

Способ применения и дозы препарата Бартизар

Бартизар® (1 мг бортезомиба), внутривенно. Бартизар® (3,5 мг бортезомиба), внутривенно, подкожно.

При внутривенном введении концентрация раствора должна составлять 1 мг/мл.

При подкожном введении концентрация раствора должна составлять 2,5 мг/мл.

Концентрация раствора должна рассчитываться очень тщательно в связи с различием концентраций раствора для внутривенно введения и раствора для подкожного введения.

При интратекальном введении были зафиксированы случаи смерти.

Моноterapia

Бартизар® (1 и 3,5 мг бортезомиба) внутривенно струйно в течение 3–5 с или подкожно (3,5 мг бортезомиба).

Рекомендуемая доза препарата Бартизар® составляет 1,3 мг/м² 2 раза в неделю в течение 2 нед (дни 1, 4, 8 и 11-й), с последующим 10-дневным перерывом (дни 12–21-й). Между введением последовательных доз препарата Бартизар® должно пройти не менее 72 ч.

Степень клинического ответа рекомендуется оценивать после проведения 3-го и 5-го циклов лечения. В случае достижения полного клинического ответа рекомендуется проведение 2 дополнительных циклов лечения.

При длительности лечения более 8 циклов Бартизар® можно применять по стандартной схеме или по схеме поддерживающей терапии — еженедельно в течение 4 нед (дни 1, 8, 15, 22-й) с последующим 13-дневным периодом отдыха (дни 23–35-й).

Пациентам, у которых терапия препаратом Бартизар® не показала клинического ответа (прогрессирование или стабилизация заболевания после 2-го или 4-го цикла соответственно), может быть назначена комбинация высоких доз дексаметазона с бортезомибом. В этом случае 40 мг дексаметазона назначается перорально с каждой дозой препарата Бартизар®: 20 мг в день введения и 20 мг на следующий день после введения бортезомиба. Таким образом, прием дексаметазона производят в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни, суммарно — 160 мг за 3 нед.

Рекомендации по коррекции дозы и режима введения препарата Бартизар®

При развитии любого негематологического токсического эффекта 3-й степени или гематологической токсичности 4-й степени, за исключением нейропатии, лечение препаратом Бартизар® следует приостановить. После исчезновения симптомов токсичности лечение препаратом можно возобновить в дозе, сниженной на 25% (дозу 1,3 мг/м² снижают до 1 мг/м²; дозу 1 мг/м² снижают до 0,7 мг/м²). Если симптомы токсичности не исчезают или появляются вновь при минимальной дозе, следует рассмотреть возможность отмены препарата Бартизар®, если только польза от его применения явно не превышает риск.

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

Таблица 1

Рекомендуемое изменение дозы при развитии вызванной препаратом Бартизар® нейропатической боли и/или периферической сенсорной или двигательной нейропатии

Тяжесть периферической нейропатии	Изменение дозы и частоты введения
1-я степень (парестезия, слабость и/или угасание рефлексов) без боли или утраты функции	Доза и режим введения не требуют коррекции
1-я степень с болью или 2-я степень (нарушение функции, но не повседневной активности)	Снизить дозу до 1 мг/м ² или для 1 мг бортезомиба — изменить режим введения препарата Бартизар® на 1,3 мг/м ² 1 раз в неделю
2-я степень с болью или 3-я степень (нарушение повседневной активности)	Приостановить применение препарата Бартизар® до исчезновения симптомов токсичности. После этого возобновить лечение, снизив дозу препарата до 0,7 мг/м ² и уменьшив частоту введения до 1 раза в неделю
4-я степень (сенсорная нейропатия, приводящая к инвалидности или двигательная нейропатия, угрожающая жизни или приводящая к параличу)	Прекратить применение препарата Бартизар®

Комбинированная терапия

Множественная миелома у пациентов, которые ранее не получали лечение и не являются кандидатами на проведение трансплантации стволовых клеток

Рекомендуемая доза в комбинации с мелфаланом и преднизолоном. Бартизар® (1 и 3,5 мг бортезомиба) в/в струйно в течение 3–5 с или п/к (3,5 мг бортезомиба) в комбинации с мелфаланом и преднизолоном, принимаемыми внутрь. Проводят девять 6-недельных циклов, в циклах 1–4 Бартизар® применяют 2 раза в неделю (дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 и 32-й), а в циклах 5–9 — 1 раз в неделю (дни 1, 8, 22 и 29-й), см. таблицу 2.

