Миланфор



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения в виде белой или почти белой массы или порошка; приложенный растворитель - бесцветная прозрачная жидкость.

	1 фл.
бортезомиб	3.5 мг

Вспомогательные вещества: D-маннитол, азот.

Растворитель: р-р натрия хлорида 0.9% - 5 мл.

Флаконы темного стекла (1) в комплекте с растворителем (амп. 1 шт.) - упаковки контурные пластиковые (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат, ингибитор протеасом.

Бортезомиб - обратимый высокоселективный ингибитор активности 26S-протеасомы клеток млекопитающих, представляющий собой модифицированную борную кислоту. 26S – протеасома присутствует в ядре и цитозоле всех эукариотических клеток и является ключевым компонентом, катализирующим расщепление основных белков, участвующих в управлении жизненным циклом клеток. Бортезомиб ингибирует химотрипсиноподобное действие протеасомы, вызывает торможение протеолиза и приводит к апоптозу. Миеломные клетки (in vitro) почти в тысячу раз более восприимчивы к апоптозу, вызванному бортезомибом, чем нормальные клетки плазмы.

Основным фактором, объясняющим способность ингибитора протеасомы бортезомиба уничтожать клетки миеломы, является его способность блокировать активацию NF-kB. В нормальных клетках NF-kB (который существует как димер p50-p65) связан с ингибирующим белком LkB, который удерживает его в неактивной форме в цитозоле. Некоторые опухоли содержат активированные формы NF-kB, и протеасома играет важную роль в этом активировании, т.к. она катализирует протеолитическую генерацию подгруппы NF-kB p50 из неактивного предшественника p50 и разрушение ингибирующего белка LkB. Активированный NF-kB, проникая в ядро, помогает клетке выжить и пролиферировать.

Ингибируя протеасому и следовательно, тормозя активацию NF-k, бортезомиб способствует уменьшению количества антиаптозных факторов, воспалительных молекул, молекул клеточной адгезии (которые позволяют соединительным клеткам прикрепляться к клеткам костного мозга) и цитокинов (которые стимулируют рост клеток миеломы).

In vivo бортезомиб вызывал замедление роста многих экспериментальных моделей человеческих опухолей, включая множественную миелому.

Фармакокинетика

Всасывание и распределение

После однократного в/в введения концентрация бортезомиба в плазме крови снижается по двухфазной кривой, характеризующейся быстрой начальной фазой распределения и более длительной конечной фазой выведения.

Системное воздействие бортезомиба имеет дозозависимый характер в диапазоне доз от 1.45 до 2.0 мг/м^2, а в диапазоне доз 1.0-1.3 мг/м^2 системное воздействие увеличивается пропорционально дозе.

После однократного или многократного введения в дозах 1.0 и 1.3 мг/м^2 средний V_d 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%.

Метаболизм и выведение

В условиях in vitro метаболизм бортезомиба преимущественно осуществляется изоферментами цитохрома P450 - CYP3A4, CYP2C19 и CYP1A2.

$T_{1/2}$ препарата в начальной фазе распределения колеблется от 5 до 15 ч. Лишь небольшое количество неизмененного вещества выводится с мочой, а в желчи и кале неизмененный бортезомиб не обнаруживается.

Пути выведения бортезомиба in vivo не изучались.

Показания к применению:

— множественная миелома (в составе комбинированной терапии 1-й линии);

— множественная миелома у больных, ранее получивших терапию 1-й линии (терапия 2-й линии);

— мантийноклеточная лимфома у больных, ранее получивших терапию 1-й линии.

Относится к болезням:

- Лимфома
- Миелома

Противопоказания:

— беременность;

— период грудного вскармливания;

— детский возраст (отсутствие опыта применения);

— повышенная чувствительность к бортезомибу, бору, а также к любому из компонентов, входящих в состав препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при тяжелых нарушениях функции печени и почек.

