

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Милатиб, 3 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения.

Милатиб, 3,5 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бортезомиб.

Милатиб, 3 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения

Каждый флакон содержит 3 мг бортезомиба.

После восстановления 1 мл раствора для внутривенного введения содержит 1 мг бортезомиба.

После восстановления 1 мл раствора для подкожного введения содержит 2,5 мг бортезомиба.

Милатиб, 3,5 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения

Каждый флакон содержит 3,5 мг бортезомиба.

После восстановления 1 мл раствора для внутривенного введения содержит 1 мг бортезомиба.

После восстановления 1 мл раствора для подкожного введения содержит 2,5 мг бортезомиба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения.

Белая или почти белая лиофилизированная масса или порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Милатиб показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет при:

- множественной миеломе;
- мантийноклеточной лимфоме.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Милатиб следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой химиотерапии.

Режим дозирования

Монотерапия

Рецидивирующая множественная миелома и рецидивирующая мантийноклеточная лимфома

Рекомендуемая доза бортезомиба составляет 1,3 мг/м² 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 Милатиб должно пройти не менее 72-х часов. Степень клинического ответа рекомендуется оценивать после проведения 3 и 5 циклов лечения. В случае достижения полного клинического ответа рекомендуется проведение 2-х дополнительных циклов лечения. При длительности лечения более 8 циклов препарат Милатиб можно применять по стандартной схеме или по схеме поддерживающей терапии – еженедельно в течение 4-х недель (дни 1, 8, 15, 22) с последующим 13-дневным периодом отдыха (дни 23–35).

Пациентам, у которых терапия препаратом Милатиб не дала клинического ответа (прогрессирование или стабилизация заболевания после 2-го или 4-го циклов соответственно), может быть назначена комбинация высоких доз дексаметазона с препаратом Милатиб. В этом случае 40 мг дексаметазона назначается перорально с каждой дозой препарата Милатиб: 20 мг в день введения препарата Милатиб и 20 мг на следующий день после введения препарата Милатиб. Таким образом, прием дексаметазона производят в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 дни, 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, лечение препаратом Милатиб следует приостановить. После исчезновения симптомов токсичности лечение препаратом Милатиб можно возобновить в дозе, сниженной на 25 % (дозу 1,3 мг/м² снижают до 1,0 мг/м²; дозу 1,0 мг/м² снижают до 0,7 мг/м²).

При появлении связанной с применением препарата Милатиб 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 пациентов с тяжелой нейропатией в анамнезе препарат Милатиб можно применять только после тщательной оценки соотношения риск/польза.

Таблица 1. Рекомендуемое изменение дозы при развитии вызванной препаратом Милатиб 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 1,0 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 препарата Милатиб до исчезновения симптомов токсичности. После этого возобновить лечение, снизив дозу препарата Милатиб 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 Милатиб

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 преднизолом

Препарат Милатиб вводят внутривенно струйно или подкожно в комбинации с мелфаланом и преднизолом, принимаемыми внутрь. Проводят девять 6-недельных циклов, как показано в Таблице 2. В циклах 1–4 препарат Милатиб применяют 2 раза в неделю (дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 и 32), а в циклах с 5-го по 9-й – 1 раз в неделю (дни 1, 8, 22 и 29).

Таблица 2. Рекомендуемая схема дозирования препарата Милатиб, применяемого в комбинации с мелфаланом и преднизолом у пациентов с ранее нелеченой множественной миеломой, которым не показано проведение трансплантации стволовых клеток

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

Коррекция дозы при комбинированной терапии с мелфаланом и преднизоном

Перед началом нового цикла лечения:

