

# Бартизар - Bortezomib (Бортезомиб)

Множественная миелома. Мантийноклеточная лимфома у больных, ранее получивших, по крайней мере, 1 линию терапии.

Владелец регистрационного удостоверения: ФармФирма СОТЕКС, ЗАО (Россия)

Произведено: ONCOMED MANUFACTURING, A.S. (Чешская Республика) или РАФАРМА, АО (Россия)

Первичная упаковка: ONCOMED MANUFACTURING, A.S. (Чешская Республика) или РАФАРМА, АО (Россия)

Вторичная упаковка: ONCOMED MANUFACTURING, A.S. (Чешская Республика) или GE PHARMACEUTICALS, Ltd. (Болгария) или РОНЦ им.Н.Н. Блохина РАМН (Россия) или ФармФирма СОТЕКС, ЗАО (Россия) или РАФАРМА, АО (Россия)

Выпускающий контроль качества: SYNTHON HISPANIA, S.L. (Испания) или РОНЦ им.Н.Н. Блохина РАМН (Россия) или ФармФирма СОТЕКС, ЗАО (Россия) или РАФАРМА, АО (Россия)

Код АТХ: L01XX32 (Bortezomib)

Активное вещество: бортезомиб (bortezomib) Rec.INN зарегистрированное ВОЗ

## **Форма выпуска, упаковка и состав препарата Бартизар®**

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

	<b>1 фл.</b>
бортезомиб (в форме трехмерного бороксина)	3.336 мг,
что соответствует содержанию бортезомиба (в форме мономера)	3.5 мг

*Вспомогательные вещества:* маннитол – 35 мг.

38.336 мг – флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.

**Клинико-фармакологическая группа:** Противоопухолевый препарат

**Фармако-терапевтическая группа:** Противоопухолевое средство

## **Фармакологическое действие**

Высокоселективный 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-κB. В нормальных клетках NF-κB (который существует как димер p50-p65) связан с ингибирующим белком IκB, который удерживает его в неактивной форме в цитозоли. Некоторые опухоли содержат активированные формы NF-κB, и протеасома играет важную роль в этом активировании, т.к. она катализирует протеолитическую генерацию подгруппы NF-κB p50 из неактивного предшественника p150 и разрушение ингибирующего белка IκB. Активированный NF-κB, проникая в ядро, помогает клетке выжить и пролиферировать. Ингибируя протеасому и, следовательно, тормозя активацию NF-κB, 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/м<sup>2</sup>, а в диапазоне доз 1-1.3 мг/м<sup>2</sup> увеличивается пропорционально дозе.

После многократного введения бортезомиба наблюдается снижение его клиренса, что приводит к соответствующему увеличению  $T_{1/2}$  в фазе выведения и AUC<sub>0-24</sub>. 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 AUC<sub>0-24</sub> - 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 активных веществ препарата Бартизар®**

Множественная миелома.

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