Мабтера



Код АТХ:

- L01XC02

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Ритуксимаб

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Раствор для п/к введения прозрачный или опалесцирующий, бесцветный или желтоватого цвета.

	1 мл
ритуксимаб	120 мг

Вспомогательные вещества: рекомбинантная человеческая гиалуронидаза (rHuPH20) - 2000 ЕД, L-гистидин - 0.53 мг, L-гистидина гидрохлорида моногидрат - 3.46 мг, α,α-трегалозы дигидрат - 79.22 мг, L-метионин - 1.49 мг, полисорбат 80 - 0.6 мг, вода д/и - до 1 мл.

11.7 мл - флаконы стеклянные (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Иммунотропные средства
- Противоопухолевые средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Ритуксимаб - химерное моноклональное 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. Экспрессированный на клетке CD20 после связывания с антителом не интернализуется 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 в некоторых случаях продолжительность периода восстановления количества В-клеток может быть больше.

Антимышиные антитела у обследованных больных не выявлены. При подкожном (п/к) введении препарата Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» пациентам, у которых не обнаруживались антитела на момент начала терапии, антихимерные антитела выявлены в 2% случаев. Антитела к рекомбинантной человеческой гиалуронидазе (rHuPH20) обнаружены в 4% случаев и сохраняются после завершения терапии. Взаимосвязи между обнаружением антихимерных антител или антител к rHuPH20 и развитием нежелательных явлений не наблюдалось. Клиническое значение образования антихимерных антител или антител к rHuPH20 неизвестно.

Фармакокинетика

Неходжкинская лимфома

Всасывание

У пациентов с фолликулярной лимфомой, ответивших на индукционную терапию препаратом Мабтера в лекарственной форме для в/в введения, во время поддерживающего лечения, включавшего, как минимум, один цикл терапии препаратом Мабтера в лекарственной форме для в/в введения, медиана максимальной концентрации (C_{max}) ритуксимаба в сыворотке крови при последующем применении препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения в фиксированной дозе 1400 мг каждые 2 месяца составила 201 мкг/мл, при введении каждые 3 месяца - 189 мкг/мл. Медиана (T_{max}) - 3 дня.

У ранее нелеченных пациентов с фолликулярной лимфомой во время 7 цикла индукционной терапии, включавшей один цикл препарата Мабтера в лекарственной форме для в/в введения при дальнейшем применении препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения в фиксированной дозе 1400 мг каждые 3 недели в комбинации с химиотерапией, среднее геометрическое значение C_{max} - 236,82 мкг/мл (коэффициент вариации 29,41%).

По данным популяционного фармакокинетического анализа абсолютная биодоступность после п/к инъекции препарата Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» - 71%.

Распределение

У пациентов с фолликулярной лимфомой, ответивших на индукционную терапию препаратом Мабтера в лекарственной форме для в/в введения, во время 2 цикла поддерживающего лечения, включавшего, как минимум, один цикл терапии препаратом Мабтера в лекарственной форме для в/в введения, средние геометрические значения минимальной концентрации (C_{trough}) ритуксимаба в сыворотке крови при дальнейшем применении препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения в фиксированной дозе 1400 мг 1 раз каждые 2 месяца и 1 раз каждые 3 месяца составили 32,2 и 12,1 мкг/мл, соответственно. Средние геометрические значения площади под кривой «концентрация-время» в пределах интервала дозирования t (AUC_t) составили 5430 и 5320 мкг*день/мл. У ранее нелеченных пациентов с фолликулярной лимфомой при применении препарата Мабтера в лекарственной форме для п/к введения в фиксированной дозе 1400 мг каждые 3 недели в комбинации с химиотерапией к 8 циклу индукционной терапии, включавшей один цикл препарата Мабтера® для в/в введения, средняя геометрическая C_{trough} составила 134,6 мкг/мл, AUC_t- 3778 мкг*день/мл.

Медиана конечного ($T_{1/2}$) составляет 29,7 дня. При увеличении площади поверхности тела показатели, характеризующие клиренс и объем распределения, повышаются. Антитела к препарату не оказывают клинически значимого влияния на клиренс.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пожилой возраст

С возрастом повышается центральный объем распределения и уменьшается константа скорости всасывания (у пациентов старше 60 лет), при этом возраст не влияет на экспозицию ритуксимаба.

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью

Фармакокинетические данные у больных с почечной и печеночной недостаточностью отсутствуют.