- содержание тромбоцитов должно быть $\geq 70000/\text{мкл}$;
- абсолютное число нейтрофилов (АЧН) $\geq 1000/\text{мкл}$;
- 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 степени, либо тромбоцитопения с кровотечением	В следующем цикле дозу мелфалана следует уменьшить на 25 %
• Содержание тромбоцитов $\leq 30000/\text{мкл}$ или АЧН $\leq 750/\text{мкл}$ в день введения препарата Милатиб (кроме дня 1)	Отложить введение препарата Милатиб
• Несколько отсрочек введения препарата Милатиб в одном цикле (≥ 3 раз при введении 2 раза в неделю или ≥ 2 раз при введении 1 раз в неделю)	Дозу препарата Милатиб снижают на 1 ступень (с $1,3 \text{ мг/м}^2$ до $1,0 \text{ мг/м}^2$; с $1,0 \text{ мг/м}^2$ до $0,7 \text{ мг/м}^2$)
Негематологическая токсичность ≥ 3 степени	Применение препарата Милатиб откладывают до снижения негематологической токсичности до 1 степени или до исходного уровня. После этого лечение препаратом Милатиб можно возобновить в дозе, сниженной на 1 ступень (с $1,3 \text{ мг/м}^2$ до $1,0 \text{ мг/м}^2$; с $1,0 \text{ мг/м}^2$ до $0,7 \text{ мг/м}^2$). При развитии нейропатической боли и/или периферической нейропатии, связанной с применением препарата Милатиб, 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/м² площади поверхности тела два раза в неделю в течение 2 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 Милатиб должно пройти не менее 72-х часов.

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 Милатиб, 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 Милатиб описаны выше в подразделе «Монотерапия».

Пегилированный липосомальный доксорубин применяется в дозе 30 мг/м² на 4-ый день 3-х недельного цикла приема препарата Милатиб в виде внутривенной инфузии продолжительностью 1 ч. сразу после введения бортезомиба.

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

Рекомендуемая доза при применении в комбинации с дексаметазоном

Указания по дозе и коррекции дозы бортезомиба описаны выше в подразделе «Монотерапия».

Дексаметазон принимается внутрь в дозе 20 мг в сутки в день введения препарата Милатиб 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 Милатиб (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 преднизолоном

Указания по дозе и коррекции дозы препарата Милатиб 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 еще 2 дополнительных цикла терапии препаратом Милатиб. В 1-ый день каждого 3-х недельного цикла терапии препаратом Милатиб 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 Милатиб.

Коррекция дозы во время терапии ранее нелеченой мантийноклеточной лимфомы

Перед началом нового цикла лечения (кроме цикла 1):

- содержание тромбоцитов должно быть $\geq 100000/\text{мкл}$ и абсолютное число нейтрофилов (АЧН) $\geq 1500/\text{мкл}$;
- концентрация гемоглобина должна быть $\geq 8 \text{ г/дл}$ ($\geq 4,96 \text{ ммоль/л}$);
- 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 Милатиб 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 степени с лихорадкой или нейтропения 4 степени продолжительностью более 7 дней, содержание тромбоцитов $\leq 10000/\text{мкл}$	Терапия препаратом Милатиб должна быть приостановлена на срок до 2-х недель до момента, когда у пациента будут наблюдаться следующие показатели: АЧН $\geq 750/\text{мкл}$, содержание тромбоцитов $\geq 25000/\text{мкл}$. • Если после приостановки терапии токсичность не разрешается до описанных выше показателей, то терапию необходимо полностью прекратить. • Если токсичность разрешается до показателей: АЧН $\geq 750/\text{мкл}$, содержание тромбоцитов $\geq 25000/\text{мкл}$, то доза препарата Милатиб должна быть снижена на 1 ступень (с $1,3 \text{ мг/м}^2$ до $1,0 \text{ мг/м}^2$, или с $1,0 \text{ мг/м}^2$ до $0,7 \text{ мг/м}^2$).

Содержание тромбоцитов <25000/мкл или АЧН <750/мкл в день введения препарата Милатиб (кроме дня 1)	Отложить введение препарата Милатиб.
Негематологическая токсичность ≥ 3 степени	Применение препарата Милатиб откладывают до снижения негематологической токсичности до 2 степени или ниже. После этого лечение препаратом Милатиб можно возобновить в дозе, сниженной на 1 ступень (с 1,3 мг/м² до 1,0 мг/м², или с 1,0 мг/м² до 0,7 мг/м²). При развитии нейропатической боли и/или периферической нейропатии, связанной с применением препарата Милатиб, введение очередной дозы откладывают и/или корректируют дозу, как описано в Таблице 1.