Таблица 2

Рекомендуемая схема дозирования препарата Бартизар® (1 или 3,5 мг бортезомиба), применяемого в комбинации с мелфаном и преднизолоном у пациентов с ранее нелеченной множественной миеломой, которым не показано проведение трансплантации стволовых клеток

Бартизар® 2 раза в неделю (циклы 1–4)						
Препарат/Неделя	1	2	3	4	5	6
Бартизар® (1,3 мг/м ²)	Дни 1-й и 4-й	Дни 8-й и 11-й	Период отдыха	Дни 22-й и 25-й	Дни 29-й и 32-й	Период отдыха

Мелфан (9 мг/м ²) Преднизон (60 мг/м ²)	Дни с 1-го по 4-й	Период отдыха				
Бартизар® 1 раз в неделю (циклы 5–9)						
Препарат/Неделя	1	2	3	4	5	6
Бартизар® (1,3 мг/м ²)	День 1-й	День 8-й	Период отдыха	День 22-й	День 29-й	Период отдыха
Мелфан (9 мг/м ²) Преднизон (60 мг/м ²)	Дни с 1-го по 4-й	Период отдыха				

Рекомендации по коррекции дозы при комбинированной терапии

Перед началом нового цикла лечения:

- содержание тромбоцитов должно быть $\geq 70 \cdot 10^9/\text{л}$;
- абсолютное число нейтрофилов (АЧН) $\geq 1 \cdot 10^9/\text{л}$;
- негематологическая токсичность должна снизиться до 1-й степени или до исходного уровня.

Таблица 3

Коррекция дозы при последующих циклах лечения

Токсичность	Коррекция или отсрочка дозы
Гематологическая токсичность в ходе предыдущего цикла:	
- длительная нейтропения или тромбоцитопения 4-й степени, либо тромбоцитопения с кровотечением	В следующем цикле дозу мелфалана следует уменьшить на 25%
- содержание тромбоцитов $\leq 30 \cdot 10^9/\text{л}$ или АЧН $\leq 0,75 \cdot 10^9/\text{л}$ в день введения препарата Бартизар® (кроме 1-го дня)	Отложить введение препарата Бартизар®
- несколько отсрочек введения препарата Бартизар® в одном цикле (≥ 3 раз при введении 2 раза в неделю или ≥ 2 раз при введении 1 раз в неделю)	Дозу препарата Бартизар® снижают на 1 ступень (с 1,3 до 1 мг/м ² ; с 1 до 0,7 мг/м ²)

Негематологическая токсичность ≥ 3 -й степени	Применение препарата Бартизар® откладывают до снижения негематологической токсичности до 1-й степени или до исходного уровня. После этого лечение препаратом можно возобновить в дозе, сниженной на 1 ступень (с 1,3 до 1 мг/м ² ; с 1 до 0,7 мг/м ²). При развитии нейропатической боли и/или периферической нейропатии, связанной с применением препарата Бартизар®, введение очередной дозы откладывают и/или корректируют дозу, как описано в таблице 1
--	--

Дополнительная информация о мелфалане и преднизоне изложена в инструкциях по медицинскому применению этих препаратов.