Показания к применению:

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

— фолликулярная лимфома III-IVстадии в комбинации с химиотерапией у ранее нелеченных 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 (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон).

Относится к болезням:

- Лимфома
- Фолликулит

Противопоказания:

— гиперчувствительность к ритуксимабу, любому вспомогательному веществу препарата или к белкам мыши в анамнезе;

— 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 тыс/мкл или высокая опухолевая нагрузка;

— нейтропения (менее 1,5 тыс/мкл), тромбоцитопения (менее 75 тыс/мкл);

— хронические инфекции.

Способ применения и дозы:

Перед применением препарата Мабтера следует внимательно ознакомиться с инструкцией и убедиться, что лекарственная форма препарата соответствует назначенной пациенту («концентрат для приготовления раствора для инфузии» или «раствор для подкожного введения»).

Препарат Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» не предназначен для в/в введения.

Первую дозу препарата Мабтера (375 мг/м^2) пациенты должны получить в виде в/в инфузии препарата в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузии».

Первая внутривенная инфузия

Для в/в введения следует использовать препарат Мабтера в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузии» (см. соответствующую инструкцию по медицинскому применению).

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.

Пациенты, которые не смогли получить полную дозу препарата Мабтера в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузии», в последующих циклах должны продолжать получать препарат Мабтера в лекарственной форме, предназначенной для в/в введения. Более подробная информация представлена в разделе «Особые указания».

Последующие подкожные инъекции

Пациенты, получившие полную дозу препарата Мабтера в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузии», в следующих циклах могут получать препарат Мабтера в лекарственной форме, предназначенной для п/к введения. Подкожные инъекции препарата Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» проводят приблизительно в течение 5 минут.

Препарат Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» следует вводить п/к только в переднюю брюшную стенку. Данные об опыте введения препарата в какие-либо иные зоны отсутствуют. Не следует вводить лекарственный препарат в гематомы, места с уплотнениями, повышенной чувствительностью, покраснениями, в родимые пятна, ткани рубцов.

Препарат Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» и другие препараты, также предназначенные для п/к введения, по возможности, следует вводить в разные места. В случае прерывания инъекции ее можно возобновить в том же самом месте или, при необходимости, изменить место инъекции.

Коррекция дозы в ходе терапии

Снижать дозу ритуксимаба не рекомендуется.

Правила хранения раствора для покожного введения после забора в шприц

После забора раствора в шприц препарат Мабтера, раствор для подкожного введения 1400 мг/11,7 мл, физически и химически стабилен в течение 48 ч при температуре от 2 до 8°C или 8 ч при температуре 30°C и дневном рассеянном свете. Из соображений микробиологической безопасности препарат следует использовать немедленно. Если препарат не используется сразу, то время и условия хранения препарата являются ответственностью пользователя и не должны превышать 48 ч при температуре от 2 до 8°C или 8 ч при температуре 30°C и дневном рассеянном свете - при условии, что приготовление раствора проводилось в контролируемых и валидируемых асептических условиях.

Стандартный режим дозирования

Неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности или фолликулярная

Первую дозу препарата Мабтера пациенты должны получить при в/в введении препарата в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузии». Препарат Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» следует применять только во втором и/или последующих циклах терапии.

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

Первоначальная терапия:

в комбинации с химиотерапией: 1 цикл препарат Мабтера в/в в дозе 375 мг/м^2, затем препарат Мабтера п/к в фиксированной дозе 1400 мг независимо от площади поверхности тела, в первый день цикла химиотерапии после в/в введения глюкокортикостероида в качестве компонента терапии, в течение:

- 1 цикл препарат Мабтера в/в в комбинации с CVP (циклофосфамид, винкристин, преднизолон) + 7 циклов препарат Мабтера п/к в комбинации с CVP(цикл: 21 день);

- 1 цикл препарат Мабтера в/в в комбинации с MCP (митоксантрон, хлорамбуцил, преднизолон) + 7 циклов препарат Мабтера п/к в комбинации с MCP (цикл: 28 дней);

- 1 цикл препарат Мабтера в/в в комбинации с CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) + 7 циклов препарат Мабтера п/к в комбинации с CHOP (цикл: 21 день); в случае достижения полной ремиссии после 4 цикла возможно ограничиться 6 циклами (1 цикл препарат Мабтера в/в, затем 5 циклов препарат Мабтера п/к);

- 1 цикл препарат Мабтера в/в в комбинации с CHVP-Interferon (циклофосфамид, доксорубицин, тенипозид, преднизолон + интерферон) + 5 циклов препарат Мабтера п/к в комбинации с CHVP-Interferon (цикл: 21 день).