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Степень нарушения функции почек не влияет на фармакокинетику препарата Милатиб. Поэтому для больных с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Поскольку диализ может снижать концентрацию препарата Милатиб в крови, то препарат следует вводить после проведения диализа.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести не требуется изменения начальной дозы. Следует назначать рекомендуемую дозу. Пациентам с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени тяжести следует назначать Милатиб в уменьшенной дозе (см. Таблицу 5).

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

Степень тяжести нарушений функции печени	Концентрация билирубина	Активность АСТ	Изменение начальной дозы
Легкая	$\leq 1,0 \times \text{ВГН}$	$> \text{ВГН}$	Не требуется
	$> 1,0 \times - 1,5 \times \text{ВГН}$	любая	Не требуется
Средняя	$> 1,5 \times - 3 \times \text{ВГН}$	любая	Требуется назначать Милатиб в уменьшенной дозе 0,7 мг/м ² в

Тяжелая	>3 x ВГН	любая	течение первого цикла. Следует рассмотреть возможность увеличения дозы до 1,0 мг/м ² или дальнейшего уменьшения дозы до 0,5 мг/м ² в последующих циклах в зависимости от переносимости пациентом.
---------	----------	-------	---

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВГН – верхняя граница нормы

Дети

Безопасность и эффективность препарата Милатиб у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Милатиб вводится внутривенно струйно в течение 3–5 секунд или подкожно.

Лекарственный препарат Милатиб показан только для внутривенного и подкожного введения. При интратекальном введении были зафиксированы случаи смерти.

Препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, за исключением 0,9 % раствора натрия хлорида.

Внутривенное введение

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

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

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

Подкожное введение

При подкожном введении концентрация раствора должна составлять 2,5 мг/мл. Приготовленный 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 как минимум 2,5 см от места предыдущей инъекции. Нельзя вводить препарат в чувствительные области, поврежденные области (покраснения, синяки), а также области, где введение иглы затруднено.

В случае возникновения местных реакций в области подкожного введения препарата Милатиб можно использовать менее концентрированный раствор для подкожного введения (1 мг/мл вместо 2,5 мг/мл; для этого содержимое флакона растворяют в 3,0 мл 0,9 % раствора

хлорида натрия для дозировки 3,0 мг и в 3,5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для дозировки 3,5 мг).

Инструкции по приготовлению раствора для внутривенного введения и раствора для подкожного введения см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- повышенная чувствительность к бортезомибу, бору и маннитулу;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6);
- детский возраст (отсутствие опыта применения);
- острые диффузные инфильтративные заболевания легких;
- поражение перикарда;
- одновременное применение с сильными индукторами изофермента CYP3A (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, зверобой продырявленный).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

При нарушениях функции печени тяжелой и средней степени; тяжелых нарушениях функции почек; судорогах или эпилепсии в анамнезе; обмороках; диабетической нейропатии в анамнезе; одновременном приеме гипотензивных препаратов; обезвоживании на фоне диареи или рвоты; запорах; риске развития хронической сердечной недостаточности; одновременном приеме ингибиторов или субстратов изофермента CYP3A4, одновременном приеме субстратов изофермента CYP2C9 и пероральных гипогликемических препаратов.

Особые указания

Лечение препаратом Милатиб следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой химиотерапии.

При неумышленном введении препарата Милатиб интратекально были зафиксированы случаи смерти.

Лекарственный препарат Милатиб 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 препаратом Милатиб 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 нарастающую тромбоцитопению или нейтропению при любом из режимов дозирования. При снижении количества тромбоцитов <25000/мкл терапию препаратом Милатиб 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 масс.