Множественная миелома у пациентов, которые ранее не получали лечение и являются кандидатами на проведение трансплантации стволовых клеток

Рекомендуемая начальная доза бортезомиба при применении в комбинации с другими лекарственными препаратами составляет 1,3 мг/м² 2 раза в неделю в течение 2 нед (дни 1, 4, 8 и 11-й) с последующим перерывом продолжительностью 10–18 дней, что составляет 1 цикл лечения. Необходимо провести от 3 до 6 таких циклов. Между введением последовательных доз препарата Бартизар® должно пройти не менее 72 ч.

Коррекцию дозы у пациентов, которым показано проведение трансплантации стволовых клеток, необходимо проводить согласно рекомендациям, описанным в таблице 1.

Указания по дозированию лекарственных препаратов, применяемых в комбинации с препаратом Бартизар®, приведены в соответствующих инструкциях по медицинскому применению.

Рецидивирующая множественная миелома

Рекомендуемая доза при применении в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином. Указания по дозе и коррекции дозы препарата Бартизар® описаны выше в подразделе Монотерапия.

Пегилированный липосомальный доксорубицин применяется в дозе 30 мг/м² в 4-й день 3-недельного цикла приема препарата Бартизар® в виде в/в инфузии продолжительностью 1 ч сразу после введения бортезомиба.

Дополнительная информация о пегилированном липосомальном доксорубицине приводится в инструкции по медицинскому применению данного препарата.

Дексаметазон принимается внутрь в дозе 20 мг/сут в день введения препарата Бартизар® и на следующий за ним день.

Дополнительная информация о дексаметазоне приводится в инструкции по медицинскому применению данного препарата.

Повторная терапия множественной миеломы

В случае рецидива у пациентов, ранее ответивших на терапию препаратом Бартизар® (монотерапия или комбинированная терапия), необходимо начинать терапию с самой высокой переносимой дозы.

Ранее нелеченая мантийноклеточная лимфома

Рекомендуемая доза при применении в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном. Необходимо провести 6 циклов терапии бортезомибом. В случае если у пациента ответ на терапию впервые наблюдается во время 6-го цикла, рекомендуется провести еще 2 дополнительных цикла терапии препаратом Бартизар®. В 1-й день каждого 3-недельного цикла терапии препаратом Бартизар® необходимо вводить следующие лекарственные препараты в виде в/в инфузий: ритуксимаб в дозе 375 мг/м², циклофосфамид в дозе 750 мг/м² и доксорубицин в дозе 50 мг/м². Преднизон принимается внутрь в дозе 100 мг/м² в дни 1, 2, 3, 4 и 5-й каждого цикла терапии препаратом Бартизар®.

Коррекция дозы во время терапии ранее нелеченой мантийноклеточной лимфомы. Перед началом нового цикла лечения (кроме 1-го цикла):

- содержание тромбоцитов должно быть ≥ 100000 /мкл и АЧН ≥ 1500 /мкл;
- концентрация Hb должна быть ≥ 8 г/дл ($\geq 4,96$ ммоль/л);
- негематологическая токсичность должна снизиться до 1-й степени или до исходного уровня.

При развитии гематологической токсичности 3-й степени или любого негематологического токсического эффекта 3-й степени, за исключением нейропатии, лечение препаратом Бартизар® следует приостановить. Указания по коррекции дозы приведены в таблице 4.

Таблица 4

Коррекция дозы во время терапии у пациентов с ранее нелеченной мантийноклеточной лимфомой

