Ацеллбия



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Ритуксимаб

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Концентрат для приготовления раствора для инфузий	**1 мл**
ритуксимаб	10 мг

10 мл - флаконы (2) - пачки картонные.
30 мл - флаконы (1) - пачки картонные.
50 мл - флаконы (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Активным компонентном препарата Ацеллбия является ритуксимаб - химерное моноклоналыюе антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20. Этот антиген расположен на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах, но отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках, про-В-клетках, нормальных плазматических клетках, клетках других тканей и экспрессируется более чем в 95% случаев при В-клеточных неходжкинских лимфомах. Экспрессированиый на клетке CD20 после связывания с антителом не ипгернализуется и перестает поступать с клеточной мембраны во внеклеточное пространство. CD20 не циркулирует в плазме в виде свободного антигена и поэтому не конкурирует за связывание с антителом.

Ритуксимаб связывается с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Возможные механизмы клеточного лизиса включают комплемент-зависимую цитотоксичность, антитело-зависимую клеточную цитотоксичность и индукцию апоптоза. Ритуксимаб повышает чувствительность линий В-клеточной лимфомы человека к цитотоксическому действию некоторых химиотерапевтических препаратов in vitro.

Число В-клеток в периферической крови после первого введения препарата снижается ниже нормы и начинает восстанавливаться у пациентов с гематологическими злокачественными заболеваниями через 6 месяцев, достигая нормальных значений через 12 месяцев после завершения терапии, однако продолжительность периода восстановления количества В-клеток может быть больше.

Антихимерные антитела выявлены у 1,1% обследованных больных с неходжкинской лимфомой. Антимышиные антитела у обследованных больных не выявлены.

Фармакокинетика

Неходжкинская лимфома

По данным популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с неходжкинской лимфомой при однократном или многократном введении ритуксимаба в виде монотерапии или в комбинации с химиотерапией по схеме СПОР (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолоп) неспецифический клиренс (CL_1), специфический клиренс (CL_2)
(вероятно, связанные с В-клетками или опухолевой нагрузкой) и объем распределения в плазме (V_1) составляют 0,14 л/день, 0,59 л/день и 2,7 л, соответственно. Медиана терминального периода полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 22 дня. Исходный уровень CD19-положительных клеток и размер опухолевого очага влияет на CL_2 ритуксимаба, вводимого внутривенно в дозе 375 мг/м^2 1 раз в неделю, в течение 4 недель. Показатель CL_2 выше у пациентов с более высоким уровнем CD19-положительных клеток или большим размером опухолевого очага. Индивидуальная вариабельность CL2 сохраняется и после коррекции размера опухолевого очага и уровня CD19-положительных клеток. Относительно небольшие изменения показателя V_1 зависят от величины площади поверхности тела (1,53-2,32 м^2) и от химиотерапии по схеме CHOP и составляют 27,1% и 19,0%, соответственно. Возраст, пол, расовая принадлежность, общее состояние по шкале ВОЗ (Всемирной Организации Здравоохранения) не влияют на фармакокинетику ритуксимаба. Таким образом, коррекция дозы ритуксимаба в зависимости от вышеперечисленных факторов значимо не влияет на фармакокинетическую вариабельность.

Средняя максимальная концентрация (C_{max}) возрастает после каждой инфузий: после первой инфузий составляет 243 мкг/мл, после четвертой инфузий - 486 мкг/мл, а после восьмой - 550 мкг/мл. Минимальная и максимальная концентрации препарата обратно пропорционально коррелируют с исходным числом CD19-положительных В-клеток и величиной опухолевой нагрузки. При эффективном лечении медиана равновесной концентрации препарата выше. Медиана равновесной концентрации препарата выше у пациентов с гистологическими подтипами опухоли В, С и D (классификация IWF), чем с подтипом А. Следы ритуксимаба можно обнаружить в организме в течение 3-6 месяцев после последней инфузий.

Фармакокинетический профиль ритуксимаба (6 инфузий по 375 мг/м^2) в комбинации с 6 циклами химиотерапии CHOP был практически таким же, как и при монотерапии.

По данным собственного сравнительного изучения фармакокинетики ритуксимаба у больных неходжкинской лимфомой низкой степени злокачественности, показатель площади под кривой «концентрация-время» в группе препарата Ацеллбия составил 16170,57 (мкг/мл)×ч, при использовании препарата Мабтера - 17608,42 (мкг/мл)×ч, клиренс ритуксимаба - 43,87 мл/(ч×кг) и 43,17 мл/(ч×кг) соответственно. Максимальная концентрация C_{max} препарата Ацеллбия равнялась 172,19 мкг/мл, а время ее достижения T_{max} - 31,17 ч, в группе препарата Мабтера аналогичные показатели составили 190,68 мкг/мл и 37,47 часов соответственно. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составил в группе препарата Ацеллбия 49,60 ч, в группе препарата Мабтера 48,95 ч. Отношение средних геометрических AUC_{0-168} препарата Ацеллбия и препарата Мабтера составило 80,13 -118,18%, отношение средних геометрических C_{max} препарата Ацеллбия и препарата Мабтера - 81,82 -115,82%, что свидетельствует об эквивалентности фармакокинетических свойств препаратов Ацеллбия и Мабтера при внутривенном введении пациентам.

