# Бартизар



## Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

## Форма выпуска:

***Форма выпуска, описание и состав***

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

| | **1 фл.** |
|---|---|
| бортезомиб (в форме трехмерного бороксина) | 3.336 мг, |
| что соответствует содержанию бортезомиба (в форме мономера) | 3.5 мг |

Вспомогательные вещества: маннитол - 35 мг.

3.5 мг - флаконы бесцветного стекла (1) - пачки картонные.

## Фармакологические свойства:

***Фармакодинамика***

Бортезомиб - это обратимый ингибитор химотрипсинподобной 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 остеолиза, получающих терапию бортезомибом.

***Фармакокинетика***

При в/в струйном введении бортезомиба в дозах 1.0 мг/м$^2$ и 1.3 мг/м$^2$ пациентам с множественной миеломой $C_{max}$ в плазме составляют соответственно 55-60 нг/мл и 110-115 нг/мл. При последующем введении бортезомиба максимальные концентрации в плазме крови находятся в пределах 60-110 нг/мл для дозы 1.0 мг/м$^2$ и 85-125 нг/мл для дозы 1.3 мг/м$^2$. Средний $T_{1/2}$ бортезомиба при многократном введении составляет 40-193 ч.

Бортезомиб быстрее выводится после первой дозы по сравнению с последующими дозами. После первого введения в дозах 1.0 мг/м$^2$ и 1.3 мг/м$^2$ средний общий клиренс составляет соответственно 102 л/ч и 112 л/ч, а после последующих введении - соответственно 15-32 л/ч.

При введении в дозе 1.3 мг/м$^2$ п/к или в/в пациентам с множественной миеломой общее системное воздействие после повторного введения в той же дозе было эквивалентно для обоих путей введения. $C_{max}$ после п/к введения (20.4 нг/мл) была ниже, чем после в/в введения (223 нг/мл).

После однократного или многократного введения в дозах 1.0 мг/м$^2$ и 1.3 мг/м$^2$ средний $V_d$ бортезомиба у пациентов с множественной миеломой составляет 1659-3294 л (489-1884 л/м$^2$). 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.

Пути выведения бортезомиба у человека не изучались.

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

У пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени наблюдается 60% увеличение AUC 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. Легкие нарушения функции печени не влияют на фармакокинетику бортезомиба.

Фармакокииетика бортезомиба в дозах 0.7-1.3 мг/м$^2$ в/в 2 раза в неделю у пациентов с легкими, средними или тяжелым нарушениями функции почек, включая пациентов, находящихся на диализе, сопоставима с фармакокинетикой препарата у пациентов с нормальной функцией почек.

## Показания к применению:

— множественная миелома;

— мантийноклеточная лимфома у пациентов, ранее получивших, по крайней мере, 1 линию терапии.

## Относится к болезням:

- Лимфома
- Миелома

## Противопоказания:

— повышенная чувствительность к бортезомибу, бору и маннитолу;

— острые диффузные инфильтративные заболевания легких: поражение перикарда;

— одновременное применение с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, зверобой продырявленный);

— беременность и период кормления грудью;

— детский и подростковый возраст до 18 лет (отсутствие опыта применения).

*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.

## Способ применения и дозы:

Бартизар в дозировке 3.5 мг показан для в/в введения и п/к введения.

*При интратекальном введении были зафиксированы случаи смерти.*

При в/в введении концентрация раствора должна составлять 1 мг/1 мл. При п/к введении концентрация раствора должна составлять 2.5 мг/1 мл.

Концентрация раствора должна рассчитываться очень тщательно в связи с различием концентрации раствора для в/в введения и раствора для п/к введения.

*Монотерапия*

Бартизар вводится в/в струйно в течение 3-5 секунд или п/к. Рекомендуемая доза препарата Бартизар составляет 1.3 мг/м$^2$ площади поверхности тела 2 раза в неделю в течение 2-х недель (дни 1, 4, 8 и 11). с последующим 10-дневным перерывом (дни 12-21). Между введением последовательных доз препарата Бартизар должно пройти не менее 72 ч.

Степень клинического ответа рекомендуется оценивать после проведения 3-х и 5-ти циклов лечения. В случае достижения полного клинического ответа рекомендуется проведение 2-х дополнительных циклов лечения.

