МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004742-150318
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Майборте®

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Майборте®

Международное непатентованное наименование: бортезомиб

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения

Состав

Каждый флакон содержит:

Действующее вещество: бортезомиб в форме трехмерного бороксина –3,34 мг

[в пересчете на бортезомиб в форме мономера – 3,50 мг].

Вспомогательное вещество: маннитол – 35,00 мг.

Описание

Белая или почти белая пористая масса в виде таблетки или порошок.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство

Код АТХ: L01XX32

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Бортезомиб – это обратимый ингибитор химотрипсин-подобной активности 26S-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 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 остеолиза, получающих терапию бортезомибом.

Фармакокинетика

При внутривенном струйном введении бортезомиба в дозах 1,0 мг/м^2 и 1,3 мг/м^2 больным с множественной миеломой максимальные концентрации препарата в плазме крови 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^2 и 89-120 – для дозы 1,3 мг/м^2. 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^2 и 1,3 мг/м^2 средний общий клиренс составляет, соответственно, 102 и 112 л/час, а после последующих введений, соответственно, 15-32 л/час. При введении в дозе 1,3 мг/м^2 подкожно или внутривенно больным с множественной миеломой общее системное воздействие после повторного введения в той же дозе (AUC_{last}) было эквивалентно для обоих путей введения (155 нг ^{x} ч/мл при подкожном введении и 151 нг ^{x} ч/мл при внутривенном введении). C_{max} после подкожного введения (20,4 нг/мл) была ниже, чем после внутривенного введения (223 нг/мл). Среднее геометрическое соотношение AUC_{tast} составило 0,99, а 90%-ные доверительные интервалы – 80,18-12,80%. T_{max} составляло 30 минут при подкожном введении и 2 минуты при внутривенном введении.

Распределение

После однократного или многократного введения в дозах 1,0 мг/м^2 и 1,3 мг/м^2 средний объем распределения 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%. Фракция бортезомиба, связанного с белками плазмы, не зависит от концентрации.

Метаболизм

В условиях *in vitro* метаболизм бортезомиба преимущественно осуществляется изоферментами цитохрома P450 – CYP3A4, CYP2C19 и CYP1A2. Участие изоферментов CYP2D6 и CYP2C9 в метаболизме 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.

Выведение

Пути выведения бортезомиба у человека не изучались.

Особые группы пациентов

Фармакокинетика бортезомиба изучалась у детей в возрасте от 2 до 16 с острой лимфобластной лейкемией или острой миелоидной лейкемией при внутривенном болюсном введении в дозе 1,3 мг/м^2 2 раза в неделю. По данным популяционного анализа фармакокинетики выведение бортезомиба ускорялось по мере увеличения площади поверхности тела пациента. Среднее значение (коэффициент вариации, %) клиренса бортезомиба составило 7,79 (25%) л/ч/м^2, равновесный объем распределения составил 834 (39%) л/м^2, а период полувыведения – 100 (44%) часов. После коррекции эффекта площади поверхности тела, другие демографические переменные (такие как возраст, масса тела и пол) не оказывали клинически значимого влияния на клиренс бортезомиба. Клиренс бортезомиба у детей, нормализованный по площади поверхности тела, был сопоставим с таковым у взрослых.

Влияние пола и расы на фармакокинетику бортезомиба не изучалось.

Исследования фармакокинетики бортезомиба у онкологических пациентов с нарушениями функции печени проводились на 60 пациентах с различной степенью тяжести нарушений функции печени (см. таблицу 5) с применением доз бортезомиба 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 60% увеличение площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) 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 за состоянием таких пациентов.

Фармакокинетика бортезомиба в дозах 0,7-1,3 мг/м^2 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 для применения

Препарат Майборте® предназначен для лечения

- множественной миеломы,
- мантийноклеточной лимфомы.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к бортезомибу, бору и маннитолу;
- беременность и период грудного вскармливания;

- детский возраст (отсутствие опыта применения);
- острые диффузные инфильтративные заболевания легких;
- поражение перикарда;
- одновременное применение с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, зверобой продырявленный).

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 (ХСН);
- одновременный прием ингибиторов или субстратов изофермента CYP3A4, одновременный прием субстратов изофермента CYP2C9, пероральных гипогликемических препаратов.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Препарат Майборте® показан только для внутривенного и подкожного введения. При интратекальном введении бортезомиба были зафиксированы случаи смерти.

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 внутривенного введения и раствора для подкожного введения.

Монотерапия

Рецидивирующая множественная миелома и рецидивирующая мантийноклеточная лимфома

Майборте® вводится внутривенно струйно в течение 3-5 секунд или подкожно.