Хронический лимфолейкоз

Средняя максимальная концентрация (C_{max}) после пятой инфузии ритуксимаба в дозе 500 мг/м^2 составляет 408 мкг/мл.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пол: объем распределения и клиренс ритуксимаба с поправкой на площадь поверхности тела у мужчин несколько больше, чем у женщин, коррекции дозы ритуксимаба не требуется.

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью: фармакокинетические данные у больных с почечной и печеночной недостаточностью отсутствуют.

Показания к применению:

Неходжкинская лимфома

— рецидивирующая или химиоустойчивая В-клеточная, CD20-положительная неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности или фолликулярная;

— фолликулярная лимфома III-IVстадии в комбинации с химиотерапией у ранее нелеченых пациентов;

— фолликулярная лимфома в качестве поддерживающей терапии после ответа на индукционную терапию;

— CD20-положительная диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома в комбинации с химиотерапией по схеме CHOP.

Хронический лимфолейкоз

— хронический лимфолейкоз в комбинации с химиотерапией у пациентов, ранее не получавших стандартную терапию;

— рецидивирующий или химиоустойчивый хронический лимфолейкоз в комбинации с химиотерапией.

Относится к болезням:

- Лимфома
- Фолликулит

Противопоказания:

— гиперчувствительность к ритуксимабу, любому компоненту препарата Ацеллбия или к белкам мыши;

— острые инфекционные заболевания, выраженный первичный или вторичный иммунодефицит;

— детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);

— беременность и период грудного вскармливания.

С осторожностью

Дыхательная недостаточность в анамнезе или опухолевая инфильтрация легких; число циркулирующих злокачественных клеток >25×10^9/л или высокая опухолевая нагрузка; нейтропения (менее 1.5×10^9/л), тромбоцитопения (менее 75×10^9/л); хронические инфекции.

Способ применения и дозы:

Правила приготовления и хранения раствора

Необходимое количество препарата Ацеллбия набирают в асептических условиях и разводят до расчетной концентрации (1-4 мг/мл) в инфузионном флаконе (пакете) с 0,9% раствором натрия хлорида для инфузии или 5% раствором декстрозы (растворы должны быть стерильными и апирогенными). Для перемешивания аккуратно переворачивают флакон (пакет) во избежание ценообразования. Перед введением необходимо осмотреть раствор на предмет отсутствия посторонних примесей или изменения окраски. Врач отвечает за приготовление, условия и время хранения готового раствора до его использования.

Так как препарат Ацеллбия не содержит консервантов, приготовленный раствор необходимо использовать немедленно.

Приготовленный инфузионный раствор физически и химически стабилен в течение 12 ч при комнатной температуре или в течение не более 24 ч при температуре от 2° до 8°С.

Приготовленный раствор препарата Ацеллбия вводят только внутривенно, капельно, через отдельный катетер! Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя!

Рекомендуемая начальная скорость первой инфузии 50 мг/ч, в дальнейшем ее можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч. Последующие инфузии можно начинать со скорости 100 мг/ч и увеличивать ее на 100 мг/ч каждые 30 мин до максимальной скорости 400 мг/ч.

Коррекция дозы в ходе терапии

Снижать дозу препарата Ацеллбия не рекомендуется. Если препарат Ацеллбия вводится в комбинации с химиотерапией, снижение дозы химиотсрапевтических препаратов проводят в соответствии со стандартными рекомендациями.

Стандартный режим дозирования

Неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности или фолликулярная

Перед каждой инфузией препарата Ацеллбия необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик, например, парацетамол; антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин). Если Ацеллбия не применяется в комбинации с химиотерапией, содержащей глюкокортикостероиды, то в состав премедикации также входят глюкокортикостероиды.

Первоначальная терапия:

- монотерапия у взрослых больных: 375 мг/м^2 1 раз в неделю, в течение 4 недель;

- в комбинации с химиотерапией по любой схеме: 375 мг/м^2 в первый день цикла химиотерапии после внутривенного введения глюкокортикостероида в качестве компонента терапии, в течение:

• 8 циклов (цикл: 21 день) при схеме R-CVP (ритуксимаб, циклофосфамид. винкристин, преднизолон);

• 8 циклов (цикл: 28 дней) при схеме R-MCP(ритуксимаб, митоксантрон, хлорамбуцил, преднизолон);

• 8 циклов (цикл: 21 день) при схеме R-CHOP(ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон); в случае достижения полной ремиссии после 4 цикла возможно ограничиться 6 циклами;

• 6 циклов (цикл: 21 день) при схеме R-CHVP-Interferon (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, тенипозид, прсднизолон+интерферон).

Повторное применение в случае рецидива (у пациентов, ответивших на первый курс терапии): 375 мг/м^2 1 раз в неделю, в течение 4 недель.