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

Пациентам, у которых терапия препаратом Бартизар не показала клинического ответа (прогрессирование или стабилизация заболевания после 2 или 4 циклов соответственно), может быть назначена комбинация высоких доз дексаметазона с бортезомибом. В этом случае 40 мг дексаметазона назначается перорально с каждой дозой препарата Бартизар: 20 мг и день введения и 20 мг в следующий день после введения бортезомиба. 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 Бартизар*

При развитии любого негематологического токсического эффекта 3-й степени или гематологической токсичности 4-й степени, за исключением нейропатии, лечение препаратом Бартизар следует приостановить. После исчезновения симптомов токсичности лечение препаратом можно возобновить в дозе, сниженной на 25% (дозу 1.3 мг/м$^2$ снижают до 1.0 мг/м$^2$; дозу 1.0 мг/м$^2$ снижают до 0.7 мг/м$^2$). Если симптомы токсичности не исчезают или появляются вновь при минимальной дозе, то следует рассмотреть возможность отмены препарата Бартизар. если только польза от его применения явно не превышает риск.

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

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

| **Тяжесть периферической нейропатии** | **Изменение дозы и частоты введения** |
|---|---|
| 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 ло 1.0 мг/м$^2$ |
| 2-я степень с болью или 3-я степень (нарушение повседневной активности) | Приостановить применение препарат Бартизар до исчезновения симптомов токсичности. После этого возобновить лечение, снизив дозу препарата до 0.7 мг/м$^2$ и уменьшив частоту введения до одного раза в неделю |
| 4-я степень (сенсорная нейропатии, приводящая к инвалидности или двигательная нейропатня, угрожающая жизни или приводящая к параличу) | Прекратить применение препарата Бартизар |

*Пациенты с нарушениями функции почек*

Степень нарушения функции почек не влияет на фармакокинетику препарата Бартизар. Для больных с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Диализ может снижать концентрацию бортезомиба в крови, поэтому Бартизар 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 Бартизар в уменьшенной дозе (таблица 2).

Таблица 2. Рекомендуемые изменения начальной дозы препарата Бартизар 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 |
| | >1.0-1.5×ВГН | Любая | Не требуется |
| Средняя | >1.5-3×ВГН | Любая | Требуется назначать Бартизар в уменьшенной дозе 0.7 мг/м$^2$ в течение первого цикла. В последующих циклах, в зависимости от переносимости пациентом, дозу препарата Бартизар возможно увеличить до 1.0 мг/м$^2$ или уменьшить до 0.5 мг/м$^2$. |
| Тяжелая | >3×ВГН | Любая | |

*АСТ - аспартатаминотрансфераза
**ВГН - верхняя граница нормы

***Комбинированная терапия***

*Рекомендуемая доза*

Бартизар вводят в/в струйно в течение 3-5 секунд или п/к в комбинации с мелфаланом и преднизоном, принимаемыми внутрь. Проводят девять 6-недельных циклов, в циклах 1-4 Бартизар применяют 2 раза в неделю (дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 и 32). а в 5-9 циклах - 1 раз в неделю (дни 1, 8, 22 и 29), таблица 3.

Таблица 3. Рекомендуемая схема дозирования препарата Бартизар, применяемого в комбинации с мелфаланом и преднизоном у больших с ранее нелеченной множественной миеломой

| **Бартизар 2 раза и неделю (циклы 1-4)** | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Неделя | 1 | | | | 2 | | 3 | 4 | | 5 | | 6 |
| Бартизар 1.3 мг/м$^2$ | день 1 | - | - | день 4 | день 8 | день 11 | период отдыха | день 22 | день 23 | день 29 | день 32 | период отдыха |
| мелфалан 9 мг/м$^2$ +преднизон 60 мг/м$^2$ | день 1 | день 2 | день 3 | день 4 | период отдыха | | | | | | | |
| **Бартизар 1 раз в неделю (циклы 5-9)** | | | | | | | | | | | | |
| Неделя | 1 | | | | 2 | | 3 | 4 | | 5 | | 6 |
| Бартизар 1.3 мг/м | день 1 | - | - | день 4 | день 8 | день 11 | период отдыха | день 22 | день 23 | день 29 | день 32 | период отдыха |
| мелфалан 9 мг/м$^2$ +преднизон 60 мг/м$^2$ | день 1 | день 2 | день 3 | день 4 | период отдыха | | | | | | | |

*Рекомендации по коррекции дозы при комбинированной терапии*

Перед началом нового цикла лечения:

- содержание тромбоцитов должно быть >70×10$^9$/л;

- абсолютное содержание нейтрофилов (АСН) >1×10$^9$/л;

- негематологическая токсичность должна снизиться до 1 степени или до исходного уровня.

