
Покраснение (гиперемия), в том числе вокруг глаз  
Закупорка легочных сосудов (легочная эмболия)  
Скопление жидкости вокруг легкого (плевральный выпот)  
Отек легких (в том числе острый)  
Легочное альвеолярное кровоизлияние

Сужение бронхов (бронхоспазм, хроническая обструктивная болезнь легких)  
Снижение насыщения крови кислородом (гипоксемия, гипоксия)  
Заложенность дыхательных путей  
Воспаление внешней оболочки легких (плеврит)  
Икота  
Насморк (ринорея)  
Нарушение голоса (дисфония)  
Свистящее дыхание  
Воспаление поджелудочной железы (панкреатит), в том числе хроническое  
Рвота кровью  
Отечность губ  
Кишечная непроходимость (включая непроходимость тонкого кишечника)  
Дискомфорт в животе  
Язвы на слизистой оболочке полости рта  
Воспаление тонкой кишки (энтерит)  
Воспаление желудка (гастрит)  
Кровоточивость десен  
Заброс содержимого желудка в пищевод (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь)  
Воспаление толстой кишки (колит, в том числе псевдомембранозный и ишемический)  
Нарушение глотания (дисфагия)  
Синдром раздраженного кишечника  
Налет на языке  
Нарушение двигательной активности желудочно-кишечного тракта  
Другие (неуточненные) желудочно-кишечные нарушения  
Нарушения со стороны слюнных желез  
Нарушения со стороны печени (гепатотоксичность)  
Воспаление печени (гепатит)  
Холестаз (застой желчи)  
Сыпь в виде круглых кольцевидных пятен (мультиформная эритема)  
Красная зудящая сыпь (крапивница)  
Острые кожные реакции на фоне лихорадки (острый фебрильный нейтрофильный дерматоз)  
Тяжелые формы сыпи (токсическая кожная сыпь, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона)  
Кожные реакции (дерматит)  
Изменение структуры волос  
Мелкие кровоизлияния (петехии)  
Синяки (экхимозы)  
Поражение кожи  
Пурпура  
Новообразования кожи  
Псориаз  
Потливость (гипергидроз), ночная потливость  
Пролежни  
Угревая сыпь  
Волдыри  
Нарушение пигментации кожи  
Мышечные подергивания  
Отеки суставов  
Воспаление сустава (артрит)  
Тугоподвижность суставов  
Миопатия  
Ощущение тяжести  
Острая почечная недостаточность  
Хроническая почечная недостаточность  
Инфекции мочевыводящих путей  
Нарушения со стороны мочевыводящих путей  
Кровь в моче (гематурия)  
Задержка мочи  
Нарушение мочеиспускания  
Белок в моче (протеинурия)  
Повышение уровня азота в крови (азотемия)  
Снижение объема мочи (олигурия)  
Частое мочеиспускание (поллакиурия)



Вагинальные кровотечения  
 Боль в половых органах  
 Эректильная дисфункция  
 Ухудшение общего физического здоровья  
 Отек лица  
 Реакции в месте введения  
 Нарушения со стороны слизистых оболочек  
 Боль в груди  
 Нарушение походки  
 Ощущение холода  
 Непреднамеренное попадание препарата в околососудистое пространство (экстравазация)  
 Осложнения от применения катетера  
 Изменение чувства жажды  
 Дискомфорт в области груди  
 Ощущение изменения температуры тела  
 Боль в месте введения  
 Повышение уровня билирубина в крови (гипербилирубинемия)  
 Изменение белковых показателей  
 Увеличение массы тела  
 Изменение показателей крови  
 Повышение концентрации С-реактивного белка  
 Падения  
 Контузии