Поддерживающая терапия (после ответа на индукционную терапию):

- у ранее нелеченных пациентов: препарат Мабтера п/к в фиксированной дозе 1400 мг независимо от площади поверхности тела 1 раз в 2 месяца, не более 2 лет (12 инъекций). При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию препаратом Мабтера следует прекратить;

- при рецидивирующей или химиоустойчивой лимфоме: препарат Мабтера п/к в фиксированной дозе 1400 мг независимо от площади поверхности тела 1 раз в 3 месяца, не более 2 лет. При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию препаратом Мабтера следует прекратить.

Диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома

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

глюкокортикостероиды.

Первую дозу препарата Мабтера все пациенты должны получить путем в/в введения препарата в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузии». Препарат Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» следует применять только во втором и/или последующих циклах терапии.

Первоначальная терапия в комбинации с химиотерапией по схеме CHOP: 1 цикл препарат Мабтера в/в в дозе 375 мг/м^2 в комбинации с CHOP + 7 циклов препарат Мабтера п/к в дозе 1400 мг, независимо от площади поверхности тела, в комбинации с CHOP; в первый день каждого цикла химиотерапии после в/в введения глюкокортикостероида в качестве компонента терапии.

Дозирование в особых случаях

Пожилой возраст

У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется.

Побочное действие:

Для оценки частоты нежелательных реакций используются следующие критерии: очень часто ≥10%, часто ≥1% - <10%, нечасто ≥0,1% - <1%.

Опыт применения препарата при онкогематологических заболеваниях

Профиль безопасности препарата Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» сопоставим с профилем безопасности препарата Мабтера в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузии». При п/к введении местные реакции со стороны кожи, включая реакции в месте введения, наблюдались очень часто и включали боль, припухлость, уплотнение, кровотечение, эритему, зуд и сыпь. В большинстве случаев явления были легкой или умеренной степени тяжести.

Случаев анафилаксии и тяжелых реакций гиперчувствительности, синдрома высвобождения цитокинов или синдрома лизиса опухоли при применении препарата Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» в клинических исследованиях не наблюдалось.

Реакции, наблюдавшиеся при в/в введении препарата Мабтера в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузии»

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

Сообщения о нежелательных реакциях поступали в течение 12 месяцев после монотерапии и до 1 месяца после поддерживающей терапии препаратом Мабтера.

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

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто - гипергликемия, снижение веса, периферические отеки, отеки лица, повышение активности лактатдегидрогеназы (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 АД, повышение АД, ортостатическая гипотензия, тахикардия, аритмия, мерцание предсердий*, инфаркт миокарда*, 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, возоуждение, вазодилатация; 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 концентрации иммуноглобулинов G (IgG).

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

Мабтера в комбинации с химиотерапией (CHOP, CVP, 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* (реактивация вируса гепатита B 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/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза по схеме R-FC(ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид).

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

Ниже приведены нежелательные явления, встречавшиеся при терапии препаратом Мабтера 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 тела, ухудшение общего самочувствия, падение, полиорганная недостаточность, бактериемия, декомпенсация сахарного диабета.

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

Реакции, связанные с введением препарата

Монотерапия препаратом Мабтера (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», понижение 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.

Мабтера в комбинации с химиотерапией по следующим, схемам: R-CVP (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, предпизолон) при неходжкинской лимфоме; R-CHOP(ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, предиизолон) при диффузной B-крупнокчеточной неходжкинской лимфоме

Инфузионные реакции 3 и 4 степени тяжести во время инфузии или в течение 24 ч после инфузии препарата Мабтера 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 составляла менее 1%. Инфузионные реакции, дополнительно к указанным выше (при монотерапии препаратом Мабтера), 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 препаратом Мабтера (в течение 4 недель)

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

Поддерживающая терапия (неходжкжская лимфома) до 2 лет

При терапии препаратом Мабтера 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.

Мабтера в комбинации с химиотерапией по следующим схемам: R-CVP при неходжкинской лимфоме; R-CHOP при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме

При терапии препаратом Мабтера по схеме R-CVP не 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 инфекций 2-4 степени тяжести в группе R-CHOP была 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 по сравнению с группой CHOP и составила 4,5%.

