

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**ВЕЛКЕЙД**  
**VELCADE®**

**Склад:** 1 флакон містить бортезомібу 3,5 мг;  
*допоміжні речовини:* манітол, азот.

**Лікарська форма.** Порошок ліофілізований для приготування розчину для внутрішньовенного введення.

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Код АТС L01X X32.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Множинна мієлома (терапія другої лінії).  
Множинна мієлома (терапія першої лінії).

**Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до бортезомібу, бору або будь-якого з допоміжних компонентів препарату.
- Гостра печінкова недостатність.
- Гострі дифузні інфільтративні легеневі та перикардіальні захворювання.

**Спосіб застосування та дози.**

Лікування слід розпочинати під наглядом кваліфікованого лікаря з досвідом застосування протипухлинних засобів.

**Моноterapia.**

**Рекомендовані дози.**

Рекомендована початкова доза бортезомібу складає 1,3 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла два рази на тиждень протягом двох тижнів (1-й, 4-й, 8-й та 11-й дні) з наступною 10-денною перервою (12 – 21-й дні). Цей 3-тижневий період вважається циклом лікування. Між введеннями послідовних доз Велкейду® має пройти не менше 72-х годин.

У випадку досягнення повної клінічної відповіді рекомендується проведення 2 додаткових циклів лікування. При досягненні часткової відповіді рекомендується продовження терапії Велкейдом®, але не більше 8 циклів.

Дотепер дані щодо повторного лікування препаратом Велкейд® обмежені.

**Рекомендації щодо корекції дози та режиму введення Велкейду®.**

У випадку розвитку будь-якого негематологічного токсичного ефекту 3-го ступеня або гематологічної токсичності 4-го ступеня, за винятком нейропатій, лікування Велкейдом® необхідно припинити. Після зникнення симптомів токсичності лікування Велкейдом® можна відновити в дозі, що знижена на 25 % (дозу 1,3 мг/м<sup>2</sup> знижують до 1,0 мг/м<sup>2</sup>; дозу 1,0 мг/м<sup>2</sup> знижують до 0,7 мг/м<sup>2</sup>). Якщо симптоми токсичності не зникають або проявляються знову при мінімальній дозі, то варто розглянути можливість відміни Велкейду®, якщо тільки переваги від його застосування не перевищують ризик.

При появі нейропатичних болів та/або периферичної нейропатії дозу препарату змінюють відповідно до таблиці 1. У хворих із тяжкою нейропатією в анамнезі Велкейд® варто застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення ризик/переваги.

Таблиця 1. Рекомендована зміна дози при розвитку викликаних Велкейдом® невропатичних болів

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

та/або периферичної сенсорної нейропатії.

Тяжкість периферичної нейропатії	Зміна дози та частоти введення
1-й ступінь (парестезія, слабкість та/або згасання рефлексів) без болю або втрати функцій	Доза та режим введення не потребують корекції
1-й ступінь з болем або 2-й ступінь (порушення функцій, але не повсякденної активності)	Знизити дозу до 1,0 мг/м <sup>2</sup>
2-й ступінь з болем або 3-й ступінь (порушення повсякденної активності)	Призупинити застосування Велкейду® до зникнення симптомів токсичності. Після цього відновити лікування, знизивши дозу до 0,7 мг/м <sup>2</sup> та зменшивши частоту введення до одного разу на тиждень.
4-й ступінь (стійка втрата чутливості, що порушує функцію) та/або тяжка вегетативна нейропатія	Припинити застосування Велкейду®

#### Спосіб застосування.

Розчин безпосередньо після приготування вводять шляхом 3-5 секундної внутрішньовенної болусної ін'єкції через периферичний або центральний венозний катетер, який після промивають 0,9% розчином натрію хлориду для ін'єкцій.

#### Діти.

Велкейд® не призначений для застосування дітям віком до 18 років через відсутність даних з безпеки та ефективності.

#### Пацієнти літнього віку.

На цей час немає даних, що вказують на необхідність корекції дози для пацієнтів старше 65 років.

#### Пацієнти з порушеннями функції нирок

На фармакокінетику бортезомібу не впливає ниркова недостатність від легкого до помірного ступеня (кліренс креатиніну > 20 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), тому корекції доз не потрібні для цієї групи пацієнтів. Не відомо, чи впливає тяжкий ступінь ниркової недостатності на фармакокінетику бортезомібу (кліренс креатиніну < 20 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Оскільки діаліз може знизити концентрацію бортезомібу, препарат слід вводити після діалізу.

#### Пацієнти з порушеннями функції печінки

Контрольованого досвіду застосування Велкейду® у пацієнтів з порушенням функції печінки немає. Тяжкі порушення функції печінки можуть впливати на процес виведення бортезомібу та підвищувати вірогідність лікарської взаємодії. Терапія пацієнтів з порушеннями функції печінки має проводитись з обережністю, також варто розглянути можливість корекції дози.