Поддерживающая терапия (после ответа на индукционную терапию):

• У ранее нелеченых пациентов: 375 мг/м^2 1 раз в 2 месяца, не более 2 лет (12 инфузий). При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию ритуксимабом следует прекратить;

• При рецидивирующей или химиоустойчивой лимфоме: 375 мг/м^2 1 раз в 3 месяца, не более 2 лет. При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию препаратом Ацеллбия следует прекратить.

Диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома

Перед каждой инфузией препарата Ацеллбия необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик, например, парацетамол; антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин). Если Ацеллбия не применяется в комбинации с химиотерапией, содержащей глюкокортикостероиды, то в состав премедикации также входят глюкокортикостероиды.

В комбинации с химиотерапией по схеме CHOP: 375 мг/м^2 в первый день каждого цикла химиотерапии после внутривенного введения глюкокортикостероида, 8 циклов. Другие компоненты схемы CHOP (циклофосфамид, доксорубицин и винкристин) вводят после введения препарата Ацеллбия.

Хронический лимфолейкоз

Перед каждой инфузией препарата Ацеллбия необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик, например, парацетамол; антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин). Если ритуксимаб не применяется в комбинации с химиотерапией, содержащей глюкокортикостероиды, то в состав премедикации также входят глюкокортикостероиды.

В комбинации с химиотерапией (у пациентов, ранее не получавших стандартную терапию, и при рецидивирующем/химиоустойчивом лимфолейкозе): 375 мг/м^2 в первый день первого цикла, затем 500 мг/м^2 в первый день каждого последующего цикла, 6 циклов. Химиотерапию проводят после введения препарата Ацеллбия.

Для снижения риска возникновения синдрома лизиса опухоли рекомендуется профилактическое обеспечение адекватной гидратации и введение урикостатиков за 48 часов до начала терапии. У пациентов с хроническим лимфолейкозом и уровнем лимфоцитов > 25×10^9/л рекомендуется внутривенное введение преднизона/преднизолона в дозе 100 мг за 1 час до инфузий ритуксимаба для снижения частоты и тяжести острых инфузионпых реакций и/или синдрома высвобождения цитокинов.

Дозирование в особых случаях

Пожилой возраст

У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется.

Побочное действие:

Для оценки частоты побочных реакций используются следующие критерии: очень часто ≥ 10%, часто ≥ 1% - < 10%, нечасто ≥ 0.1%- < 1%.

Ритуксимаб при терапии неходжкинской лимфомы низкой степени злокачественности или фолликулярной - монотерапия/поддерживающая терапия

Сообщения о побочных реакциях поступали в течение 12 месяцев после ионотерапии и до 1 месяца после поддерживающей терапии ритуксимабом.

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто - бактериальные и вирусные инфекции; часто - инфекции дыхательных путей*, пневмония*, сепсис, опоясывающий герпес*, инфекции, сопровождающиеся повышением

температуры*, грибковые инфекции, инфекции неизвестной этиологии.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто - лейкопения, нейтропения; часто - тромбоцитопения, анемия; нечасто - лимфоаденопатия, нарушение свертываемости крови, транзиторная парциальная апластическая анемия, гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - ринит, бронхоспазм, кашель, респираторные заболевания, одышка, боли в грудной клетке; нечасто - гипоксия, нарушение функции легких, облитерирующий бронхиолит, бронхиальная астма.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень часто - ангионевротический отек; часто - реакции гиперчувствителыюсти.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто - гипергликемия, снижение веса, периферические отеки, отеки лица, повышение активности ЛДГ, гипокальциемия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто - головная боль, лихорадка, озноб, астения; часто - боли в очагах опухоли, гриппоподобный синдром, приливы, слабость; нечасто - боли в месте инъекции.

Нарушения со стороны ЖКТ: очень часто - тошнота; часто - рвота, диарея, диспепсия, отсутствие аппетита, дисфагия, стоматит, запор, боли в животе, першение в горле; нечасто - увеличение живота.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - понижение артериального давления, повышение артериального давления, ортостатическая гипотензия, тахикардия, аритмия, мерцание предсердий*, кардиальная патология*; нечасто - левожелудочковая сердечная недостаточность*, желудочковая и наджелудочковая тахикардия*, брадикардия, ишемия миокарда*, стенокардия*.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головокружение, парестезии, гипестезии, нарушение сна, чувство тревоги, возбуждение, вазодилатаиия; нечасто - извращение вкуса.

Нарушения психики: нечасто - нервозность, депрессия.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто - миалгия, артралгия, мышечный гипертонус, боли в спине, боли в области шеи, боли.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - зуд, сыпь; часто - крапивница, повышенное потоотделение ночью, потливость, алопеция*.

Нарушения со стороны органа зрения: часто - нарушения слезоотделения, конъюнктивит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто - боль и шум в ушах.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто - снижение уровня иммуноглобулинов класса G (IgG).

* - частота указана только для побочных реакций ≥3 степени тяжести в соответствии с критериями токсичности Национального института рака (NCI-CTC).

