

Форма выпуска, состав и упаковка

Лиофилизат для приготовления раствора для в/в и п/к введения в виде белой или почти белой лиофилизированной массы или порошка.

1 фл.

бортезомиб (PS-341) в форме трехмерного бороксина,
[в пересчете на бортезомиб (PS-341) в форме мономера]

3 мг

Вспомогательные вещества: маннитол - 30 мг, азот - q.s.

3.0 мг (33 мг) - флаконы стеклянные вместимостью 10 мл (1) мл с пробкой из бромбутилового каучука, обкатанный алюминиевой крышкой; алюминиевая крышка может быть снабжена пластиковым колпачком - блистеры (1) - пачки картонные.

Фармакологическое действие

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

В экспериментах in vitro, ex vivo и на животных моделях бортезомиб усиливал дифференцировку и активность остеобластов и ингибировал функцию остеокластов. Эти эффекты наблюдались у пациентов с множественной миеломой с множественными очагами остеолита, получающих терапию бортезомибом.

Фармакокинетика

При в/в струйном введении бортезомиба в дозах 1.0 мг/м² и 1.3 мг/м² больным с множественной миеломой максимальные концентрации препарата в плазме составляют соответственно 57 и 112 нг/мл. При последующем введении препарата максимальные концентрации в плазме крови находятся в пределах 67-106 нг/мл для дозы 1.0 мг/м² и 89-120 для дозы 1.3 мг/м². Средний период полувыведения препарата при многократном введении составляет 40-193 ч.

Препарат быстрее выводится после первой дозы по сравнению с последующими дозами. После первого введения в дозах 1.0 мг/м² и 1.3 мг/м² средний общий клиренс составляет соответственно 102 и 112 л/ч, а после последующих введений - соответственно 15-32 л/ч.

При введении в дозе 1.3 мг/м² подкожно или внутривенно больным с множественной миеломой общее системное воздействие после повторного введения в той же дозе (AUC_{last}) было эквивалентно для обоих путей введения (155 нг х ч/мл при подкожном введении и 151 нг х ч/мл при внутривенном введении). C_{max} после подкожного введения (20.4 нг/мл) была ниже, чем после внутривенного введения (223 нг/мл). Среднее геометрическое соотношение AUC_{last} составило 0.99, а 90%-ные доверительные интервалы - 80.18-122.80%. T_{max} составляло 30 мин при подкожном введении и 2 мин при внутривенном введении.

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

В условиях *in vitro* метаболизм бортезомиба преимущественно осуществляется изоферментами цитохрома P450 - CYP3A4, CYP2C19 и CYP1A2.

Участие изоферментов CYP2D6 и CYP2C9 в метаболизме бортезомиба незначительно. Основным путем метаболизма является отщепление атомов бора с образованием двух метаболитов, которые в дальнейшем гидроксилируются с образованием нескольких других метаболитов. Метаболиты бортезомиба не ингибируют протеасому 26S. Пути выведения бортезомиба у человека не изучались.

Влияние возраста, пола и расы на фармакокинетику бортезомиба не изучалось.

Исследования фармакокинетики бортезомиба у онкологических больных с нарушениями функции печени проводились на 61 пациенте с различной степенью тяжести нарушений функции печени (см. таблицу 2) с применением доз бортезомиба 0.5-1.3 мг/м². Легкие нарушения функции печени не влияют на фармакокинетику бортезомиба. У пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени наблюдается 60% увеличение AUC (площадь под кривой «концентрация-время») бортезомиба по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Для пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени рекомендуется уменьшение начальной дозы бортезомиба. Требуется внимательное наблюдение таких пациентов.

Фармакокинетика бортезомиба в дозах 0.7-1.3 мг/м² внутривенно 2 раза в неделю у больных с легкими, средними или тяжелыми нарушениями функции почек, включая пациентов, находящихся на диализе, сопоставима с фармакокинетикой препарата у больных с нормальной функцией почек.

Показания

Велкейд предназначен для лечения:

- множественной миеломы;
- мантийноклеточной лимфомы у больных, ранее получивших, по крайней мере, 1 линию терапии.

Режим дозирования

Для подкожного введения.

Концентрация раствора должна составлять 2.5 мг/мл. Концентрация раствора должна рассчитываться очень тщательно.

Не вводить интратекально. При интратекальном введении были зафиксированы случаи смерти.

Монотерапия

Рекомендуемая доза бортезомиба составляет 1.3 мг/м² площади поверхности тела два раза в неделю в течение 2 недель (дни 1, 4, 8 и 11) с последующим 10-дневным перерывом (дни 12-21). Между введением последовательных доз препарата Велкейд® должно пройти не менее 72 ч. Степень клинического ответа рекомендуется оценивать после проведения 3 и 5 циклов лечения. В случае достижения полного клинического ответа рекомендуется проведение 2 дополнительных циклов лечения.

