

Инструкция по применению лекарственного средства

БОРТЕЗОМАК

Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе по 3,5 мг

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: Бортезомиб (Bortezomib)

Краткая характеристика:

Основные физико-химические свойства: Белый или почти белый лиофилизированный брикет, порошок или брикет с порошком;

Состав: 1 флакон содержит:

Активное вещество: бортезомиб – 3,5 мг.

Вспомогательные вещества: маннитол – 25 мг.

Форма выпуска. Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе по 3,5 мг.

Фармакотерапевтическая группа. Прочие противоопухолевые средства. Код АТХ L01XX32.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

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 многих экспериментальных моделей человеческих опухолей, включая множественную миелому.

Фармакокинетика

При внутривенном струйном введении бортезомиба в дозах 1.0 мг/м² и 1.3 мг/м² пациентам с множественной миеломой максимальные концентрации препарата в плазме составляют соответственно 57 нг/мл 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 часа.

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. 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%.

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

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

Выведение

Пути выведения бортезомиба у человека не изучались.

ПОКАЗАНИЯ

Препарат предназначен для лечения:

множественной миеломы у больных, ранее получивших терапию 1-й линии
мантийно-клеточной лимфомы у больных, ранее получивших, по крайней мере, 1 линию терапии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Монотерапия

Лекарственный препарат Бортезомак показан только для внутривенного введения. При интратекальном введении были зафиксированы случаи смерти.

Препарат вводят в/в струйно в течение 3-5 сек.

Рекомендуемая начальная доза бортезомиба составляет 1,3 мг/м² площади поверхности тела 2 раза в неделю в течение 2 недель (дни 1, 4, 8 и 11) с последующим 10-дневным перерывом (дни 12-21). Цикл лечения составляет 21 день. Между введением последовательных доз Бортезомака 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 Бортезомак 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).

Рекомендации по коррекции дозы и режима введения Бортезомака:

При развитии любого негематологического токсического эффекта 3-й степени или гематологической токсичности 4-й степени, за исключением невропатии, лечение Бортезомаком следует приостановить. После исчезновения симптомов токсичности лечение Бортезомаком можно возобновить в дозе, сниженной на 25% (дозу 1,3 мг/м² снижают до 1 мг/м², дозу 1 мг/м² снижают до 0,7 мг/м²). При появлении связанной с применением Бортезомака нейропатической боли и/или периферической невропатии дозу препарата изменяют в соответствии с таблицей. У больных с тяжелой невропатией в анамнезе Бортезомак можно применять только после тщательной оценки отношения риск/польза.

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

Тяжесть периферической невропатии	Изменение дозы и частоты введения
1 степень (парестезия и/или угасание рефлексов) без боли или утраты функции	Доза и режим введения не требуют коррекции
1 степень с болью или 2 степень (нарушение функции, но не повседневной активности)	Снизить дозу до 1 мг/м ²
2 степень с болью или 3 степень (нарушение повседневной активности)	Приостановить применение Бортезомака до исчезновения симптомов токсичности. После этого возобновить лечение, снизив дозу Бортезомака до 0,7 мг/м ² и уменьшив частоту введения до 1 раза в неделю
4 степень (сенсорная невропатия,	Прекратить применение Бортезомака.

приводящая к инвалидности или двигательная невропатия, угрожающая жизни или приводящая к параличу)	
--	--

Пациенты с нарушениями функции почек

Степень нарушения функций почек не влияет на фармакокинетику Бортезомака. Поэтому для больных с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Поскольку диализ может снижать концентрацию бортезомиба 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 Бортезомак в уменьшенной дозе (см. таблицу 2).