Ритуксимаб в комбинации с химиотерапией (R-CHOP, R-CVP, R-FC) при неходжкинской лимфоме и хроническом лимфолейкозе

Ниже приведены тяжелые побочные реакции дополнительно к тем, которые наблюдались при монотерапии/поддерживающей терапии и/или встречающиеся с более высокой частотой.

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто - бронхит; часто - острый бронхит, синусит, гепатит B* (обострение и первичная инфекция).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто - нейтропения**, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения; часто - панцитопения, гранулоцитопения.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - алопеция; часто - кожные заболевания.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто - утомляемость, озноб.

* - частота указана на основании наблюдений при терапии рецидивирующего/химиоустоичивого хронического лимфолейкоза по схеме R-FC.

** - длительная и/или отсроченная нейтропения наблюдалась после завершения терапии по схеме R-FC у ранее нелеченых пациентов или у пациентов с рецидивирующим/химиоустойчивым хроническим лимфолейкозом.

Ниже приведены нежелательные явления, встречавшиеся при терапии ритуксимабом с одинаковой частотой (или реже), по сравнению с контрольной группой: гематотоксичность, нейтропенические инфекции, инфекции мочевыводящих путей, септический шок, суперинфекции легких, инфекция имплантатов, стафилококковая септицемия, слизистые выделения из носа, отек легких, сердечная недостаточность, нарушения чувствительности, венозный тромбоз, в т.ч. тромбоз глубоких вен конечностей, мукозит, отек нижних конечностей, снижение фракции

выброса левого желудочка, повышение температуры, ухудшение общего самочувствия, бактериемия, полиорганная недостаточность, декомпенсация сахарного диабета.

Профиль безопасности ритуксимаба в комбинации с химиотерапией по схемам MCP, CHVP-IFN не отличается от такового при комбинации препарата с CVP, CHOP или FC в соответствующих популяциях.

Инфузионные реакции

Монотерапия ритуксимабом (в течение 4 недель)

Более чем у 50% пациентов наблюдались явления, напоминающие инфузионные реакции, наиболее часто - при первых инфузиях. Инфузионные реакции включают озноб, дрожь, слабость, одышку, тошноту, сыпь, приливы, снижение артериального давления, лихорадку, зуд, крапивницу, ощущение раздражения языка или отек гортани (ангионевротический отек), ринит, рвоту, боли в очагах опухоли, головную боль, бронхоспазм. Сообщалось о развитии признаков синдрома лизиса опухоли.

Ритуксимаб в комбинации с химиотерапией по следующим схемам: K-CVP при неходжкинской лимфоме; R-CHOP при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лнмфоме: R-FC при хроническом лимфолейкозе

Инфузионные реакции 3 и 4 степени тяжести во время инфузии или в течение 24 ч после инфузии ритуксимаба отмечались во время первого цикла химиотерапии у 12% больных.

Частота инфузионных реакций уменьшалась с каждым последующим циклом и к 8-му циклу химиотерапии частота инфузионных реакций уменьшилась до менее 1%. Инфузионные реакции дополнительно к указанным выше (при монотерапии ритуксимабом) включали: диспепсию, сыпь, повышение артериального давления, тахикардию, признаки синдрома лизиса опухоли, в отдельных случаях - инфаркт миокарда, фибрилляцию предсердий, отек легких и острую обратимую тромбоцитопению.

Инфекции

Монотерапия ритуксимабом (в течение 4 недель)

Ритуксимаб вызывает истощение пула В-клеток у 70-80% больных и снижение концентрация иммуноглобулинов в сыворотке у небольшого числа пациентов. Бактериальные, вирусные, грибковые инфекции и инфекции без уточненной этиологии (вес, независимо от причины) развиваются у 30,3% пациентов. Тяжелые инфекции (3 и 4 степени тяжести), включая сепсис, отмечены у 3,9% пациентов.

Поддерживающая терапия (неходжкинская лимфома) до 2 лет

При терапии ритуксимабом наблюдалось увеличение общей частоты инфекций, в том числе инфекций 3-4 степени тяжести. Не наблюдалось увеличения случаев инфекционных осложнений при поддерживающей терапии продолжительностью 2 года.

Зарегистрированы случаи прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (PML) с фатальным исходом у пациентов с неходжкинской лимфомой после прогрессирования заболевания и повторного лечения.

Ритуксимаб в комбинации с химиотерапией по следующим схемам: R-CVPпри неходжкннской лнмфоме; R-CHOP при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме; R-FC при хроническом лимфолейкозе

При терапии ритуксимабом по схеме R-CVPне наблюдалось увеличения частоты инфекций или инвазий. Наиболее частыми были инфекции верхних дыхательных путей (12,3% в группе R-CVP). Серьезные инфекции наблюдались у 4,3% пациентов, получавших химиотерапию по схеме R-CVP; угрожающие жизни инфекции не зарегистрированы. Доля больных с инфекциями 2-4 степени тяжести и/или фебрильной нейтропенией в группе R-CHOP составила 55.4%. Суммарная частота инфекций 2-4 степени тяжести в группе R-CHOP составила 45,5%. Частота грибковых инфекции 2-4 степени тяжести в группе R-CHOPбыла выше, чем в группе CHOP, за счет более высокой частоты локальных кандидозов и составила 4,5%. Частота герпетической инфекции 2-4 степени тяжести была выше в группе R-CHOP, чем в группе CHOP и составила 4,5%.