Рекомендуемая доза бортезомиба составляет 1,3 мг/м^2 площади поверхности тела два раза в неделю в течение 2-х недель (дни 1, 4, 8 и 11) с последующим 10-дневным перерывом

(дни 12-21). Между введением последовательных доз препарата Майборте® должно пройти не менее 72 часов.

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 препарат Майборте® 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 Майборте® не дала клинического ответа (прогрессирование или стабилизация заболевания после 2 или 4 циклов соответственно), может быть назначена комбинация высоких доз дексаметазона с препаратом Майборте®. В этом случае 40 мг дексаметазона назначается перорально с каждой дозой препарата Майборте®: 20 мг в день введения препарата Майборте® и 20 мг в следующий день после введения препарата Майборте®. Таким образом, прием дексаметазона производят в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 день, суммарно 160 мг за 3 недели.

Коррекция дозы и возобновление терапии

При развитии гематологической токсичности 4-й степени или любого негематологического токсического эффекта 3-й степени, за исключением нейропатии, терапию препаратом Майборте® следует приостановить. После исчезновения симптомов токсичности лечение препаратом Майборте® можно возобновить в дозе, сниженной на 25 %:

дозу 1,3 мг/м^2 снижают до 1,0 мг/м^2;

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

При появлении связанной с применением препарата Майборте® нейропатической боли и/или периферической сенсорной нейропатии дозу препарата изменяют в соответствии с таблицей 1. Отмечались случаи возникновения вегетативной нейропатии тяжелой степени, приводящие к прекращению или приостановлению терапии. У больных с тяжелой нейропатией в анамнезе препарат Майборте® можно применять только после тщательной оценки соотношения риск/польза.

Таблица 1. Рекомендуемое изменение дозы при развитии вызванной препаратом Майборте® 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

Тяжесть периферической нейропатии	Изменение дозы и частоты введения
1-я степень с болью или 2-я степень (нарушение функции, но не повседневной активности)	Снизить дозу до 1,0 мг/м^2 или изменить режим введения на 1,3 мг/м^2 1 раз в неделю
2-я степень с болью или 3-я степень (нарушение повседневной активности)	Приостановить применение бортезомиба до исчезновения симптомов токсичности. После этого возобновить терапию, снизив дозу бортезомиба до 0,7 мг/м^2 и уменьшив частоту введения до одного раза в неделю.
4-я степень (сенсорная нейропатия, приводящая к инвалидности или двигательная нейропатия, угрожающая жизни или приводящая к параличу)	Прекратить применение препарата Майборте®

Комбинированная терапия

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

Рекомендуемая доза в комбинации с мелфаланом и преднизоном

Лекарственный препарат вводят внутривенно струйно или подкожно в комбинации с мелфаланом и преднизоном, принимаемыми внутрь. Проводят девять 6-недельных циклов, как показано в таблице 2. В циклах 1-4 Майборте® 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 2. Рекомендуемая схема дозирования препарата Майборте®, применяемого в комбинации с мелфаланом и преднизоном у пациентов с ранее нелеченой множественной миеломой, которым не показано проведение трансплантации стволовых клеток.

Препарат Майборте® 2 раза в неделю (циклы 1-4)											
Неделя	1				2		3	4		5		6
Бортезомиб (1,3 мг/м^2)	день 1	--	--	день 4	день 8	день 11	период отдыха	день 22	день 25	день 29	день 32	период отдыха
Мелфалан (9 мг/м^2) + Преднизон (60 мг/м^2)	день 1	день 2	день 3	день 4	--	--	период отдыха	--	--	--	--	период отдыха
Препарат Майборте® 1 раз в неделю (циклы 5-9)											
Неделя	1				2		3	4		5		6
Бортезомиб (1,3 мг/м^2)	день 1	--	--	--	день 8		период отдыха	день 22		день 29		период отдыха
Мелфалан (9 мг/м^2) + Преднизон (60 мг/м^2)	день 1	день 2	день 3	день 4	--		период отдыха	--		--		период отдыха

Коррекция дозы при комбинированной терапии с мелфаланом и преднизоном

Коррекция дозы и схемы применения при применении препарата Майборте® совместно с мелфаланом и преднизоном

Перед началом нового цикла лечения:

• содержание тромбоцитов должно быть ≥ 70000/мкл;

• абсолютное число нейтрофилов (АЧН) ≥ 1000/мкл;

• негематологическая токсичность должна снизиться до 1 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 ≤ 30000/мкл или АЧН ≤ 750/мкл в день введения препарата Майборте® (кроме дня 1)	Отложить введение препарата Майборте®
Несколько отсрочек введения препарата Майборте® в одном цикле (≥ 3 раз при введении 2 раза в неделю или ≥ 2 раз при введении 1 раз в неделю)	Дозу препарата Майборте® снижают на 1 ступень: с 1,3 мг/м^2 до 1,0 мг/м^2; с 1,0 мг/м^2 до 0,7 мг/м^2.
Негематологическая токсичность ≥ 3-й степени	Применение препарата Майборте® откладывают до снижения негематологической токсичности до 1 степени или до исходного уровня. После этого лечение бортезомибом можно возобновить в дозе, сниженной на 1 ступень (с 1,3 мг/м^2 до 1,0 мг/м^2; с 1,0 мг/м^2 до 0,7 мг/м^2). При развитии нейропатической боли и/или периферической нейропатии, связанной с применением бортезомиба, 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.