Токсичность	Коррекция или отсрочка дозы
Гематологическая токсичность:	
- нейтропения ≥ 3 -й степени с лихорадкой или нейтропения 4-й степени продолжительностью более 7 дней, содержание тромбоцитов < 10000 /мкл	Терапия препаратом Бартизар® должна быть приостановлена на срок до 2 нед до момента, когда у пациента будут наблюдаться следующие показатели: АЧН ≥ 750 /мкл, содержание тромбоцитов ≥ 25000 /мкл. Если после приостановки терапии токсичность не разрешается до описанных выше показателей, то терапию необходимо полностью прекратить. Если токсичность разрешается до показателей: АЧН ≥ 750 /мкл, содержание тромбоцитов ≥ 25000 /мкл, то доза препарата Бартизар® должна быть снижена на 1 ступень (с 1,3 до 1 мг/м ² ; с 1 до 0,7 мг/м ²)
- содержание тромбоцитов < 25000 /мкл или АЧН < 750 /мкл в день введения препарата Бартизар® (кроме 1-го дня)	Отложить введение препарата Бартизар®
Негематологическая токсичность ≥ 3 -й степени	Применение препарата Бартизар® откладывают до снижения негематологической токсичности до 2-й степени или ниже. После этого лечение препаратом можно возобновить в дозе, сниженной на 1 ступень (с 1,3 до 1 мг/м ² ; с 1 до 0,7 мг/м ²). При развитии нейропатической боли и/или периферической

	нейропатии, связанной с применением препарата Бартизар® , введение очередной дозы откладывают и/или корректируют дозу, как описано в таблице 1
--	--

Дополнительная информация о режиме дозирования ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубицина и преднизона приведена в инструкциях по медицинскому применению этих препаратов.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек. Степень нарушения функции почек не влияет на фармакокинетику препарата Бартизар®. Для больных с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Диализ может снижать концентрацию бортезомиба в крови, поэтому Бартизар® следует вводить после проведения диализа.

Нарушение функции печени. У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени не требуется изменение начальной дозы. Следует назначать рекомендуемую дозу. Пациентам с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени следует назначать Бартизар® в уменьшенной дозе (таблица 5).

Таблица 5

Рекомендуемые изменения начальной дозы препарата Бартизар® у пациентов с нарушениями функции печени

Степень тяжести нарушений функции печени	Концентрация билирубина	Активность АСТ	Изменение начальной дозы
Легкая	≤1×ВГН	>ВГН	Не требуется
	>1–1,5×ВГН	Любая	Не требуется
Средняя	>1,5–3×ВГН	Любая	Требуется назначать Бартизар® в уменьшенной дозе 0,7 мг/м ² в течение 1-го цикла. В последующих циклах, в зависимости от переносимости пациентом, дозу препарата Бартизар® возможно увеличить до 1 мг/м ² или уменьшить до 0,5 мг/м ²
Тяжелая	>3×ВГН	Любая	

Способ приготовления и введения раствора препарата Бартизар®

Приготовление и введение препарата Бартизар® должно осуществляться медицинским персоналом, обученным правилам безопасного обращения с цитотоксическими препаратами. Для предотвращения прямого контакта с препаратом необходимо использовать средства индивидуальной защиты (в т.ч. халат, перчатки, маска).

Препарат нельзя смешивать с другими ЛС, за исключением 0,9% раствора натрия хлорида. Раствор препарата Бартизар® должен быть прозрачным и бесцветным. При обнаружении механических включений или изменения цвета приготовленный раствор использовать нельзя.

Для в/в введения. Содержимое флакона Бартизар® (1 или 3,5 мг бортезомиба во флаконе) растворяют в 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида; 3,5 мг — в 3,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

Концентрация приготовленного раствора для в/в введения — 1 мг/мл.

Полученный раствор вводят путем 3–5-секундной в/в инъекции через периферический или центральный венозный катетер, который затем промывают 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций.

Для п/к введения. Содержимое флакона Бартизар® (3,5 мг бортезомиба во флаконе) растворяют в 1,4 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Концентрация приготовленного раствора для п/к введения — 2,5 мг/мл.

Полученный раствор вводят п/к в область бедра (правое или левое) или в область живота (справа или слева). Необходимо постоянно менять место введения препарата. Каждая последующая инъекция должна вводиться на расстоянии как минимум 2,5 см от места предыдущей. 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 Бартизар® можно использовать менее концентрированный раствор для п/к введения (1 вместо 2,5 мг/мл) или перейти на в/в введение препарата.