Способ применения и дозы:

Монотерапия

Препарат вводят в/в струйно в течение 3-5 сек.

Рекомендуемая начальная доза бортезомиба составляет 1.3 мг/м^2 площади поверхности тела 2 раза в неделю в течение 2 недель (дни 1, 4, 8 и 11) с последующим 10-дневным перерывом (дни 12-21). Цикл лечения составляет 21 день. Между введением последовательных доз Миланфора должно пройти не менее 72 ч.

Степень клинического ответа рекомендуется оценивать после проведения 3 и 5 циклов лечения.

В случае достижения полного клинического ответа рекомендуется проведение 2 дополнительных циклов лечения.

При длительности лечения более 8 циклов Миланфор 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).

Рекомендации по коррекции дозы и режима введения Миланфора

При развитии любого негематологического токсического эффекта 3-й степени или гематологической токсичности 4-й степени, за исключением невропатии, лечение Миланфором следует приостановить. После исчезновения симптомов токсичности лечение Миланфором можно возобновить в дозе, сниженной на 25% (дозу 1.3 мг/м^2 снижают до 1 мг/м^2, дозу 1 мг/м^2 снижают до 0.7 мг/м^2). Если симптомы токсичности не исчезают или появляются вновь при минимальной дозе, то следует рассмотреть возможность отмены Миланфора, если только польза от его применения явно не превышает риск.

При появлении связанной с применением Миланфора нейропатической боли и/или периферической невропатии дозу препарата изменяют в соответствии с таблицей. У больных с тяжелой невропатией в анамнезе Миланфор можно применять только после тщательной оценки отношения риск/польза.

Таблица 1. Рекомендуемое изменение дозы при развитии вызванной Миланфором нейропатической боли и/или периферической сенсорной или двигательной невропатии.

Тяжесть периферической невропатии	Изменение дозы и частоты введения
1 степень (парестезия и/или угасание рефлексов) без боли или утраты функции	Доза и режим введения не требуют коррекции
1 степень с болью или 2 степень (нарушение функции, но не повседневной активности)	Снизить дозу до 1 мг/м^2
2 степень с болью или 3 степень (нарушение повседневной активности)	Приостановить применение Миланфора до исчезновения симптомов токсичности. После этого возобновить лечение, снизив дозу Миланфора до 0.7 мг/м^2 и уменьшив частоту введения до 1 раза в неделю
4 степень (сенсорная невропатия, приводящая к инвалидности или двигательная невропатия, угрожающая жизни или приводящая к параличу)	Прекратить применение Миланфора

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

Комбинированная терапия

Миланфор вводят в/в струйно в течение 3-5 сек в комбинации с мелфаланом и преднизоном, принимаемыми внутрь. Проводят девять 6-недельных циклов, как показано в таблице. В циклах 1-4 Миланфор 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 Миланфора, применяемого в комбинации с мелфаланом и преднизоном у больных с ранее не леченной множественной миеломой.

Миланфор 2 раза в неделю (циклы 1-4)

1 нед.	2 нед.	3 нед.	4 нед.	5 нед.	6 нед.
Миланфор (1.3 мг/м^2)					
1-й день 4-й день	8-й день 11-й день	Период отдыха	22-й день 25-й день	29-й день 32-й день	Период отдыха
Мелфалан (9 мг/м^2)+преднизон (60 мг/м^2)					
1-й день 2-й день 3-й день 4-й день	-	Период отдыха	-	-	Период отдыха

Миланфор 1 раз в неделю (циклы 5-9)

1 нед.	2 нед.	3 нед.	4 нед.	5 нед.	6 нед.
Миланфор (1.3 мг/м^2)					
1-й день	8-й день	Период отдыха	22-й день	29-й день	Период отдыха
Мелфалан (9 мг/м^2)+преднизон (60 мг/м^2)					
1-й день 2-й день 3-й день 4-й день	-	Период отдыха	-	-	Период отдыха