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

Рекомендуемая доза

Рекомендуемая начальная доза бортезомиба при применении в комбинации с другими лекарственными препаратами составляет 1,3 мг/м^2 площади поверхности тела два раза в неделю в течение 2-х недель (дни 1, 4, 8 и 11) 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 Майборте® 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 Майборте®, 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 Майборте® описаны выше в подразделе «*Монотерапия*».

Пегилированный липосомальный доксорубицин применяется в дозе 30 мг/м^2 в 4-й день 3-х недельного цикла приема препарата Майборте® в виде внутривенной инфузии продолжительностью 1 час сразу после введения бортезомиба. Дополнительная информация о пегилированном липосомальном доксорубицине приводится в инструкции по медицинскому применению данного препарата.

Рекомендуемая доза при применении в комбинации с дексаметазоном

Указания по дозе и коррекции дозы препарата Майборте® описаны выше в подразделе «*Монотерапия*».

Дексаметазон принимается внутрь в дозе 20 мг в сутки в день введения препарата Майборте® 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 Майборте® (монотерапию или комбинированную терапию), необходимо начинать терапию с самой высокой переносимой дозы.

Указания по дозированию описаны в подразделе «*Монотерапия*».

Ранее нелеченая мантийноклеточная лимфома

Рекомендуемая доза при применении в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизоном

Указания по дозе и коррекции дозы препарата Майборте® описаны выше в подразделе «*Монотерапия*». Необходимо провести 6 циклов терапии бортезомибом. В случае, если у

пациента ответ на терапию впервые наблюдается во время 6-го цикла, рекомендуется провести ещё 2 дополнительных цикла терапии препаратом Майборте®. В 1-ый день каждого 3-х недельного цикла терапии препаратом Майборте® необходимо вводить следующие лекарственные препараты в виде внутривенных инфузий: ритуксимаб в дозе 375 мг/м^2, циклофосфамид в дозе 750 мг/м^2 и доксорубицин в дозе 50 мг/м^2. Преднизон принимается внутрь в дозе 100 мг/м^2 в дни 1, 2, 3, 4 и 5 каждого цикла терапии препаратом Майборте®.

Коррекция дозы во время терапии ранее нелеченой мантийноклеточной лимфомы

Перед началом нового цикла лечения (кроме цикла 1):

• Содержание тромбоцитов должно быть ≥ 100000/мкл и абсолютное число нейтрофилов (АЧН) ≥ 1500/мкл

• Концентрация гемоглобина должна быть ≥ 8 г/дл (≥ 4,96 ммоль/л)

• Негематологическая токсичность должна снизиться до 1 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 Майборте® следует приостановить. Указания по коррекции дозы приведены в таблице 4.

Таблица 4. Коррекция дозы во время терапии у пациентов с ранее нелеченой 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 Майборте® должна быть приостановлена на срок до 2-х недель 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 Майборте® должна быть снижена на 1 ступень (с 1,3 мг/м^2 до 1,0 мг/м^2, или с 1,0 мг/м^2 до 0,7 мг/м^2)
• Содержание тромбоцитов < 25000/мкл или АЧН < 750/мкл в день введения препарата Майборте® (кроме дня 1)	Отложить введение препарата Майборте®

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

Степень нарушения функции почек не влияет на фармакокинетику препарата Майборте®. Поэтому для пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Поскольку диализ может снижать концентрацию препарата Майборте® в плазме 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 препарат Майборте® в уменьшенной дозе (см. таблицу 5).

Таблица 5. Рекомендуемые изменения начальной дозы препарата Майборте® у пациентов с нарушениями функции печени

Степень тяжести нарушений функции печени	**Концентрация билирубина в плазме крови**	**Активность АСТ в плазме крови**	**Изменение начальной дозы**
Легкая	≤ 1,0 х верхняя граница нормы (ВГН)	> ВГН	Не требуется
	> 1,0 – 1,5 х ВГН	любая	Не требуется
Средняя	> 1,5 – 3 х ВГН	любая	Требуется назначать бортезомиб в уменьшенной дозе 0,7 мг/м^2 в течение первого цикла. Следует рассмотреть возможность увеличения дозы до 1,0 мг/м^2 или дальнейшее уменьшение дозы до 0,5 мг/м^2 в последующих циклах в зависимости от переносимости пациентом.
Тяжелая	> 3 х ВГН	любая	

АСТ = аспартатаминотрансфераза; ВГН = верхняя граница нормы.