#### Комбінована терапія.

##### Рекомендовані дози.

Велкейд® (бортезоміб) вводять внутрішньовенно струминно протягом 3-5 секунд у комбінації з пероральним мелфаланом та пероральним преднізоном протягом 9 6-тижневих циклів лікування (Таблиця 2). У циклах 1-4 Велкейд® вводять двічі на тиждень (1-й, 4-й, 8-й, 11-й, 22-й, 25-й, 29-й та 32-й дні). У циклах 5-9 Велкейд® вводять один раз на тиждень (1-й, 8-й, 22-й та 29-й дні).

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

Мелфалан та преднізон слід застосовувати перорально у 1-й, 2-й, 3-й та 4-й день першого тижня кожного циклу.

Таблиця 2. Рекомендований дозовий режим для Велкейд® при комбінованому застосуванні з мелфаланом та преднізоном для пацієнтів з множинною мієломою, яку не лікували раніше.

Велкейд® двічі на тиждень (1-4 цикли)												
Тиждень	1				2		3	4		5		6
Vc (1,3 мг/м <sup>2</sup> )	1 день	--	--	4 день	8 день	11 день	Перерва	22 день	25 день	29 день	32 день	Перерва
m (9 мг/м <sup>2</sup> ) p (60 мг/м <sup>2</sup> )	1 день	2 день	3 день	4 день	--	--	Перерва	--	--	--	--	Перерва

Vc = Велкейд®, m = мелфалан, p = преднізон.

Велкейд® один раз на тиждень (5-9 цикли)									
Тиждень	1				2	3	4	5	6
Vc (1,3 мг/м <sup>2</sup> )	1 день	--	--		8 день	Перерва	22 день	29 день	Перерва
m (9 мг/м <sup>2</sup> ) p (60 мг/м <sup>2</sup> )	1 день	2 день	3 день	4 день	--	Перерва	--	--	Перерва

Рекомендації щодо дозування для комбінованої терапії

Зміна доз та відновлення терапії при комбінованому застосуванні Велкейд® з мелфаланом та преднізоном.

Перед початком нового циклу лікування:

Кількість тромбоцитів має бути  $\geq 70 \times 10^9$ /літр та ANC має бути  $\geq 1,0 \times 10^9$ /літр.

Негематологічна токсичність повертається до 1 ступеня або вихідного рівня.

Таблиця 3. Зміна дози під час наступних циклів

Токсичність	Зміна дози або припинення
<b>Гематологічна токсичність під час циклу:</b> Якщо пролонгована нейтропенія або тромбоцитопенія, або тромбоцитопенія з кровотечею 4 ступеня розвинулась у попередньому циклі	Розглядають зниження дози мелфалану на 25 % у наступному циклі
Якщо кількість тромбоцитів $\leq 30 \times 10^9$ /літр або ANC $\leq 0,75 \times 10^9$ /літр у день прийому Велкейд® (крім 1-го дня)	Дозу Велкейд® слід пропустити
Якщо декілька доз Велкейд® у циклі пропущені ( $\geq 3$ дози під час введення двічі на тиждень або $\geq 2$ доз під час введення один раз на тиждень)	Дозу Велкейд® слід зменшити до дози 1 рівня (з 1,3 мг/м <sup>2</sup> до 1 мг/м <sup>2</sup> або з 1 мг/м <sup>2</sup> до 0,7 мг/м <sup>2</sup> )
<b>Ступінь <math>\geq 3</math> негематологічної токсичності</b>	Лікування препаратом Велкейд® слід припинити до зниження симптомів до ступеня 1 або початкової лінії. Потім Велкейд® можна знову вводити зі зниженням до дози 1 рівня (з 1,3 мг/м <sup>2</sup> до 1 мг/м <sup>2</sup> або з 1 мг/м <sup>2</sup> до 0,7 мг/м <sup>2</sup> ). Для Велкейд®-залежного невропатичного болю та/або периферичної нейропатії утримують та/або змінюють дозу Велкейд®, як зазначено у Таблиці 1.

***Побічні реакції.***

Небажані побічні ефекти згруповані за системами та частотою виникнення. Частоту визначали як: дуже часто ( $>1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$  до  $<1/1000$ ), дуже рідко ( $<1/10000$ ), не відомо (не можна визначити з наявних даних). У кожній групі побічні реакції наведені у порядку зменшення серйозності.

***Інфекції та інвазії.***

Дуже часто - Herpes zoster (включаючи розсіяні).

Часто - пневмонія, бронхіт, синусит, назофарингіт, Herpes simplex.

Нечасто – сепсис, бактеріємія, пневмококова пневмонія, бронхопневмонія, інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів, катетеро-пов'язані інфекції, плевральна інфекція, інфекції, спричинені Haemophilus, цитомегаловірусна інфекція, грип, інфекційний мононуклеоз, вітряна віспа, інфекції сечовивідних шляхів, гастроентерит, кандидозна інфекція, грибкава інфекція, постгерпетична невралгія, оральний кандидоз, блефарит.

***Доброякісні новоутворення, злоякісні та невстановлені:***

Нечасто – синдром лізису пухлини.