При длительности лечения более 8 циклов Велкейд® можно применять по стандартной схеме или по схеме поддерживающей терапии - еженедельно в течение 4 недель (дни 1, 8, 15, 22) с последующим 13-дневным периодом отдыха (дни 23-35).

Пациентам, у которых терапия препаратом Велкейд® не дала клинического ответа (прогрессирование или стабилизация заболевания после 2 или 4 циклов соответственно), может быть назначена комбинация высоких доз дексаметазона с препаратом Велкейд®. В этом случае 40 мг дексаметазона назначается перорально с каждой дозой препарата Велкейд®: 20 мг в день введения препарата Велкейд® и 20 мг в следующий день после введения препарата Велкейд®. Таким образом, прием дексаметазона производят в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 день, суммарно 160 мг за 3 недели.

Рекомендации по коррекции дозы и режима введения препарата Велкейд®

При развитии гематологической токсичности 4-й степени или любого негематологического токсического эффекта 3-й степени, за исключением нейтропатии, лечение препаратом Велкейд® следует приостановить. После исчезновения симптомов токсичности лечение препаратом

Велкейд® можно возобновить в дозе, 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).

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

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

1-я степень (парестезия, слабость и/или угасание рефлексов) без боли или утраты функции

Доза и режим введения не требуют коррекции

1-я степень с болью или 2-я степень (нарушение функции, но не повседневной активности)

Снизить дозу до 1.0 мг/м²

2-я степень с болью или 3-я степень (нарушение повседневной активности)

Приостановить применение препарата Велкейд® до исчезновения симптомов токсичности. После этого возобновить лечение, снизив дозу препарата Велкейд® до 0.7 мг/м и уменьшив частоту введения до одного раза в неделю.

4-я степень (сенсорная нейропатия, приводящая к инвалидности или двигательная нейропатия, угрожающая жизни или приводящая к параличу)

Прекратить применение препарата Велкейд®

Пациенты с нарушениями функции почек

Степень нарушения функции почек не влияет на фармакокинетику препарата Велкейд®. Поэтому для больных с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Поскольку диализ может снижать

концентрацию препарата Велкейд® в крови, то препарат следует вводить после проведения диализа.

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени не требуется изменения начальной дозы. Следует назначать рекомендуемую дозу.

Пациентам с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени следует назначать Велкейд® в уменьшенной дозе (см. таблицу 2).

Степень тяжести нарушений функции печени	Концентрация билирубина	Активность АСТ	Изменение начальной дозы
Легкая	≤ 1.0 x ВГН	$>$ ВГН	Не требуется
	> 1.0 x - 1.5 x ВГН	любая	Не требуется
Средняя	> 1.5 x - 3 x ВГН	любая	Требуется назначать Велкейд® в уменьшенной дозе 0.7 мг/м ² в течение первого цикла. Следует рассмотреть возможность увеличения дозы до 1.0 мг/м ² или дальнейшего уменьшения дозы до 0.5 мг/м ² в последующих циклах в зависимости от переносимости пациентом.
Тяжелая	> 3 x ВГН	любая	

АСТ = аспартатаминотрансфераза

ВГН = верхняя граница нормы

Комбинированная терапия

Рекомендуемая доза

Лекарственный препарат вводят подкожно в комбинации с мелфаланом и преднизолоном, принимаемыми внутрь. Проводят девять 6-недельных циклов, как показано в таблице 3. В циклах 1-4 Велкейд® применяют 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).

Таблица 3. Рекомендуемая схема дозирования препарата Велкейд®, применяемого в комбинации с мелфаланом и преднизолоном у больных с ранее нелеченной множественной миеломой

Велкейд® 1 раз в неделю (циклы 1-4)

Велкейд® (1.3 мг/м ²)	день 1- день 14	день 8, день 11	Период отдыха	день 22, день 25	день 29, день 32	Период отдыха	
Мелфалан (9 мг/м ²) + Преднизон (60 мг/ м ²)	день 12 3 4	день 12 3 4	-	Период отдыха	-	-	Период отдыха

Велкейд® 1 раз в неделю (циклы 5-9)

неделя	1	2	3	4	5	6
Велкейд® 1.3 мг/м ²	день 1 - - -	день 8	Период отдыха	день 22	день 29	Период отдыха
Мелфалан (9 мг/м ²) + Преднизон (60 мг/ м ²)	день 1, день 2, день 3, день 4	-	Период отдыха	-	-	Период отдыха

Рекомендации по коррекции дозы при комбинированной терапии

Коррекция дозы и схемы применения при применении препарата Велкейд® совместно с мелфаланом и преднизоном

Перед началом нового цикла лечения:

- содержание тромбоцитов должно быть >70000 /мкл;
- абсолютное содержание нейтрофилов (АСН) >1000 /мкл;
- негематологическая токсичность должна снизиться до 1 степени или до исходного уровня.