Таблица 2. Рекомендуемые изменения начальной дозы препарата Бортезомак у пациентов с нарушениями функции печени

Степень тяжести нарушений функции печени	Концентрация билирубина	Активность АСТ	Изменение начальной дозы
Легкая	≤1,0 ВГН	>ВГН	Не требуется
	>1,0x – 1,5x ВГН	любая	Не требуется
Средняя	>1,5x – 3x ВГН	любая	Требуется назначать Бортезомак в уменьшенной дозе 0,7 мг/м ² в течение первого цикла. Следует рассмотреть возможность увеличения дозы до 1 мг/м ² или дальнейшего уменьшения дозы до 0,5 мг/м ² в последующих циклах в зависимости от переносимости пациентом.
Тяжелая	>3x ВГН	любая	

АСТ = аспаргатаминотрансфераза

ВГН = верхняя граница нормы

Пациенты пожилого возраста

Нельзя исключить большую чувствительность к действию бортезомиба отдельных пациентов пожилого возраста.

Комбинированная терапия

Бортезомак вводят в/в струйно в течение 3-5 сек в комбинации с мелфаланом и преднизолоном, принимаемыми внутрь. Проводят девять 6-недельных циклов, как показано в таблице. В циклах 1-4 Бортезомак 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 Бортезомака, применяемого в комбинации с мелфаланом и преднизолоном у больных с ранее не леченной множественной миеломой.

Бортезомак 2 раза в неделю (циклы 1-4)

Неделя	1		2		3	4		5		6
Бортезомак (1,3 мг/м ²)	день 1	- - день 4	день 8	день 11	Период отдыха	день 22	день 25	день 29	день 32	Период отдыха
Мелфалан (9 мг/м ²) +	день	день день	-	-	Период	-	-	-	-	Период

Преднизон (60 мг/м ²)	1	2	3	4		отдыха			отдыха
Бортезомак 1 раз в неделю (циклы 5-9)									
Неделя	1				2	3	4	5	6
Бортезомак (1,3 мг/м ²)	день	-	-	-	день 8	Период отдыха	день 22	день 29	Период отдыха
Мелфалан (9 мг/м ²) + Преднизон (60 мг/м ²)		1							

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

Коррекция дозы и схемы лечения при применении Бортезомака совместно с мелфаланом и преднизолоном

Перед началом нового цикла лечения:

— содержание тромбоцитов должно быть >70 000/мкл, а 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, или тромбоцитопения с кровотечением	В следующем цикле дозу мелфалана следует уменьшить на 25%
Содержание тромбоцитов $\leq 30\ 000$ /мкл или АСН ≤ 750 /мкл в день введения Бортезомака (кроме 1-го дня)	Отложить введение Бортезомака.
Несколько отсрочек введения Бортезомака в одном цикле (>3 раз при введении 2 раза в неделю или ≥ 2 раз при введении 1 раз в неделю)	Дозу Бортезомака снижают на 1 ступень (с 1,3 мг/м ² до 1 мг/м ² ; с 1 мг/м ² до 0,7 мг/м ²)
Негематологическая токсичность >3 степени	Применение Бортезомака откладывают до снижения негематологической токсичности до 1 степени или до исходного уровня. После этого лечение Бортезомаком можно возобновить в дозе, сниженной на 1 ступень (с 1,3 мг/м ² до 1 мг/м ² ; с 1 мг/м ² до 0,7 мг/м ²). При развитии нейропатической боли и/или периферической невропатии, связанной с применением Бортезомака, введение очередной дозы откладывают и/или корректируют дозу, как описано выше в таблице 1.

Правила приготовления и введения препарата

Бортезомак является противоопухолевым препаратом. При приготовлении и обращении с препаратом следует проявлять осторожность. Следует выполнять соответствующие правила асептики. Рекомендуется пользоваться перчатками и другой защитной одеждой для предотвращения контакта с кожей.

Содержимое флакона растворяют в 3,5 мл 0.9% раствора натрия хлорида.

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

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

Перед введением раствор должен быть визуально проверен на отсутствие механических включений и изменение цвета. Раствор бортезомиба должен быть прозрачным и бесцветным. При обнаружении механических включений или изменения цвета приготовленный раствор использовать нельзя.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

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

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, анемия, нейтропения; часто - лейкопения, лимфопения; нечасто - панцитопения, фебрильная нейтропения, гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, лимфаденопатия; редко - синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром).