***З боку кровотворення та лімфатичної системи:***

Дуже часто - тромбоцитопенія, анемія, нейтропенія.

Часто – лейкопенія, лімфопенія.

Нечасто – панцитопенія, фебрильна нейтропенія, гемолітична анемія, тромбоцитопенічна пурпура, лімфаденопатія.

***З боку імунної системи:***

Нечасто – гіперчутливість, імунокомплексна проміжна гіперчутливість, можливі реакції, пов'язані з утворенням імунних комплексів, такі як, сироваткова хвороба, поліартрит з висипанням та проліферативним гломерулонефритом.

***З боку ендокринної системи:***

Нечасто – порушення секреції антидіуретичного гормону (АДГ).

***Метаболічні порушення:***

Дуже часто – зниження апетиту.

Часто – зниження маси тіла, зневоднення, гіперглікемія, гіпокаліємія.

Нечасто – гіперкаліємія, кахексія, гіперкальціємія, гіперурикемія, гіпонатріємія, гіпернатріємія, гіпокальціємія, гіпомагніємія, гіпофосфатемія, гіпоглікемія, підвищення апетиту, недостатність вітаміну В<sub>12</sub>.

***Психічні розлади:***

Часто – безсоння, стурбованість, сплутаність свідомості, депресія.

Нечасто - збудження, делірій, відчуття втоми, порушення настрою, зміни ментального стану, порушення сну, дратівливість, галюцинації, анормальні сновидіння.

***З боку нервової системи:***

Дуже часто – периферична нейропатія, периферична сенсорна нейропатія, парестезія, головний біль.

Часто – полінейропатія, гостра периферична нейропатія, запаморочення (виключаючи вертиго), порушення смаку, дизестезія, гіпоестезія, тремор.

Нечасто – параплегія, внутрішньочерепна кровотеча, субарахноїдальна конвульсивна кровотеча, периферична моторна нейропатія, втрата свідомості, парези, розлади уваги, підвищена активність, авгезія (втрата смакової чутливості), сонливість, мігрень, когнітивні розлади, невпевнені рухи, поступальне запаморочення, ішіас, мотонейропатія, розлади мовлення, синдром “втомлених ніг”.

***З боку органа зору:***

Часто – зниження різкості зору, очний біль.

Нечасто – очні кровотечі, порушення зорового сприйняття, сухість очей, кон'юнктивіт, виділення з очей, фотофобія, подразнення, слезотеча, кон'юнктивальна гіперемія, припухлість очей.

***З боку органів слуху та вестибулярного апарату:***

Часто – запаморочення (вертиго).

Нечасто – глухота, тиніт, гіпокаузія, послаблення слуху.

*З боку серцевої стени:*

Нечасто – зупинка серця, кардіогенний шок, інфаркт міокарда, стенокардія, нестабільна стенокардія, розвиток або загострення застійної серцевої недостатності, серцева недостатність, вентрикулярна гіпокінезія, набряк легень та гострий набряк легень, зупинка синусного вузла, повна атріовентрикулярна блокада, тахікардія, синусова тахікардія, суправентрикулярна тахікардія, аритмія, фібриляція передсердя, серцебиття.

Рідко – зменшення об'єму викиду лівого шлуночка.

*З боку судинної системи:*

Часто – артеріальна гіпотензія, ортостатична та постуральна гіпотензія, флебіт, гематома, артеріальна гіпертензія.

Нечасто – церебральні крововиливи, васкуліти, інсульт, легенева гіпертензія, петехії, екхімози, пурпура, знебарвлення судин, розширення судин, ранові кровотечі, припливи крові.

*З боку дихальної системи:*

Дуже часто – задишка.

Часто – задишка під час навантажень, носові кровотечі, кашель, ринорея.

Нечасто – зупинка дихання, гіпоксія, закупорка легень, плевральний випіт, астма, респіраторний алкалоз, тахіпное, хрипи, закладеність носа, хрипота, риніт, гіпервентиляція, ортопное, біль у грудях, синусовий біль, відчуття стиснення горла, продуктивний кашель.

*З боку шлунково-кишкового тракту:*

Дуже часто – нудота, блювання, діарея, запор.

Часто – черевний біль, стоматит, диспепсія, рідкі випорожнення, біль у верхній частині черева, метеоризм, здуття живота, гикавка, виразки у роті, фаринголарингеальний біль, сухість у роті.

Нечасто – гострий панкреатит, паралітичний ілеус, антибіотико-асоційований коліт, коліт, блювання з кров'ю, геморагічна діарея, гастроінтестинальні кровотечі, ректальні кровотечі, ентерит, дисфагія, дискомфорт у черевній ділянці, відрижка, порушення моторики шлунково-кишкового тракту, біль у роті, блювання, зміни моторики кишечника, біль у селезінці, езофагіт, гастрит, гастро-езофагеальний рефлюкс, шлунково-кишковий біль, кровотечі з ясен, біль з ясен, грижа стравохідного отвору діафрагми, синдром подразнення кишечника, петехія слизової рота, гіперсекреція слини, обкладення язика, зміна кольору язика, непрохідність кишечника.