Со стороны системы крови

Монотерапия препаратом Мабтера (в течение 4 недель)

Тяжелая тромбоцитопения (3 и 4 степень тяжести) отмечена у 1,7% больных, тяжелая нейтропения - у 4,2% больных, 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, нейтропения (3 и 4 степени тяжести) - у 10% пациентов, получавших препарат Мабтера. Частота возникновения тромбоцитопении (3-4 степени тяжести) при терапии препаратом Мабтерабыла низкой и составила <1%.

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

Мабтера в комбинации с химиотерапией по следующим схемам: R-CVP при неходжкинской лимфоме; R-CHOP при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме

Тяжелая нейтропения и лейкопения (3 и 4 степени тяжести): у пациентов, получавших препарат Мабтера в комбинации с химиотерапией, лейкопения 3 и 4 степени тяжести отмечалась чаще по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию. Частота тяжелой лейкопении составила 88% у пациентов, получавших R-CHOP. Частота тяжелой нейтропении составила 24% в группе R-CVP, 97% в группе R-CHOP. Более высокая частота нейтропении у пациентов, получавших препарат Мабтера и химиотерапию, не была ассоциирована с повышением частоты инфекций и инвазий по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию.

Тяжелая анемия и тромбоцитопения (3 и 4 степени тяжести): значимой разницы в частоте анемии и тромбоцитопении 3 и 4 степени тяжести в группах не было.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Монотерапия препаратом Мабтера (в течение 4 недель)

Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы отмечены у 18,8%. Наиболее часто встречаются понижение и повышение 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 препарат Мабтера и не получавших его. Серьезные сердечно-сосудистые нарушения возникали у менее 1% больных, не получавших препарат Мабтера, и у 3% больных, получавших препарат (мерцательная аритмия у 1%, инфаркт миокарда у 1%, левожелудочковая недостаточность у <1%, ишемия миокарда у <1%).

Мабтера в комбинации с химиотерапией по следующим схемам: R-CVP при неходжкинской лимфоме: R-CHOP при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме

Частота нарушений сердечного ритма 3 и 4 степени тяжести, главным образом суправентрикулярных аритмий (тахикардия, трепетание и мерцание предсердий), в группе R-CHOP была выше, чем в группе CHOP, и составила 6,9%. Все аритмии развивались либо в связи с инфузией препарата Мабтера, 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.

Нервная система

Мабтера в комбинации с химиотерапией по следующим схемам: R-CVP при неходжкинской лимфоме; R-CHOP при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме

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 из группы CHOP, у которых нарушения мозгового кровообращения развились в период наблюдения без лечения. Разница между группами в частоте других тромбоэмболии отсутствовала.

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 препарат Мабтера, и в группе, не получавшей препарат. В группе, не получавшей препарат Мабтера, медиана концентрации IgG последовательно увеличивалась и превысила нижнюю границу нормы, в то время как медиана концентрации IgG не изменилась в группе, получавшей препарат Мабтера. У 60% пациентов, получавших препарат Мабтера в течение 2 лет, концентрация IgG оставалась ниже нижней границы. В группе без терапии препаратом Мабтера через 2 года концентрация IgG осталась ниже нижней границы у 36% пациентов.

Особые категории больных

Монотерапия препаратом Мабтера (в течение 4 недель)

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

Комбинированная терапия

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.

Пострегистрационное применение препарата Мабтера в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» 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, включая токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона, в ряде случаев с фатальным 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 препаратом Мабтера. У больных, получавших препарат Мабтера, наблюдались случаи развития синдрома 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, гипертония, иммуносупрессивная терапия и/или

химиотерапия.

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

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

При назначении препарата Мабтера 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 ЖКТ: перфорация желудка и/или кишечника (возможно с фатальным исходом) при комбинации препарата Мабтера с химиотерапией при неходжкинской лимфоме.

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

Передозировка:

Зарегистрирован эпизод случайной передозировки при в/в введении дозы 2280 мг препарата Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения», не сопровождавшийся какими-либо последствиями. В случае передозировки препарата Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» или медицинской ошибки следует наблюдать за состоянием пациента.

В связи с увеличением риска инфекционных осложнений при истощении пула В-лимфоцитов следует 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 Мабтера женщинам во время беременности не изучался.

