

# Велкейд — Velcade (Бортезомиб PS-341)

ВЕЛКЕИД предназначен для лечения, множественной миеломы, мантийноклеточной лимфомы у больных, ранее получивших, по крайней мере, 1 линию терапии.

**Формы выпуска:** лиофилизат

## Состав

Каждый флакон для одноразового применения содержит:

активное вещество: бортезомиб (PS-341) в форме трехмерного бороксина — 3,5 мг [в пересчете на бортезомиб (PS-341) в форме мономера], вспомогательные вещества: маннитол — 35 мг. азот — q.s.

## Описание

Белая или почти белая лиофилизированная масса или порошок.

## Фармакологическое действие

Бортезомиб — это обратимый ингибитор химотрипсин-подобной активности 268-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

*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 остеолита, получающих терапию бортезомибом.

## Фармакокинетика

При внутривенном струйном введении бортезомиба в дозах 1.0 мг/м<sup>2</sup> и 1.3 мг/м<sup>2</sup> больным с множественной миеломой максимальные концентрации препарата в плазме составляют соответственно 57 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/м<sup>2</sup> и 89-120 для дозы 1.3 мг/м<sup>2</sup>. 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/м<sup>2</sup> и 1,3 мг/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> и 1,3 мг/м<sup>2</sup> средний объем распределения бортезомиба у пациентов с множественной миеломой составляет 1659-3294 л (489- 1884 л/м<sup>2</sup>). 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.

Исследования фармакокинетики бортезомиба у онкологических больных с нарушениями функции печени проводились на 51 пациенте с различной степенью тяжести нарушений функции печени (см. таблицу 2) с применением доз бортезомиба 0,5-1,3 мг/м<sup>2</sup>. Легкие нарушения функции печени не влияют на фармакокинетику бортезомиба. У пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени наблюдается 60% увеличение AUC (площадь под кривой «концентрация- время») 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.

Фармакокинетика бортезомиба в дозах 0,7-1,3 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 2 раза в неделю у больных с легкими, средними или тяжелыми нарушениями функции почек, включая пациентов, находящихся на диализе, сопоставима с фармакокинетикой препарата у больных с нормальной функцией почек.

## **Показания к применению**

ВЕЛКЕИД предназначен для лечения

- множественной миеломы
- мантийноклеточной лимфомы у больных, ранее получивших, по крайней мере, 1 линию терапии.

## **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к бортезомибу, бору и маннитулу;
- беременность и период кормления грудью;

- детский возраст (отсутствие опыта применения);
- острые диффузные инфильтративные заболевания легких;
- поражение перикарда.

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

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

Монотерапия

ВЕЛКЕЙД® вводится внутривенно струйно в течение 3-5 секунд.

Рекомендуемая доза бортезомиба составляет 1,3 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела два 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 высоких доз дексаметазона с препаратом ВЕЛКЕЙД®. В этом случае 40 мг дексаметазона назначается перорально с каждой дозой препарата ВЕЛКЕЙД®: 20 мг в день введения препарата ВЕЛКЕЙД® и 20 мг в следующий день после введения препарата ВЕЛКЕЙД®. 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 ВЕЛКЕЙД®\*

При развитии гематологической токсичности 4-й степени или любого негематологического

токсического эффекта 3-й степени, за исключением нейропатии, лечение препаратом ВЕЛКЕЙД®

следует приостановить. После исчезновения симптомов токсичности лечение препаратом

ВЕЛКЕЙД® можно возобновить в дозе, сниженной на 25% (дозу 1.3 мг/м<sup>2</sup> снижают до 1.0 мг/м<sup>2</sup>;

^ 2 дозу 1,0 мг/м' снижают до 0,7 мг/м ).

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

#### Пациенты с нарушениями функции почек

Степень нарушения функции почек не влияет на фармакокинетику препарата ВЕЛКЕЙД®. Поэтому для больных с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Поскольку диализ может снижать концентрацию препарата ВЕЛКЕЙД® 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 ВЕЛКЕЙД® в уменьшенной дозе

#### Способ применения

ВЕЛКЕЙД® является противоопухолевым препаратом. При приготовлении и обращении с препаратом следует проявлять осторожность. Следует соблюдать соответствующие меры асептики. Рекомендуется пользоваться перчатками и другой защитной одеждой для предотвращения контакта с кожей.

Содержимое 10 мл флакона растворяют в 3,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

Раствор бортезомиба должен быть прозрачным и бесцветным. При обнаружении механических включений или изменения цвета приготовленный раствор использовать нельзя.

Полученный раствор вводят путем 3-5 секундной внутривенной 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.

## Побочное действие

В целом, показатели безопасности препарата ВЕЛКЕЙД® при применении в монотерапии сходны с соответствующими показателями при применении препарата ВЕЛКЕЙД® в комбинации с мелфаланом и преднизолоном.

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. нейтропения. анемия: часто — лейкопения, лимфопения;

нечасто — панцитопения, фебрильная нейтропения, гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, лимфаденопатия;

редко — диссеминированное внутрисосудистое свертывание (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 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.

Со стороны органов дыхания:

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 системы пищеварения:

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.

Со стороны гепатобилиарной системы:

нечасто — гепатит, кровоизлияние в печень, гипопропротеинемия, гипербилирубинемия, увеличение активности аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы; редко — печеночная недостаточность.