Таблица 4. Коррекция дозы при последующих циклах лечения

Токсичность

Коррекция или отсрочка дозы

*Гематологическая токсичность
в ходе предыдущего цикла*

Длительная нейтропения или
тромбоцитопения 4 степени, либо
тромбоцитопения с
кровотечением

В следующем цикле дозу мелфалана следует
уменьшить на 25%

Содержание ≤ 30000 /мкл или АСН
 ≤ 750 /мкл в день введения
препарата Велкейд® (кроме дня 1)

Отложить введение препарата Велкейд®

Несколько отсрочек введения
препарата Велкейд® в одном
цикле (>3 раз при введении 2 раза
в неделю или ≥ 2 раз при введении
1 раз в неделю)

Дозу препарата Велкейд® снижают на 1 степень (с
 1.3 мг/м^2 до 1.0 мг/м^2 ; с 1.0 мг/м^2 до 0.7 мг/м^2)

*Негематологическая
токсичность ≥ 3 степени*

Применение препарата Велкейд® откладывают до
снижения негематологической токсичности до 1

степени или до исходного уровня. После этого лечение препаратом Велкейд® можно возобновить в дозе, сниженной на 1 ступень (с 1.3 мг/м² до 1,0 мг/м²; с 1.0 мг/м² до 0.7 мг/м²). При развитии нейропатической боли и/или периферической нейропатии, связанной с применением препарата Велкейд®, введение очередной дозы откладывают и/или корректируют дозу, как описано в таблице 1.

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

Способ применения

Велкейд® является противоопухолевым препаратом. При приготовлении раствора и обращении с препаратом следует проявлять осторожность. Следует соблюдать 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.

Приготовление раствора для подкожного введения

Содержимое флакона растворяют в 1.2 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.

Полученный раствор вводят подкожно в область бедра (правое или левое) или в 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 препарата Велкейд® можно использовать менее концентрированный раствор для подкожного введения (1 мг/мл вместо 2.5 мг/мл; для этого содержимое флакона растворяют в 3.0 мл 0.9% раствора хлорида натрия).

Побочное действие

В целом, показатели безопасности препарата Велкейд® при применении в монотерапии сходны с соответствующими показателями при применении препарата Велкейд® в комбинации с мелфаланом и преднизолоном.

Ниже перечислены нежелательные побочные эффекты, которые были расценены как вероятно или возможно связанные с применением препарата Велкейд®.

Нежелательные побочные эффекты сгруппированы по органам и частоте появления. Частоту определяли как: очень часто >10%, часто - 1-10%, нечасто - 0.1-1%, редко - 0.01-0.1%, очень редко <0.01%, включая отдельные случаи.

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: очень часто - тромбоцитопения, нейтропения, **анемия**; часто - лейкопения, лимфопения; нечасто - панцитопения, фебрильная нейтропения, гемолитическая **анемия**, тромбоцитопеническая пурпура, лимфаденопатия, коагулопатия, лейкоцитоз; редко - диссеминированное внутрисосудистое свертывание (**ДВС-синдром**), тромбоцитоз, синдром повышенной вязкости крови, геморрагический диатез, лимфоцитарная инфильтрация.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - остановка сердца, кардиогенный шок, **инфаркт миокарда**, **стенокардия**, развитие и обострение хронической **сердечной недостаточности**, гипокинезия желудочков, отек легких (в т.ч. острый), остановка синусового узла, полная атриовентрикулярная блокада, тахикардия (в т.ч. синусовая и суправентрикулярная), **аритмия**, фибрилляция предсердий, ощущение сердцебиения, снижение артериального давления, ортостатическая и постуральная гипотензия, флебит, гематома, повышение артериального

давления; нечасто - трепетание предсердий, брадикардия, внутримозговое кровоизлияние, внутричерепное кровоизлияние, субарахноидальное кровоизлияние, васкулит, инсульт, застой крови в малом круге кровообращения, легочная гипертензия, петехии, экхимоз, пурпура, изменение окраски вен, набухание вен, кровоточивость ран, "приливы" крови, **кардиомиопатия**, тромбоз глубоких вен, кровотечение, **тромбофлебит**, гиповолемический шок, снижение периферического кровообращения, гиперемия; редко - снижение фракции выброса левого желудочка, тампонада сердца, **перикардит**, желудочковые **аритмии**, эмболия легочной артерии, эмболия периферических сосудов, кардиогенный шок, **аритмия**желудочковая тахисистолическая типа «пируэт», **стенокардия** нестабильная, заболевания клапанов сердца, лимфедема, эритромелалгия, вазодилатация, венозная недостаточность.