Коррекция дозы и схемы лечения при применении Миланфора совместно с мелфаланом и преднизоном

Перед началом нового цикла лечения:

— содержание тромбоцитов должно быть >70 000/мкл, а абсолютное содержание нейтрофилов (АСН) >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 степени, или тромбоцитопения с кровотечением	В следующем цикле дозу мелфалана следует уменьшить на 25%
Содержание тромбоцитов ≤ 30 000/мкл или АСН ≤ 750/мкл в день введения Миланфора (кроме 1-го дня)	Отложить введение Миланфора
Несколько отсрочек введения Миланфора в одном цикле (>3 раз при введении 2 раза в неделю или ≥2 раз при введении 1 раз в неделю)	Дозу Миланфора снижают на 1 ступень (с 1.3 мг/м^2 до 1 мг/м^2; с 1 мг/м^2 до 0.7 мг/м^2)
Негематологическая токсичность >3 степени	Применение Миланфора откладывают до снижения негематологической токсичности до 1 степени или до исходного уровня. После этого лечение Миланфором можно возобновить в дозе, сниженной на 1 ступень (с 1.3 мг/м^2 до 1 мг/м^2; с 1 мг/м^2 до 0.7 мг/м^2). При развитии нейропатической боли и/или периферической невропатии, связанной с применением Миланфора, введение очередной дозы откладывают и/или корректируют дозу, как описано выше в таблице 1.

Дополнительная информация о мелфалане и преднизоне приводится в материалах производителей этих препаратов.

Правила приготовления и введения препарата

Миланфор является противоопухолевым препаратом. При приготовлении и обращении с препаратом следует проявлять осторожность. Следует выполнять соответствующие правила асептики. Рекомендуется пользоваться перчатками и другой защитной одеждой для предотвращения контакта с кожей.

Содержимое флакона (10 мл) растворяют в 3.5 мл 0.9% раствора натрия хлорида.

Полученный раствор вводят путем 3-5-секундной в/в болюсной инъекции через периферический или центральный венозный катетер, который затем промывают 0.9% раствором натрия хлорида для инъекций.

Препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, за исключением 0.9% раствора натрия хлорида.

Перед введением раствор должен быть визуально проверен на отсутствие механических включений и изменение цвета. Раствор бортезомиба должен быть прозрачным и бесцветным. При обнаружении механических включений или изменения цвета приготовленный раствор использовать нельзя.

Побочное действие:

Ниже перечислены нежелательные побочные эффекты, которые были расценены как вероятно или возможно связанные с применением бортезомиба.

Нежелательные побочные эффекты сгруппированы по системам и частоте появления. Частоту определяли как очень часто (>10%), часто (1-10%), нечасто (0.1-1%), редко (0.01-0.1%), очень редко (<0.01%), включая отдельные случаи.

Со стороны системы кроветворения: очень часто - тромбоцитопения, анемия, нейтропения; часто - лейкопения, лимфопения; нечасто - панцитопения, фебрильная нейтропения; редко - ДВС-синдром.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота, диарея, запор, боли в области живота, диспепсия, снижение аппетита; часто - боли в горле, желудочно-пищеводный рефлюкс, непроходимость кишечника, вздутие живота, стоматит и изъязвления слизистой оболочки ротовой полости, дисфагия, гепатит, повышение уровня АСТ, ЩФ, ГГТ; нечасто - отрыжка, геморрагическая диарея, изъязвления на языке, кровотечение из верхних отделов ЖКТ, рвота с кровью, паралитический илеус, гипербилирубинемия, повышение АЛТ, нарушение показателей функции печени; редко - ишемический колит, острый панкреатит.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: очень часто - периферическая невропатия, парестезия, дизестезия, головокружение, головная боль; часто - извращение вкуса, полиневропатия, судороги, обморок, тревожность; нечасто - потеря сознания, потеря вкуса; редко - энцефалопатия, вегетативная невропатия.

Со стороны органа слуха: нечасто - нарушение слуха; редко - двусторонняя глухота.