Способ применения

Препарат Майборте® является противоопухолевым препаратом. При приготовлении раствора и обращении с препаратом следует проявлять осторожность. Следует соблюдать соответствующие меры 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 раствора для внутривенного введения

Содержимое флакона, содержащего 3,5 мг бортезомиба, растворяют в 3,5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Концентрация приготовленного раствора для внутривенного введения – 1,0 мг/мл.

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

Полученный раствор вводят путем внутривенной болюсной инъекции продолжительностью 3-5 секунд через периферический или центральный венозный катетер, который затем промывают 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций.

Приготовление раствора для подкожного введения

Содержимое флакона, содержащего 3,5 мг бортезомиба, растворяют в 1,4 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Концентрация приготовленного раствора для подкожного 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 подкожно 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 не менее, чем 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 подкожного введения препарата Майборте® можно использовать менее концентрированный раствор для подкожного введения (1 мг/мл вместо 2,5 мг/мл; для этого содержимое флакона, содержащего 3,5 мг бортезомиба, растворяют в 3,5 мл 0,9% раствора хлорида натрия).

Побочное действие

Серьезные нежелательные реакции нечасто наблюдались во время терапии бортезомибом и включали сердечную недостаточность, синдром лизиса опухоли, легочную гипертензию, синдром обратимой задней энцефалопатии, острые диффузные инфильтративные легочные заболевания. Кроме того, в редких случаях наблюдалась вегетативная нейропатия. Наиболее часто во время терапии бортезомибом отмечались следующие нежелательные реакции: тошнота, диарея, запор, рвота, усталость, пирексия, тромбоцитопения, анемия, нейтропения, периферическая нейропатия (в том числе сенсорная), головная боль, парестезия, снижение аппетита, одышка, сыпь, опоясывающий герпес и миалгия. Ниже перечислены нежелательные реакции, которые были расценены как вероятно или возможно связанные с применением бортезомиба.

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10000 и <1/1000) и частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным). В каждом частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Инфекции и инвазии:

часто – простой герпес, опоясывающий герпес (в том числе диссеминированный и офтальмогерпес), пневмония, грибковые инфекции;

нечасто – инфекция, бактериальные, вирусные инфекции, сепсис (в том числе септический шок), бронхопневмония, герпесвирусная инфекция, герпетический менингоэнцефалит, бактериемия (в том числе стафилококковая), ячмень, грипп, воспаление подкожно-жировой клетчатки, инфекции, ассоциированные с применением медицинских приборов, инфекции кожи, инфекции уха, стафилококковые инфекции, зубные инфекции;
редко – менингит (в том числе бактериальный), Эпштейн-Барр-вирусная инфекция, генитальный герпес, тонзиллит, мастоидит, синдром хронической усталости.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):
редко – злокачественные новообразования, плазмоцитарный лейкоз, карцинома почки, новообразования, грибовидный микоз, доброкачественные новообразования.

Нарушения со стороны системы кроветворения и лимфатической системы:
очень часто – тромбоцитопения, нейтропения, анемия;
часто – лейкопения, лимфопения;
нечасто – панцитопения, фебрильная нейтропения, коагулопатия, лейкоцитоз, лимфаденопатия, гемолитическая анемия;
редко – диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром), тромбоцитоз, синдром повышенной вязкости крови, нарушения со стороны тромбоцитов, тромбоцитопеническая пурпура, нарушения со стороны крови, геморрагический диатез, лимфоцитарная инфильтрация.

Нарушения со стороны иммунной системы:
нечасто – отек Квинке, гиперчувствительность;
редко – анафилактический шок, амилоидоз, реакции с образованием иммунных комплексов (тип III).

Нарушения со стороны эндокринной системы:
нечасто – синдром Иценко-Кушинга, гипертиреоз, нарушение секреции антидиуретического гормона;
редко – гипотиреоз.

Метаболические нарушения и нарушения питания:
очень часто – снижение аппетита;
часто – обезвоживание, гипокалиемия, гипонатриемия, изменение концентрации глюкозы в крови, гипокальциемия, изменение активности ферментов;

нечасто – синдром лизиса опухоли, отсутствие прибавки массы тела, гипомагниемия, гипофосфатемия, гиперкалиемия, гиперкальциемия, гипернатриемия, изменение концентрации мочевой кислоты, сахарный диабет, задержка жидкости;

редко – гипермагниемия, ацидоз, нарушение водно-электролитного баланса, избыточное накопление жидкости, гипохлоремия, гиповолемия, гиперхлоремия, гиперфосфатемия, нарушение обмена веществ, дефицит витаминов группы В, дефицит витамина B_{12}, подагра, повышенный аппетит, непереносимость алкоголя.

