

МабТера®

Краткое руководство по применению



Введение

В данном руководстве рассматриваются основные вопросы, касающиеся назначения МабТеры®. Здесь не приводятся сведения о продукте в полном объеме. Перед назначением МабТеры® ознакомьтесь, пожалуйста, с исчерпывающей информацией по ее применению.

Показанием для назначения МабТеры® (ритуксимаба) в комбинации с метотрексатом является активная форма ревматоидного артрита у взрослых пациентов при непереносимости или неадекватном ответе на текущие режимы терапии, включающие один или более ингибиторов фактора некроза опухоли.

Состав и форма выпуска МабТеры®

МабТера® – стерильный, прозрачный, бесцветный, не содержащий консерванты раствор для внутривенных (в/в) инфузий (после разведения до необходимой концентрации).

Выпускается в виде жидкого концентрата, содержащего 10 мг сухого вещества в 1 мл раствора, водноразовых флаконах объемом 10 мл (100 мг) или 50 мл (500 мг). Вспомогательные вещества: натрия цитрат дигидрат, полисорбат 80, натрия хлорид, вода для инъекций, хлористоводородная кислота или натрия гидроксид.

Условия хранения МабТеры®

Флаконы с МабТерой® следует хранить при температуре от 2°C до 8°C вдали от прямых солнечных лучей. Флаконы нельзя замораживать или встряхивать. Неиспользовать после истечения указанного на упаковке срока хранения!



Режим дозирования и назначения МабТеры®

МабТеру® назначают больным ревматоидным артритом (РА) в виде в/в инфузии в дозе 1000 мг. Пациенты получают две инфузии по 1000мг каждая в 1-й и 15-й день терапии. Перед каждой инфузией рекомендуется применение глюкокортикостероидов – метилпреднизолон в/в в дозе 100 мг (или его эквиваленты) за 30 минут до начала введения МабТеры® – для предотвращения возможного возникновения инфузионных реакций. МабТеру® нельзя вводить внутривенно струйно или болюсно.

Обследование пациента перед инфузией МабТеры®

Прежде чем назначить пациенту МабТеру®, необходимо провести его медицинский осмотр и изучить историю болезни. Это необходимо сделать, чтобы исключить возможные противопоказания. К ним относятся следующие:

- выявленная гиперчувствительность к любому компоненту препарата или мышинным белкам;
- активная и/или тяжелая форма какого-либо инфекционного заболевания;
- тяжелая форма недостаточности кровообращения (IV класс по NYHA) либо неподдающееся лечению заболевание сердечно-сосудистой системы.

Прежде чем назначить время проведения первой инфузии, убедитесь, что пациент осведомлен о следующем:

- длительность процедуры;
- необходимость присутствия сопровождающего, чтобы отвезти пациента после инфузии домой.



Подготовка пациента к инфузии

Перед каждой процедурой предупреждайте пациентов о потенциальном риске возникновения инфузионных реакций и необходимости в этом случае немедленного обращения к медицинскому персоналу. За 30 минут до инфузии рекомендуется назначать метилпреднизолон (в/в, в дозе 100 мг) или эквивалентные препараты. В/в премедикация глюкокортикостероидами позволяет снизить возможность возникновения инфузионных реакций.

Перед каждой инфузией МабТеры® необходимо также назначать премедикацию жаропонижающими (парацетамол (1г) и антигистаминными препаратами.

По усмотрению лечащего врача за 12 часов до инфузии МабТеры® можно также отменить антигипертензивные препараты из-за возможности развития гипотензивной реакции во время инфузии МабТеры®. Инфузию МабТеры® осуществляют при наличии полного комплекта реанимационного оборудования и при тщательном мониторинге за состоянием пациента, проводимом опытным специалистом. При наличии в анамнезе заболеваний сердечно-сосудистой системы до начала лечения следует проанализировать возможный риск возникновения осложнений, а во время инфузии необходимо более тщательное мониторирование состояния таких пациентов.

Во время проведения инфузии необходимо иметь следующие лекарственные средства: глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты, бронходилататоры, парацетамол, вазопрессорные препараты, растворы для в/в инфузии, кислород и другие, которые могут оказаться необходимыми в случае возникновения инфузионных реакций во время введения МабТеры®.



Правила приготовления раствора МабТеры® для инфузии

Приготовление раствора МабТеры® для осуществления инфузии производится в асептических условиях.

- Подготовить необходимое количество 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора декстрозы.
- Добавить 1000 мг МабТеры® в пакет (флакон) для инфузии, содержащий 0,9% раствор хлорида натрия или 5% раствор декстрозы, до достижения концентрации препарата в диапазоне от 1 до 4 мг/мл. Не добавлять и не растворять МабТеру® в других жидкостях для в/в инфузий!)