Со стороны органа зрения: часто - снижение четкости зрения, инфекция и раздражения конъюнктивы.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - ортостатическая гипотония, снижение АД, аритмия, тахикардия, фибрилляция предсердия, сердцебиение, отек легких, петехии; нечасто - застойная сердечная недостаточность, кардиогенный шок, снижение фракции выброса левого желудочка, обострение сердечной недостаточности, брадикардия, трепетание предсердий; редко - полная AV-блокада, тампонада сердца.

Со стороны дыхательной системы: очень часто - одышка, кашель; часто - носовое кровотечение, плевральный выпот, выделения из носа; нечасто - кровохарканье; редко - острое диффузное инфильтративное поражение легких, повышение давления в легочной артерии.

Со стороны мочевыделительной системы: часто - нарушение функции почек и почечная недостаточность, затруднение мочеиспускания, гематурия.

Со стороны иммунной системы: очень часто - инфекции нижних отделов дыхательных путей и легких, назофарингит, герпес, бронхит; часто - инфекции верхних отделов дыхательных путей, пневмония, постгерпетическая невралгия, синусит, фарингит, кандидоз ротовой полости, инфекции мочевыводящих путей, инфицирование катетера, сепсис, гиперемия, гастроэнтерит; нечасто - повышенная чувствительность к препарату; редко - офтальмологический герпес; редко - герпетический менингоэнцефалит, отек Квинке.

Дерматологические реакции: очень часто - кожная сыпь, зуд, покраснения, крапивница.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто - боль в конечностях, миалгия, артралгия.

Метаболические нарушения: часто - гипергликемия, гипогликемия, гипонатриемия.

Местные реакции: нечасто - боль в месте инъекции, флебит.

Прочие: очень часто - повышенная утомляемость, слабость, повышение температуры тела, озноб, отеки нижних конечностей; нечасто - синдром лизиса опухоли.

Передозировка:

Описан один случай передозировки бортезомибом (превышение рекомендуемой дозы более чем в 2 раза) у больного сепсисом. Передозировка сопровождалась резким падением АД.

Лечение: в случае передозировки рекомендуется тщательно контролировать показатели гемодинамики проводить интенсивную терапию гипотензии путем инфузионной терапии и других клинических необходимых мер. Специфический антидот к бортезомибу не известен.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Препарат противопоказан к назначению при беременности и в период лактации.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

В исследованиях in vitro и in vivo бортезомиб проявлял свойства слабого ингибитора изоферментов цитохрома P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4.

Исходя из незначительного вклада CYP2D6 в метаболизм бортезомиба (7%), у людей с низкой активностью этого фермента не ожидается изменения общего распределения препарата.

Исследование лекарственного взаимодействия с активным ингибитором CYP3A кетоконазолом показало увеличение средних значений AUC бортезомиба в среднем на 35%. Поэтому следует тщательно наблюдать за больными, получающими одновременно бортезомиб и активный ингибитор CYP3A (кетоконазол, ритонавир).

В исследовании лекарственного взаимодействия с активным ингибитором CYP2C19 омепразолом 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.

В клинических исследованиях, у больных сахарным диабетом, получавших пероральные гипогликемические препараты, зарегистрированы случаи гипогликемии и гипергликемии.

При применении бортезомиба в сочетании с нейротоксичными препаратами (амиодарон, противовирусные средства, изониазид, нитрофурантоин или статины) и препаратами, снижающими АД, возможно усиление периферической нейропатии и артериальной гипотонии соответственно.