Психические нарушения:

часто – расстройства и нарушения настроения, тревожность, расстройства и нарушения сна;

нечасто – изменения психического статуса, галлюцинации, психотическое расстройство, спутанность сознания, возбужденное состояние;

редко – суицидальные мысли, расстройство адаптации, делирий, снижение либидо.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто – нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, дизестезия, невралгия;

часто – двигательная нейропатия, потеря сознания (в том числе обморок), головокружение, извращение вкуса, вялость, головная боль;

нечасто – тремор, периферическая сенсомоторная нейропатия, дискинезия, нарушение равновесия, потеря памяти (исключая деменцию), энцефалопатия, синдром задней обратимой энцефалопатии, нейротоксичность, судороги, постгерпетическая невралгия, расстройство речи, синдром «беспокойных ног», мигрень, ишиас, нарушение концентрации внимания, патологические рефлексы, паросмия;

редко – внутримозговое кровоизлияние, внутричерепное кровоизлияние (в том числе субарахноидальное), отек мозга, транзиторная ишемическая атака, кома, дисбаланс вегетативной нервной системы, вегетативная нейропатия, паралич черепных нервов, паралич, парез, предобморочное состояние, синдром поражения ствола мозга, нарушение мозгового кровообращения, корешковый синдром, психомоторная гиперактивность, компрессия спинного мозга, когнитивные расстройства, расстройства движений, расстройства нервной системы, радикулит, слюнотечение, гипотония мышц.

Нарушения со стороны органа зрения:

часто – отек глаз, нарушения зрения, конъюнктивит;

нечасто – кровоизлияние в глаз, инфекции век, воспаление глаз, диплопия, сухость глаз, раздражение глаз, боль в глазах, усиленное слезотечение, выделения из глаз;

редко – поражение роговицы, экзофтальм, ретинит, скотома, поражение глаз (в том числе век), дакриоаденит, светобоязнь, фотопсия, оптическая нейропатия, различные степени

нарушения зрения (до слепоты).

Нарушения со стороны органа слуха и равновесия:

часто – вертиго;

нечасто – звон в ушах, нарушение слуха (до глухоты), дискомфорт в области уха;

редко – кровотечение, вестибулярной нейронит, поражение уха.

Нарушения со стороны сердца:

нечасто – тампонада сердца, кардиопульмонарный шок, фибрилляция сердца (в том числе фибрилляция предсердии), сердечная недостаточность (в том числе левого и правого желудочков), аритмия, тахикардия, ощущение сердцебиения, стенокардия, перикардит (в том числе экссудативный перикардит), кардиомиопатия, желудочковая дисфункция, брадикардия;

редко – трепетание предсердий, инфаркт миокарда, атриовентрикулярная блокада, сердечно-сосудистые нарушения (в том числе кардиогенный шок), аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт», стенокардия нестабильная, заболевания клапанов сердца, коронарная недостаточность, остановка синусового узла.

Нарушения со стороны сосудистой системы:

часто – понижение артериального давления, ортостатическая гипотензия, повышение артериального давления;

нечасто – инсульт, тромбоз глубоких вен, кровотечение, тромбофлебит (в том числе поверхностный), циркуляторный коллапс (в том числе гиповолемический шок), флебит, приливы, гематома (в том числе периренальная), снижение периферического кровообращения, васкулит, гиперемия (в том числе окулярная);

редко – эмболия периферических сосудов, лимфедема, бледность, эритромелалгия, вазодилатация, изменение окраски вен, венозная недостаточность.

Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения:

часто – одышка, носовое кровотечение, инфекции верхних и нижних дыхательных путей, кашель;

нечасто – легочная эмболия, плевральный выпот, отек легких (в том числе острый), легочное альвеолярное кровоизлияние, бронхоспазм, хроническая обструктивная болезнь легких, гипоксемия, заложенность дыхательных путей, гипоксия, плеврит, икота, ринорея, дисфония, свистящее дыхание;

редко – дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, апноэ, пневмоторакс, ателектаз, легочная гипертензия, кровохарканье, гипервентиляция, ортопноэ, пневмонит, респираторный алкалоз, тахипноэ, фиброз легких, нарушения со

стороны бронхов, гипокапния, интерстициальное заболевание легких, инфильтрация легких, чувство стеснения в горле, сухость в горле, повышенная секреция в верхних дыхательных путях, раздражение горла, кашлевой синдром верхних дыхательных путей.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