При одновременном применении с мелфаланом и преднизолоном, когда количество тромбоцитов $\leq 30000/\text{мкл}$, терапию препаратом Милатиб 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 пациентам 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 препарат бортезомиба. Пациенты с диагнозом ПМЛ получали иммуносупрессивную терапию до или одновременно с применением препарата бортезомиба. В большинстве случаев ПМЛ была диагностирована в течение 12 месяцев с момента введения первой дозы препарата 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 диагностические меры. Следует прекратить применение препарата Милатиб в случае диагностирования ПМЛ.

Периферическая нейропатия

При возникновении нейропатии проводят поддерживающую терапию. Обычно частота развития периферической нейропатии достигает максимума на 5-м цикле лечения препаратом Милатиб. При появлении новых или усилении имеющихся симптомов периферической нейропатии может потребоваться снижение дозы и изменение режима введения препарата Милатиб. 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 Милатиб 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 Милатиб в комбинации с препаратами, способными вызывать нейропатию (например, талидомид). При этом следует рассмотреть возможность соответствующего снижения дозы или прекращения лечения.

Судороги

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

Ортостатическая гипотензия

Терапия препаратом Милатиб часто сопровождается ортостатической гипотензией. В большинстве случаев она бывает слабой или средней степени тяжести и может наблюдаться в ходе всего лечения. Редко отмечались кратковременные потери сознания. У больных, имеющих в анамнезе обмороки, диабетическую нейропатию, получающих гипотензивные препараты, а также у больных с обезвоживанием на фоне диареи или рвоты следует соблюдать осторожность. Больных следует проинструктировать о необходимости обращения к врачу в случае головокружения, чувства «легкости в голове» или обморока. При развитии ортостатической гипотензии рекомендуется гидратация, введение глюкокортикоидов и/или симпатомиметиков; при необходимости следует снизить дозу гипотензивных препаратов.

Сердечная недостаточность

При применении бортезомиба описано развитие или усиление имеющейся хронической сердечной недостаточности. К развитию признаков и симптомов сердечной недостаточности может предрасполагать задержка жидкости. Больные с факторами риска или с заболеваниями сердца в анамнезе должны подвергаться тщательному наблюдению.

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 препарата Милатиб. Данные о состоянии этих пациентов после возобновления терапии препаратом Милатиб ограничены.

Пациентам с симптомами нарушения функции печени следует назначать Милатиб в более низких начальных дозах и проводить мониторинг на предмет возникновения токсичности, так как бортезомиб метаболизируется печеночными ферментами и его концентрация может увеличиться при нарушении функции печени средней – тяжелой степени (см. раздел 4.2).

Синдром задней обратимой энцефалопатии

У пациентов, принимающих Милатиб, отмечался синдром задней обратимой энцефалопатии – 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 Милатиб. Безопасность возобновления терапии препаратом Милатиб 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 Милатиб. У пациентов, получающих терапию препаратами Милатиб, мелфалан и преднизон, частота реактивации вируса *Herpes zoster* была большей по сравнению с пациентами, получающими терапию мелфаланом и преднизолом (14 % и 4 % соответственно). Проведение противовирусной профилактики достоверно снижает частоту реактивации вируса *Herpes zoster*.

Нарушения функции легких

В редких случаях при применении препарата Милатиб наблюдались острые диффузные инфильтративные заболевания легких 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/м² в день) путем непрерывной инфузии в течение 24 часов с даунорубицином и препаратом бортезомиба для терапии 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/м² 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 концентрацию мочевой кислоты и креатинина в сыворотке крови. Для предотвращения гиперурикемии рекомендуется обильное питье, при необходимости – аллопуринол и защелачивание мочи. При применении препарата Милатиб у больных, одновременно принимающих пероральные гипогликемические препараты, следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови и при необходимости провести коррекцию дозы гипогликемических препаратов.

В период лечения любого из половых партнеров рекомендуется использовать надежные методы контрацепции.