Для перемешивания следует аккуратно переворачивать пакет (флакон) во избежание образования пены. Перед началом инфузии необходимо проверить раствор на предмет отсутствия посторонних примесей или изменения окраски.

После приготовления раствора его можно хранить в течение суток при температуре от 2С° до 8С°. Недопускать попадания прямых солнечных лучей. Не замораживать.

Схема приготовления и введения МабТеры®



Необходимые процедуры перед началом инфузии

- Перед инфузией должны быть назначены жаропонижающие и антигистаминные препараты.
- Перед инфузией должен быть назначен метилпреднизолон в/в в дозе 100 мг (или эквивалентная доза аналогичного препарата) – за 30 минут до начала инфузии, что позволяет снизить частоту и тяжесть острых инфузионных реакций.
- При необходимости гипотензивные средства, принимаемые пациентом, могут быть отменены за 12 часов до начала инфузии.

Рекомендуемый режим дозирования

- МабТера® назначают больным ревматоидным артритом (РА) в виде в/в инфузии в дозе 1000 мг. Каждый курс лечения МабТерай® включает две инфузии по 1000 мг каждая – в 1-й и 15-й день лечения.

Введение МабТера®

- Осуществляется в асептических условиях
- Не может проводиться в/в струйно или болюсно



Первая инфузия (1-й день лечения)

Начальная скорость введения препарата должна составлять 50 мг/час.

- При отсутствии инфузионных реакций через 30 минут после начала инфузии скорость может быть увеличена до 100 мг/час.
- При отсутствии инфузионных реакций скорость инфузии увеличивают на 50 мг/час через каждые 30 минут до достижения максимальной скорости 400 мг/час.

Вторая инфузия (15-й день лечения)

- В случае наличия инфузионных реакций во время или после первой инфузии вторую инфузию следует начинать на той же скорости, что и первую (50 мг/час), и проводить увеличение скорости введения, следуя инструкциям для первой инфузии.
- При отсутствии у пациента инфузионных реакций во время или после первой инфузии вторую инфузию можно начать со скорости 100 мг/час.
- При отсутствии инфузионных реакций через 30 минут после начала инфузии скорость можно увеличить до 200 мг/час.
- При отсутствии инфузионных реакций скорость инфузии увеличивают на 100 мг/час через каждые 30 минут до достижения максимальной скорости 400 мг/час.
- Не разрешается вводить МабТеры® в/в струйно или болюсно.

Схема введения МабТеры®

Первое введение



Обычная продолжительность первого введения: 4 часа 15 минут

Инфузия начинается со скоростью 50 мг/час, далее скорость инфузии увеличивается на 50 мг/час каждые 30 мин, но не может превышать 400 мг/час

Второе введение



Обычная продолжительность второго введения: 3 часа 15 минут

Инфузия начинается со скоростью 100 мг/час, далее скорость инфузии увеличивается на 100 мг/час каждые 30 мин, но не может превышать 400 мг/час



Тактика ведения пациента в случае возникновения острых инфузионных реакций

При применении МабТеры® возможно возникновение инфузионных реакций, которые могут быть связаны с высвобождением цитокинов и/или других химических медиаторов. Как препарат белковой природы, МабТера® может вызывать реакции анафилактического типа – при наличии гиперчувствительности.

- Острая реакция на инфузию может проявляться в виде следующих симптомов: зуд, лихорадка, крапивница/сыпь, озноб, гипертермия, дрожь, чихание, ангионевротический отек, першение в горле, кашель и бронхоспазм; указанные симптомы могут также сопровождаться гипо- или гипертензией.
- Как правило, по интенсивности инфузионные реакции являются легкими или умеренными. Серьезные нежелательные явления (НЯ) возникают редко (в клинических исследованиях менее чем у 1% больных РА).
- С каждой последующей инфузией число пациентов с НЯ уменьшается. В плацебо контролируемых исследованиях после первой инфузии острые инфузионные реакции у пациентов, получавших МабТеру®, возникали в 15% случаев (в группе плацебо – в 5%). После второго введения острые инфузионные реакции отмечались у 2% пациентов, получавших МабТеру®, и у 2% пациентов в группе плацебо.

Как правило, возникающие инфузионные реакции имеют обратимый характер. Для этого необходимо принять следующие меры: уменьшить скорость введения МабТеры® или прекратить инфузию, дать пациенту жаропонижающие и антигистаминные средства, в отдельных случаях – кислород, в/в раствор хлорида натрия или бронходилататоры, при необходимости – глюкокортикостероиды.