Со стороны пищеварительной системы: 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; нечасто - острый панкреатит, паралитическая кишечная непроходимость, колит, мелена, кровотечение из ЖКТ, энтерит, дисфагия, отрыжка, боли в области селезенки, эзофагит, гастрит, желудочно-пищеводный рефлюкс, петехии слизистой оболочки рта, гиперсекреция слюнных желез, налет на языке, изменение окраски языка, изъязвления на языке, повышение аппетита; редко - ишемический колит, асцит, геморрагический дуоденит, перитонит, перфорация кишечника.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: очень часто - периферическая невропатия, парестезия, головная боль; часто - полинейропатия, головокружение (за исключением вертиго), извращение вкуса, дизестезия, гипестезия, тремор; нечасто - параплегия, судороги, периферическая двигательная невропатия, обморок, парез, нарушение концентрации внимания, потеря вкуса, сонливость, когнитивные расстройства, судорожные движения, постуральное головокружение, мононейропатия, нарушения речи, синдром "беспокойных ног"; редко - энцефалопатия, вегетативная нейропатия, обратимый лейкоэнцефалопатический синдром, парезы черепных нервов, невралгия, компрессия спинного мозга, атаксия, кома.

Со стороны органов слуха: часто - вертиго; нечасто - звон в ушах, нарушение слуха; редко - двухсторонняя глухота.

Со стороны органа зрения: часто - снижение четкости зрения, боль в глазах; кровоизлияние в глаз, нарушение зрения, сухость глаз, конъюнктивит, светобоязнь, раздражение глаз, усиленное слезотечение, гиперемия конъюнктивы; редко - офтальмогерпес, оптическая нейропатия, слепота.

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 кровотечение, внутричерепное кровоизлияние, субарахноидальное кровоизлияние, васкулит, инсульт, застой крови в легких, легочная гипертензия, петехии, экхимоз, пурпура, изменение окраски вен, набухание вен,

кровоточивость ран, «приливы» крови; редко - снижение фракции выброса левого желудочка, тампонада сердца, перикардит, желудочковые аритмии, эмболия легочной артерии, эмболия периферических сосудов, амилоидоз сердца, аритмия типа *Torsades de pointes*.

Со стороны дыхательной системы: очень часто - одышка; часто - 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; редко - пневмонит, пневмония (в т.ч. интерстициальная), синдром острой дыхательной недостаточности, острое диффузное инфильтративное поражение легких, легочная гипертензия, дыхательная недостаточность, альвеолярное кровоизлияние в легкое, аспирационная пневмония, ателектаз.

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, камнеобразование в почках, двусторонний гидронефроз, спазмы мочевого пузыря, геморрагический цистит, пролиферативный гломерулярный нефрит.

Со стороны иммунной системы: не часто - анафилактические реакции, реакции гиперчувствительности, реакции гиперчувствительности опосредованные иммунными комплексами, ангионевротический отек, отек гортани.

Со стороны эндокринной системы: нечасто - нарушение секреции антидиуретического гормона.

Дерматологические реакции: очень часто - кожная сыпь; часто - окологлазничный 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; редко - острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита); 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.

Метаболические нарушения: часто - обезвоживание, гипокалиемия, гипергликемия; нечасто - гиперкалиемия, кахексия, гиперкальциемия, гипокальциемия; гипернатриемия, гипонатриемия, гипогликемия, гиперурикемия, дефицит витамина В₁₂, гипомагниемия, гипофосфатемия.

Со стороны гепатобилиарной системы: нечасто - гепатит, кровоизлияние в печень, гипопроотеинемия, гипербилирубинемия, увеличение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы; редко - печеночная недостаточность, холестаза, тромбоз воротной вены.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто - боли в яичке, эректильная дисфункция.