При работе с препаратом Милатиб 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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В исследованиях *in vitro* и исследованиях *in vivo* бортезомиб проявлял свойства слабого ингибитора изоферментов цитохрома P4501A2, 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 (площадь под кривой «концентрация-время») 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 Милатиб вместе с сильными индукторами CYP3A4, так как эффективность терапии может быть снижена. К индукторам CYP3A4 относятся рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал и зверобой продырявленный. В том же исследовании оценивали эффект дексаметазона – более слабого индуктора CYP3A4. Исходя из результатов исследования не выявлено существенного изменения фармакокинетики бортезомиба.

Исследование лекарственного взаимодействия с комбинацией мелфалан-преднизон показало увеличение средних значений AUC бортезомиба на 17 %. Это изменение считается клинически не значимым.

У пациентов с сахарным диабетом, получавших пероральные гипогликемические препараты, зарегистрированы случаи гипогликемии и гипергликемии.

При применении бортезомиба в сочетании с препаратами, которые могут ассоциироваться с периферической нейропатией (такие как амиодарон, противовирусные средства, изониазид, нитрофурантоин или статины) и препаратами, снижающими артериальное давление, следует соблюдать осторожность.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Мужчины и женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные средства контрацепции во время и в течение 3-х месяцев после окончания лечения.

Беременность

Применение препарата Милатиб при беременности противопоказано.

Лактация

Применение препарата Милатиб в период грудного вскармливания противопоказано. На время лечения препаратом следует прекратить кормление грудью.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Пациентов необходимо предупредить о возможности появления во время лечения препаратом Милатиб 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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 т.ч. сенсорная), головная боль, парестезия, снижение аппетита, одышка, сыпь, опоясывающий герпес и миалгия.

Резюме нежелательных реакций

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 ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии

Часто – простой герпес, опоясывающий герпес (в т.ч. диссеминированный и офтальмогерпес), пневмония, грибковые инфекции.

Нечасто – инфекция, бактериальные, вирусные инфекции, сепсис (в т.ч. септический шок), бронхопневмония, герпесвирусная инфекция, герпетический менингоэнцефалит, бактериемия (в т.ч. стафилококковая), ячмень, грипп, воспаление подкожно-жировой клетчатки, инфекции, ассоциированные с применением медицинских приборов, инфекции кожи, инфекции уха, стафилококковые инфекции, зубные инфекции.

Редко – менингит (в т.ч. бактериальный), Эпштейн-Барр-вирусная инфекция, генитальный герпес, тонзиллит, мастоидит, синдром хронической усталости.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)

Редко – злокачественные новообразования, плазмочитарный лейкоз, карцинома почки, новообразования, грибовидный микоз, доброкачественные новообразования.

Нарушения со стороны крови 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).

Эндокринные нарушения

Нечасто – синдром Иценко-Кушинга, гипертиреоз, нарушение секреции антидиуретического гормона.

Редко – гипотиреоз.

Нарушения метаболизма и 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 В₁₂, 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 т.ч. 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 т.ч. 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.

Очень редко – синдром Гийена-Барре*, демиелинизирующая полинейропатия*.

* - пострегистрационный опыт применения.

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 т.ч. век), дакриoadенит, светобоязнь, фотопсия, оптическая нейропатия, различные степени нарушения зрения (до слепоты).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Часто – вертиго.

Нечасто – звон в ушах, нарушение слуха (до глухоты), дискомфорт в области уха.

Редко – кровотечение, вестибулярный нейронит, поражение уха.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто – тампонада сердца, кардиопульмонарный шок, фибрилляция сердца (в т.ч. фибрилляция предсердий), сердечная недостаточность (в т.ч. левого и правого желудочков), аритмия, тахикардия, ощущение сердцебиения, стенокардия, перикардит (в т.ч. экссудативный перикардит), кардиомиопатия, желудочковая дисфункция, брадикардия.

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

Нарушения со стороны сосудов

Часто – понижение артериального давления, ортостатическая гипотензия, повышение артериального давления.