**Редко - могут возникать не более чем у 1 человека из 1000**

Менингит (в т. ч. бактериальный)  
 Эпштейн-Барр-вирусная инфекция  
 Герпес половых органов  
 Тонзиллит (ангина)  
 Воспаление сосцевидного отростка височной кости (мастоидит)  
 Синдром хронической усталости  
 Злокачественные новообразования  
 Плазмоцитарный лейкоз  
 Рак почки  
 Новообразования  
 Грибовидный микоз  
 Доброкачественные новообразования  
 Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром)  
 Повышение числа тромбоцитов в крови (тромбоцитоз)  
 Синдром повышенной вязкости крови  
 Нарушения со стороны тромбоцитов неуточненные  
 Тромботическая микроангиопатия (в том числе тромбоцитопеническая пурпура)  
 Нарушения со стороны крови неуточненные  
 Нарушения свертывания крови (геморрагический диатез)  
 Лимфоцитарная инфильтрация  
 Анафилактический шок (серьезные аллергические реакции)  
 Амилоидоз  
 Реакции с образованием иммунных комплексов (тип III)  
 Недостаточная активность щитовидной железы (гипотиреоз)  
 Низкое содержание магния в крови (гипомагниемия)  
 Ацидоз  
 Нарушение водно-электролитного баланса  
 Избыточное накопление жидкости  
 Низкое содержания хлора в крови (гипохлоремия)  
 Уменьшение объема циркулирующей крови (гиповолемия)  
 Высокое содержание хлора в крови (гиперхлоремия)  
 Высокое содержание фосфата в крови (гиперфосфатемия)  
 Нарушение обмена веществ  
 Дефицит витаминов группы В  
 Дефицит витамина В12  
 Подагра  
 Повышенный аппетит  
 Непереносимость алкоголя  
 Суицидальные мысли  
 Расстройство адаптации

Делирий  
Снижение полового влечения  
Внутричерепное кровоизлияние  
Внутричерепное кровоизлияние  
Отек мозга  
Преходящее нарушение мозгового кровообращения (транзиторная ишемическая атака)  
Кома  
Дисбаланс вегетативной нервной системы  
Паралич черепных нервов  
Паралич  
Парез  
Предобморочное состояние  
Синдром поражения ствола мозга  
Нарушение мозгового кровообращения  
Корешковый синдром  
Психомоторная гиперактивность  
Сдавление (компрессия) спинного мозга  
Снижение памяти, интеллектуальной работоспособности и снижение других когнитивных процессов мозга (когнитивные расстройства неуточненные)  
Расстройства движений  
Расстройства нервной системы неуточненные  
Радикулит  
Слюнотечение  
Снижение мышечного тонуса (гипотония)  
Поражение роговицы  
Пучеглазие (экзофтальм)  
Ретинит (воспаление сетчатки глаза)  
Полное или частичное выпадение поля зрения (скотома)  
Поражение глаз (в т. ч. век) неуточненные  
Воспаление слезной железы (дакриoadенит)  
Светобоязнь  
Наличие «мушек» в глазах (фотопсия)  
Оптическая нейропатия  
Различные степени нарушения зрения (до слепоты)  
Кровотечение со стороны органа слуха  
Вестибулярный нейронит  
Поражение уха неуточненное  
Трепетание предсердий  
Инфаркт миокарда  
Нарушения ритма сердца (атриовентрикулярная блокада, аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт»)  
Сердечно-сосудистые нарушения (в т. ч. кардиогенный шок)  
Стенокардия нестабильная  
Заболевания клапанов сердца  
Коронарная недостаточность  
Остановка синусового узла  
Закупорка (эмболия) периферических сосудов  
Застой лимфы (лимфедема)  
Бледность  
Болезненное расширение сосудов (эритромелалгия)  
Расширение сосудов (вазодилатация)  
Изменение окраски вен  
Венозная недостаточность  
Дыхательная недостаточность  
Острый респираторный дистресс-синдром  
Остановка дыхания (апноэ)  
Скопление воздуха вокруг легкого (пневмоторакс)  
Спадение участка легкого (ателектаз)  
Легочная гипертензия  
Кровохарканье  
Неинфекционное воспаление легких (пневмонит)  
Нарушения функции дыхания (гипервентиляция, респираторный алкалоз, гипокапния)  
Одышка в положении лежа (ортопноэ)  
Частое дыхание (тахипноэ)

