Велкейд



Код АТХ:

- L01XX32

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Бортезомиб

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

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)	3.5 мг

Вспомогательные вещества: маннитол - 35 мг, азот - q.s.

38.5 мг - флаконы стеклянные вместимостью 10 мл (1) - блистеры (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Бортезомиб - это обратимый ингибитор 26S-протеасомы клеток млекопитающих. 26S-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.

В экспериментальных исследованиях in vitro, ex vivo и на животных 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

Всасывание

При в/в струйном введении бортезомиба в дозах 1 мг/м^2 и 1.3 мг/м^2 пациентам с множественной миеломой C_{max} бортезомиба в плазме составляют соответственно 57 нг/мл и 112 нг/мл. При последующем введении препарата C_{max} в плазме крови находятся в пределах 67-106 нг/мл для дозы 1 мг/м^2 и 89-120 - для дозы 1.3 мг/м^2.

При введении в дозе 1,3 мг/м^2 п/к или в/в больным с множественной миеломой общее системное воздействие после повторного введения в той же дозе (AUC_{last}) 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).

Распределение

После однократного или многократного введения в дозах 1 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%.

Метаболизм

В условиях in vitro метаболизм бортезомиба преимущественно осуществляется изоферментами 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 26S-протеасому.

Выведение

Средний $T_{1/2}$ бортезомиба при многократном введении составляет 40-193 ч. Препарат быстрее выводится после введения первой дозы по сравнению с последующими введениями. После первого введения в дозах 1 мг/м^2 и 1.3 мг/м^2 средний общий клиренс составляет соответственно 102 л/ч и 112 л/ч, а после последующих введений - соответственно 15-32 л/ч.

Пути выведения бортезомиба у человека не изучались.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

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

Исследования фармакокинетики бортезомиба у онкологических больных с нарушениями функции печени проводились у пациентов (n=51) с различной степенью тяжести нарушений функции печени (таблица 2) с применением бортезомиба в дозах 0.5-1.3 мг/м^2. Легкие нарушения функции печени не влияют на фармакокинетику бортезомиба. У пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени наблюдается увеличение AUC на 60% по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Для пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени рекомендуется уменьшение начальной дозы бортезомиба и тщательный клинический контроль.

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

Показания к применению:

— множественная миелома;

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

Относится к болезням:

- Лимфома
- Миелома

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к бортезомибу, бору и маннитолу;

— острые диффузные и инфильтративные заболевания легких;

— поражение перикарда;

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— детский возраст (отсутствие опыта применения).

С осторожностью:

— нарушения функции печени средней и тяжелой степени;

— тяжелые нарушения функции почек;

— судороги или эпилепсия в анамнезе;

— обмороки;

— диабетическая невропатия 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, субстратов изофермента CYP2C9, пероральных гипогликемических препаратов.

Способ применения и дозы:

Велкейд показан только для в/в и п/к введения.

При интратекальном введении были зафиксированы случаи смерти.

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

Концентрацию раствора следует рассчитывать очень тщательно в связи с различием концентраций раствора для в/в введения и раствора для п/к введения.

Монотерапия

Препарат вводят в/в струйно в течение 3-5 сек и п/к.

Рекомендуемая начальная доза бортезомиба составляет 1.3 мг/м^2 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). 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 показала клинического ответа (прогрессирование или стабилизация заболевания после 2 или 4 циклов соответственно), может быть назначена комбинация дексаметазона в высоких дозах с препаратом Велкейд. В этом случае дексаметазон в дозе 40 мг назначают внутрь с каждой дозой препарата Велкейд: 20 мг в день введения препарата Велкейд и 20 мг на следующий день после введения препарата Велкейд. Таким образом, дексаметазон следует принимать в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 дни, 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 невропатии, лечение препаратом Велкейд следует приостановить. После исчезновения симптомов токсичности лечение препаратом Велкейд можно возобновить в дозе, сниженной на 25% (дозу 1.3 мг/м^2 снижают до 1 мг/м^2, дозу 1 мг/м^2 снижают до 700 мкг/м^2).