У пациентов с хроническим лимфолейкозом частота гепатита В (обострение и первичная инфекция) 3-4 степени тяжести в группе R-FC составила 2%.

Со стороны системы крови

Монотерапия ритуксимабом (в течение 4 недель)

Тяжелая тромбоцитопения (3 и 4 степень тяжести) отмечена у 1,7% больных, тяжелая нейтропения - у 4,2% больных и анемия тяжелой степени тяжести (3 и 4 степень тяжести) - у 1,1% больных.

Поддерживающая терапия (неходжкинская лимфома) до 2 лет

Лейкопения (3 и 4 степени тяжести) наблюдалась у 5% больных, а нейтропения (3 и 4 степени тяжести) - у 10% пациентов, получавших ритуксимаб. Частота возникновения тромбоцитопении (3-4 степени тяжести) была низкой и составила <1%.

Приблизительно 50% пациентов, в отношении которых имелись данные по восстановлению числа В-клеток, после завершения индукционной терапии ритуксимабом потребовалось 12 и более месяцев для восстановления числа В-клеток до нормального уровня.

Ритуксимаб в комбинации с химиотерапией по следующим схемам: R-CVP при неходжкннской лимфоме; R-CHOP при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме; R-FC при хроническом лимфолейкозе

Тяжелая нейтропения и лейкопения: у пациентов, получавших ритуксимаб в комбинации с химиотерапией, лейкопения 3 и 4 степени тяжести отмечались чаще по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию. Частота тяжелой лейкопении составила 88% у пациентов, получавших R-CHOP, и 23% у пациентов, получавших R-FC. Частота тяжелой нейтропении составила 24% в группе R-CVP, 97% в группе R-CHOP и 30% в группе R-FC при ранее нелеченном хроническом лимфолейкозе. Более высокая частота нейтропении у пациентов, получавших ритуксимаб и химиотерапию, не была ассоциирована с повышением частоты инфекций и инвазий по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию. У пациентов с рецидивирующим или химиоустойчивым хроническим лимфолейкозом после проведения терапии по схеме R-FC в отдельных случаях пейтропения характеризовалась длительным течением и более поздними сроками манифестации.

Тяжелая анемия и тромбоцитопения (3 и 4 степени тяжести): значимой разницы в частоте анемии 3 и 4 степени тяжести в группах не было. В группе R-FC при первой линии терапии хронического лимфолейкоза анемия 3 и 4 степени тяжести встречалась у 4% пациентов, тромбоцитопения 3 и 4 степени тяжести - у 7% пациентов. В группе R-FC при рецидивирующем или хроническом лимфолейкозе анемия 3 и 4 степени тяжести встречалась у 12% пациентов, тромбоцитопения 3 и 4 степени тяжести - у 11% пациентов.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Монотерапия ритуксимабом (в течение 4 недель)

Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы отмечены у 18,8%. Наиболее часто встречаются артериальная повышение и понижение артериального давления. В единичных случаях наблюдалось нарушение сердечного ритма 3 и 4 степени тяжести (включая, желудочковую и суправентрикулярную тахикардию) и стенокардия.

Поддерживающая терапия (неходжкинская лимфома) до 2 лет

Частота сердечно-сосудистых нарушений 3 и 4 степени тяжести была сходной у больных, получавших ритуксимаб, и не получавших его. Серьезные сердечно-сосудистые нарушения возникали у менее 1% больных, не получавших ритуксимаб, и у 3% больных, получавших препарат (мерцательная аритмия у 1%, инфаркт миокарда у 1%, левожелудочковая недостаточность у <1%, ишемия миокарда у <1%).

Ритуксимаб и комбинации с химиотерапией по следующим схемам: R-CVP при неходжкинской лимфоме; R-CHOP при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме; R-FC при хроническом лимфолейкозе

Частота нарушений сердечного ритма 3 и 4 степени тяжести, главным образом суправентрикулярных аритмий (тахикардия, трепетание и мерцание предсердий), в группе R-CHOP была выше и составила 6,9%. Все аритмии развивались либо в связи с инфузией ритуксимаба, либо были связаны с такими предрасполагающими состояниями, как лихорадка, инфекция, острый инфаркт миокарда или сопутствующими заболеваниями дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Группы R-CHOP и CHOP не различались между собой по частоте других кардиологических нежелательных явлений 3 и 4 степени тяжести, включая сердечную недостаточность, заболевания миокарда и манифестацию ишемической болезни сердца.

Общая частота сердечно-сосудистых нарушений 3 и 4 степени тяжести была низкой как при первой линии терапии хронического лимфолейкоза (4% в группе R-FC), так и при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза (4% в группе R-FC).