Со стороны нервной системы:

очень часто — периферическая нейропатия, парестезия, головная боль;

часто — полинейропатия, головокружение (за исключением вертиго), извращение вкуса, дизестезия, гипестезия, тремор;

нечасто — параплегия, судороги, периферическая двигательная нейропатия, 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. 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 антидиуретического гормона.

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.

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

Нарушения метаболизма:

часто — обезвоживание, гипокалиемия, гипергликемия;

нечасто — гиперкалиемия, кахексия, гиперкальциемия. гипокальциемия. гипернатриемия, гипонатриемия, гипогликемия, гиперурикемия. дефицит витамина B12, гипомагниемия, гипофосфатемия.

Изменения лабораторных показателей:

часто — уменьшение массы тела, 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, повышение температуры тела,

опоясывающий герпес (в т.ч. диссеминированный);

часто — астения, слабость, чувство недомогания, гриппоподобные симптомы, периферические отеки, отеки, уменьшение массы тела, присоединение вторичных инфекций;

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.

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 мантийноклеточной лимфомой; а периферическая нейропатия, сыпь и зуд — у пациентов с мантийноклеточной лимфомой.

## **Передозировка**

Передозировка, превышающая рекомендуемую дозу более чем в 2 раза, сопровождалась у больных острым снижением артериального давления и тромбоцитопенией со смертельным исходом. Специфический антидот к препарату ВЕЛКЕЙД\* не известен. При передозировке следует контролировать показатели жизненных функций больного и проводить соответствующую терапию для поддержания артериального давления (инфузионная терапия, сосудосуживающие и/или инотропные препараты) и температуры тела.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

В исследованиях *in vitro* и исследованиях *in vivo* бортезомиб проявлял

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 активным ингибитором изофермента CYP3A4 кетоконазолом на фармакокинетику препарата ВЕЛКЕЙД® показало увеличение средних значений AUC (площадь под кривой «концентрация-время») бортезомиба в среднем на 35%. Поэтому следует тщательно наблюдать за больными, получающими одновременно бортезомиб и активный ингибитор изофермента CYP3A4 (кетоконазол, ритонавир).

В исследовании влияния лекарственного взаимодействия с активным ингибитором изофермента CYP2C19 омепразолом на фармакокинетику препарата ВЕЛКЕЙД®, не выявлено существенного изменения фармакокинетики бортезомиба.

Исследование влияния лекарственного взаимодействия с рифампицином — активным индуктором изофермента CYP3A4 — на фармакокинетику препарата ВЕЛКЕЙД® показало снижение средних значений AUC (площадь под кривой «концентрация-время») для бортезомиба в среднем на 45%. Поэтому не рекомендуется применять препарат ВЕЛКЕЙД® 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. Исследование лекарственного взаимодействия с комбинацией мелфалан-преднизон показало увеличение средних значений AUC (площадь под кривой «концентрация-время») 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 нейропатией (такие как амиодарон,

противовирусные средства, изониазид, нитрофурантоин или статины) и препаратами, снижающими артериальное давление, следует соблюдать осторожность.

В связи с тем, что исследований влияния индукторов изофермента CYP3A4 на фармакокинетику бортезомиба не проводилось, следует соблюдать осторожность при назначении бортезомиба в комбинации с потенциальными индукторами изофермента CYP3A4 (например, с рифампицином). Особые указания

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 внутривенного введения. Не вводить интратекально.

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 ВЕЛКЕЙД® наблюдается преходящая тромбоцитопения. При этом наименьшее число тромбоцитов обычно наблюдается на I 1 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 <25000/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.

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.

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

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 ВЕЛКЕЙД® 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. 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, чувства «легкости в голове» 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 хронической сердечной недостаточности. К развитию признаков и симптомов сердечной недостаточности может предрасполагать задержка жидкости. Больные с факторами риска или с заболеваниями сердца в анамнезе должны подвергаться тщательному наблюдению.

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

препарата

ВЕЛКЕЙД®. Данные о состоянии этих пациентов после возобновления терапии препаратом

В Е Л К Е Й Д® о г р а н и ч е н ы.

Пациентам с симптомами нарушения функции печени, следует назначать ВЕЛКЕЙД® в более низких начальных дозах, и проводить мониторинг на предмет возникновения токсичности, так как бортезомиб метаболизируется печеночными ферментами и его концентрация может увеличиться при нарушении функции печени средней — тяжелой степени (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Обратимый лейкоэнцефалопатический синдром

У пациентов, принимающих ВЕЛКЕЙД® 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 прием препарата ВЕЛКЕЙД®. Безопасность возобновления терапии препаратом ВЕЛКЕЙД® после ранее выявленного обратимого лейкоэнцефалопатического синдрома неизвестна.

Реактивация вируса Herpes 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 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.

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 пациентам соответствующее лечение.

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 ВЕЛКЕЙД® 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 ВЕЛКЕЙД® следует соблюдать общепринятые правила обращения с цитотоксическими препаратами.

## **Особенности применения**

Влияние на способность к управлению автомобилем и движущимися 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.

## **Форма выпуска**

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения. 3,5 мг. По 38.5 мг препарата (соответствует 3.5 мг бортезомиба) в стеклянный флакон вместимостью Ю мл с пробкой из бромбутилового каучука и алюминиевой крышкой. Один флакон упаковывают в блистер и картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

## **Условия хранения**

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от действия света, в недоступном для детей месте. После растворения ВЕЛКЕЙД® 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.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

## **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.