Нечасто – инсульт, тромбоз глубоких вен, кровотечение, тромбофлебит (в т.ч. поверхностный), циркуляторный коллапс (в т.ч. гиповолемический шок), флебит, приливы,

гематома (в т.ч. периренальная), снижение периферического кровообращения, васкулит, гиперемия (в т.ч. окулярная).

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

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто – одышка, носовое кровотечение, инфекции верхних и нижних дыхательных путей, кашель.

Нечасто – легочная эмболия, плевральный выпот, отек легких (в т.ч. 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, гипокания, 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.

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто – тошнота, рвота, диарея, запор.

Часто – кровотечение из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (в т.ч. кровотечение слизистой оболочки), диспепсия, стоматит, нарушение тонуса ЖКТ, боль в области горла и глотки, боли в области живота (в т.ч. желудочно-кишечная боль и боль в селезенке), нарушения со стороны ротовой полости, метеоризм.

Нечасто – панкреатит (в т.ч. хронический), рвота кровью, отечность губ, обструкция ЖКТ (в т.ч. кишечная непроходимость), дискомфорт в животе, изъязвления слизистой оболочки полости рта, энтерит, гастрит, кровотечение из десен, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, колит (в т.ч. 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 печени и желчевыводящих путей

Часто – изменение активности «печеночных» ферментов.

Нечасто – гепатотоксичность (в т.ч. печеночные нарушения), гепатит, холестаз.

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

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, питехия, 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 мышечной, скелетной 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 репродуктивной системы и молочных желез

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 генетические нарушения

Редко – аплазия, мальформация ЖКТ, ихтиоз.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень часто – пирексия, повышенная утомляемость, астения.

Часто – отеки (в т.ч. 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 т.ч. 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.

Лабораторные и инструментальные данные

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 т.ч. 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, интоксикации 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 медицинские процедуры:

Редко – активация макрофагов.

Пациенты с мантийноклеточной лимфомой

Показатели безопасности 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, сыпь и зуд – у пациентов с мантийноклеточной лимфомой.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109240, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. 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 Милатиб не известен. При передозировке следует контролировать показатели жизненных функций больного и проводить соответствующую терапию для поддержания артериального давления (инфузионная терапия, сосудосуживающие и/или инотропные препараты) и температуры тела.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; другие противоопухолевые средства; ингибиторы протеасом.

Код АТХ: L01XG01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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 остеолита, получающих терапию бортезомибом.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При внутривенном струйном введении бортезомиба в дозе 1,0 мг/м² или 1,3 мг/м² пациентам с множественной миеломой максимальные концентрации (C_{max}) препарата в плазме составляют соответственно 57 и 112 нг/мл соответственно. При последующем введении препарата C_{max} в плазме крови находятся в пределах 67–106 нг/мл для дозы 1,0 мг/м² и 89–120 нг/мл для дозы 1,3 мг/м².

При введении бортезомиба в дозе $1,3 \text{ мг/м}^2$ подкожно или внутривенно пациентам с множественной миеломой общее системное воздействие после повторного введения в той же дозе (AUC_{last}) было эквивалентно для обоих путей введения ($155 \text{ нг}\times\text{ч/мл}$ при подкожном введении и $151 \text{ нг}\times\text{ч/мл}$ при внутривенном введении). C_{max} бортезомиба после подкожного введения ($20,4 \text{ нг/мл}$) была ниже, чем после внутривенного введения (223 нг/мл). Среднее геометрическое соотношение AUC_{last} составило 0,99, а 90 %-ные доверительные интервалы – 80,18–122,80 %. Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) составляет 30 мин при подкожном введении и 2 мин при внутривенном введении.

Распределение

После однократного или многократного введения бортезомиба в дозах $1,0 \text{ мг/м}^2$ и $1,3 \text{ мг/м}^2$ средний объем распределения бортезомиба у пациентов с множественной миеломой составляет 1659–3294 л ($489\text{--}1884 \text{ л/м}^2$). 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.