Нервная система

Ритуксимаб в комбинации с химиотерапией по следующим схемам: R-CVP при неходжкинской лимфоме; R-CHOP при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме; R-FC при хроническом лимфолейкозе

У больных (2%) из группы R-CHOP с сердечно-сосудистыми факторами риска развились тромбоэмболические нарушения мозгового кровообращения в ходе первого цикла терапии, в отличие от пациентов в группе CHOP, у которых нарушения мозгового кровообращения развились в период наблюдения без лечения. Разница между группами в частоте других тромбоэмболии отсутствовала.

Общая частота неврологических нарушений 3 и 4 степени тяжести была низкой как при первой линии терапии хронического лимфолейкоза (4% в группе R-FC), так и при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза (3% в группе R-FC).

Концентрация IgG

Поддерживающая терапия (неходжкинская лимфома) до 2 лет

После индукционной терапии концентрация IgG была ниже нижней границы нормы (<7 г/л) в группе, получавшей ритуксимаб, и в группе, не получавшей препарат. В группе, не получавшей ритуксимаб, медиана уровня IgG

последовательно увеличилась и превысила нижнюю границу нормы, в то время как медиана уровня IgG не изменилась в группе, получавшей ритуксимаб. У 60% пациентов, получавших ритуксимаб в течение 2 лет, уровень IgG оставался ниже нижней границы. В группе без терапии ритуксимабом через 2 года уровень IgG остался ниже нижней границы у 36% пациентов.

Особые категории больных

Монотерапия ритуксимабом (в течение 4 недель)

Пожилой возраст (≥65 лет): частота и степень тяжести всех нежелательный реакций и нежелательных реакций 3 и 4 степени тяжести не отличается от таковой у более молодых пациентов.

Комбинированная терапия

Пожилой возраст (от 65 лет и старше): при первой линии терапии, а также при терапии рецидивиругощего/химиоустойчивого хронического лимфолсйкоза частота побочных эффектов 3 и 4 степени тяжести со стороны системы крови и лимфатической системы была выше по сравнению с более молодыми пациентами.

Высокая опухолевая нагрузка (диаметр одиночных очагов более 10 см): повышена частота нежелательных реакций 3 и 4 степени тяжести.

Повторная терапия: частота и степень тяжести нежелательных реакций не отличается от таковых при проведении первоначальной терапии.

Сведения о пострегистрационном применении ритуксимаба при неходжкинской лимфоме и хроническом лимфолейкозе

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тяжелые сердечно-сосудистые явления, ассоциированные с инфузионными реакциями, такие как сердечная недостаточность и инфаркт миокарда в основном у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе и/или получающих цитотоксическую химиотерапию; очень редко - васкулит, преимущественно кожный (лейкоцитокластический).

Со стороны органов дыхания: дыхательная недостаточность и легочные инфильтраты, обусловленные инфузионными реакциями; помимо нежелательных явлений со стороны легких, обусловленных инфузионными реакциями, наблюдалась интерстициальная болезнь легких, в ряде случаев с фатальным исходом.

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: обратимая острая тромбоцитопения, ассоциированная с инфузионными реакциями.

Со стороны кожи и ее придатков: редко - тяжелые буллезные реакции, токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона, в ряде случаев с летальным исходом.

Со стороны нервной системы: редко - невропатия черепно-мозговых нервов в сочетании с периферической невропатией или без нее (выраженное снижение остроты зрения, слуха, поражение других органов чувств, парез лицевого нерва) в различные периоды терапии вплоть до нескольких месяцев после завершения курса лечения ритуксимабом. У больных, получивших лечение ритуксимабом, наблюдались случаи обратимой энцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRES)/синдрома обратимой лейкоэнцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRLS). Симптоматика включала нарушение зрения, головную боль, судороги и психические нарушения, сопровождаемые или нет повышением артериального давления. Подтвердить диагноз PRES/PRLS можно с помощью методов визуализации головного мозга. В описанных случаях больные имели факторы риска развития PRES/PRLS, такие как основное заболевание, повышение артериального давления, иммуносупрессивная терапия и/или химиотерапия.

Со стороны организма в целом, реакции в месте введения: редко - сывороточная болезнь.

Инфекции: реактивация вирусного гепатита В (в большинстве случаев при комбинации ритуксимаба и цитотоксической химиотерапии); а также другие тяжелые вирусные инфекции (первичная инфекция, реактивация вируса или обострение), некоторые из которых сопровождались летальным исходом, вызванные цитомегаловирусом, Varicella zoster, Herpes simplex, полиомавирусом JC(PML), вирусом гепатита С.

При назначении ритуксимаба по показаниям, не предусмотренным инструкцией по медицинскому применению, у пациентов с ранее диагностированной саркомой Капоши наблюдалось прогрессирование саркомы (большинство пациентов были ВИЧ-положительными).

Со стороны желудочно-кишечного тракта: перфорация желудка и/или кишечника (возможно с летальным исходом) при комбинации ритуксимаба с химиотерапией при неходжкинской лимфоме.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: редко - нейтропения, возникавшая через 4 недели после последнего введения ритуксимаба; преходящее повышение уровня IgM у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема с последующим возвращением к его исходному значению через 4 месяца.