Фиброз легких  
Нарушения со стороны бронхов  
Интерстициальное заболевание легких  
Инфильтрация легких  
Чувство стеснения в горле  
Сухость в горле  
Повышенная секреция в верхних дыхательных путях  
Раздражение горла  
Кашлевой синдром верхних дыхательных путей  
Острое воспаление поджелудочной железы (острый панкреатит)  
Воспаление брюшной полости (перитонит)  
Отек языка  
Накопление жидкости в брюшной полости (асцит)  
Воспаление пищевода (эзофагит)  
Воспаление губ (хейлит)  
Недержание кала  
Атония анального сфинктера  
Каловые камни (фекалома)  
Изъязвления и перфорация желудочно-кишечного тракта  
Увеличение (гипертрофия) десен  
Расширение толстой кишки (мегаколон)  
Выделения из прямой кишки  
Появление волдырей в глотке  
Боль в губах  
Воспаление тканей, примыкающих к корню зуба (периодонтит)  
Трещина в области заднего прохода (анальная трещина)  
Изменение частоты дефекации  
Боль в прямой кишке (прокталгия)  
Нарушения стула  
Печеночная недостаточность  
Увеличение печени (гепатомегалия)  
Синдром Бадда-Киари (тромбоз печеночных вен)  
Цитомегаловирусный гепатит  
Печеночное кровотечение  
Желчнокаменная болезнь  
Реакции со стороны кожи  
Лимфоцитарная инфильтрация Джесснера  
Болезненное покраснение ладоней и стоп (ладонно-подошвенная эритродизестезия)  
Подкожные кровотечения  
Сетчатый рисунок на коже (сетчатое ливедо)  
Уплотнение (индурация) кожи  
Узелки на коже (папулы)  
Реакции светочувствительности  
Поражение кожи, связанное с нарушением работы сальных желез (себорея)  
Холодный пот  
Поражения кожи неуточненные  
Покраснение кожи щек и носа (эритроз)  
Язвы кожи  
Поражение ногтей  
Поражение мышц (рабдомиолиз)  
Синдром височно-нижнечелюстного сустава  
Свищ (фистула)  
Суставной выпот  
Боль в челюсти  
Костные нарушения  
Инфекции и воспаление костно-мышечной и соединительной ткани  
Синовиальные кисты  
Раздражение мочевого пузыря  
Нарушение функции яичек  
Воспаление предстательной железы (простатит)  
Нарушение функции молочной железы  
Болезненность придатков яичек  
Воспаление придатка яичка (эпидидимит)  
Боль в области малого таза

Изъязвление вульвы  
 Аплазия (врожденное отсутствие или недоразвитие какого-то органа)  
 Мальформация желудочно-кишечного тракта  
 Ихтиоз (повышенное ороговение кожного покрова)  
 Смерть (в т. ч. внезапная)  
 Полиорганная недостаточность (множественное нарушение функции внутренних органов)  
 Кровотечение в месте введения  
 Грыжа  
 Нарушение процессов заживления  
 Воспаление в месте введения препарата  
 Воспаление вены (флебит) в месте введения препарата  
 Болезненность в месте введения препарата  
 Изъязвление в месте введения препарата  
 Раздражительность  
 Несердечная (некардиальная) боль в груди  
 Боль в месте введения катетера  
 Ощущение инородного тела  
 Изменение содержания газов в крови  
 Изменения на кардиограмме (в т. ч. увеличение зубца QT)  
 Изменение международного нормализованного отношения (МНО)  
 Понижение pH желудочного сока  
 Увеличение активности (агрегации) тромбоцитов  
 Повышение концентрации тропонина I  
 Обнаружение вирусов и изменение серологии  
 Изменения в анализе мочи  
 Реакции на переливание крови (трансфузионные реакции)  
 Переломы  
 Тугоподвижность (ригидность)  
 Травмы лица  
 Травмы суставов  
 Ожоги  
 Разрывы  
 Боль во время процедуры  
 Осложнения лучевой терапии (радиационное поражение)  
 Активация макрофагов

Ниже перечислены нежелательные реакции, которые наблюдались при применении препарата Бортезол для терапии мантийноклеточной лимфомы.