Со стороны органов дыхания: очень часто - одышка; часто - инфекции верхних и нижних дыхательных путей, одышка при физических нагрузках, **носовое кровотечение**, кашель, ринорея; нечасто - остановка дыхания, гипоксия, плевральный выпот, бронхоспазм, респираторный алкалоз, тахипноэ, свистящее дыхание, заложенность носа, хрипота, **ринит**, гипервентиляция легких, ортопноэ, боли в области грудной клетки, боль в придаточных пазухах носа, чувство стеснения в горле, кровохарканье, хроническая обструктивная болезнь легких, гипоксемия, **плеврит**, дисфония; редко - пневмонит, **пневмония** (в т.ч. интерстициальная), синдром острой дыхательной недостаточности, острое диффузное инфильтративное поражение легких, легочная гипертензия, дыхательная недостаточность, альвеолярное кровоизлияние в легкое, острый респираторный дистресс-синдром, **пневмоторакс**, ателектаз, кровохарканье, гипервентиляция, фиброз легких, гипокапния, повышенная секреция в верхних дыхательных путях, раздражение горла.

Со стороны системы пищеварения: очень часто - тошнота, рвота, **диарея**, **запор**, снижение аппетита; часто - боли в области живота, **стоматит**, диспепсия, жидкий стул, **метеоризм**, икота, боль в области горла и глотки, сухость во рту, вздутие живота; нечасто - рвота кровью, отечность губ, дискомфорт в животе, кровотечение из десен, псевдомембранозный **колит**, **синдром раздраженного кишечника**, острый

панкреатит, паралитическая **кишечная непроходимость**, **колит**, мелена, кровотечение из ЖКТ, **энтерит**, дисфагия, отрыжка, боли в области селезенки, эзофагит, гастрит, **гастроэзофагеальный рефлюкс**, петехии слизистой оболочки рта, гиперсекреция слюнных желез, налет на языке, изменение окраски языка, изъязвления на языке, повышение аппетита; редко - ишемический **колит**, **перитонит**, отек языка, **асцит**, **хейлит**, недержание кала, атония анального сфинктера, изъязвления и перфорация желудочно-кишечного тракта, гипертрофия десен, мегаколон, **пародонтит**, **анальная трещина**, прокталгия.

Со стороны гепатобилиарной системы: нечасто - гепатит, кровоизлияние в печень, гипопропротеинемия, гипербилирубинемия, повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, гепатотоксичность, холестаза; редко - печеночная недостаточность, гепатомегалия, синдром Бадда-Киари, цитомегаловирусный гепатит, желчнокаменная болезнь.

Со стороны нервной системы: очень часто - периферическая сенсорная нейропатия, периферическая нейропатия, парестезия, **головная боль**; часто - полинейропатия, головокружение (за исключением вертиго), извращение вкуса, дизестезия, гипестезия, тремор; нечасто - дискинезия, нарушение равновесия, постгерпетическая невралгия, мигрень, **ишиас**, паросмия, параплегия, судороги, периферическая двигательная нейропатия, обморок, парез, нарушение концентрации внимания, потеря вкуса, сонливость, когнитивные расстройства, отрывистые движения, постуральное головокружение, мононейропатия, нарушения речи, синдром "беспокойных ног"; редко - отек мозга, транзиторная ишемическая атака, кома, синдром поражения ствола мозга, нарушение мозгового кровообращения, корешковый синдром, компрессия спинного мозга, **радикулит**, слюнотечение, **энцефалопатия**, вегетативная нейропатия, синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии.

Психические нарушения: часто - спутанность сознания, **депрессия**, **бессонница**, тревожность; нечасто - психотическое расстройство, возбуждение, бред, галлюцинации, возбужденное состояние, перепады настроения, изменения психического статуса, **нарушения сна**, раздражительность, необычные сновидения;

редко - суицидальные мысли, снижение либидо, расстройство адаптации.

Со стороны мочевыделительной системы: часто - нарушение функции почек, дизурия; нечасто - почечная недостаточность (в т.ч. острая), олигурия, почечная колика, гематурия, протеинурия, задержка мочеиспускания, частые мочеиспускания, затруднение мочеиспускания, боль в пояснице, недержание мочи.