Психические нарушения: часто - спутанность сознания, депрессия, бессонница, тревожность; не часто - возбуждение, бред, галлюцинации, возбужденное состояние, перепады настроения, изменения психического статуса, нарушения сна, раздражительность, необычные сновидения, суицидальные мысли.

Инфекции и инвазии: аспергиллез, бактериемия, бронхит, инфекции мочевыводящих путей, герпес-вирусные инфекции, листериоз, назофарингит, пневмония, инфекции дыхательных путей, септический шок, токсоплазмоз, кандидоз полости рта, синусит, инфекции, связанные с катетером.

Местные реакции: нечасто – боль, чувство жжения и гиперемия в месте инъекции в месте инъекции, флебит. При экстравазации – воспаление подкожно-жировой клетчатки.

Изменения лабораторных показателей: часто - увеличение активности лактатдегидрогеназы крови; нечасто - увеличение активности щелочной фосфатазы крови, увеличение концентрации мочевины в крови, увеличение активности гаммаглутамилтрансферазы, увеличение активности амилазы крови, уменьшение концентрации гидрокарбонатов в крови, увеличение концентрации С-реактивного белка.

Прочие: очень часто - повышенная утомляемость, слабость, повышение температуры тела, озноб, отеки нижних конечностей; нечасто - синдром лизиса опухолей.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лечение препаратом Бортезомак следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой химиотерапии. До начала и во время каждого цикла терапии необходимо проводить полный анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и содержания тромбоцитов. Чаще всего при терапии препаратом Бортезомак наблюдается преходящая тромбоцитопения, при этом наименьшее число тромбоцитов обычно наблюдается на 11-й день цикла. Кумулятивной токсичности в отношении тромбоцитопении при применении препарата 2 раза в неделю в рекомендованных дозах на протяжении 8 циклов не наблюдалось. При снижении количества тромбоцитов <25000/мкл терапию препаратом Бортезомак 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. С целью предотвращения тошноты и рвоты рекомендуется применение противорвотных препаратов. При возникновении диареи назначают антидиарейные ЛС. Для предотвращения или лечения обезвоживания больным необходимо проводить регидратационную терапию и поддерживать водно-электролитный баланс. В связи с возможным развитием непроходимости кишечника, за больными с запорами следует проводить динамическое наблюдение. При возникновении нейропатии проводят поддерживающую терапию. Обычно частота развития периферической нейропатии достигает максимума на 5 цикле лечения. При появлении новых или усилении имеющихся симптомов периферической нейропатии может потребоваться снижение дозы и изменение режима введения препарата Бортезомак. У больных с судорогами или эпилепсией в анамнезе описаны нечастые случаи развития судорог. При лечении больных, имеющих какие-либо факторы риска развития судорог, требуется особая осторожность. Терапия препаратом Бортезомак часто сопровождается ортостатической гипотонией. 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, или обморока. При развитии ортостатической гипотензии рекомендуется гидратация, введение глюкокортикоидов и/или симпатомиметиков, при необходимости следует снизить дозу гипотензивных препаратов.

При применении бортезомиба описано развитие или усиление имеющейся застойной сердечной недостаточности. К развитию признаков и симптомов сердечной недостаточности может предрасполагать задержка жидкости. Больные с факторами риска или с уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями должны подвергаться тщательному наблюдению.

Описаны случаи возникновения острой печеночной недостаточности у пациентов, которые на фоне терапии бортезомибом одновременно принимали в качестве сопутствующего лечения многочисленные другие препараты. Такие явления нарушения функции печени, как увеличение активности печеночных ферментов, гипербилирубинемия или гепатит, обычно

проходили при отмене препарата. Данные о состоянии этих пациентов после возобновления ими терапии препаратом Бортезомак ограничены.

Пациенты с симптомами нарушения функции печени, получающие лечение бортезомибом, должны тщательно мониторироваться на предмет возникновения токсичности, так как бортезомиб метаболизируется печеночными ферментами и клиренс его может уменьшиться при нарушении функции печени.

