

[Борамилан Фс](#)



Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#) [Апрель](#)

[Госреестр](#) [Википедия](#)

[РЛС VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)^{англ}

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Высокоselectивный обратимый ингибитор активности протеасомы 26S, представляет собой модифицированную борную кислоту.

Протеасома 26S присутствует в ядре и цитозоле всех эукариотических клеток и является ключевым компонентом, катализирующим расщепление основных белков, участвующих в управлении жизненным циклом клеток. Бортезомиб ингибирует химотрипсиноподобное действие протеасомы, вызывает торможение протеолиза и приводит к апоптозу.

Миеломные клетки почти в 1000 раз более восприимчивы к апоптозу, вызванному бортезомибом, чем нормальные клетки плазмы.

Основным фактором, объясняющим способность ингибитора протеасомы бортезомиба уничтожать клетки миеломы, является его способность блокировать активацию NF- κ B. В нормальных клетках NF- κ B (который существует как димер p50-p65) связан с ингибирующим белком I κ B, который удерживает его в неактивной форме в цитозоли. Некоторые опухоли содержат активированные формы NF- κ B, и протеасома играет важную роль в этом активировании, т. к. она катализирует протеолитическую генерацию подгруппы NF- κ B p50 из неактивного предшественника p150 и разрушение ингибирующего белка I κ B. Активированный NF- κ B, проникая в ядро, помогает клетке выжить и пролиферировать. Ингибируя протеасому и, следовательно, тормозя активацию NF- κ B, бортезомиб способствует уменьшению количества антиапоптозных факторов, воспалительных молекул, молекул клеточной адгезии (которые позволяют соединительным клеткам прикрепляться к клеткам костного мозга) и цитокинов (которые стимулируют рост клеток миеломы).

Бортезомиб вызывает замедление роста человеческих опухолей на многих экспериментальных моделях, включая множественную миелому.

Фармакокинетика

После однократного в/в введения концентрация бортезомиба в плазме крови снижается двухфазно, AUC характеризуется быстрой начальной фазой распределения и более длительной конечной фазой выведения.

$T_{1/2}$ бортезомиба в начальной фазе распределения колеблется от 5 до 15 ч.

Биодоступность бортезомиба имеет дозозависимый характер в диапазоне доз от 1.45 до 2 мг/м², а в диапазоне доз 1-1.3 мг/м² увеличивается пропорционально дозе.

После многократного введения бортезомиба наблюдается снижение его клиренса, что приводит к соответствующему увеличению $T_{1/2}$ в фазе выведения и AUC₀₋₂₄. Повторные введения не влияют на кинетику начального распределения бортезомиба, и величины C_{max} и $T_{1/2}$ в этой фазе не изменяются. После введения третьей дозы в первом цикле лечения средний срок выведения бортезомиба в конечной фазе увеличивается с 5.45 до 19.7 ч, а AUC₀₋₂₄ - с 30.1 до 54 ч/нг/мл.

При концентрациях бортезомиба 0.01-1 мкг/мл связывание с белками плазмы крови составляет 82.9%. Доля бортезомиба, связавшегося с белками плазмы крови, не зависит от его концентрации.

Метаболизм бортезомиба осуществляется в основном при участии изоферментов CYP3A4 и CYP2C19. Лишь небольшое количество интактного вещества выводится с мочой, в желчи и кале неизмененный бортезомиб не обнаруживается.

Показания к применению:

Множественная миелома (терапия 2 линии).

Относится к болезням:

- [Миелома](#)

Противопоказания:

Беременность, период лактации (грудное вскармливание), детский возраст, повышенная чувствительность к бортезомибу, бору.

Способ применения и дозы:

Рекомендуемая начальная доза составляет 1.3 мг/м² 2 раза/нед. 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 должно пройти не менее 72 ч. Количество циклов лечения зависит от клинического ответа и степени тяжести симптомов токсичности.

Побочное действие:

Со стороны системы кроветворения: >10% - тромбоцитопения, анемия, нейтропения; 0.1-1% - фебрильная нейтропения.

Со стороны пищеварительной системы: >10% - тошнота, рвота, диарея, запор; 1-10% - снижение аппетита, боль в животе, непроходимость кишечника, паралитический илеус, ишемический колит, острый панкреатит, гепатит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: 1-10% - ортостатическая гипотензия, снижение АД; 0.1-1% - застойная сердечная недостаточность, полная АВ-блокада, тампонада сердца.

Со стороны дыхательной системы: 1-10% - одышка, кашель.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: >10% - периферическая невропатия, головная боль, головокружение; 1-10% - парестезия, гипестезия, кратковременная потеря сознания; 0.1-1% - энцефалопатия, судороги, нарушение функций вегетативной нервной системы.

Со стороны органов чувств: >10% - извращение вкуса; 1-10% - снижение четкости зрения; 0.01-0.1% - двусторонняя глухота.

Со стороны обмена веществ: 1-10% - обезвоживание, снижение содержания натрия в сыворотке крови.

Дерматологические реакции: 1-10% - кожный зуд.

Прочие: >10% - миалгия, слабость, повышение температуры тела, повышенная утомляемость; 1-10% - инфекции, вызванные Varicella zoster, синдром лизиса опухоли, озноб, артралгия.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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

Несмотря на то, что данные по взаимодействию бортезомиба с лекарственными средствами отсутствуют, пациентам требуется тщательное наблюдение при одновременном применении с активными ингибиторами CYP3A4 (кетоконазолом, ритонавиром) и CYP2C19 (флуоксетином) или индукторами CYP3A4 (рифapiцином). С осторожностью применять одновременно с субстратами изоферментов CYP3A4 и CYP2C19.

Особые указания и меры предосторожности:

С осторожностью применять при тяжелых нарушениях функций печени и почек, при указаниях в анамнезе на обмороки, диабетическую невропатию, у пациентов, получающих гипотензивные препараты, а также при обезвоживании на фоне диареи или рвоты.

При развитии ортостатической гипотензии рекомендуется гидратация, введение ГКС и/или симпатомиметиков; при необходимости следует уменьшить дозу антигипертензивных препаратов.

Требуется особая осторожность при назначении препарата пациентам с наличием факторов риска развития судорог.

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

При снижении количества тромбоцитов <25 000/мкл терапию 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 препараты. 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 невропатии проводят поддерживающую терапию. Обычно частота развития периферической невропатии достигает максимума на 5 цикле лечения. При появлении новых или усилении имеющихся симптомов периферической невропатии может потребоваться снижение дозы и изменение режима введения бортезомиба.

К развитию симптомов сердечной недостаточности может предрасполагать задержка жидкости.

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 подщелачивание мочи.

При терапии бортезомибом больных с амилоидозом следует проявлять осторожность, т.к. неизвестно влияние угнетения активности протеасом при заболеваниях, сопровождающихся увеличением содержания белка.

При применении у пациентов, получающих пероральные гипогликемические препараты, следует тщательно контролировать уровень глюкозы в крови и, при необходимости, провести коррекцию дозы гипогликемических препаратов.

При работе с бортезомибом следует соблюдать общепринятые правила обращения с цитотоксическими препаратами.

При нарушениях функции почек

С осторожностью применять при тяжелых нарушениях функций почек.

При нарушениях функции печени

С осторожностью применять при тяжелых нарушениях функций печени.

Применение в детском возрасте

Противопоказан в детском возрасте.

Источник: http://drugs.thead.ru/Boramilan_Fs