Со стороны органа слуха: часто - вертиго; нечасто - звон в ушах, нарушение слуха, дискомфорт в области уха; редко - кровотечение, вестибулярный нейронит, двусторонняя глухота.

Со стороны органа зрения: часто - снижение четкости зрения, боль в глазах; нечасто - инфекции век, воспаление глаз, диплопия, кровоизлияние в глаз, нарушения зрения, сухость глаз, конъюнктивит, светобоязнь, раздражение глаз, усиленное слезотечение, гиперемия конъюнктивы, выделения из глаз; редко - поражение роговицы, экзофтальм, ретинит, скотома, дакриoadенит, фотопсия, офтальмогерпес, оптическая нейропатия, слепота.

Со стороны иммунной системы: нечасто - гиперчувствительность; редко - анафилактический шок, амилоидоз, реакции с образованием иммунных комплексов (тип III), отек Квинке.

Со стороны эндокринной системы: нечасто - синдром Иценко-Кушинга, гипертиреоз, нарушение секреции антидиуретического гормона; редко - гипотиреоз.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - кожная сыпь; часто - окологлазничной отек, крапивница, зудящая сыпь, зуд, покраснения, усиление потоотделения, сухость кожи, экзема; нечасто - эритематозная сыпь, фотосенсибилизация, кровоподтек, генерализованный зуд, макулезная сыпь, папулезная сыпь, псориаз, генерализованная сыпь, отек век, отек лица, дерматит, алопеция, поражение ногтей, изменение пигментации кожи, атопический дерматит, изменение структуры волос, ночная потливость, ихтиоз, узелки на коже, поражение кожи, гипергидроз, угри; редко - острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), лимфоцитарная инфильтрация, ладонно-подошвенная

эритродизестезия, подкожные кровотечения, уплотнение кожи, **себорея**, холодный пот, эритродермия, язвы кожи; очень редко - синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто - миалгия; часто - слабость мышц, скелетно-мышечные боли, боли в конечностях, мышечные судороги, артралгия, боли в костях, боли в спине; нечасто - мышечные спазмы, мышечные подергивания, ригидность мышц, отеки суставов, тугоподвижность суставов, боль в челюстях; редко - рабдомиолиз, синдром височно-нижнечелюстного сустава, боль в челюсти, инфекции и воспаления костно-мышечной и соединительной ткани, синовиальная киста.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - инфекции мочевыводящих путей, азотемия, поллакиурия; редко - раздражение мочевого пузыря.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто - вагинальные кровотечения, боль в гениталиях, боль в яичке, **эректильная дисфункция**; редко - **простатит**, **эпидидимит**.

Местные реакции: нечасто - боль, чувство жжения и гиперемия в месте инъекции, флебит.

Нарушения метаболизма: часто - обезвоживание, гипокалиемия, гипергликемия; нечасто - **сахарный диабет**, задержка жидкости, гиперкалиемия, кахексия, гиперкальциемия, гипокальциемия, гипернатриемия, гипонатриемия, гипогликемия, гиперурикемия, дефицит витамина В₁₂, гипوماгниеия, гипофосфатемия; редко - **ацидоз**, нарушение водно-электролитного баланса, гипохлоремия, гиповолемия, гиперхлоремия, гиперфосфатемия, дефицит витаминов группы В, **подагра**, повышенный аппетит, непереносимость алкоголя.

Изменения лабораторных показателей: часто - повышение активности лактатдегидрогеназы крови; нечасто - повышение активности щелочной фосфатазы крови, повышение концентрации мочевины в крови, повышение активности гамма-глутаминтрансферазы, повышение активности амилазы крови, снижение концентрации гидрокарбонатов в крови, повышение концентрации **С-реактивного белка**.

Инфекции и инвазии: часто- простой герпес, опоясывающий герпес (в т.ч. диссеминированный), грибковые инфекции; нечасто: бактериальные, вирусные инфекции, бронхопневмония, бактериемия (в т.ч. стафилококковая), ячмень, целлюлит, инфекции кожи, инфекции уха, стафилококковые инфекции, инфекции зуба; редко - менингит (в т.ч. бактериальный), Эпштейна-Барр вирусная инфекция, генитальный герпес, тонзиллит, мастоидит, синдром хронической усталости.

Новообразования: редко - злокачественные новообразования, плазмочитарный лейкоз, карцинома почки, микоз, доброкачественные новообразования.

Прочие: очень часто - повышенная утомляемость, повышение температуры тела; часто - астения, слабость, чувство недомогания, гриппоподобные симптомы, периферические отеки, отеки, уменьшение массы тела, присоединение вторичных инфекций; нечасто - невралгия, озноб, чувство сдавления в грудной клетке, дискомфорт в грудной клетке, боль в паху, инфекции, ассоциированные с применением медицинских приборов, в том числе катетером, синдром лизиса опухоли, повышение массы тела; редко - герпетический менингоэнцефалит, септический шок; очень редко - прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия.