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

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

Тяжесть периферической невропатии	Изменение дозы и частоты введения
1 степень (парестезия, слабость 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 препарата Велкейд до исчезновения симптомов токсичности. После этого возобновить лечение, снизив дозу препарата Велкейд до 700 мкг/м^2 и уменьшив частоту введения до 1 раза в нед.
4 степень (сенсорная невропатия, приводящая к инвалидности или двигательная невропатия, угрожающая жизни или приводящая к параличу)	Прекратить применение препарата Велкейд

Пациенты с нарушением функции почек

Степень нарушения функций почек не влияет на фармакокинетику Велкейда. Поэтому для пациентов с **почечной недостаточностью** коррекции дозы не требуется. Поскольку диализ может снижать концентрацию бортезомиба в крови, то препарат следует вводить после проведения диализа.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с **нарушениями функции печени легкой степени** не требуется изменения начальной дозы. Следует назначать рекомендуемую дозу. Пациентам с **нарушениями функции печени средней и тяжелой степени** Велкейд следует назначать в уменьшенной дозе (таблица 2).

Таблица 2. Рекомендуемые изменения начальной дозы препарата Велкейд 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	Велкейд следует назначать в уменьшенной дозе 700 мкг/м^2 в течение первого цикла. Следует рассмотреть возможность увеличения дозы до 1 мг/м^2 или дальнейшее уменьшение дозы до 500 мкг/м^2 в последующих циклах в зависимости от переносимости.
Тяжелая	>3 × ВГН	любая	

Комбинированная терапия

Велкейд вводят в/в струйно в течение 3-5 сек или п/к в комбинации с мелфаланом и преднизоном, 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 преднизоном у больных с ранее нелеченной множественной миеломой.

Велкейд 2 раза в неделю (циклы 1-4)

1 нед.	2 нед.	3 нед.	4 нед.	5 нед.	6 нед.
Велкейд (1.3 мг/м^2)					
1-й день 4-й день	8-й день 11-й день	Период отдыха	22-й день 25-й день	29-й день 32-й день	Период отдыха
Мелфалан (9 мг/м^2)+преднизон (60 мг/м^2)					
1-й день 2-й день 3-й день 4-й день	-	Период отдыха	-	-	Период отдыха

Велкейд 1 раз в неделю (циклы 5-9)

1 нед.	2 нед.	3 нед.	4 нед.	5 нед.	6 нед.
Велкейд (1.3 мг/м^2)					
1-й день	8-й день	Период отдыха	22-й день	29-й день	Период отдыха
Мелфалан (9 мг/м^2)+преднизон (60 мг/м^2)					
1-й день 2-й день 3-й день 4-й день	-	Период отдыха	-	-	Период отдыха

Рекомендации по коррекции дозы при комбинированной терапии

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

Перед началом нового цикла лечения:

— содержание тромбоцитов должно быть >70 000/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, или тромбоцитопения с кровотечением	В следующем цикле дозу мелфалана следует уменьшить на 25%
Содержание тромбоцитов ≤ 30 000/мкл или АСН ≤ 750/мкл в день введения Велкейда (кроме 1-го дня)	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 ступень (с 1.3 мг/м^2 до 1 мг/м^2; с 1 мг/м^2 до 700 мкг/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/м^2 до 1 мг/м^2; с 1 мг/м^2 до 700 мкг/м^2). При развитии нейропатической боли и/или периферической невропатии, 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 и обращении с препаратом следует проявлять осторожность. Следует соблюдать соответствующие правила 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 и введение раствора для в/в введения. Содержимое флакона (10 мл) растворяют в 3.5 мл 0.9% раствора натрия хлорида. Концентрация приготовленного раствора для в/в введения - 1 мг/мл. Приготовленный раствор должен быть прозрачным и бесцветным. При обнаружении механических включений или изменения цвета приготовленный раствор использовать нельзя. 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.