очень часто – тошнота, рвота, диарея, запор;

часто – кровотечение из ЖКТ (в том числе кровотечение слизистой оболочки), диспепсия, стоматит, нарушение тонуса ЖКТ, боль в области горла и глотки, боли в области живота (в том числе желудочно-кишечная боль и боль в селезенке), нарушения со стороны ротовой полости, метеоризм;

нечасто – панкреатит (в том числе хронический), рвота кровью, отечность губ, обструкция ЖКТ (в том числе кишечная непроходимости), дискомфорт в животе, изъязвления слизистой оболочки полости рта, энтерит, гастрит, кровотечение из десен, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, колит (в том числе псевдомембранозный колит), ишемический колит, воспаление слизистой оболочки ЖКТ, дисфагия, синдром раздраженного кишечника, нарушения со стороны ЖКТ, налет на языке, нарушение моторики ЖКТ, нарушения со стороны слюнных желез;

редко – острый панкреатит, перитонит, отек языка, асцит, эзофагит, хейлит, недержание кала, атония анального сфинктера, фекалома, изъязвления и перфорация желудочно-кишечного тракта, гипертрофия десен, мегаколон, выделения из прямой кишки, появление волдырей в глотке, боль в губах, периодонтит, анальная трещина, изменение ритма дефекации, прокталгия, нарушения стула.

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы:

часто – изменение активности «печеночных» ферментов;

нечасто – гепатотоксичность (в том числе печеночные нарушения), гепатит, холестаз;

редко – печеночная недостаточность, гепатомегалия, синдром Бадда-Киари, цитомегаловирусный гепатит, печеночное кровотечение, желчнокаменная болезнь.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:

часто – сыпь, зуд, эритема, сухость кожи;

нечасто – мультиформная эритема, крапивница, острый фебрильный нейтрофильный дерматоз, токсическая кожная сыпь, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, дерматит, изменение структуры волос, петехии, экхимоз, поражение кожи, пурпура, новообразования кожи, псориаз, гипергидроз, ночная потливость, пролежни, угревая сыпь, волдыри, нарушение пигментации кожи;

редко – реакции со стороны кожи, лимфоцитарная инфильтрация Джесснера, ладонно-подошвенная эритродизестезия, подкожные кровотечения, сетчатое ливедо, индурация кожи, папула, реакции фоточувствительности, себорея, холодный пот, поражения кожи неуточненные, эритроз, язвы кожи, поражение ногтей.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:

очень часто – костно-мышечные боли;

часто – мышечные спазмы, боли в конечностях, слабость мышц;

нечасто – мышечные подергивания, отеки суставов, артрит, тугоподвижность суставов, миопатия, ощущение тяжести;

редко – рабдомиолиз, синдром височно-нижнечелюстного сустава, фистула, суставной выпот, боль в челюсти, костные нарушения, инфекции и воспаление костно-мышечной и соединительной ткани, синовиальные кисты.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

часто – нарушение функции почек;

нечасто – острая почечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, инфекции мочевыводящих путей, жалобы со стороны мочевыводящих путей, гематурия, задержка мочи, нарушение мочеиспускания, протеинурия, азотемия, олигурия, поллакиурия;

редко – раздражение мочевого пузыря.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

нечасто – вагинальные кровотечения, боль в гениталиях, эректильная дисфункция;

редко – нарушение функции яичек, простатит, нарушение функции молочной железы, болезненность придатков яичек, эпидидимит, боль в области малого таза, изъязвление вульвы.

Врожденные, семейные и наследственные нарушения:

редко – аплазия, мальформация ЖКТ, ихтиоз.

Общие расстройства и нарушения, обусловленные способом применения:

очень часто – пирексия, повышенная утомляемость, астения;

часто – отеки (в том числе периферические), озноб, боль, дискомфорт;

нечасто – ухудшение общего физического здоровья, отек лица, реакции в месте введения, нарушения со стороны слизистых оболочек, боль в области груди, нарушение походки, ощущение холода, экстравазация, осложнения от применения катетера, изменение чувства жажды, дискомфорт в области груди, ощущение изменения температуры тела, боль в месте введения;

редко – смерть (в том числе внезапная), полиорганная недостаточность, кровотечение в месте введения, грыжа, нарушение процессов заживления, воспаление, флебит в месте введения, болезненность, изъязвления, раздражительность, некардиальная боль в груди, боль в месте введения катетера, ощущение инородного тела.