Пациенты с мантийноклеточной лимфомой

Показатели безопасности препарата Велкейд® у этих пациентов были сходны с соответствующими показателями у пациентов с множественной миеломой. Значительные различия между двумя группами пациентов заключались в том, что тромбоцитопения, нейтропения, анемия, тошнота, рвота и повышение температуры тела чаще наблюдались у пациентов с множественной миеломой по сравнению с пациентами с мантийноклеточной лимфомой; а периферическая нейропатия, сыпь и зуд - у пациентов с мантийноклеточной лимфомой.

Противопоказания к применению

- повышенная чувствительность к бортезомибу, бору и маннитулу;
- беременность и период кормления грудью;

- детский возраст (отсутствие опыта применения);
- острые диффузные инфильтративные заболевания легких;
- поражение перикарда;
- одновременное применение с сильными индукторами изофермента CYP3A (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, зверобой продырявленный).

С осторожностью:

- нарушения функции печени тяжелой и средней степени;
- тяжелые нарушения функции почек;
- судороги или **эпилепсия** в анамнезе;
- обмороки;
- диабетическая нейропатия в анамнезе;
- одновременный прием гипотензивных препаратов;
- обезвоживание на фоне **диареи** или рвоты;
- **запор**;
- риск развития хронической **сердечной недостаточности**;
- одновременный прием ингибиторов или субстратов изофермента CYP3A4, одновременный прием субстратов изофермента CYP2C9, пероральных гипогликемических препаратов.

Применение при нарушениях функции печени

С осторожностью: нарушения функции печени тяжелой и средней степени

Применение при нарушениях функции почек

С осторожностью: тяжелые нарушения функции почек.

Применение у детей

Противопоказано: детский возраст (отсутствие опыта применения).

Особые указания

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

При неумышленном введении препарата Велкейд® интратекально были зафиксированы случаи смерти.

Для подкожного введения. Не вводить интратекально.

До начала и во время каждого цикла терапии необходимо проводить полный анализ крови с подсчетом **лейкоцитарной формулы** и содержания тромбоцитов.

Тромбоцитопения

Чаще всего при терапии препаратом Велкейд® наблюдается преходящая тромбоцитопения, при этом наименьшее число тромбоцитов обычно наблюдается на 11 день цикла. Цикловая периодичность уменьшения и увеличения количества тромбоцитов наблюдалось на протяжении всех 8 циклов при применении препарата 2 раза в неделю, таким образом, нет данных, подтверждающих нарастающую тромбоцитопению. При снижении количества тромбоцитов <25000/мкл терапию препаратом Велкейд® следует приостановить. При восстановлении количества тромбоцитов лечение следует продолжить в уменьшенных дозах при тщательном сопоставлении возможной пользы и риска лечения. Для лечения гематологической токсичности можно применять колониестимулирующие факторы, переливание тромбоцитарной и эритроцитарной массы. При одновременном применении с мелфаланом и преднизолоном, когда количество тромбоцитов < 30000/мкл, терапию препаратом следует приостановить.

Желудочно-кишечные нарушения

С целью предотвращения тошноты и рвоты рекомендуется применение противорвотных препаратов. При возникновении **диареи** назначают противодиарейные лекарственные средства. Для предотвращения или

лечения обезвоживания больным необходимо проводить регидратационную терапию и поддерживать водно-электролитный баланс. Сообщалось о случаях развития **кишечной непроходимости** (нечасто).

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Об очень редких случаях развития вирусной инфекции Джона Каннингема неизвестной этиологии, приводившей к прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии и к смерти, сообщалось у пациентов, принимающих препарат Велкейд®. Пациенты с диагнозом ПМЛ получали иммуносупрессивную терапию до или одновременно с применением препарата Велкейд®. В большинстве случаев ПМЛ была диагностирована в течение 12 месяцев с момента введения первой дозы препарата Велкейд®. Пациентов необходимо наблюдать на регулярной основе на предмет возникновения или ухудшения неврологических симптомов или признаков, которые могут свидетельствовать о ПМЛ. При подозрении на ПМЛ пациента необходимо направить к специалисту в области ПМЛ и предпринять соответствующие диагностические меры. Следует прекратить применение препарата Велкейд® в случае диагностирования ПМЛ.