Особые указания и меры предосторожности:

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

До начала и во время каждого цикла терапии необходимо проводить полный анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и содержания тромбоцитов. Чаще всего при терапии препаратом Миланфор наблюдается преходящая тромбоцитопения, при этом наименьшее число тромбоцитов обычно наблюдается на 11-й день цикла. Кумулятивной токсичности в отношении тромбоцитопении при применении препарата 2 раза в неделю в рекомендованных дозах на протяжении 8 циклов не наблюдалось. При снижении количества тромбоцитов <25 000/мкл терапию препаратом Миланфор следует приостановить. При восстановлении количества тромбоцитов лечение следует продолжить в уменьшенных дозах при тщательном сопоставлении возможной пользы и риска лечения. Для лечения гематологической токсичности можно применять колониестимулирующие факторы, переливание тромбоцитарной и эритроцитарной массы.

С целью предотвращения тошноты и рвоты рекомендуется применение противорвотных препаратов. При возникновении диареи назначают противодиарейные лекарственные средства. Для предотвращения или лечения обезвоживания больным необходимо проводить регидратационную терапию и поддерживать водно-электролитный баланс. В связи с возможным развитием непроходимости кишечника, за больными с запорами следует проводить динамическое наблюдение.

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

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

Терапия препаратом Миланфор часто сопровождается ортостатической гипотензией. В большинстве случаев она бывает слабой или средней тяжести и может наблюдаться в ходе всего лечения. Редко отмечались кратковременные потери сознания.

У больных, имеющих в анамнезе обмороки, диабетическую невропатию, 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, или обморока. При развитии ортостатической гипотензии рекомендуется гидратация, введение глюкокортикоидов и/или симпатомиметиков, при необходимости следует снизить дозу гипотензивных препаратов.

При применении бортезомиба описано развитие или усиление имеющейся застойной сердечной недостаточности. К развитию признаков и симптомов сердечной недостаточности может предрасполагать задержка жидкости. Больные с факторами риска или с уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями должны подвергаться тщательному наблюдению.

Описаны случаи возникновения острой печеночной недостаточности у пациентов, которые на фоне терапии бортезомибом одновременно принимали в качестве сопутствующего лечения многочисленные другие препараты. Такие явления нарушения функции печени, как увеличение активности печеночных ферментов, гипербилирубинемия или гепатит, обычно проходили при отмене препарата. Данные о состоянии этих пациентов после возобновления ими

терапии препаратом Миланфор ограничены.

Пациенты с симптомами нарушения функции печени, получающие лечение бортезомибом, должны тщательно мониторироваться на предмет возникновения токсичности, так как бортезомиб метаболизируется печеночными ферментами и клиренс его может уменьшиться при нарушении функции печени.

В редких случаях при применении препарата Миланфор наблюдались острые диффузные инфильтративные легочные заболевания неизвестной этиологии, такие как пневмония, интерстициальная пневмония, легочная инфильтрация и синдром острой дыхательной недостаточности. Некоторые из этих состояний привели к летальному исходу. В случае появления симптомов расстройства функции легких или ухудшения уже имеющихся симптомов необходимо сразу же провести диагностику и назначить пациентам соответствующее лечение.

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

При применении препарата Миланфор у больных, одновременно принимающих пероральные гипогликемические препараты, следует тщательно контролировать уровень глюкозы в крови и при необходимости провести коррекцию дозы гипогликемических препаратов.

При работе с препаратом Миланфор следует соблюдать общепринятые правила обращения с цитотоксическими препаратами.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентов необходимо предупредить о возможности появления во время лечения головокружения, обморока или зрительных расстройств. 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.

При нарушениях функции почек

Степень нарушения функций почек не влияет на фармакокинетику Миланфора. Поэтому для больных с **почечной недостаточностью** коррекции дозы не требуется. Поскольку диализ может снижать концентрацию бортезомиба в крови, то препарат следует вводить после проведения диализа. С *осторожностью* следует назначать препарат при тяжелых нарушениях функции почек.

При нарушениях функции печени

С *осторожностью* следует назначать препарат при тяжелых нарушениях функции печени.

Применение в детском возрасте

Противопоказание: детский возраст (отсутствие опыта применения).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности лиофилизата - 2 года, растворителя – 5 лет.

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

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Milanfor