*З боку гепатобіліарної системи:*

Нечасто – гепатит, печінкова кровотеча, гіпопротеїнемія, гіпербілірубінемія.

*З боку шкіри та шкірних придатків:*

Дуже часто – шкірні висипання.

Часто – набряклість навколо очей, кропив'янка, шкірний свербіж, свербіж, еритема, підвищення потовиділення, сухість шкіри, екзема.

Нечасто – васкулярні висипання, еритематозні висипання, реакції фоточутливості, контузія, генералізований свербіж, плямисті висипання, папульозні висипання, псоріаз, генералізовані висипання, набряклість повік, набряклість обличчя, дерматит, алопеція, порушення росту нігтів, зміни кольору шкіри, атопічний дерматит, порушення текстури волосся, пекучі висипання, нічне потовиділення, пролежні, іхтіоз, вузли на шкірі.

*З боку опорно-рухового апарату:*

Дуже часто – міалгія.

Часто – м'язова слабкість, скелетно-м'язовий біль, біль у кінцівках, м'язові судоми, артралгія, біль у кістках, біль у попереку, периферичні набряки.

Нечасто – м'язові спазми, відчуття важкості у м'язах, скутість м'язів, скутість суглобів, біль у сідницях, набряклість суглобів, посмикування м'язів, припухлість та біль у щелепі.

*З боку ниркової та сечовивідільної системи:*

Часто – порушення функції нирок, дизурія.

Нечасто – гостра ниркова недостатність, ниркова недостатність, олігурія, ниркова коліка, гематурія, протеїнурія, затримка сечі, часте сечовипускання, труднощі при сечовипусканні, біль у попереку,

енурез, необхідність до сечовипускання.

*З боку репродуктивної системи:*

Нечасто – біль у яєчках, порушення еректильної функції.

*Загальні ускладнення та місце введення:*

Дуже часто - слабкість, підвищення температури тіла.

Часто – астенія, підвищена втомлюваність, летаргія, озноб, нездужання, грипозний стан, периферичний набряк, біль у грудях, біль, набряк.

Нечасто - запалення слизових оболонок, відчуття холоду, відчуття тиску у грудях, постін'єкційний флебіт, кровотечі слизових оболонок, хворобливість, постін'єкційна еритема, невралгія, дискомфорт у грудях, паховий біль, стиснення у грудях, екстравазаційні запалення.

*Зміни лабораторних показників:*

Часто – підвищення рівня лактатдегідрогенази крові, зниження маси тіла.

Нечасто – підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, підвищення рівня лужної фосфатази крові, підвищення рівня креатиніну крові, підвищення рівня сечовини крові, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази, підвищення рівня амілази крові, підвищення рівня білірубіну, зниження рівня фосфатів крові, аномальні результати печінкової проби, зниження кількості червоних кров'яних тілець, підвищення маси тіла, зниження кількості білих кров'яних тілець, зниження рівня бікарбонатів крові, підвищення рівня С-реактивного білка, нерегулярний серцевий ритм.

*Процедурні ускладнення*

Нечасто – ускладнення, пов'язані з установкою катетерів: післяпроцедурний біль, кровотечі; хімічні опіки препаратом.

*Постмаркетинговий досвід.*

Клінічно важливі побічні реакції наведені нижче, якщо вони спостерігалися у постмаркетинговий період при застосуванні препарату Велкейд® і спостерігались або не спостерігались у клінічних дослідженнях. Їх частота не відома.

*Інфекції та інвазії:*

не відомо – герпесний менінгоенцефаліт, септичний шок.

*З боку імунної системи:*

не відомо – ангіоневротичний набряк.

*З боку нервової системи:*

не відомо – енцефалопатія, автономна нейропатія.

*З боку органа зору:*

не відомо – очний герпес.

*З боку серцевої системи:*

не відомо – серцева тампонада, перикардит, зупинка серця та кардіопульмональний шок, вентрикулярна аритмія, повна атріовентрикулярна блокада, мерехтіння передсердь, тахікардія, синусова та вентрикулярна тахікардія.

*З боку дихальної системи:*

невідомо – пневмонит, пневмонія, інтерстиціальна пневмонія, гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), гостре дифузне інфільтративне захворювання легень, легенева гіпертензія, дихальна недостатність, легеневий альвеолярний крововилив, гострий легеневий набряк, легеневий набряк, легенева емболія, периферична емболія.

*З боку шлунково-кишкового тракту:*

не відомо – ішемічний коліт.

*З боку гепатобіліарної системи:*

не відомо – печінкова недостатність.

*З боку шкіри та шкірних придатків:*

не відомо – синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

***Передозування.***



У пацієнтів перевищення рекомендованої дози більш ніж удвічі супроводжувалось гострим падінням артеріального тиску та тромбоцитопенією з летальним кінцем.