Периферическая нейропатия

При возникновении нейропатии проводят поддерживающую терапию. Обычно частота развития периферической нейропатии достигает максимума на 5 цикле лечения препаратом Велкейд®. При появлении новых или усилении имеющихся симптомов периферической нейропатии может потребоваться снижение дозы и изменение режима введения препарата Велкейд®. Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением в связи с возможностью возникновения симптомов нейропатии (ощущение жжения, гиперестезия, гипестезия, парестезия, ощущение дискомфорта, невропатическая боль или слабость). Частота возникновения нейропатии при подкожном введении препарата Велкейд® ниже, чем таковая при внутривенном введении. Ранний и регулярный мониторинг на наличие симптомов нейропатии с неврологической оценкой должен проводиться у пациентов, принимающих препарат Велкейд® в комбинации с препаратами,

способными вызывать нейропатию (например, талидомид). При этом следует рассмотреть возможность соответствующего снижения дозы или прекращения лечения.

Судороги

У больных с отсутствием судорог или **эпилепсии** в анамнезе описаны нечастые случаи развития судорог. При лечении больных, имеющих какие-либо факторы риска развития судорог, требуется особая осторожность.

Ортостатическая гипотензия

Терапия препаратом Велкейд® часто сопровождается ортостатической гипотензией. В большинстве случаев она бывает слабой или средней тяжести и может наблюдаться в ходе всего лечения. Редко отмечались кратковременные потери сознания. У больных, имеющих в анамнезе обмороки, диабетическую нейропатию, получающих гипотензивные препараты, а также у больных с обезвоживанием на фоне **диареи** или рвоты следует соблюдать осторожность. Больных следует проинструктировать о необходимости обращения к врачу в случае головокружения, чувства "легкости в голове" или обморока. При развитии ортостатической гипотензии рекомендуется гидратация, введение глюкокортикостероидов и/или симпатомиметиков; при необходимости следует снизить дозу гипотензивных препаратов.

Сердечная недостаточность

При применении бортезомиба описано развитие или усиление имеющейся хронической **сердечной недостаточности**. К развитию признаков и симптомов **сердечной недостаточности** может предрасполагать задержка жидкости. Больные с факторами риска или с заболеваниями сердца в анамнезе должны подвергаться тщательному наблюдению.

Печеночная недостаточность

Описаны случаи возникновения острой печеночной недостаточности у пациентов, которые на фоне терапии бортезомибом одновременно принимали в качестве сопутствующего лечения другие препараты. Такие признаки нарушения функции печени, как увеличение активности

печеночных ферментов, гипербилирубинемия или гепатит, обычно проходили при отмене препарата Велкейд®. Данные о состоянии этих пациентов после возобновления терапии препаратом Велкейд® ограничены.

Пациентам с симптомами нарушения функции печени, следует назначать Велкейд® в более низких начальных дозах, и проводить мониторинг на предмет возникновения токсичности, так как бортезомиб метаболизируется печеночными ферментами и его концентрация может увеличиться при нарушении функции печени средней - тяжелой степени (см. раздел "Способ применения и дозы").

Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии

У пациентов, принимающих Велкейд® отмечался синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии - редкое, обратимое неврологическое нарушение, которое может сопровождаться судорогами, повышением артериального давления, **головной болью**, летаргией, спутанностью сознания, слепотой и другими визуальными и неврологическими нарушениями. Для подтверждения диагноза проводится **магнитно-резонансная томография** головного мозга. При развитии синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии следует прекратить применение препарата Велкейд®. Безопасность возобновления терапии препаратом Велкейд® после ранее выявленного синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии неизвестна.

Реактивация вируса Herpes zoster

Лечащим врачам следует рассмотреть возможность проведения противовирусной профилактики у пациентов, получающих терапию препаратом Велкейд®. У пациентов, получающих терапию препаратом Велкейд®, мелфаланом и преднизолоном, частота реактивации вируса Herpes zoster была большей по сравнению с пациентами, получающими терапию мелфаланом и преднизолоном (14% и 4% соответственно). Проведение противовирусной профилактики достоверно снижает частоту реактивации вируса Herpes zoster.

Нарушения функции легких

В редких случаях при применении препарата Велкейд® наблюдались острые диффузные инфильтративные заболевания легких неизвестной этиологии, такие как пневмонит, интерстициальная **пневмония**, легочная инфильтрация и синдром острой дыхательной недостаточности. Некоторые из этих состояний привели к летальному исходу. В случае появления симптомов расстройства функции легких или ухудшения уже имеющихся симптомов необходимо сразу же провести диагностику и назначить пациентам соответствующее лечение. В клинических исследованиях, 2 пациента (из 2-ух), получавшие высокие дозы цитарабина (2 г/м² в день) путем непрерывной инфузии в течение 24 часов с даунорубицином и препаратом Велкейд® для рецидивирующей острой миелоидной лейкемии, умерли от острого респираторного дистресс-синдрома в начале курса терапии, и исследование было закончено. Таким образом, данная схема лечения с одновременным введением высоких доз цитарабина (2 г/м² в день) путем непрерывной инфузии в течение 24 ч не рекомендуется.