У пациентов, получающих Бортезомак, отмечался обратимый лейкоэнцефалопатический синдром - 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 обратимого лейкоэнцефалопатического синдрома следует прекратить применение препарата Бортезомак. Безопасность возобновления терапии препаратом Бортезомак после ранее выявленного обратимого лейкоэнцефалопатического синдрома неизвестна.

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

В редких случаях при применении препарата Бортезомак наблюдались острые диффузные инфильтративные легочные заболевания, такие как пневмония, 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 связи с возможным развитием гиперурикемии, связанной с синдромом лизиса опухоли, пациентам во время терапии рекомендуется определять уровень мочевой кислоты и креатинина в сыворотке крови. Для предотвращения гиперурикемии рекомендуется обильное питье, при необходимости - аллопуринол и ощелачивание мочи.

При применении препарата Бортезомак у больных, одновременно принимающих пероральные гипогликемические препараты, следует тщательно контролировать уровень 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 Бортезомак следует соблюдать общепринятые правила обращения с цитотоксическими препаратами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к бортезомибу, бору, а также к любому из компонентов, входящих в состав препарата;
- беременность;
- период кормления грудью;
- детский возраст (отсутствие опыта применения);
- острые диффузные инфильтративные заболевания легких;
- поражение перикарда.

Лекарственное средство показано только для внутривенного введения. Не вводить интратекально.

С осторожностью:

- нарушения функции печени средней и тяжелой степени;
- тяжелые нарушения функции почек;

- судороги или эпилепсия в анамнезе;
- обмороки;
- диабетическая невропатия в анамнезе;
- 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.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

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

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

Исследование лекарственного взаимодействия с активным ингибитором CYP3A кетоконазолом показало увеличение средних значений AUC бортезомиба в среднем на 35%. Поэтому следует тщательно наблюдать за больными, получающими одновременно бортезомиб и активный ингибитор CYP3A (кетоконазол, ритонавир).

В исследовании лекарственного взаимодействия с активным ингибитором CYP2C19 омепразолом не выявлено существенного изменения фармакокинетики бортезомиба.

Исследование лекарственного взаимодействия с комбинацией мелфалан-преднизон показало увеличение средних значений AUC бортезомиба на 17%. Это изменение считается клинически не значимым.

В клинических исследованиях, у больных сахарным диабетом, получавших пероральные гипогликемические препараты, зарегистрированы случаи гипогликемии и гипергликемии.

При применении бортезомиба в сочетании с нейротоксичными препаратами (амиодарон, противовирусные средства, изониазид, нитрофурантоин или статины) и препаратами, снижающими артериальное давление, возможно усиление периферической невропатии и артериальной гипотонии соответственно.

Исследования влияния лекарственного взаимодействия с рифампицином – активным индуктором изофермента CYP3A4 – на фармакокинетику препарата Бортезомак показало снижение средних значений AUC (площадь под кривой «концентрация-время») для бортезомиба в среднем на 45%. Поэтому не рекомендуется применять препарат Бортезомак 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.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

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

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

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ К УПРАВЛЕНИЮ АВТОМОБИЛЕМ И ДВИЖУЩИМИСЯ МЕХАНИЗМАМИ

Пациентов необходимо предупредить о возможности появления во время лечения головокружения, обморока или зрительных расстройств. 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.

ФОРМА ВЫПУСКА

По 3,5 мг активного вещества во флаконы бесцветного стекла вместимостью 10 мл, укупоренные серой резиновой пробкой диаметром 13 мм и отщелкивающейся крышечкой из синей пластмассы. Каждый флакон помещают в пластиковый контейнер, который вместе с инструкцией по медицинскому применению упаковывают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. После разведения раствор следует использовать немедленно. Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Применять по назначению врача

ПРОИЗВЕДЕНО

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ», Республика Беларусь, ул. Академика Купревича, д.5, к.3, г. Минск, 220141, тел./факс:+ 375 17 268 6364 по заказу СООО «НАТИВИТА», Республика Беларусь