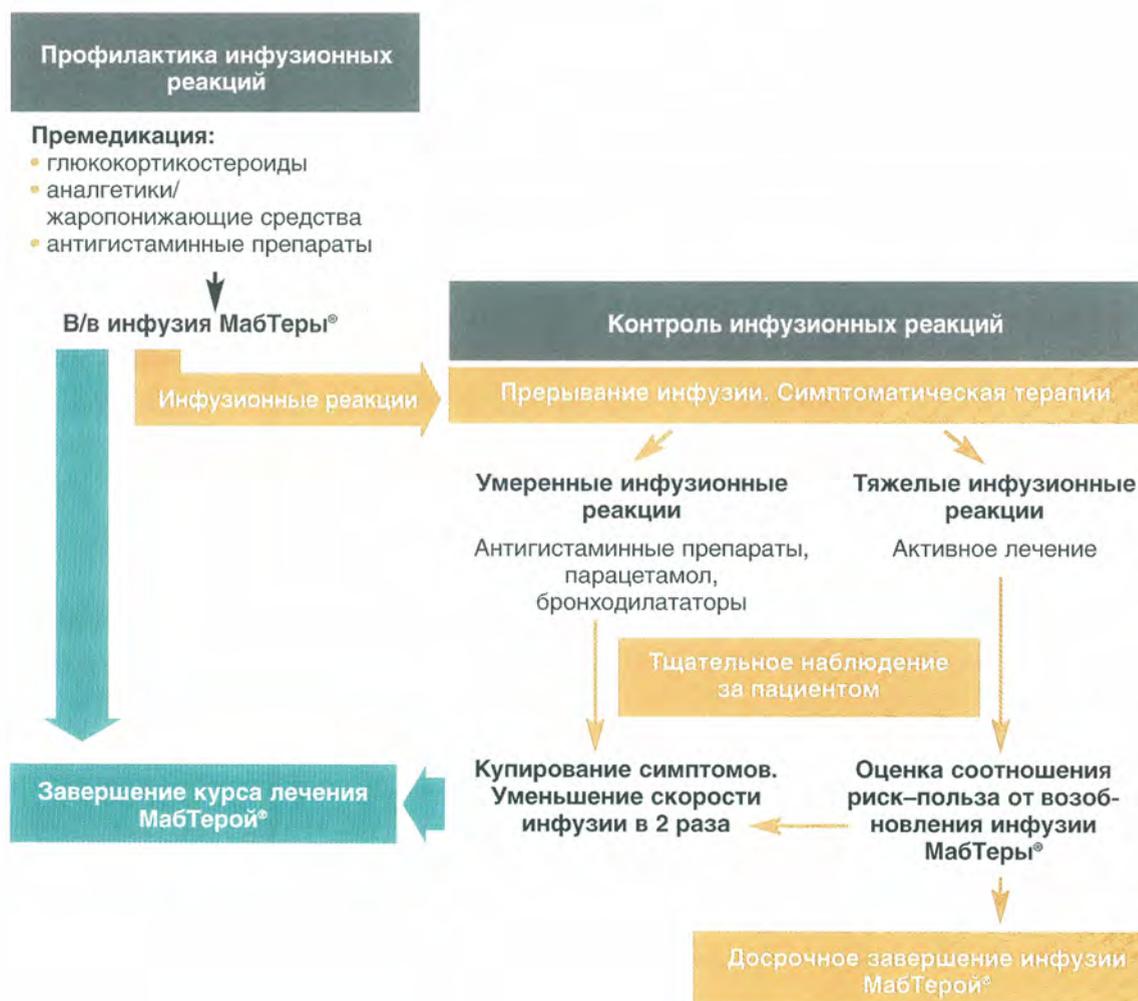
В случае возникновения тяжелых инфузионных реакций необходимо прекратить процедуру и провести, в соответствии с показаниями, необходимую симптоматическую терапию: адреналин, глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты, бронходилататоры, растворы для в/в инфузии, вазопрессорные препараты, кислород, парацетамол и другие.



В большинстве случаев после полного исчезновения симптоматики инфузию можно возобновить, уменьшив скорость введения препарата в 2 раза (например, 50 мг/час вместо 100 мг/час).

При последующих инфузиях наличие НАСА (human anti-chimeric antibodies – человеческих антихимерных антител) может приводить к увеличению вероятности развития инфузионных реакций. При проведении клинических исследований после лечения МабТерой® положительный результат на НАСА был получен у 9,2% пациентов (наличие НАСА, как правило, не сопровождалось клиническим ухудшением).