#### *Лікування.*

Специфічний антитоксин до препарату Велкейд® невідомий. У разі передозування рекомендується ретельно контролювати показники гемодинаміки (інфузійна терапія, вазопресорні препарати та/або ізотропні препарати) і температури тіла.

#### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Немає клінічних даних щодо застосування Велкейду® у вагітних. Тератогенні властивості бортезомібу цілком не досліджені. У доклінічних дослідженнях бортезоміб не виявляв впливу на ембріональний розвиток у щурів та кролів у максимально переносимих дозах. Дослідження пре- та постнатального розвитку у тварин не проводилось.

Пацієнтів інформують про необхідність використання ефективної контрацепції під час лікування і три місяці після терапії Велкейдом®. Якщо Велкейд® застосовується під час вагітності або при настанні вагітності, пацієнти мають бути поінформовані про можливу небезпеку для плода.

Не відомо, чи виділяється Велкейд® у людське молоко, але для запобігання розвитку тяжких небажаних ефектів у дитини, не рекомендується годувати груддю під час лікування Велкейдом®.

#### ***Діти.***

Велкейд® не призначений для застосування дітям віком до 18 років внаслідок недостатності даних відносно безпечності та ефективності.

#### ***Особливі заходи безпеки.***

##### *Інструкція щодо застосування.*

Велкейд® – це цитотоксичний препарат. Тому, слід дотримуватися обережності при його приготуванні та застосуванні. Відповідні методи асептики мають бути використані. Рекомендується використовувати перчатки та інший захисний одяг для запобігання контактів зі шкірою. Перед застосуванням вміст кожного флакона розчиняють у 3,5 мл фізіологічного розчину (0,9%), натрію хлориду для ін'єкцій. Розчинення відбувається менше ніж за 2 хвилини. Після розчинення 1 мл розчину містить 1 мг бортезомібу. Отриманий розчин має бути прозорий та безбарвний з рН розчину 4 - 7. Парентеральні лікарські засоби перевіряють візуально на відсутність часточок та безбарвність перед застосуванням. Якщо присутні часточки або змінений колір, розчин не застосовують.

##### *Процедура належної утилізації.*

Лише для одноразового застосування. Невикористаний продукт або залишок утилізують відповідно до локальних вимог.

#### ***Особливості застосування.***

Лікування Велкейдом® слід проводити лише під наглядом лікаря, який має досвід застосування протипухлинної хіміотерапії.

##### *Шлунково-кишкові ускладнення*

Лікування Велкейдом® може викликати шлунково-кишкову токсичність, включаючи нудоту, діарею, запор та блювання. Спостерігалися випадки непрохідності кишечника, тому за пацієнтами із запором необхідно проводити спостереження.

##### *Гематологічні ускладнення.*

Частіше за все при терапії препаратом Велкейд® спостерігається гематологічна токсичність (тромбоцитопенія, нейтропенія та анемія). Найбільш часта гематологічна токсичність – минаюча тромбоцитопенія. При цьому найменша кількість тромбоцитів, як правило, спостерігається на 11-й

день циклу. Середня виміряна кількість тромбоцитів була близько 40 % вихідного рівня. У пацієнтів з прогресивною мієломою тяжкість тромбоцитопенії була пов'язана з кількістю тромбоцитів перед лікуванням: при вихідному рівні кількості тромбоцитів  $<75,000/\text{мкл}$  90% з 21 пацієнтів мали кількість  $\leq 25,000/\text{мкл}$  під час досліджень, включаючи 14%  $<10,000/\text{мкл}$ , порівняно з вихідним рівнем кількості тромбоцитів  $>75,000/\text{мкл}$ , тільки 14% із 309 пацієнтів мали кількість тромбоцитів  $\leq 25 \times 10^2/\text{літр}$  під час дослідження. Кількість тромбоцитів слід моніторувати перед кожною дозою препарату Велкейд®. У разі зниження кількості тромбоцитів  $<25 \cdot 10^9/\text{літр}$  терапію препаратом необхідно припинити. При відновленні кількості тромбоцитів лікування слід продовжити зменшеними дозами з ретельним співставленням відношення можливих переваг та ризиків лікування.

Під час терапії препаратом Велкейд® необхідно проводити повний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули та вмісту тромбоцитів.

#### *Периферична нейропатія.*

Лікування препаратом Велкейд® спричиняє периферичну нейропатію, яка є особливо відчутною. Однак були відмічені випадки гострої рухової нейропатії з або без сенсорної периферичної нейропатії. Як правило, частота розвитку периферичної нейропатії досягає максимуму на 5 циклі лікування препаратом Велкейд®.

Рекомендується ретельно моніторувати пацієнтів на симптоми нейропатії, такі як відчуття печіння, гіперестезія, гіпоестезія, парестезія, дискомфорт, невропатичний біль або слабкість. При виявленні нових або посиленні існуючих симптомів периферичної нейропатії може знадобитися зниження дози та зміна режиму введення Велкейду®.