Таблица 4. Коррекции дозы при последующих циклах лечения

| **Токсичность** | **Коррекция или отсрочка дозы** |
|---|---|
| *Гематологическая токсичность в ходе предыдущего цикла:* | |
| длительная нёйтропения или тромбоцитопения 4 степени, либо тромбоцитопения с кровотечением | В следующем цикле дозу мелфалана следует уменьшить на 25% |

| | |
|---|---|
| содержание тромбоцитов ≤30×$10^9$/л или АСН ≤0.75×$10^9$/л в день введения препарата Бартизар (кроме дня 1) | Отложить введение препарата Бартизар |
| несколько отсрочек введения препарата Бартизар в одном цикле (>3 раз при введении 2 раза в педелю или ≥2 раз при введении 1 раз в неделю) | Дозу препарата Бартизар снижают на 1 ступень (с 1.3 мг/м$^2$ до 1.0 мг/м$^2$; с 1.0 мг/м$^2$ до 0.7 мг/м$^2$) |
| *Негематологическая токсичность ≥3 степени* | Применение препарата Бартизар откладывают до снижения негематологической токсичности до 1 степени или до исходного уровня. После этого лечение препаратом можно возобновить в дозе, сниженной на 1 ступень (с 1.3 мг/м$^2$ до 1.0 мг/м$^2$; с 1.0 мг/м$^2$ до 0.7 мг/м$^2$). При развитии нейропатической боли и или периферической нейропатии, связанной с применением препарат Бартизар, введение очередной дозы откладывают и/или корректируют дозу, как описано в таблице 1 |

Дополнительная информация о метфалане и прёднизоне изложена в инструкциях по медицинскому применению этих препаратов.

*Способ приготовления и введения раствора препарата Бартизар*

Приготовление и введение препарата Бартизар должно осуществляться медицинским персоналом обученным правилам безопасного обращения с антитоксическими препаратами. Для предотвращения прямого контакта с препаратом необходимо использовать средства индивидуальной защиты (халат, перчатки, маска и др.).

Препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, за исключением 0.9% раствора натрия хлорида. Раствор препарата Бартизар должен быть прозрачным и бесцветным. При обнаружении механических включении или изменения цвета приготовленный раствор использовать нельзя.

*Для в/в введения*

Содержимое флакона Бартизар (3.5 мг бортезомиба во флаконе) растворяют в 3.5 мл 0.9% раствора натрия хлорида.

Концентрация приготовленного раствора для в/в введения 1.0 мг/мл.

Полученный раствор вводят путем 3-5 секундной в/в инъекции через периферический или центральный венозный катетер, который затем промывают 0.9% раствором натрия хлорида для инъекций.

*Для п/к введения*

Содержимое флакона Бартизар (3.5 мг бортезомиба во флаконе) растворяют в 1.4 мл 0.9% раствора натрия хлорида. Концентрация приготовленного раствора для п/к введения - 2.5 мг/мл.

Полученный раствор вводят п/к в область бедра (правое или левое) или в область живота (справа пли 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 п/к введения препарата Бартизар можно использовать менее концентрированный раствор для п/к введения (1 мг/1 мл вместо 2.5 мг/1 мл) или перейти на в/в введение препарата.

## Побочное действие:

Показатели безопасности бортезомиба при применении в монотерапии сходны с соответствующими показателями при применении бортезомиба в комбинации с мелфаланом и преднизоном.

Серьезные нежелательные реакции нечасто наблюдались во время терапии бортезомибом и включали сердечную недостаточность, синдром лизиса опухоли, легочную гипертензию. синдром обратимой задней энцефалопатии, острые диффузные инфильтративные легочные заболевания. Кроме того, в редких случаях наблюдалась вегетативная нейропатия. Наиболее часто во время терапии бортезомибом отмечались следующие нежелательные реакции: тошнота, диарея, запор, рвота, повышенная утомляемость, лихорадка, тромбоцитопения, анемия, нейтропения, периферическая нейропатия (в т.ч. сенсорная), головная боль, парестезия, снижение аппетита, одышка, сыпь, опоясывающий герпес и миалгия.