У некоторых новорожденных, матери которых получали ритуксимаб во время беременности, наблюдались временное истощение пула В-клеток и лимфоцитопения. В связи с этим препарат Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» не следует назначать беременным женщинам. Поскольку препарат Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» содержит рекомбинантную человеческую гиалуронидазу, женщины, которые забеременели на фоне лечения, должны прекратить терапию препаратом.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Данные о лекарственных взаимодействиях препарата Мабтера ограничены. При назначении с другими моноклональными антителами с диагностической или лечебной целью больным, имеющим антитела против белков мыши или антихимерные антитела, увеличивается риск развития аллергических реакций.

Особые указания и меры предосторожности:

В медицинской документации больного следует указывать торговое наименование препарата (Мабтера). Замена препарата на какой-либо другой биологический лекарственный препарат требует согласования с лечащим врачом. Информация, представленная в данной инструкции, относится только к препарату Мабтера.

Препарат Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» вводят только подкожно, под тщательным наблюдением онколога или гематолога при наличии необходимых условий для проведения реанимационных мероприятий.

Реакции, связанные с введением препарата

К реакциям, связанным с введением препарата, относятся нежелательные явления, которые произошли в течение 24 ч после введения исследуемого препарата и расцененные как связанные с препаратом Мабтера.

При применении препарата Мабтера наблюдалось развитие реакций, связанных с введением препарата, которые могут быть обусловлены высвобождением цитокинов и/или других медиаторов. Синдром высвобождения цитокинов трудно отличить от острых реакций гиперчувствительности.

При применении препарата Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» местные реакции со стороны кожи (в том числе реакции в месте введения) в большинстве случаев были легкой или умеренной степени тяжести и не требовали какой-либо терапии. Такие реакции могут развиться в любой момент в ходе терапии и включают боль, припухлость, уплотнение, кровотечение, эритему, зуд и сыпь. Первое введение препарата Мабтера следует проводить в виде в/в инфузии (лекарственная форма «концентрат для приготовления раствора для инфузий»), что позволяет эффективно контролировать возможные реакции, связанные с введением препарата, путем замедления или прерывания инфузии. Риск развития таких реакций наиболее высок при проведении первого цикла терапии. Препарат в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» следует применять, начиная не ранее чем со второго цикла. Пациенты, которые не смогли получить полную дозу препарата при в/в введении, в следующих циклах должны продолжать получать препарат в лекарственной форме, предназначенной для в/в введения. Пациенты, получившие полную дозу препарата при в/в введении, в следующих циклах могут получать препарат в лекарственной форме, предназначенной для п/к введения.

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

После п/к инъекции препарата Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» пациентов следует наблюдать на протяжении не менее 15 мин. Пациентам с повышенным риском развития реакций гиперчувствительности может потребоваться более продолжительный период наблюдения.

Следует проинформировать пациентов о необходимости немедленного обращения к врачу в случае возникновения симптомов тяжелых реакций гиперчувствительности или синдрома высвобождения цитокинов после применения препарата Мабтера вне зависимости от времени их возникновения.

В период пострегистрационного применения препарата Мабтера в лекарственной форме, предназначенной для в/в введения, сообщалось о фатальных инфузионных реакциях. Тяжелые инфузионные 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. Очень часто в течение 30 мин - 2ч после начала первой инфузии препарата Мабтера наблюдается лихорадка с ознобом или дрожью. В случае развития инфузионных реакций следует прервать введение препарата Мабтера и назначить медикаментозную терапию (в/в введение 0,9% раствора натрия хлорида, дифенгидрамина и ацетаминофена, 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). В большинстве случаев развития инфузионных реакций, не угрожающих жизни, курс лечения ритуксимабом удалось полностью завершить. Продолжение терапии после полного исчезновения симптомов редко сопровождается повторным развитием тяжелых инфузионных реакций. При в/в введении белковых препаратов описаны случаи развития анафилактических реакций и других реакций гиперчувствительности. При применении препарата Мабтера 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 реакциями, связанными с введением препарата, следует тщательно наблюдать до полного разрешения симптомов. Острая дыхательная недостаточность может сопровождаться образованием интерстициальных инфильтратов в легких или отеком легких, часто проявляется в первые 1-2 ч после начала первой инфузии. 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. Мабтера опосредует быстрый лизис доброкачественных или злокачественных CD20-положительных клеток. Синдром лизиса опухоли наблюдался после первой инфузии препарата Мабтера у больных с большим числом циркулирующих злокачественных лимфоцитов. Синдром лизиса опухоли включает гиперурикемию, гиперкалиемию, гипокальциемию, гиперфосфатемию, острую почечную недостаточность, повышение активности ЛДГ. Больные из группы риска (больные с высокой опухолевой нагрузкой или большим числом циркулирующих злокачественных клеток (>25 тыс/мкл)) 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 препаратом Мабтера в лекарственной форме для в/в введения продолжали в сочетании с профилактикой синдрома быстрого лизиса опухоли.