Після корекції дози покращення або виправлення периферичної нейропатії відмічалось у 51% пацієнтів з  $\geq 2$  ступенем периферичної нейропатії у single agent фазі III багаточисленних досліджень мієломи та 71% пацієнтів із 3 або 4 ступенем периферичної нейропатії або периферичної нейропатії, що призвело до припинення лікування у фазі II досліджень відповідно.

Крім периферичної нейропатії, може бути вплив вегетативної нейропатії на деякі небажані реакції, такі як постуральна гіпотензія та гострий запор з кишковою непрохідністю. Інформація щодо вегетативної нейропатії та її впливу на ці побічні ефекти обмежена.

#### *Судоми*

У пацієнтів із судомами або епілепсією в анамнезі відомі нечасті випадки розвитку судом. При лікуванні пацієнтів, які мають будь-які фактори розвитку судом, необхідна особлива обережність.

#### *Гіпотензія.*

Терапія Велкейдом® часто супроводжується поступальною/ортостатичною гіпотензією. В більшості випадків вона буває слабкої або середньої тяжкості та спостерігається в ході всього лікування. Пацієнти, у яких розвивається ортостатична гіпотензія при застосуванні Велкейд®, не мали симптомів ортостатичної гіпотензії перед лікуванням Велкейдом®. Деякі пацієнти потребують лікування їхньої ортостатичної гіпотензії. У меншій кількості пацієнтів з ортостатичною гіпотензією спостерігалися випадки знепритомнення. Ортостатична/ постуральна гіпотензія не була різко пов'язана з болосною інфузією препарату Велкейд®. Механізм розвитку ортостатичної гіпотензії невідомий. Можливо, він пов'язаний з вегетативною нейропатією. Вегетативна нейропатія може бути пов'язана з бортезомібом або бортезоміб може погіршувати основний стан, такий як діабетична або амілоїдична нейропатія. Терапію пацієнтів, які мають в анамнезі знепритомнення, діабетичну нейропатію, застосовують гіпотензивні препарати, а також при зневодненні на тлі діареї або блювання, необхідно проводити з обережністю. При розвитку ортостатичної гіпотензії рекомендується гідратація, введення глюкокортикоїдів та/або симпатоміметиків; при необхідності слід знизити дозу гіпотензивних препаратів. Пацієнтів необхідно проінструктувати про необхідність звернення до лікаря в разі виникнення запаморочення, відчуття «легкості у голові» або знепритомнення.

#### *Серцева недостатність.*



При застосуванні бортезомібу описаний розвиток або підсилення існуючої гострої застійної серцевої недостатності та/або зменшення об'єму викиду лівого шлуночка.

У фазі III рандомізованого, порівняльного дослідження частота випадків серцевої недостатності у пацієнтів групи, що застосовували Велкейд®, була подібна до групи, яка застосовувала дексаметазон. Розвитку ознак та симптомів серцевої недостатності може сприяти затримка рідини в організмі. Пацієнти з факторами ризику або які мають захворювання серця повинні бути під спостереженням.

#### *Дослідження ЕКГ.*

Спостерігались окремі випадки подовження інтервалу QT у клінічних дослідженнях; причина не була встановлена.

#### *Порушення функції легень.*

У пацієнтів, які приймали Велкейд®, спостерігались поодинокі випадки гострих дифузних інфільтративних легеневих захворювань невідомої етіології, такі як пневмоніт, легенева інфільтрація та синдром гострої дихальної недостатності (СГДН). Деякі з цих випадків були фатальними. Рекомендується робити рентген для визначення потреби додаткових діагностичних заходів та слугувати вихідним рівнем для потенційних легеневих змін після терапії. У випадку виникнення нових або погіршення легеневих симптомів (наприклад, кашель, диспное) слід виконати швидку діагностичну оцінку та провести відповідне лікування пацієнта. Слід розглянути переваги/ризиків перед тривалим лікуванням препаратом Велкейд®.

У клінічних дослідженнях два пацієнти, які приймали високу дозу цитарабіну (2 г/м<sup>2</sup> на день) неперервною інфузією з даунорубіцином та препаратом Велкейд® при рецидивній гострій мієломній лейкемії померли від СГДН на початку курсу лікування. Тому цей специфічний режим одночасного застосування з високими дозами цитарабіну (2 г/м<sup>2</sup> на день) неперервною інфузією протягом 24 годин не рекомендується.

#### *Порушення функції нирок.*

У пацієнтів з множинною мієломою часто спостерігаються розлади нирок. Такі пацієнти мають ретельно монітуватися.

#### *Порушення функції печінки.*

Терапія пацієнтів з порушеннями функції печінки має проводитися з обережністю, також варто розглянути можливість корекції дози.

#### *Реакції з боку печінки.*

Відомі випадки проявів гострої печінкової недостатності та у пацієнтів, яким одночасно з бортезомібом призначались ще декілька лікарських засобів та серйозні медичні стани. Також повідомлялось про випадки підвищення рівня печінкових ферментів, гіпербілірубінемію та гепатит, що минали після відміни бортезомібу.

