

Таблица 5. План лечения пациентов детского возраста с неходжкинской лимфомой. Лечение препаратом Мабтера® и сопутствующая химиотерапия.

План лечения	Стадия заболевания*	Особенности применения
Группа В**	Стадия III с высоким уровнем активности ЛДГ (> N x 2), Стадия IV без вовлечения ЦНС	После предварительной фазы, следуют 4 курса терапии: 2 курса индукционной терапии (COPADM) с HDMTX 3 мг/м ² и 2 курса консолидационной терапии (CYM)
Группа С	Группа С1***: BAL без вовлечения ЦНС, Стадия IV и BAL с вовлечением ЦНС и без вовлечения СМЖ	После предварительной фазы следуют 6 курсов терапии: 2 курса индукционной терапии (COPADM) с HDMTX 8 мг/м ² , 2 курса консолидационной терапии (CYVE) и 2 курса поддерживающей терапии (M1 и M2)
	Группа С3****: BAL с вовлечением СМЖ, Стадия IV с вовлечением СМЖ	
Последующие курсы терапии следует проводить сразу же после восстановления показателей периферической крови, и как только это позволяет состояние пациента, за исключением курсов поддерживающей терапии, которые проводятся с 28-дневным интервалом. BAL – Лейкоз Беркитта (зрелый В-клеточный острый лейкоз); HDMTX – метотрексат в высоких дозах; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; СМЖ – спинномозговая жидкость; ЦНС – центральная нервная система.		

*В исследовании BO25380 пациенты были разделены на терапевтические группы В, С1 и С3 в зависимости от стадии заболевания и в соответствии со схемой LMB следующим образом:

**Терапевтическая группа В: лимфома III стадии с высоким уровнем ЛДГ (> верхней границы нормы x 2) или лимфома IV стадии без поражения ЦНС.

***Терапевтическая группа С1: BAL без поражения ЦНС; лимфома IV стадии и BAL с вовлечением ЦНС, но без лимфомных клеток в спинномозговой жидкости.

****Терапевтическая группа С3: BAL и лимфома IV стадии с лимфомными клетками в спинномозговой жидкости.

Коррекция дозы препарата Мабтера®, кроме как в соответствии с площадью поверхности тела, не требуется (см. выше и раздел «Фармакологические свойства»).

Препарат Мабтера® не следует применять у детей младше 6 месяцев с В-клеточной неходжкинской лимфомой.

Данные по применению препарата Мабтера® у пациентов младше 3 лет с В-клеточной неходжкинской лимфомой ограничены.

Безопасность и эффективность применения препарата Мабтера® у детей (≥6 месяцев до <18 лет) по онкологическим показаниям, отличным от ранее нелеченной распространенной CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной лимфомы, лимфомы Беркитта/лейкоза Беркитта (зрелого В-клеточного острого лейкоза) или Беркиттоподобной лимфомы, не установлены.

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит

Индукция ремиссии

Рекомендуемый режим дозирования препарата Мабтера® в рамках терапии индукции ремиссии у детей старше 2 лет с тяжелыми формами активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) или микроскопического полиангиита составляет 375 мг/м² площади поверхности тела в виде в/в инфузии 1 раз в неделю в течение 4 недель. Безопасность и эффективность применения препарата Мабтера® у детей (≥ 2 до <18 лет) по аутоиммунным показаниям, отличным от активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) или микроскопического полиангиита, не установлены.

Препарат Мабтера® не следует применять у детей младше 2 лет с тяжелыми формами активного гранулематоза с полиангиитом или микроскопического полиангиита из-за вероятности нарушения иммунного ответа после вакцинации от распространенных детских заболеваний, предупреждаемых вакцинацией (например, корь, паротит, краснуха и полиомиелит) (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

Пожилых возраст

У пациентов пожилого возраста (>65 лет) коррекции дозы не требуется.

Способ применения

Препарат Мабтера® вводят только в/в капельно, через отдельный катетер! Вводить препарат в/в струйно или болюсно нельзя!