Биотрансформация

В условиях *in vitro* метаболизм бортезомиба преимущественно осуществляется изоферментами цитохрома P450 – CYP3A4, CYP2C19 и CYP1A2. Участие изоферментов CYP2D6 и CYP2C9 в метаболизме бортезомиба незначительно. Основным путем метаболизма является отщепление атомов бора с образованием двух метаболитов, которые в дальнейшем гидроксилируются с образованием нескольких других метаболитов. Метаболиты бортезомиба не ингибируют протеасому 26S.

Элиминация

Средний период полувыведения бортезомиба при многократном введении составляет 40–193 часа. Бортезомиб быстрее выводится после первой дозы по сравнению с последующими дозами. После первого введения в дозе $1,0 \text{ мг/м}^2$ или $1,3 \text{ мг/м}^2$ средний общий клиренс составляет, соответственно, 102 и 112 л/ч, а после последующих введений, соответственно, 15 и 32 л/ч. Пути выведения бортезомиба у человека не изучались.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Влияние возраста, пола и расы на фармакокинетику бортезомиба не изучалось.

Печеночная недостаточность

Исследования фармакокинетики бортезомиба у онкологических пациентов с нарушениями функции печени проводились на 61 пациенте с различной степенью тяжести нарушений функции печени (см. Таблицу 5) с применением доз бортезомиба $0,5\text{--}1,3 \text{ мг/м}^2$. Легкие нарушения функции печени не влияют на фармакокинетику бортезомиба. У пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени тяжести наблюдается 60 % увеличение 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 таких пациентов.

Почечная недостаточность

Фармакокинетика бортезомиба в дозах 0,7–1,3 мг/м² внутривенно 2 раза в неделю у пациентов с легкими, средними или тяжелыми нарушениями функции почек, включая пациентов, находящихся на диализе, сопоставима с фармакокинетикой препарата у пациентов с нормальной функцией почек.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Азот

6.2. Несовместимость

Препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, за исключением 0,9 % раствора натрия хлорида.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Приготовленный раствор

Готовый препарат хранить при температуре не выше 25 °С при нормальной освещенности в оригинальном флаконе или в шприце не более 8 ч.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Лиофилизат, содержащий 3,0 мг или 3,5 мг бортезомиба, помещают во флаконы темного нейтрального стекла или во флаконы темного нейтрального стекла первого гидролитического класса. Флаконы герметично укупоривают пробками из резины или из бромбутилового каучука, или из хлорбутилового каучука и колпачками алюминиево-пластиковыми.

1 флакон с препаратом помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки из полиэтилентерефталата.

1 контурную ячейковую упаковку и инструкцию по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Меры предосторожности при работе с препаратом

Препарат Милатиб 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.

Приготовление раствора для внутривенного введения

Содержимое флакона растворяют в 3,0 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для дозировки 3,0 мг и в 3,5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для дозировки 3,5 мг. Соответственно, концентрация приготовленного раствора для внутривенного введения должна составлять – 1,0 мг/мл.

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

Приготовление раствора для подкожного введения

Содержимое флакона растворяют в 1,2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для дозировки 3,0 мг и в 1,4 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для дозировки 3,5 мг. Соответственно, концентрация приготовленного раствора для подкожного введения должна составлять – 2,5 мг/мл.

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

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фарм-Синтез»

Юридический адрес: 121357, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Можайский, ул. Верейская, д. 29, стр. 134, этаж 4, ком. 22

Адрес: 121357, Россия, г. Москва, ул. Верейская, д. 29, стр.134, офис А403

Тел.: +7 (495) 796-94-33

Адрес электронной почты: info@pharm-sintez.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фарм-Синтез»

Юридический адрес: 121357, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Можайский,
ул. Верейская, д. 29, стр. 134, этаж 4, ком. 22

Адрес: 121357, Россия, г. Москва, ул. Верейская, д. 29, стр.134, офис А403

Тел.: +7 (495) 796-94-33

Адрес электронной почты: info@pharm-sintez.ru; npr@pharm-sintez.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Милатиб доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>