Больным с большим числом циркулирующих злокачественных клеток (>25 тыс/мкл) или высокой опухолевой

нагрузкой (например, с хроническим лимфолейкозом или лимфомой из клеток мантийной зоны), у которых риск чрезвычайно тяжелых реакций, связанных с введением препарата, может быть особенно высок, препарат Мабтера 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 тыс/мкл.

Побочное действие со стороны сердечно-сосудистой системы. В процессе применения препарата Мабтера 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 гипотензии не менее чем за 12 ч до применения препарата Мабтера следует отменить антигипертензивные лекарственные средства.

Контроль форменных элементов крови. Хотя монотерапия препаратом Мабтера не оказывает миелосупрессивного действия, необходимо с осторожностью подходить к назначению препарата при нейтропении менее 1,5 тыс/мкл и/или тромбоцитопении менее 75 тыс/мкл, поскольку опыт его клинического применения у таких больных ограничен. Препарат Мабтера в лекарственной форме для в/в введения, 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 Мабтера не следует назначать пациентам с тяжелой острой инфекцией.

Гепатит В. При назначении препарата Мабтера в лекарственной форме для в/в введения в комбинации с химиотерапией отмечались реактивация вируса гепатита В или фульминантный гепатит (в том числе с фатальным исходом). Предрасполагающие факторы включали как стадию основного заболевания, так и цитотоксическую химиотерапию. Перед назначением препарата Мабтера всем пациентам следует пройти скрининг на гепатит В в соответствии с местными рекомендациями. Препарат Мабтера не следует применять у пациентов с активным гепатитом В. Пациентам с положительными серологическими маркерами гепатита В следует проконсультироваться с врачом-гепатологом перед применением препарата Мабтера; 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 препарата Мабтера в лекарственной форме для в/в введения у пациентов с неходжкинской лимфомой наблюдались случаи PML. Большинство пациентов получали препарат Мабтера 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 Мабтера следует отменить.

Иммунизация. Безопасность и эффективность иммунизации живыми вирусными вакцинами после лечения препаратом Мабтера не изучалась. Вакцинация живыми вирусными вакцинами не рекомендуется. Возможна вакцинация инактивированными вакцинами, однако частота ответа может снижаться. У пациентов с рецидивирующей неходжкинской 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 препарат Мабтера в лекарственной форме для в/в применения (16% против 81% и 4% против 76% (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 изменялась как минимум в течение 6 месяцев после терапии препаратом Мабтера в лекарственной форме для в/в применения (при сравнении с титром антител до лечения).

Применение у детей. Безопасность и эффективность препарата у детей не установлены. При применении препарата Мабтера у детей наблюдалась гипогаммаглобулинемия, в ряде случаев в тяжелой форме, потребовавшей длительной заместительной терапии иммуноглобулинами. Последствия истощения пула В-клеток у детей неизвестны.

При п/к введении препарата Мабтера могут использоваться полипропиленовые или поликарбонатные шприцы, двухконцевые и инъекционные иглы из нержавеющей стали в силу совместимости материала с препаратом.

Иглы и шприцы нельзя использовать повторно. Использованные иглы и шприцы помещают в защищенный от проколов контейнер (емкость). Утилизацию препарата Мабтера и расходных материалов следует проводить в соответствии с местными требованиями.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

Применение в пожилом возрасте

У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется.

Применение в детском возрасте

Безопасность и эффективность препарата у детей не установлены. При применении препарата Мабтера у детей наблюдалась гипогаммаглобулинемия, в ряде случаев в тяжелой форме, потребовавшей длительной заместительной терапии иммуноглобулинами. Последствия истощения пула В-клеток у детей неизвестны.

Условия хранения:

При температуре 2-8°С в защищенном от света и недоступном для детей месте. Не замораживать.

Срок годности - 2 года 6 месяцев.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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