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

Побочные действия сгруппированы по частоте появления: очень часто (>1/10), часто (>1/100 до <1/10), нечасто (>1/1000 до <1/100), редко (>1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна.

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* часто - простой герпес, опоясывающий герпес (в т.ч. диссеминированный и офтальмогерпес), грибковые инфекции: нечасто - бактериальные, вирусные инфекции, сепсис (включая септический шок), бронхопневмония, герпесвирусная инфекция, герпетический менингоэнцефалит,

бактериемия (в т.ч. стафилококковая), ячмень, грипп, воспаление подкожно-жировой клетчатки, инфекции кожи, ушные инфекции, стафилококковые инфекции, зубные инфекции: редко - менингит (в т.ч. бактериальный), Эпштейна-Барр вирусная инфекция, генитальный герпес, тонзиллит, мастоидит, синдром хронической усталости.

*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):* редко - злокачественные новообразования, плазмоцитарный лейкоз, карцинома почки, новообразования, грибовидный микоз, доброкачественные новообразования.

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

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

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

*Со стороны обмена веществ и питания:* очень часто - снижение аппетита; часто - обезвоживание, гипокалиемия, гипонатриемия, гипергликемия, изменение активности ферментов; нечасто - синдром лизиса опухоли, отсутствие прибавки массы тела, гипомагниемия, гипофосфатемия, гиперкалиемия, гиперкальциемия, гипернатриемия, гиперурикемия, сахарный диабет, задержка жидкости, кахексия, гипокальциемия, гипогликемия, уменьшение массы тела; редко - гипермагниемия, ацидоз, нарушение водно-электролитного баланса, избыточное накопление жидкости, гипохлоремия, гиповолемия, гиперхлоремия, гиперфосфатемия, нарушение обмена веществ, дефицит витаминов группы В, дефицит витамина $B_{12}$, подагра, непереносимость алкоголя, увеличение массы тела.

*Нарушения психики:* часто - расстройства и нарушения настроения, тревожность, расстройства и нарушения сна; нечасто - изменения психического статуса, галлюцинации, психотическое расстройство, спутанность сознания, возбужденное состояние; редко - суицидальные мысли, расстройство адаптации, делирий, снижение либидо.

*Со стороны нервной системы:* очень часто - нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, дизестезия, невралгия; часто - двигательная нейропатия, потеря сознания (в т.ч. обморок), головокружение, извращение вкуса, вялость, головная боль; нечасто - тремор, периферическая сенсомоторная нейропатия, дискинезия, нарушение равновесия, потеря памяти (искл. деменцию), энцефалопатия, синдром задней обратимой энцефалопатии, нейротоксичность, судороги, постгерпетическая невралгия, расстройство речи, синдром "беспокойных ног", мигрень, ишиас, нарушение концентрации внимания, патологические рефлексы, паросмия; редко - внутримозговое кровоизлияние, внутричерепное кровоизлияние (в т.ч. субарахноидальное), отек мозга, транзиторная ишемическая атака, кома, дисбаланс вегетативной нервной системы, вегетативная нейропатия, паралич черепных нервов, паралич, парез, предобморочное состояние, синдром поражения ствола мозга, нарушение мозгового кровообращения, корешковый синдром, психомоторная гиперактивность, компрессия спинного мозга, когнитивные расстройства, расстройства движений, расстройства нервной системы, радикулит, слюнотечение, гипотония мышц.

*Со стороны органа зрения:* часто - окологлазничный отек, нарушения зрения, конъюнктивит снижение четкости зрения; нечасто - кровоизлияние в глаз, инфекции век, воспаления глаз, диплопия, сухость глаз, раздражение глаз, боль в газах, усиленное слезотечение, выделение из глаз, гиперемия конъюнктивы; редко - поражения роговицы, экзофтальм, ретинит, скотома, поражения глаз (в т.ч. век), дакриоаденит, светобоязнь, фотопсия, оптическая нейропатия, слепота.

*Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* часто - вертиго; нечасто - звон в ушах, нарушение слуха (до глухоты), дискомфорт в области уха; редко - кровотечение, вестибулярный нейронит, нарушения со стороны уха.

*Со стороны сердца:* часто - остановка сердца, сердечно-сосудистые нарушения (в т.ч. кардиогенный шок), инфаркт миокарда, стенокардия, развитие и обострение хронической сердечной недостаточности, гипокинезия желудочков, остановка синусового узла, AV-блокада, тахикардия (в т.ч. синусовая и суправентрикулярная), аритмия, фибрилляция предсердий, ощущение сердцебиения; нечасто - трепетание предсердий, брадикардия, кардиопульмонарный шок, фибрилляция сердца (в т.ч. фибрилляция предсердий), перикардит (в т.ч. экссудативный перикардит), кардиомиопатия, желудочковая дисфункция; редко - снижение фракции выброса левого желудочка, тампонада сердца, аритмия желудочковая тахисистолическая типа "пируэт", стенокардия нестабильная, заболевания клапанов сердца, коронарная недостаточность.

*Со стороны сосудов:* часто - снижение АД, ортостатическая и постуральная гипотензия, флебит, гематома (в т.ч. периренальная), повышение АД; нечасто - васкулит, инсульт, петехии, экхимоз, пурпура, изменение окраски вен, набухание вен, кровоточивость ран, "приливы" крови, тромбоз глубоких вен, тромбофлебит, кровотечение, циркуляторный коллапс (в т.ч. гиповолемический шок), снижение периферического кровообращения, гиперемия (в т.ч. окулярная): редко - эмболия легочной артерии, эмболия периферических сосудов, лимфедема, бледность, эритромелалгия, вазодилятация, венозная недостаточность.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* очень часто - одышка; часто - одышка при физических нагрузках, носовое кровотечение, кашель, ринорея, инфекции верхних и нижних дыхательных путей; нечасто - остановка дыхания, гипоксия, плевральный выпот, отек легких (в т.ч. острый), 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, фиброз легких, нарушение со стороны бронхов, интерестциальное заболевание легких, гипокапния, сухость в горле, повышенная секреция в верхних дыхательных путях, раздражение горла, кашлевой синдром верхних дыхательных путей.

*Со стороны ЖКТ:* очень часто - тошнота, рвота, диарея, запор; часто - боли в области живота, стоматит, диспепсия, жидкий стул, метеоризм, икота, боль в области горла и глотки, нарушения со стороны ротовой полости; нечасто - панкреатит (в т.ч. хронический), 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, рвота кровью, отечность губ, дискомфорт в животе, изъязвление слизистой оболочки полости рта, кровотечение из десен, псевдомембранозный колит, воспаление слизистой оболочки ЖКТ, нарушение моторики ЖКТ, синдром раздраженного кишечника; редко - ишемический колит, перитонит, отек языка, асцит, хейлит, недержание кала, агония анального сфинктера, фекалома, изъязвления и перфорация ЖКТ, гипертрофия десен, мегаколон, выделения из прямой кишки, появление волдырей в глотке, боль в губах, периодонтит, анальная трещина, изменение ритма дефекации, ирокталгия, нарушения стула.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* нечасто - гепатит, кровоизлияние в печень, гипопротеинемия, гипербилирубинемия, увеличение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, гепатотоксичность, холестаз; редко - печеночная недостаточность, гепатомегалия, синдром Бадда-Киари, цитомегаловирусный гепатит, желчнокаменная болезнь.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* очень часто - кожная сыпь; часто - крапивница, зудящая сыпь, зуд, покраснения, усиление потоотделения, сухость кожи, экзема; нечасто мультиформная эритема, 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, токсическая кожная сыпь, поражение кожи, новообразования кожи, пролежни, угревая сыпь, волдыри; редко - острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), реакции со стороны кожи, лимфоцитарная инфильтрация Джесснера, ладонно-подошвенная эритродизестезия, подкожные кровотечения, сетчатое ливедо, уплотнение кожи, себорея, холодный пот, эритроз, язвы кожи; очень редко - синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

*Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* очень часто - миалгия; часто - слабость мышц, костно-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, артрит, миопатия, ощущения тяжести; редко - рабдомиолиз, синдром височно-нижнечелюстного сустава, фистула, суставной выпот, костные нарушения, инфекции и воспаления костно-мышечной и соединительной ткани, синовиальная киста.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* 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, инфекции мочевыводяших путей, жалобы со стороны мочевыводящих путей, азотемия, поллакиурия; редко - раздражение мочевого пузыря.