**Очень часто - могут возникать у более чем 1 человека из 10**

Воспаление легких (пневмония)  
 Снижение уровня тромбоцитов в крови (тромбоцитопения)  
 Лихорадка на фоне снижения числа нейтрофилов в крови (фебрильная нейтропения)  
 Снижение уровня нейтрофилов в крови (нейтропения)  
 Снижение числа лейкоцитов в крови (лейкопения)  
 Снижение уровня гемоглобина в крови (анемия)  
 Снижение числа лимфоцитов в крови (лимфопения)  
 Снижение аппетита  
 Нарушения чувствительности, ощущение жжения, покалывания, онемения, боль в кистях и стопах (периферическая сенсорная нейропатия, дизестезия, невралгия)  
 Тошнота  
 Рвота  
 Диарея  
 Запор  
 Воспаление слизистой оболочки рта (стоматит)  
 Нарушения со стороны волос  
 Лихорадка (пирексия)  
 Усталость  
 Слабость (астения)

**Часто - могут возникать не более чем у 1 человека из 10**

Сепсис (в т. ч. септический шок)  
 Опоясывающий герпес (локализуется, в том числе вокруг глаз или распространяется по всему телу)

Герпес-вирусная инфекция, бактериальные инфекции, инфекции верхних и нижних  
 дыхательных путей, грибковые инфекции, простой герпес  
 Снижение уровня калия в крови (гипокалиемия)  
 Изменение концентрации глюкозы в крови  
 Снижение уровня натрия в крови (гипонатриемия)  
 Сахарный диабет  
 Задержка жидкости  
 Расстройства и нарушения сна  
 Нейропатии  
 Двигательная нейропатия  
 Потеря сознания (в т. ч. обморок)  
 Периферическая сенсорно-моторная нейропатия  
 Головокружение  
 Извращение вкуса  
 Автономная нейропатия  
 Поражение головного мозга (энцефалопатия)  
 Нарушения зрения  
 Расстройства слуха (шум в ушах)  
 Фибрилляция сердца (в т. ч. фибрилляция предсердий)  
 Сердечная недостаточность  
 Нарушение ритма сердца  
 Нарушение кровоснабжения сердца (ишемия миокарда)  
 Нарушение функции желудочков сердца  
 Снижение артериального давления, в том числе при переходе в вертикальное положение  
 (ортостатическая гипотензия)  
 Повышение артериального давления  
 Одышка  
 Кашель  
 Икота  
 Желудочно-кишечное кровотечение (в т. ч. слизистой оболочки)  
 Вздутие живота  
 Отрыжка, изжога, неприятные ощущения в животе (диспепсия)  
 Боль во рту и глотке  
 Дискомфорт в области живота  
 Воспаление желудка (гастрит)  
 Язвы в ротовой полости  
 Нарушения глотания (дисфагия)  
 Воспаление желудочно-кишечного тракта  
 Боль в животе (в т. ч. желудочно-кишечная боль и боль в селезенке)  
 Нарушения в ротовой полости  
 Нарушение функции печени (гепатотоксичность)  
 Зуд кожи  
 Заболевание кожи (дерматит)  
 Сыпь на коже  
 Спазмы мышц  
 Боль в мышцах  
 Боль в конечностях  
 Инфекции мочевыводящих путей  
 Отек (в т. ч. периферический)  
 Озноб  
 Реакции в месте инъекции  
 Общее недомогание  
 Повышение уровня билирубина в крови (гипербилирубинемия)  
 Изменение белковых показателей  
 Увеличение массы тела

**Нечасто - могут возникать не более чем у 1 человека из 100**

Вирусное заболевание печени (гепатит В)  
 Инфекция  
 Воспаление бронхов и легких (бронхопневмония)  
 Снижение количества клеток в крови (панцитопения)  
 Анафилактические реакции  
 Дисбаланс вегетативной нервной системы  
 Головокружение (вертиго)  
 Снижение слуха (до глухоты)