Приготовление раствора для п/к введения. Содержимое флакона растворяют в 1.4 мл 0.9% раствора натрия хлорида. Концентрация приготовленного раствора для п/к 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 п/к в область бедра (правое или левое) или в область живота (справа или слева). Необходимо постоянно менять место введения препарата. Каждую последующую инъекцию следует вводить 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 Велкейд можно использовать менее концентрированный раствор для п/к введения (1 мг/мл вместо 2.5 мг/мл) или перейти на в/в введение препарата.

Побочное действие:

В целом, показатели безопасности препарата Велкейд при применении в качестве монотерапии сходны с соответствующими показателями при применении Велкейда в комбинации с мелфаланом и преднизоном.

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

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 AV-блокада, тахикардия (в т.ч. синусовая и суправентрикулярная), аритмия, фибрилляция предсердий, ощущение сердцебиения, снижение АД, ортостатическая и постуральная гипотензия, флебит, гематома, повышение АД; 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.

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.

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, гастроэзофагеальный рефлюкс, петехии слизистой оболочки рта, гиперсекреция слюнных желез, налет на языке, изменение окраски языка, изъязвления на языке, повышение аппетита; редко - ишемический колит.

Со стороны гепатобилиарной системы: нечасто - гепатит, кровоизлияние в печень, гипопротеинемия, - гипербилирубинемия, повышение активности АЛТ и АСТ; редко - печеночная недостаточность.

Со *стороны нервной системы:* очень часто - периферическая невропатия, парестезия, головная боль; часто - полиневропатия, 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, отрывистые движения, постуральное головокружение, мононейропатия, нарушения речи, синдром "беспокойных ног"; редко - энцефалопатия, вегетативная нейропатия, обратимый лейкоэнцефалопатический синдром.

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

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; редко - двусторонняя глухота.

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

Со стороны иммунной системы: нечасто - гиперчувствительность; редко - отек Квинке.

Со *стороны эндокринной системы:* нечасто - нарушение секреции АДГ.

Со стороны обмена веществ: часто - обезвоживание, гипокалиемия, гипергликемия; нечасто - гиперкалиемия, кахексия, гиперкальциемия, гипокальциемия; гипернатриемия, гипонатриемия, гипогликемия, гиперурикемия, дефицит витамина B_{12}, гипомагниемия, гипофосфатемия.

Со стороны кожи и подкожных тканей: 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.

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

Со стороны лабораторных показателей: часто - увеличение активности ЛДГ в крови; нечасто - увеличение активности ЩФ, увеличение концентрации мочевины в крови, увеличение активности ГГТ, увеличение активности амилазы крови, уменьшение концентрации гидрокарбонатов в крови, увеличение концентрации С-реактивного белка.

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

Прочие: очень часто - повышенная утомляемость, повышение температуры тела, опоясывающий герпес (в т.ч. диссеминированный); часто - астения, слабость, чувство недомогания, гриппоподобные симптомы, периферические отеки, отеки, присоединение вторичной инфекции; нечасто - невралгия, озноб, чувство давления в грудной клетке, дискомфорт в грудной клетке, боль в паху, осложнения, ассоциированные с катетером, синдром лизиса опухоли, увеличение 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 лимфомой мантийных клеток, а периферическая невропатия, сыпь и зуд - у пациентов с мантийноклеточной лимфомой.

Передозировка:

Симптомы: превышение рекомендуемой дозы более чем в 2 раза сопровождалось острым падением АД и тромбоцитопенией со смертельным исходом.

Лечение: в случае передозировки рекомендуется тщательно контролировать показатели жизненных функций больного и проводить соответствующую терапию для поддержания АД (инфузионная терапия, сосудосуживающие и/или инотропные препараты) и температуры тела. Специфический антидот к бортезомибу не известен.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

В исследованиях in vitro бортезомиб проявлял свойства слабого ингибитора изоферментов CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. 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 изофермента CYP3A4 кетоконазолом показало увеличение средних значений AUC бортезомиба в среднем на 35%. Поэтому следует тщательно наблюдать за больными, получающими одновременно бортезомиб и активный ингибитор изофермента CYP3A4 (кетоконазол, ритонавир).