Передозировка:

Случаи передозировки у человека не наблюдались. Разовые дозы ритуксимаба выше 1000 мг не изучались. Максимальная доза 5000 мг назначалась пациентам с хроническим лимфолейкозом, дополнительных данных но безопасности не получено. В связи с увеличением риска инфекционных осложнений при истощении пула В-лимфоцитов следует отменить или снизить скорость инфузий, рассмотреть необходимость проведения развернутого общего анализа крови.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Иммуноглобулины G (IgG) способны проникать через плацентарный барьер.

Уровень В-клеток у новорожденных при назначении препарата Ацеллбия женщинам во время беременности не изучался.

У некоторых новорожденных, матери которых получали ритуксимаб во время беременности, наблюдались временное истощение пула В-клеток и лимфоцитопения. Эффективность и безопасность препарата у беременных женщин не доказана.

В период лечения и в течение 12 месяцев после окончания лечения препаратом Ацеллбия женщины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции. Неизвестно, выделяется ли препарат Ацеллбия с грудным молоком. Учитывая, что иммуноглобулины класса IgG, циркулирующие в крови матери, выделяются с грудным молоком, препарат Ацеллбия не следует применять в период кормления грудью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Данные о лекарственных взаимодействиях ритуксимаба ограничены. У пациентов с хроническим лимфолейкозом при одновременном применении ритуксимаба, флударабина и циклофосфамида фармакокинетическис показатели не изменяются. Отсутствуют данные клинических исследований о наличии синергетического эффекта при применении препарата Ацеллбия в комбинации с химиотерапией.

При назначении с другими моноклональными антителами с диагностической или лечебной целью больным, имеющим антитела против белков мыши или антихимерные антитела, увеличивается риск аллергических реакций.

При введении препарата Ацеллбия могут использоваться поливинилхлоридные или полиэтиленовые инфузионные системы или пакеты в силу совместимости материала с препаратом.

Особые указания и меры предосторожности:

Препарат Ацеллбия вводят под тщательным наблюдением онколога или гематолога при наличии необходимых условий для проведения реанимационных мероприятий.

Неходжкинская лимфома и хронический лимфолейкоз

Инфузионные реакции. Развитие инфузионных реакций может быть обусловлено высвобождением цитокинов и/или других медиаторов. Тяжелые инфузионные реакции трудно отличить от реакций гиперчувствительности или синдрома высвобождения цитокинов. Имеются сообщения о летальных инфузионных реакциях, описанных в период пострегистрационного применения препарата. У большинства больных в пределах 30 мин - 2 ч после начала первой инфузий ритуксимаба появляется лихорадка с ознобом или дрожью. Тяжелые реакции включают симптомы со стороны легких, понижение артериального давления, крапивницу, ангионевротический отек, тошноту, рвоту, слабость, головную боль, зуд, раздражение языка или отек глотки (сосудистый отек), ринит, приливы, боль в очагах заболевания и, в некоторых случаях, признаки синдрома быстрого лизиса опухоли. Инфузионные реакции исчезают после прерывания введения ритуксимаба и медикаментозной терапии (внутривенное введение 0,9% раствора натрия хлорида, дифенгидрамина и ацетамипофена, бронходилататоров, глюкокортикостероидов и т.д.). В большинстве случаев после полного исчезновения симптоматики инфузию можно возобновить со скоростью, составляющей 50% от предшествующей (например, 50 мг/ч вместо 100 мг/ч). У большинства больных с инфузионными реакциями, не угрожающими жизни, курс лечения ритуксимабом удалось полностью завершить. Продолжение терапии после полного исчезновения симптомов редко сопровождается повторным развитием тяжелых инфузионных реакций.

В связи с потенциальной возможностью развития анафилактических реакций и других реакций гиперчувствительности при внутривенном введении белковых препаратов необходимо иметь средства для их купирования: адреналин, антигистаминные и глюкокортикостероидные препараты.

Побочное действие со стороны легких. Гипоксия, легочные инфильтраты и острая дыхательная недостаточность. Некоторым из этих явлений предшествовали тяжелый бронхоспазм и одышка. Возможно нарастание симптоматики со временем или клиническое ухудшение после первоначального улучшения. Больных с легочной симптоматикой или

другими тяжелыми инфузионными реакциями следует тщательно наблюдать до полного разрешения симптомов. Острая дыхательная недостаточность может сопровождаться образованием интерстициальпых инфильтратов в легких или отеком легких, часто проявляется в первые 1-2 ч после начала первой инфузий. При развитии тяжелых реакций со стороны легких инфузию ритуксимаба следует немедленно прекратить и назначить интенсивную симптоматическую терапию. Поскольку первоначальное улучшение клинической симптоматики может смениться ухудшением, больных следует тщательно наблюдать до разрешения легочной симптоматики.