Синдром лизиса опухоли

В связи с возможным развитием гиперурикемии, связанной с синдромом лизиса опухоли, пациентам во время терапии рекомендуется определять концентрацию мочевой кислоты и креатинина в сыворотке крови. Для предотвращения гиперурикемии рекомендуется обильное питье, при необходимости - аллопуринол и защелачивание мочи.

При применении препарата Велкейд® у больных, одновременно принимающих пероральные гипогликемические препараты, следует тщательно контролировать концентрацию **глюкозы в крови** и при необходимости провести коррекцию дозы гипогликемических препаратов.

В период лечения любого из половых партнеров рекомендуется использовать надежные методы контрацепции.

При работе с препаратом Велкейд® следует соблюдать общепринятые правила обращения с цитотоксическими препаратами.

Реакции иммунокомплексного типа

Реакции иммунокомплексного типа, такие как сывороточная болезнь, полиартрит с сыпью, пролиферативный **гломерулонефрит** были зарегистрированы нечасто. Следует прекратить применение бортезомиба при возникновении серьезных реакций.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентов необходимо предупредить о возможности появления во время лечения препаратом Велкейд® головокружения, обморока, зрительных расстройств и других нежелательных явлений, которые могут повлиять на способность управлять транспортными средствами. При возникновении этих симптомов пациентам рекомендуется воздержаться от управления автомобилем и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Передозировка

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

Специфический антидот к препарату Велкейд® не известен. При передозировке следует контролировать показатели жизненных функций больного и проводить соответствующую терапию для поддержания АД (инфузионная терапия, сосудосуживающие и/или инотропные препараты) и температуры тела.

Лекарственное взаимодействие

В исследованиях *in vitro* и исследованиях *in vivo* бортезомиб проявлял свойства слабого ингибитора изоферментов цитохрома P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4.

Исходя из незначительного вклада изофермента CYP2D6 в метаболизм бортезомиба (7%), у людей с низкой активностью этого изофермента не ожидается изменения общего распределения препарата.

Исследование влияния лекарственного взаимодействия с сильным ингибитором изофермента CYP3A4 кетоконазолом на фармакокинетику препарата Велкейд® показало увеличение средних значений AUC (площадь под кривой «концентрация-время») бортезомиба в среднем на 35%. Поэтому следует тщательно наблюдать за больными, получающими одновременно бортезомиб и сильный ингибитор изофермента CYP3A4 (кетоконазол, ритонавир).

В исследовании влияния лекарственного взаимодействия с сильным ингибитором изофермента CYP2C19 омепразолом на фармакокинетику препарата Велкейд®, не выявлено существенного изменения фармакокинетики бортезомиба.

Исследование влияния лекарственного взаимодействия с рифампицином - сильным индуктором изофермента CYP3A4 - на фармакокинетику препарата Велкейд® показало снижение средних значений AUC (площадь под кривой «концентрация-время») для бортезомиба в среднем на 45%.

Поэтому не рекомендуется применять препарат Велкейд® вместе с сильными индукторами CYP3A4, так как эффективность терапии может быть снижена. К индукторам CYP3A4 относятся рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал и зверобой продырявленный. В том же исследовании оценивали эффект дексаметазона - более слабого индуктора CYP3A4. Исходя из результатов исследования не выявлено существенного изменения фармакокинетики бортезомиба. Исследование лекарственного взаимодействия с комбинацией мелфалан-преднизон показало увеличение средних значений AUC (площадь под кривой «концентрация-время») бортезомиба на 17%. Это изменение считается клинически не значимым.

У больных **сахарным диабетом**, получавших пероральные гипогликемические препараты, зарегистрированы случаи гипогликемии и гипергликемии.

При применении бортезомиба в сочетании с препаратами, которые могут ассоциироваться с периферической нейропатией (такие как амиодарон, противовирусные средства, изониазид, нитрофурантоин или статины) и

препаратами, снижающими артериальное давление, следует соблюдать осторожность.

Условия и сроки хранения

При температуре не выше 30°C в оригинальной упаковке для защиты от действия света, в недоступном для детей месте.

После растворения хранить при температуре не выше 25°C в помещении с нормальной освещенностью в оригинальном флаконе или в шприце не более 8 ч.

Срок годности - 3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке

Условия отпуска из аптек

По рецепту.