В исследовании лекарственного взаимодействия с активным ингибитором CYP2C19 омепразолом, 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 для бортезомиба в среднем на 45%. Поэтому не рекомендуется применять Велкейд 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 Велкейд следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой химиотерапии.

При неумышленном введении препарата Велкейд интратекально были зафиксированы случаи смерти. Лекарственный препарат Велкейд 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 препаратом Велкейд наблюдается преходящая тромбоцитопения, при этом наименьшее число тромбоцитов обычно наблюдается на 11-й день цикла. Цикловая периодичность уменьшения и увеличения количества тромбоцитов наблюдалась на протяжении всех 8 циклов при применении препарата 2 раза в неделю, таким образом, нет данных, подтверждающих нарастающую тромбоцитопению. При снижении количества тромбоцитов <25 000/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.

Желудочно-кишечные нарушения

С целью предотвращения тошноты и рвоты рекомендуется применение противорвотных препаратов. При возникновении диареи назначают противодиарейные препараты. Для предотвращения или лечения обезвоживания больным необходимо проводить регидратационную терапию и поддерживать водно-электролитный баланс.

Периферическая невропатия

При возникновении невропатии проводят поддерживающую терапию. Обычно частота развития периферической невропатии достигает максимума на 5 цикле лечения препаратом Велкейд. При появлении новых или усилении

имеющихся симптомов периферической невропатии может потребоваться снижение дозы и изменение режима введения препарата Велкейд. Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением в связи с возможностью возникновения симптомов невропатии (ощущение жжения, гиперестезия, гипестезия, парестезия, ощущение дискомфорта, невропатическая боль или слабость). Частота возникновения невропатии при п/к введении препарата Велкейд ниже, чем таковая при в/в введении.

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.

Ортостатическая гипотензия

Терапия препаратом Велкейд часто сопровождается ортостатической гипотензией. В большинстве случаев она бывает слабой или средней тяжести и наблюдается в ходе всего лечения. Редко отмечалась кратковременная потеря сознания.

У больных, имеющих в анамнезе обмороки, диабетическую невропатию, 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 гипотонии рекомендуется гидратация, введение ГКС 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 сердечной недостаточности может предрасполагать задержка жидкости. Больные с факторами риска или с сердечными заболеваниями 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 симптомы нарушений 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, т.к. бортезомиб метаболизируется печеночными ферментами и его концентрация может увеличиться при нарушении функции печени средней и тяжелой степени.

Обратимый лейкоэнцефалопатический синдром

У пациентов, получающих Велкейд, отмечался обратимый лейкоэнцефалопатический синдром - 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 МРТ головного мозга. При развитии обратимого лейкоэнцефалопатического синдрома следует прекратить применение препарата Велкейд. Безопасность возобновления терапии препаратом Велкейд после ранее выявленного обратимого лейкоэнцефалопатического синдрома неизвестна.

Реактивация вируса Varicella zoster

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

Нарушения функции легких

В редких случаях при применении препарата Велкейд наблюдались острые диффузные инфильтративные легочные заболевания 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 соответствующее лечение.

Синдром лизиса опухоли

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 применении препарата Велкейд у пациентов, 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 Велкейд следует соблюдать общепринятые правила обращения с цитотоксическими препаратами.

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.

При нарушениях функции почек

Контролируемого опыта применения Велкейда у **больных с нарушениями функций почек** нет. Такие пациенты (особенно с КК <20 мл/мин) должны находиться под наблюдением врача. При необходимости следует рассмотреть возможность снижения дозы.

При нарушениях функции печени

Контролируемого опыта применения Велкейда у **больных с нарушениями функций печени** нет. Тяжелое нарушение функций печени может повлиять на процесс выведения бортезомиба и может повышать вероятность лекарственных взаимодействий. Больных с нарушением функций печени следует лечить с крайней осторожностью и следует рассмотреть возможность снижения дозы.

Применение в детском возрасте

Противопоказание: детский возраст (отсутствие опыта применения).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, в оригинальной упаковке для защиты от действия света, при температуре не выше 30°С.

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

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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