Сердечно-сосудистые нарушения (в т. ч. кардиогенный шок)  
Острое нарушение дыхания (острый респираторный дистресс-синдром)  
Легочная эмболия  
Неинфекционное воспаление легких (пневмонит)  
Легочная гипертензия  
Отек легких (в т. ч. острый)  
Колит (в т. ч. псевдомембранозный)  
Печеночная недостаточность

#### **Сообщение о нежелательных реакциях**

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. К ним также относятся любые нежелательные реакции, не указанные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую (см. ниже). Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

#### *Российская Федерация*

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)  
109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1  
Телефон: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30  
Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.ru)  
Интернет-сайт: [www.roszdravnadzor.ru](http://www.roszdravnadzor.ru)

#### *Республика Беларусь*

РУП "Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении"  
Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а  
тел./факс: +375 17 242 00 29  
Электронная почта: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)  
Интернет-сайт: [www.rceth.by](http://www.rceth.by)

#### *Республика Казахстан*

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан»  
Адрес: 010017, г. Астана, пр. Мангилик Ел, д. 20  
тел.: 8 (7172)78-98-28;  
Электронная почта: [pdlc@dari.kz](mailto:pdlc@dari.kz)  
Интернет-сайт: [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)

#### *Кыргызская Республика*

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики  
Адрес: г. Бишкек, 720044, ул. 3-я Линия, 25  
Телефон: 0800 800 26 26  
Электронная почта: [dlomt@pharm.kg](mailto:dlomt@pharm.kg)  
Интернет-сайт: [www.pharm.kg](http://www.pharm.kg)

#### *Республика Армения*

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»  
Адрес: 0001, Ереван, пр. Комитаса 49/4  
Телефон: (+374 10) 20 05 05, (+374 96) 22 05 05  
Электронная почта: [vigilance@pharm.am](mailto:vigilance@pharm.am)  
Интернет-сайт: <http://www.pharm.am>

#### **5. Хранение препарата Бортезол**

Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его.

Не применяйте препарат после истечения срока годности (срока хранения), указанного на флаконе и картонной пачке после слов «Годен до».

Датой истечения срока годности является последний день данного месяца.

Храните препарат в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Не применяйте препарат, если Вы заметили механические включения или изменение цвета приготовленного раствора.

Не выбрасывайте (не выливайте) препарат в канализацию. Уточните у работника аптеки, как следует утилизировать (уничтожить) препарат, который больше не потребуется. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

**6. Содержимое упаковки и прочие сведения****Препарат Бортезол содержит**

Действующим веществом является бортезомиб.  
Каждый флакон содержит 3,5 мг бортезомиба.  
Вспомогательным веществом является: маннитол

**Внешний вид препарата Бортезол и содержимое упаковки**

Лиофилизированная масса или порошок от белого до почти белого цвета.  
Препарат Бортезол доступен в следующих вариантах упаковки:  
По 3,5 мг бортезомиба во флакон бесцветного стекла (тип I) вместимостью 10 мл, укуренный бромбутиловой пробкой и закрытый алюминиевым колпачком типа «flip-off».  
По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.  
По 5 флаконов с равным количеством листков-вкладышей в картонную коробку (для стационаров).

**Держатель регистрационного удостоверения и производитель**

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

Юридический адрес: 194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н.

Тел.: +7 (812) 240-45-15

Адрес производственной площадки: г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А.

За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий следует обращаться к представителю держателя регистрационного удостоверения или держателю регистрационного удостоверения:

*Российская Федерация*

АО «Фармасинтез-Норд»

194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А.

Тел.: 8-800-100-1550

Адрес электронной почты: [info-psn@pharmasyntez.com](mailto:info-psn@pharmasyntez.com)

*Республика Беларусь*

ОЧУ ДПО «Институт междисциплинарной медицины»

Адрес: 220131, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Гамарника 30/395

Моб (24 часа): +37529-55-12-510

Адрес электронной почты: [pv@adalan.kz](mailto:pv@adalan.kz)

*Республика Казахстан*

ОЧУ ДПО «Институт междисциплинарной медицины»

Адрес: 050057, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, пав. 23, оф. 202