Изменения лабораторных показателей:

часто – понижение массы тела;

нечасто – гипербилирубинемия, изменение белковых показателей, увеличение массы тела, изменение показателей крови, повышение концентрации С-реактивного белка;

редко – изменение содержания газов в крови, изменения кардиограммы (в том числе увеличение зубца QT), изменение протромбинового времени, понижение pH желудочного сока, увеличение агрегации тромбоцитов, повышение концентрации тропонина I, обнаружение вирусов и изменение серологии, изменения в анализе мочи.

Травмы, отравления и осложнения процедур:

нечасто – падения, контузии;

редко – трансфузионные реакции, переломы, ригидность, травмы лица, травмы суставов, ожоги, разрывы, боль во время процедуры, радиационное поражение.

Хирургические и терапевтические процедуры:

редко – активация макрофагов.

Пациенты с мантийноклеточной лимфомой

Показатели безопасности препарата бортезомиба 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 пирексия чаще наблюдались у пациентов с множественной миеломой по сравнению с пациентами с мантийноклеточной лимфомой, а периферическая нейропатия, кожные сыпь и зуд – у пациентов с мантийноклеточной лимфомой.

Передозировка

Симптомы

Передозировка, превышающая рекомендуемую дозу более чем в 2 раза, сопровождалась у больных острым снижением артериального давления и тромбоцитопенией со смертельным исходом.

Лечение

Специфический антидот к препарату Майборте® не известен. При передозировке следует контролировать показатели жизненных функций пациента 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 сильным ингибитором изофермента CYP3A4 кетоконазолом на фармакокинетику бортезомиба показало увеличение средних значений AUC бортезомиба, в среднем, на 35%. Поэтому следует тщательно наблюдать за больными, получающими одновременно бортезомиб и сильный ингибитор изофермента CYP3A4 (кетоконазол, ритонавир).

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

Исследование влияния лекарственного взаимодействия с рифампицином (сильным индуктором изофермента CYP3A4) на фармакокинетику бортезомиба показало снижение средних значений AUC для бортезомиба в среднем на 45%. Поэтому не рекомендуется применять препарат Майборте® вместе с сильными индукторами изофермента CYP3A4, так как эффективность терапии может быть снижена. К индукторам изофермента CYP3A4 относятся рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал и зверобой продырявленный. В том же исследовании оценивали эффект дексаметазона – более слабого индуктора изофермента 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 гипогликемические препараты для приема внутрь, 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.

Особые указания

Терапию препаратом Майборте® следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой химиотерапии.

При неумышленном введении бортезомиба интратекально были зафиксированы случаи смерти. Лекарственный препарат Майборте® показан только для внутривенного и подкожного 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/нейтропения

Терапия бортезомибом может приводить к тромбоцитопении и нейтропении. Наименьшее число тромбоцитов обычно наблюдается на 11 день цикла и восстанавливается к началу следующего цикла. Цикловая периодичность уменьшения и увеличения числа тромбоцитов наблюдалась в ходе клинических исследований у пациентов с множественной миеломой или мантийноклеточной лимфомой. Отсутствуют данные, подтверждающие тромбоцитопению или нейтропению при любом из режимов дозирования. При снижении количества тромбоцитов < 25000/мкл терапию бортезомибом 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.

При одновременном применении с мелфаланом и преднизолоном, когда количество тромбоцитов ≤30000/мкл, терапию препаратом Майборте® следует приостановить.

Желудочно-кишечные нарушения

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. Сообщалось о случаях развития кишечной непроходимости (нечасто).

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Об очень редких случаях развития вирусной инфекции Джона Каннингема неизвестной этиологии, приводившей к прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии и к смерти, сообщалось у пациентов, принимающих бортезомиб. Пациенты с диагнозом ПМЛ получали иммуносупрессивную терапию до или одновременно с применением бортезомиба. В большинстве случаев ПМЛ была диагностирована в течение 12 месяцев с

момента введения первой дозы бортезомиба. Пациентов необходимо наблюдать на регулярной основе на предмет возникновения или ухудшения неврологических симптомов или признаков, которые могут свидетельствовать о ПМЛ. При подозрении на ПМЛ пациента необходимо направить к специалисту в области ПМЛ и предпринять соответствующие диагностических меры. Следует прекратить применение бортезомиба в случае диагностирования ПМЛ.

Периферическая нейропатия

При возникновении нейропатии проводят поддерживающую терапию. Обычно частота развития периферической нейропатии достигает максимума на 5-ом цикле терапии бортезомибом. При появлении новых или усилении имеющихся симптомов периферической нейропатии может потребоваться снижение дозы и изменение режима введения препарата Майборте®. Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением в связи с возможностью возникновения симптомов нейропатии (ощущение жжения, гиперестезия, гипестезия, парестезия, ощущение дискомфорта, невропатическая боль или слабость). Частота возникновения нейропатии при подкожном введении препарата бортезомиба ниже, чем таковая при внутривенном введении.