#### *Синдром лізису пухлини.*

У зв'язку з тим, що бортезоміб є цитотоксичним агентом, що може швидко убивати пухлинні плазматичні клітини, виникає можливість розвитку ускладнень, пов'язаних з синдромом лізису пухлини. До групи ризику, в першу чергу, входять пацієнти з високою пухлинною масою до початку лікування. Такі пацієнти мають ретельно монітуватися та мають бути вжиті необхідні заходи.

#### *Амілоїдоз.*

Під час терапії бортезомібом пацієнтів з амілоїдозом слід проявляти обережність, оскільки невідомий вплив пригнічення активності протеасом при захворюваннях, що супроводжуються збільшенням вмісту білків.

*Застереження щодо одночасного застосування ліків.*

Пацієнти повинні знаходитися під пильним наглядом лікаря при комбінації бортезомібу із сильними СYP3A4-інгібіторами. Слід дотримуватись обережності при комбінації бортезомібу з СYP3A4- або СYP2C9-субстратами.

Перед початком лікування препаратом слід відкоригувати функцію печінки у разі її порушення. При застосуванні препарату пацієнтам, які застосовують оральні гіпоглікемічні засоби, слід дотримуватись обережності.

#### *Потенційно імунокомплексно-опосередковані реакції*

Потенційно імунокомплексно-опосередковані реакції, такі як реакція сироваткової хвороби, поліартрит з висипанням і проліферативним гломерулонефритом спостерігалися нечасто. Бортезоміб слід відмінити при розвитку серйозних реакцій.

#### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Велкейд® має помірний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Застосування препарату Велкейд® може бути пов'язане із втомою – дуже часто, запамороченням – часто, знепритомнінням – нечасто, ортостатичною/ постуральною гіпотензією та порушенням зору – часто. Тому, пацієнти мають бути уважні при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

У дослідженнях *in vitro* бортезоміб виявляв слабкі властивості інгібітору ізоферментів цитохрому P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 та 3A4. Виходячи з незначного вкладу СYP2D6 в метаболізм бортезомібу (7%), у людей з низькою активністю цього ферменту не очікується зміна загального розподілу препарату.

Дослідження лікарських взаємодій оцінки впливу кетоконазолу, сильного СYP3A-інгібітору, показали середній приріст 35% AUC бортезамібу (основаних на даних від 12 пацієнтів). Тому пацієнти мають бути під наглядом під час прийому бортезомібу у комбінації з сильними СYP3A-інгібіторами (кетоконазолом, ритонавіром).

У дослідженнях лікарської взаємодії оцінка впливу омепразолу, сильного інгібітору СYP2C19, не показала значного впливу на фармакокінетику бортезомібу (на основі даних від 17 пацієнтів).

Пацієнтів слід ретельно контролювати при застосуванні ними бортезомібу у комбінації з СYP2C19-інгібіторами (наприклад, флуоксетин).

За відсутності досліджень лікарської взаємодії щодо вивчення впливу СYP3A4 індукторів на фармакокінетику бортезомібу, пацієнтів слід ретельно моніторувати при застосуванні бортезомібу у комбінації з сильними індукторами (наприклад, рифампіцин).

Дослідження лікарської взаємодії оцінки впливу мелфалан-преднізон на Велкейд® показали 17% збільшення AUC бортезамібу (на основі даних від 21 пацієнта), що обґрунтовано клінічною значимістю.

У клінічних дослідженнях у хворих на цукровий діабет, які застосовували перероральні гіпоглікемічні засоби, зареєстровані випадки гіпо- та гіперглікемії. Пацієнти, що приймають пероральні антидіабетичні препарати, під час лікування Велкейдом® повинні контролювати рівень глюкози крові та коректувати дозу антидіабетичних засобів.

#### **Фармакологічні властивості.**

##### *Фармакодинаміка.*

**Механізм дії.** Бортезоміб є оборотним високоселективним інгібітором активності протеасоми 26S та являє собою ефір манітолу і боронової кислоти. Протеасома 26S наявна в ядрі та цитозолі усіх еукаріотичних клітин і є ключовим компонентом, що каталізує розщеплення основних білків, які беруть участь у регулюванні життєвого циклу клітин. Бортезоміб інгібує хімотрипсиноподібну дію протеасоми, викликає гальмування протеолізу і призводить до апоптозу. Мієломні клітини (*in vitro*) майже у тисячу разів більш чутливі до апоптозу, спричиненого бортезомібом, ніж нормальні

плазматичні клітини. Основним фактором, що пояснює здатність інгібітору протеасоми бортезомібу знищувати клітини мієломи, є його здатність блокувати активацію NF-κB. У нормальних клітинах NF-κB (у вигляді димеру p50-p65) зв'язаний з інгібуючим білком IκB, що утримує його у неактивній формі у цитозолі. Деякі пухлини містять активовані форми NF-κB, і протеосома відіграє важливу роль в його активації, бо вона каталізує протеолітичну генерацію підгрупи NF-κB p50 із неактивного попередника p150 та руйнування інгібуючого білка IκB. Активованій NF-κB потрапляє в ядро, допомагає клітині вижити та проліферувати. Інгібуючи протеасому і, відповідно, гальмуючи активацію NF-κB бортезоміб сприяє зменшенню кількості антиапоптозних факторів, запальних молекул, молекул клітинної адгезії (що дозволяють сполучним клітинам приєднуватись до клітин кісткового мозку) та цитокінів (що стимулюють ріст клітин мієломи). *In vivo* бортезоміб викликає уповільнення росту багатьох експериментальних людських пухлин, множинної мієломи включно.