Синдром быстрого лизиса опухоли. Ритуксимаб опосредует быстрый лизис доброкачественных или злокачественных CD20-положительных клеток. Синдром лизиса опухоли возможен после первой инфузий ритуксимаба у больных с большим числом циркулирующих злокачественных лимфоцитов. Синдром лизиса опухоли включает: гиперурикемию, гиперкалиемию, гипокальциемию, гиперфосфатемию, острую почечную недостаточность, повышение уровня ЛДГ. Больные из группы риска (больные с высокой опухолевой нагрузкой или большим числом циркулирующих злокачественных клеток (>25 $\times 10^9$/л), например, с хроническим лимфолейкозом или лимфомой из клеток мантийной зоны) нуждаются в тщательном врачебном наблюдении и проведении регулярного лабораторного обследования. При развитии симптомов быстрого лизиса опухоли проводят соответствующую терапию. После полного купирования симптомов в ограниченном числе случаев терапию ритуксимабом продолжали в сочетании с профилактикой синдрома быстрого лизиса опухоли.

Больным с большим числом циркулирующих злокачественных клеток (>25$\times 10^9$/л) или высокой опухолевой нагрузкой (например, с хроническим лимфолейкозом или лимфомой из клеток мантийной зоны), у которых риск чрезвычайно тяжелых инфузионных реакций может быть особенно высок, препарат Ацеллбия следует назначать с крайней осторожностью, под тщательным наблюдением. Первую инфузию препарата таким больным следует вводить с меньшей скоростью или разделить дозу препарата на два дня во время первого цикла терапии и в каждые последующие циклы, если число циркулирующих злокачественных клеток сохраняется > 25×10 /л.

Побочное действие со стороны сердечно-сосудистой системы. В процессе инфузии требуется тщательное наблюдение за пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе в связи с возможностью развития стенокардии, аритмии (трепетание и фибрилляция предсердий), сердечной недостаточности или инфаркта миокарда. Из-за возможности развития гипотеизии не менее чем за 12 ч до инфузии ритуксимаба следует отменить антигипертензивные лекарственные средства.

Контроль форменных элементов крови. Хотя монотерапия ритуксимабом не оказывает миелосупрессивного действия, необходимо с осторожностью подходить к назначению препарата при нейтропении менее 1,5×10^9/л и/или тромбоцитопении менее 75×10^9/л, поскольку опыт его клинического применения у таких больных ограничен. Ритуксимаб применялся у пациентов после аутологичной пересадки костного мозга и в других группах риска с возможным нарушением функции костного мозга, не вызывая явлений миелотоксичности. В ходе лечения необходимо регулярно определять развернутый анализ периферической крови, включая подсчет количества тромбоцитов в соответствии с рутинной практикой.

Инфекции. Препарат Ацеллбия не следует назначать пациентам с тяжелой острой инфекцией.

Гепатит В. Перед назначением ритуксимаба всем пациентам следует пройти скрининг на гепатит В. Минимальный набор тестов должен включать определение HbsAg и HbcAb; в соответствии с местными рекомендациями перечень тестов может быть дополнен. Препарат Ацеллбия не следует применять у пациентов с активным гепатитом В. Пациентам с положительными серологическими маркерами гепатита В следует проконсультироваться с врачом-гепатологом перед применением ритуксимаба; в отношении таких пациентов необходимо проводить соответствующий мониторинг и принимать меры по профилактике реактивации вируса гепатита В в соответствии с местными стандартами.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (PML). При применении ритуксимаба у пациентов с неходжкинской лимфомой и хроническим лимфолейкозом наблюдались случаи PML. Большинство пациентов получали ритуксимаб в сочетании с химиотерапией или в сочетании с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. При возникновении неврологических симптомов у таких больных необходимо провести дифференциальную диагностику для исключения PML и консультацию невролога.

Кожные реакции. Зарегистрированы случаи развития таких тяжелых кожных реакций как токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона, в ряде случаев с фатальным исходом. При выявлении данных реакций препарат Ацеллбия следует отменить. Вопрос о возобновлении применения ритуксимаба должен решаться индивидуально с учетом соотношения пользы и риска для каждого конкретного пациента.

Иммунизация. Безопасность и эффективность иммунизации живыми вирусными вакцинами после лечения ритуксимабом не изучалась. Вакцинация живыми вирусными вакцинами не рекомендуется. Возможна вакцинация инактивированными вакцинами, однако частота ответа может снижаться. У пациентов с рецидивирующей неходжкннской лимфомой низкой степени злокачественности наблюдалось снижение частоты ответа на введение столбнячного анатоксина и KHL-неоантигена (KHL- гемоцианин моллюска фиссурелии) по сравнению с пациентами, не получавшими ритуксимаб (16% против 81% и 4% против 69% (критерий оценки - более чем 2-кратное повышение титра антител), соответственно). Однако, средняя величина титра антител к набору антигенов (Streptococcus pneumonia, Influenza A, паротит, краснуха, ветряная оспа) не изменялся как минимум в течение 6 месяцев после терапии ритуксимабом (при сравнении с титром антител до лечения).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Влияет ли препарат Ацеллбия на способность к управлению и работу с машинами и механизмами - неизвестно, хотя фармакологическая активность и описанные нежелательные явления не дают оснований предполагать такое

влияние.

Условия хранения:

При температуре от 2° до 8°C, в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности - 2 года 6 месяцев.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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