Отмечались случаи возникновения вегетативной нейропатии тяжелой степени, приводящие к прекращению или приостановлению терапии.

Ранний и регулярный мониторинг на наличие симптомов нейропатии с неврологической оценкой должен проводиться у пациентов, принимающих препарат Майборте® в комбинации с препаратами, способными вызывать нейропатию (например, талидомид). При этом следует рассмотреть возможность соответствующего снижения дозы иди прекращения лечения.

Судороги

У пациентов с отсутствием судорог или эпилепсии в анамнезе описаны нечастые случаи развития судорог. При лечении пациентов, имеющих какие-либо факторы риска развития судорог, требуется особая осторожность.

Ортостатическая гипотензия

Терапия бортезомибом 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 пациентов, имеющих в анамнезе обмороки, диабетическую нейропатию, получающих гипотензивные препараты, а также у пациентов с обезвоживанием на фоне диареи или рвоты следует соблюдать осторожность. Пациентов следует проинструктировать о необходимости

обращения к врачу в случае головокружения, чувства «легкости в голове» или обморока. При развитии ортостатической гипотензии рекомендуется гидратация, введение глюкокортикостероидов и/или симпатомиметиков, при необходимости следует снизить дозу гипотензивных препаратов.

Сердечная недостаточность

При применении бортезомиба описано развитие или усиление имеющейся хронической сердечной недостаточности (СН). К развитию признаков и симптомов СН может предрасполагать задержка жидкости. Пациенты с факторами риска или с заболеваниями сердца 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 признаки нарушения функции печени, как увеличение активности «печеночных» ферментов, гипербилирубинемия или гепатит, обычно проходили при отмене бортезомиба. Данные о состоянии этих пациентов после возобновления терапии бортезомибом ограничены.

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

Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии

У пациентов, принимающих бортезомиб, отмечался синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии – 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 синдрома задней обратимой энцефалопатии следует прекратить прием препарата Майборте®. Безопасность возобновления терапии препаратом Майборте® после ранее выявленного синдрома задней обратимой энцефалопатии неизвестна.

Реактивация вируса Herpes zoster

Лечащим врачам следует рассмотреть возможность проведения противовирусной профилактики у пациентов, получающих терапию препаратом Майборте®. У пациентов,

получающих терапию бортезомибом, 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*.

Нарушения функции легких

В редких случаях при применении бортезомиба 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 клинических исследованиях 2 пациента (из 2-х), получавшие высокие дозы цитарабина (2 г/м^2 в день) путем непрерывной инфузии в течение 24 часов с даунорубицином и бортезомибом для рецидивирующей острой миелоидной лейкемии, умерли от острого респираторного дистресс-синдрома в начале курса терапии и исследование было закончено. Таким образом, данная схема лечения с одновременным введением высоких доз цитарабина (2 г/м^2 в день) путем непрерывной инфузии в течение 24 часов не рекомендуется.

Синдром лизиса опухоли

В связи с возможным развитием гиперурикемии, связанной с синдромом лизиса опухоли, пациентам во время терапии рекомендуется определять концентрации мочевой кислоты и креатинина в сыворотке крови. Для предотвращения гиперурикемии рекомендуется обильное питье, при необходимости – аллопуринол и защелачивание мочи.

При применении бортезомиба у пациентов, одновременно принимающих пероральные гипогликемические препараты, следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы в плазме 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 Майборте® следует соблюдать общепринятые правила обращения с цитотоксическими препаратами.

Реакции иммунокомплексного типа

Реакции иммунокомплексного типа, такие как сывороточная болезнь, полиартрит с сыпью, пролиферативный гломерулонефрит, были зарегистрированы нечасто. Следует прекратить

применение бортезомиба при возникновении серьезных реакций.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Пациентов необходимо предупредить о возможности появления во время лечения препаратом Майборте® 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 и подкожного введения 3,5 мг. По 38,5 мг препарата (соответствует 3,5 мг бортезомиба) во флакон из бесцветного стекла типа I вместимостью 10 мл, укупоренный бромбутиловой пробкой, обжатый алюминиевым колпачком с предохранительной пластиковой крышкой.

По 1 флакону с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

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

Срок годности

2 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия.

Dr. Reddy's Laboratories Ltd, India

Адрес места производства

Formulation Unit-7, Plot Nos. P1 to P9, Phase III, VSEZ, Duvvada, Visakhapatnam District, Andhra Pradesh, India.

Сведения о рекламациях и нежелательных лекарственных реакциях направлять по адресу:

Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»:

115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр.1

тел: +7 (495) 795-39-39

факс: +7 (495) 795-39-08

Директор Представительства Е.Ю. Пышакова