Контроль инфузионных реакций



Наблюдение за пациентом после инфузии МабТеры®

- После инфузии МабТеры® за пациентом должно осуществляться наблюдение в течение всего установленного лечащим врачом периода.
- Пациенты и члены их семей должны получить подробную инструкцию о симптомах, которые могут возникнуть в первые дни после инфузии. Им необходимо объяснить, что именно нужно предпринять в случае возникновения инфузионных осложнений.

Литература

1. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572–2581.

2. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Results of a phase IIb randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial (DANCER study). *Arthritis Rheum* 2006;54(5):1390–1400.

3. Cohen SB, Greenwald M, Dougados MR, Emery P, Furie R, Shaw TM, et al. Efficacy and safety of rituximab in active RA patients who experienced an inadequate response to one or more anti-TNF therapies (REFLEX study). *Arthritis Rheum*. In press.

4. Инструкция по применению препарата МабТера® (ритуксимаб).

Все права на воспроизведение и использование содержащейся в данной публикации информации для логотипов, изображений и копирования принадлежат исключительно компании «Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Базель, Швейцария). Представленная информация не может воспроизводиться или передаваться в какой-либо форме без письменного согласия со стороны компании «Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Базель, Швейцария).



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ МАБТЕРА® (ритуксимаб)

Внимание: Полную информацию о препарате МабТера®, включая данные по приготовлению инфузионного раствора, особые указания, а так-же более подробную информацию о нежелательных явлениях смотрите в Инструкции по применению, вложенной в упаковку.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав:

Активное вещество: ритуксимаб – 10 мг/мл.

Вспомогательные вещества: натрия цитрат дигидрат, полисорбат 80, натрия хлорид, вода для инъекций, хлористоводородная кислота или натрия гидроксид.

Фармакотерапевтическая группа

МИБП (медицинские иммунобиологические препараты) – антитела моноклональные противо-опухолевого действия. Код АТХ: L03AX06

Иммунологические свойства

Ритуксимаб – химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20. Ритуксимаб связывается с антигеном CD20 на В-лимфоцитах инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток.

Показания к применению:

Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит (активная форма) у взрослых в комбинации с метотрексатом при непереносимости или неадекватном ответе на текущие режимы терапии, включающие один или более ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО-α). Безопасность и эффективность у детей не установлены. **Неходжкинская лимфома – см. «Инструкцию по применению»**

Противопоказания

Гиперчувствительность к ритуксимабу, любому компоненту препарата или белкам мыши.

Способ применения и режим дозирования: Правила приготовления и хранения раствора

Необходимое количество препарата набирают в асептических условиях и разводят до расчетной концентрации (1-4 мг/мл) в инфузионном флаконе с 0,9% раствором натрия хлорида для инъекции или 5% раствором глюкозы. Приготовленный раствор необходимо использовать немедленно.

Ревматоидный артрит

Первоначальная терапия. 1000 мг в/в капельно, медленно, через 30 мин после в/в введения метилпреднизолона 100 мг, 1 раз в 2 недели, курс – 2 инфузии. Повторное применение. Возможно через 6–12 месяцев после первого курса терапии. 1000 мг 1 раз в 2 недели, курс 2 инфузии.

Неходжкинская лимфома – см. «Инструкцию по применению»

Перед каждой инфузией МабТера® необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик, например, парацетамол; антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин). При ревматоидном артрите в состав премедикации также входят кортикостероиды. У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется.

Побочное действие

Инфузионные реакции: озноб, слабость, одышка, диспепсия, тошнота, сыпь, приливы, артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, лихорадка, зуд, крапивница, раздражение глотки, ринит, тахикардия, рвота, боли, признаки синдрома лизиса опухоли. Инфекции: инфекции дыхательных путей, наиболее часто – назо-

фарингит, синусит; бронхит, пневмония, суперинфекции легких, инфекции мочевыводящих путей, сепсис, опоясывающий герпес, септический шок, инфекция имплантатов, стафилококковая септицемия, очень редко – реактивация вирусного гепатита В.

Со стороны системы крови или лимфатической системы: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, фебрильная нейтропения. Менее 1% больных: лимфоаденопатия, нарушение свертываемости крови. Очень редко: панцитопения, преходящее повышение уровня IgM у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема, сплоснувшимся возвращением к его исходному значению через 4 месяца; транзиторная парциальная апластическая анемия, гемолитическая анемия.