#### *Фармакокінетика.*

Після внутрішньовенного болюсного введення доз 1,0 мг/м<sup>2</sup> та 1,3 мг/м<sup>2</sup> 11 пацієнтам з множинною мієломою та значенням кліренсу креатиніну більше 50 мл/хв середній максимум концентрації першої дози бортезомібу в плазмі крові становив 57 та 112 нг/мл відповідно. При наступних дозах середній максимум концентрації бортезомібу в плазмі крові спостерігався у межах від 67 до 106 нг/мл для дози 1,0 мг/м<sup>2</sup> та від 89 до 120 нг/мл для дози 1,3 мг/м<sup>2</sup>.

*Розподіл.* Середній об'єм розподілу бортезомібу знаходиться в межах від 1659 літрів до 3294 літрів при одно- або багаторазовому введенні 0,1 мг/м<sup>2</sup> або 1,3 мг/м<sup>2</sup> пацієнтам з множинною мієломою. Це говорить про те, що бортезоміб розподіляється значною мірою в периферичних тканинах. При концентраціях бортезомібу 0,01–1,0 мкг/мкл зв'язування препарату з білками крові становить 82,9 %. Фракція бортезомібу, зв'язаного з білком плазми крові, не залежала від концентрації.

*Метаболізм.* В умовах *in vitro* метаболізм бортезомібу відбувався, в основному, ферментами цитохрому P450, 3A4, 2C19 та 1A2. Метаболізм бортезомібу ферментами CYP 2D6 і 2C9 незначний. Головним шляхом метаболізму є деборонація до двох деборованих метаболітів, які потім піддаються гідроксилюванню до інших метаболітів. Бортезоміб-деборовані метаболіти інактивуються як 26S інгібітори протеасоми. Об'єднані дані плазми 8 пацієнтів після 10 хв та 30 хв після прийому дози показали, що рівень метаболітів у плазмі є нижчим, порівняно з вихідною лікарською речовиною.

*Виведення.* Середній період напіввиведення (T<sub>1/2</sub>) бортезомібу після багаторазового введення становить від 40 до 193 годин. Бортезоміб виводиться швидше після застосування першої дози, порівняно з наступними дозами. Середній загальний кліренс становив 102 та 112 л/год після першої дози 1,0 мг/м<sup>2</sup> та 1,3 мг/м<sup>2</sup> відповідно та знаходився у межах від 15 до 32 л/год та від 18 до 32 л/год – після наступних доз 1,0 мг/м<sup>2</sup> та 1,3 мг/м<sup>2</sup> відповідно.

#### *Особливі групи хворих.*

##### *Печінкова недостатність.*

Офіційні дослідження у пацієнтів із тяжким ураженням функції печінки не проводилися. За відсутності даних препарат Велкейд® протипоказаний пацієнтам з тяжким ступенем печінкової недостатності.

##### *Ниркова недостатність.*

Фармакокінетичні дослідження проводилися серед пацієнтів з різним ступенем ниркової недостатності, які були класифіковані за їхньою величиною кліренсу креатиніну (CrCL) на наступні групи: нормальний (CrCL ≥ 60 мл/хв/1,73м<sup>2</sup>, n=12), середній (CrCL = 40-59 мл/хв/1,73м<sup>2</sup>, n=10), помірний (CrCL = 20-39 мл/хв/1,73м<sup>2</sup>, n=9) та тяжкий (CrCL < 20 мл/хв/1,73м<sup>2</sup>, n=3). Пацієнти, які перебували на діалізі та отримували дозу після діалізу, також були включені у дослідження (n=8). Пацієнтам внутрішньовенно вводили дозу бортезомібу 0,7-1,3 мг/м<sup>2</sup> двічі на тиждень. Дія бортезомібу (стандартизована доза AUC та C<sub>max</sub>) була порівнянна серед усіх груп.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** біла або майже біла ліофілізована маса або порошок.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 С у захищеному від дії світла та недоступному для дітей місці.

Після розчинення Велкейд® можна зберігати при температурі 25 С в приміщенні з нормальним освітленням в оригінальному флаконі або шприці протягом не більше 8 годин.

**Упаковка.**

Скляний флакон місткістю 10 мл з пробкою з бромбутилового каучуку та алюмінієвою кришкою в блістерній упаковці та картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Бен Веню Лабораториз Інк., США. Ben Venue Laboratories Inc., USA.

**Місцезнаходження.**

300 Носфілд Роуд, Бедфорд, Огайо 44146. Northfield Road 300, Bedford, OH 44146, USA/