*Со стороны поповых органов и молочной железы:* нечасто - эректильная дисфункция, вагинальные кровотечения, боль в гениталиях; редко - нарушение функции яичек, простатит, нарушение функции молочной железы, болезненность придатков яичек, боль в области малого таза, эпидидимит, изъязвление вульвы.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* очень часто - повышенная утомляемость, астения, повышение температуры тела; часто - ухудшение общего физического здоровья, нарушения со стороны слизистых оболочек, нарушение походки, ощущение холода, слабость, чувство недомогания, гриппоподобные симптомы, периферические отеки, отеки; нечасто - озноб, чувство сдавления в грудной клетке, дискомфорт в грудной клетке, изменение чувства жажды, ощущение изменения температуры тела, боль в месте введения, осложнения, ассоциированные с применением медицинских приборов (в т.ч. с катетером); редко - смерть (в т.ч. внезапная), полиорганная недостаточность, кровотечение в месте введения, грыжа, нарушение процессов заживления, некардиальная боль в груди, раздражительность, ощущение инородного тела, воспаление, флебит в месте введения. При экстравазации - воспаление подкожно-жировой клетчатки.

*Лабораторные и инструментальные данные:* часто - повышение активности лактатдегидрогеназы крови; нечасто - повышение активности ЩФ крови, повышение концентрации мочевины в крови, повышение активности гамма-глутамилтранферазы, повышение активности амилазы крови, снижение концентрации гидрокарбонатов в крови, увеличение концентрации С-реактивного белка; редко - изменение содержания газов в крови, изменения ЭКГ (в т.ч. увеличение зубца QT), изменение протромбинового времени, понижение pH желудочного сока, увеличение агрегации тромбоцитов, повышение концентрации тропонина I, обнаружение вирусов и изменение серологии, изменения в анализе мочи.

*Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:* нечасто - падения, контузии; редко - трансфузионные реакции, переломы, ригидность, травмы лица, травмы суставов, ожоги, разрывы, боль во время процедуры, радиационное поражение.

*Хирургические и терапевтические манипуляции:* редко - активация макрофагов.

*Врожденные, наследственные и генетические нарушения:* редко - аплазия, мальформация ЖКТ, ихтиоз.

***Пациенты с мантийноклеточной лимфомой***

Показатели безопасности бортезомиба у этих пациентов 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.

## Передозировка:

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

*Лечение:* следует контролировать показатели жизненных функции пациента и температуры тела, проводить соответствующую терапию для поддержания АД (инфузионная терапия, сосудосуживающие и/или инотропные препараты). Специфический антидот неизвестен.

## Применение при беременности и кормлении грудью:

Применение препарата Бартизар во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

На время лечения препаратом следует прекратить кормление грудью.

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Бортезомиб проявляет 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 бортезомиба показало увеличение средних значений AUC бортезомиба в среднем на 35%. Поэтому следует тщательно наблюдать за больными, применяющими одновременно бортезомиб и сильный ингибитор изофермента CYP3A4 (кетоконазол, ритонавир).

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

Исследование влияния лекарственного взаимодействия с рифампицином - сильным индуктором изофермента CYP3A4 - на фармакокинетику бортезомиба показало снижение средних значений AUC для бортезомиба в среднем на 45%. Поэтому не рекомендуется применять Бартизар вместе с сильными индукторами CYP3A4, т.к. 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 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 невропатией (такие как амиодарон, противовирусные средства, изониазид, нитрофурантоин или статины) и препаратами, снижающими АД, следует соблюдать осторожность.

## Особые указания и меры предосторожности:

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

Бартизар показан только для в/в и п/к 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 бортезомибом 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 $<25\times10^9$/л или при одновременном применении с мелфаланом и преднизолоном, когда количество тромбоцитов $\leq30\times10^9$/л, терапию препаратом Бартизар 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 зритроцитарной массы.

*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. В связи с возможным развитием непроходимости кишечника необходимо проводить динамическое наблюдение за пациентами с запорами.

*Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия*

Очень редко встречались случаи с неустановленной причиной возникновения прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) со смертельным исходом при применении бортезомиба. Пациенты с диагнозом ПМЛ проходили лечение иммунодепрессантами до или одновременно с бортезомибом. Большинство случаев ПМЛ были диагностированы в течение 12 месяцев от начала лечения бортезомибом. Требуется особое внимание относительно подозрительных ПМЛ симптомов, которые пациент может сам не заметить (например, когнитивные, неврологические или психиатрические). При подозрении на ПМЛ следует приостановить дальнейшее лечение бортезомибом до исключения диагноза ПМЛ.

*Периферическая нейропатия*

При возникновении нейропатии проводят поддерживающую терапию. Обычно частота развития периферической нейропатии достигает максимума на 5 цикле лечения бортезомибом. При появлении новых или усилении имеющихся симптомов периферической нейропатии может потребоваться снижение дозы и изменение режима введения препарата.

Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением в связи с возможностью возникновения симптомов нейропатии (ощущение жжения, гиперестезия, гипестезия, парестезия, ощущение дискомфорта, невропатическая боль или слабость). Необходимо постоянно контролировать состояние пациентов, получающих терапию бортезомибом совместно с другими препаратами, способствующими возникновению нейропатии (в т.ч. одновременный прием талидомида). Частота возникновения нейропатии при подкожном введении препарата Бартизар ниже, чем таковая при внутривенном введении.

У пациентов с судорогами или эпилепсией в анамнезе описаны нечастые случаи развития судорог. Требуется особая осторожность при лечении пациентов, имеющих какие-либо факторы риска развития судорог.

*Ортостатическая гипотензия*

Терапия бортезомибом 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. Следует соблюдать осторожность при применении бортезомиба у пациентов, имеющих в анамнезе обмороки, диабетическую нейропатию, получающих гипотензивные препараты, а также у пациентов, с обезвоживанием на фоне диареи или рвоты. Пациентов следует проинструктировать о необходимости обращения к врачу в случае головокружения, чувства "легкости в голове" или обморока. При развитии ортостатической гипотензии рекомендуется гидратация, введение глюкокортикостсроидов 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. Пациенты 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 бортезомиба. Пациентам с симптомами нарушения функции печени, следует

назначать препарат в более низких начальных дозах, и проводить мониторинг на предмет возникновения токсичности, т.к. бортезомиб метаболизируется "печеночными" ферментами и его концентрация может увеличиться при нарушении функции печени средней и тяжелой степени (см. раздел "Способ применения и дозы").

*Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии*

У пациентов, принимающих бортезомиб, отмечался синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии - редкое, обратимое неврологическое нарушение, которое может сопровождаться судорогами, повышением АД, 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 бортезомиба. Безопасность возобновления лечения бортезомибом 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 Бартизар. У пациентов, получающих терапию бортезомибом, мелфаланом и преднизоном, частота реактивации вируса Herpes zoster была большей по сравнению с пациентами, получающими терапию мелфаланом и преднизоном (14% и 4% соответственно). Проведение противовирусной профилактики достоверно снижает частоту реактивации вируса Herpes zoster.

*Нарушения функции легких*

В редких случаях при применении бортезомиба 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.

Не рекомендуется схема терапии бортезомибом с одновременным применением высоких доз цитарабина (2 г/м$^2$/сут) путем непрерывной в течение 24 ч инфузии (может привести к легальному исходу).

*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 Бартизар у пациентов, одновременно принимающих пероральные гипогликемические препараты, следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови и при необходимости провести коррекцию дозы гипогликемических препаратов.

*Реакции иммунокомплексного типа*

Описаны случаи возникновения реакций иммунокомплексного типа (сывороточная болезнь, полиартрит с сыпью и пролиферативный гломерулонефрит). В этих случаях лечение бортезомибом следует прекратить.

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

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

*Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами*

Во время лечения бортезомибом возможны появления головокружения, обморока, зрительных расстройств и других нежелательных явлений, которые могут отрицательно повлиять на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

## Условия хранения:

Препарат следует хранить в защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. После разведения 0.9% раствором натрия хлорида допускается хранение во флаконе или шприце не более 8 ч при температуре не выше 25°С.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

## Срок годности:

3 года.

## Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

**Источник:** http://drugs.thead.ru/Bartizar