Со стороны органов дыхания: ринит, слизистые выделения из носа, бронхоспазм, кашлеподобное усиление кашля, респираторное заболевание, одышка, острая дыхательная недостаточность, легочные инфильтраты; менее 1% больных: гипоксия, нарушение функции легких, облитерирующий бронхолит, астма.

Со стороны организма в целом, реакции вместе введением: раздражение глотки, ангионевротический отек, боли в спине, боли в грудной клетке, боли в области шеи, боли в очагах опухоли, гриппоподобный синдром, периферические отеки, мукузит, обморок, снижение веса, полиорганная недостаточность, синдром быстрого лизиса опухоли, очень редко – сывороточная болезнь <1% больных: увеличение живота, боли вместе инъекции, анафилактические реакции.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: диспепсия, тошнота, рвота, диарея, отсутствие аппетита, дисфагия, стоматит, запор, боли в животе.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, ортостатическая гипотензия, тахикардия, брадикардия, аритмия, нестабильная стенокардия, вазодилатация, венозный тромбоз, сердечная недостаточность, снижение фракции выброса, отек легких, инфаркт миокарда; очень редко: асцит, преимущественно кожный, ишемическое нарушение мозгового кровообращения.

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, парестезии, гипестезии, мигрень, очень редко – невропатия черепно-мозговых нервов, в сочетании с периферической невропатией или без нее (выраженное снижение остроты зрения, слуха, поражение других органов чувств, паралич лицевого нерва) в различные периоды терапии – вплоть до нескольких месяцев после завершения курса лечения Маб-терой®.

Со стороны психической сферы: спутанность сознания; менее 1%: нервозность, депрессия, чувство тревоги, извращение вкуса.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: миалгия, артралгия, мышечный гипертонус, мышечные спазмы, остеоартрит.

Со стороны эндокринной системы: гипергликемия, декомпенсация сахарного диабета.

Со стороны кожи и ее придатков: зуд, сыпь, крапивница, повышенное потоотделение ночью, потливость, алопеция; очень редко – тяжелые буллезные реакции, токсический эпидермальный некролиз слетальным исходом.

Со стороны органов чувств: нарушения слезо-отделения, конъюнктивит, боль в ушном вухах.

Со стороны лабораторных показате-

лей: повышение активности ЛДГ, гипокальциемия, гиперхолестеринемия, гипергликемия, бактериемия.

Особые категории больных

Пожилой возраст (старше 65 лет): частота и степень тяжести всех побочных эффектов и побочных эффектов 3 и 4 степени тяжести не отличается от таковой у более молодых пациентов. Повторная терапия: частота и степень тяжести всех побочных эффектов не отличается от таковой при проведении первоначальной терапии.

Особые указания

МабТера® вводят под тщательным наблюдением ревматолога, онколога или гематолога, при наличии необходимых условий для проведения реанимационных мероприятий.

Иммунизация.

Вакцинацию следует завершить не менее чем за 4 недели до назначения ритуксимаба. Вакцинация живыми вакцинами не рекомендуется при снижении количества В-клеток.

Влияние на способность к вождению транспорта и работу с механизмами

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

Взаимодействие

Данные о возможных лекарственных взаимодействиях МабТера® ограничены. Переносимость одновременного или последовательного применения МабТера® и препаратов, которые могут уменьшить число нормальных В-клеток, точно не установлены. МабТера® совместима с поливинилхлоридными или полиэтиленовыми инфузионными системами или пакетами.

Информация о передозировке

Случаи передозировки у человека не наблюдались. Разовые дозы ритуксимаба выше 1000 мг не изучались.

Форма выпуска

По 100 мг/10 мл или 500 мг/50 мл препарата в стеклянном флаконе (стекло гидротического класса 1 ЕФ), укупоренном пробкой из бутылка-чуга, ламинированного фторполимером, обжатой алюминиевым колпачком из акриловой пластмассовой крышкой. Два флакона по 100 мг/10 мл или 1 флакон 500 мг/50 мл вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

2,5 года. Препарат не следует использовать после истечения срока годности (EXP), указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8°C, защищенном от света недоступном для детей месте. Условия отпуска из аптек По рецепту.

Производитель

«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд», Грензхерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцария

Примечание: Рекламации на препарат направлять в адрес Национального органа контроля МИБП ФГУН ГИСК им Л.А.Тарасевича Роспотребнадзора, 119002, Москва, Сивцев Вражек, д.41, тел. (495) 241-39-22, факс (495) 241-92-38 или в Представительство «Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» в России: 107031, Москва, Трубинская пл. д.2, тел. (495) 229-29-99, факс (495) 229-79-99.

МабТера® зарегистрирована в Российской Федерации: П№013127/01