Тел: +(727)-269-54-59, +(727)-269-54-18

Моб (24 часа): +7-(701)-217-24-57

Адрес электронной почты: [pv@adalan.kz](mailto:pv@adalan.kz); [b.satova@adalan.kz](mailto:b.satova@adalan.kz)

*Кыргызская Республика*

ОЧУ ДПО «Институт междисциплинарной медицины»

Адрес: 720016, Кыргызская Республика, г. Бишкек, с. Орто-Сай, ул. Иманалиева 52

Моб (24 часа): +9965-55262680

Адрес электронной почты: [pv@adalan.kz](mailto:pv@adalan.kz)

*Республика Армения*

ТОО «Registrarius»

Адрес: 0088, Республика Армения, г. Ереван, сообщество Вагни, ул. Раздан 13

Тел: +374-96-30-30-00

Моб (24 часа): +7-701-746-04-21

Адрес электронной почты: [info@registrarius.org](mailto:info@registrarius.org)

Данный листок вкладыш пересмотрен

-----  
(линия отрыва или обреза)

**Следующие сведения предназначены исключительно для медицинских работников:**

Препарат Бортезол является противоопухолевым препаратом. При приготовлении раствора и обращении с препаратом следует проявлять осторожность. Следует соблюдать

129056

соответствующие меры асептики. Рекомендуется пользоваться перчатками и другой защитной одеждой для предотвращения контакта с кожей.

Препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, за исключением 0,9 % раствора натрия хлорида.

Бортезомиб вводится внутривенно струйно в течение 3-5 секунд или подкожно.

Лекарственный препарат Бортезол показан только для внутривенного и подкожного введения. При интратекальном введении были зафиксированы случаи смерти.

#### Приготовление раствора для внутривенного введения

Содержимое флакона растворяют в 3,5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Концентрация приготовленного раствора для внутривенного введения – 1 мг/мл.

Приготовленный раствор должен быть прозрачным и бесцветным. При обнаружении механических включений или изменения цвета приготовленный раствор использовать нельзя.

#### Внутривенное введение

При внутривенном введении концентрация раствора должна составлять 1 мг/мл.

Концентрация раствора должна рассчитываться очень тщательно в связи с различием концентраций раствора для внутривенного введения и раствора для подкожного введения.

Полученный раствор вводят путем внутривенной болюсной инъекции продолжительностью 3-5 секунд через периферический или центральный венозный катетер, который затем промывают 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций.

#### Приготовление раствора для подкожного введения

Содержимое флакона растворяют в 1,4 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Концентрация приготовленного раствора для подкожного введения – 2,5 мг/мл.

Приготовленный раствор должен быть прозрачным и бесцветным. При обнаружении механических включений или изменения цвета приготовленный раствор использовать нельзя.

В случае возникновения местных реакций в области подкожного введения бортезомиба можно использовать менее концентрированный раствор для подкожного введения (1 мг/мл вместо 2,5 мг/мл; для этого содержимое флакона растворяют в 3,5 мл 0,9 % раствора хлорида натрия) или перейти на внутривенное введение препарата.

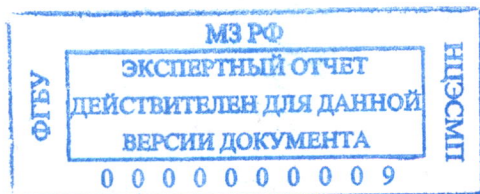
#### Подкожное введение

При подкожном введении концентрация раствора должна составлять 2,5 мг/мл.

Концентрация раствора должна рассчитываться очень тщательно в связи с различием концентраций раствора для внутривенного введения и раствора для подкожного введения.

Полученный раствор вводят подкожно в область бедра (правое или левое) или область живота (справа или слева). Необходимо постоянно менять место введения препарата. Каждая последующая инъекция должна вводиться на расстоянии как минимум 2,5 см от места предыдущей инъекции. Нельзя вводить препарат в чувствительные области, поврежденные области (покраснения, синяки), а также в области, где введение иглы затруднено.

В случае возникновения местных реакций в области подкожного введения бортезомиба можно использовать менее концентрированный раствор для подкожного введения (1 мг/мл вместо 2,5 мг/мл».



129056