Следует тщательно наблюдать за пациентами с целью выявления первых признаков синдрома высвобождения цитокинов (см. раздел «Особые указания»). Следует немедленно прекратить инфузию препарата пациентам, у которых развились симптомы тяжелых реакций, особенно тяжелой одышки, бронхоспазма или гипоксии. У пациентов с неходжкинской лимфомой следует также оценивать наличие признаков синдрома лизиса опухоли, включая соответствующие лабораторные тесты, и легочной инфильтрации по данным рентгенографии органов грудной клетки. Не следует повторно начинать инфузию препарата до полного разрешения всех симптомов, нормализации лабораторных показателей и данных рентгенографии органов грудной клетки. При этом инфузию можно возобновить со скоростью, составляющей не более половины от предыдущей скорости введения. Если аналогичные тяжелые нежелательные реакции (НР) возникают во второй раз, следует серьезно рассмотреть вопрос о прекращении лечения в индивидуальном порядке.

Выраженность инфузионных реакций легкой или средней степени тяжести (см. раздел «Побочное действие») обычно уменьшается в ответ на снижение скорости инфузии. Скорость инфузии может быть увеличена по мере купирования симптомов.

Первая инфузия

Рекомендуемая начальная скорость *первой инфузии* 50 мг/ч; после первых 30 минут скорость можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч.

Пациенты детского возраста с неходжкинской лимфомой

Рекомендуемая начальная скорость инфузии 0.5 мг/кг/ч (максимально 50 мг/ч); скорость можно увеличивать на 0.5 мг/кг/ч каждые 30 мин при отсутствии гиперчувствительности или инфузионных реакций, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч.

Последующие инфузии

Все показания

Последующие инфузии препарата Мабтера® можно начинать со скорости 100 мг/ч и увеличивать скорость на 100 мг/ч каждые 30 мин до максимальной скорости 400 мг/ч.

Пациенты детского возраста с неходжкинской лимфомой

Последующие инфузии препарата Мабтера® можно начинать со скорости 1 мг/кг/ч (максимально 50 мг/ч) и увеличивать скорость на 1 мг/кг/ч каждые 30 мин до максимальной скорости 400 мг/ч.

Пациенты с ревматоидным артритом

Альтернативная схема увеличения скорости последующих инфузий

Если у пациента ранее не наблюдалось развития серьезных инфузионных реакций при введении препарата Мабтера® в дозе 1000 мг в рамках стандартной схемы введения препарата, возможно более быстрое проведение второй и последующих инфузий препарата Мабтера®, разведенного до концентрации, аналогичной предыдущим инфузиям (4 мг/мл в 250 мл раствора). В течение первых 30 мин препарат вводят со скоростью 250 мг/ч, последующие 90 мин – со скоростью 600 мг/ч.

В случае хорошей переносимости более быстрой инфузии данную схему можно использовать при последующих инфузиях.

Не следует применять альтернативную схему увеличения скорости последующих инфузий у пациентов с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе аритмиями, а также при наличии в анамнезе серьезных инфузионных реакций на введение биологических препаратов, в том числе препарата Мабтера®.

Правила приготовления и хранения раствора

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

Следует использовать стерильную иглу и шприц для приготовления раствора для инфузий препарата Мабтера®.

Необходимое количество препарата набирают и разводят до расчетной концентрации (1-4 мг/мл) в инфузионном флаконе (пакете) с 0.9% раствором натрия хлорида для инфузий или 5% раствором декстрозы (растворы должны быть стерильными и апиrogenными). Для перемешивания аккуратно переворачивают флакон (пакет) во избежание пенообразования. Перед введением необходимо осмотреть раствор на предмет отсутствия посторонних примесей или изменения окраски.

С точки зрения микробиологической чистоты приготовленный раствор для инфузии следует использовать немедленно. В случаях, когда раствор не был использован сразу после приготовления, за время и условия хранения отвечает медицинский специалист, готовивший раствор. Приготовленный раствор не должен храниться более 24 часов при температуре 2-8 °С, если приготовление раствора для инфузий происходило в контролируемых и валидированных асептических условиях.

Побочное действие

Опыт применения препарата Мабтера® при терапии неходжкинской лимфомы и хронического лимфолейкоза у взрослых пациентов

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности препарата Мабтера® при терапии неходжкинской лимфомы и хронического лимфолейкоза основан на данных пациентов из клинических исследований и пострегистрационного наблюдения. Эти пациенты получали лечение препаратом Мабтера® в качестве монотерапии (в рамках индукционной терапии либо в рамках поддерживающего лечения после индукционной терапии) или в комбинации с химиотерапией.

Наиболее часто наблюдаемыми НР у пациентов, получавших препарат Мабтера®, были инфузионные реакции, которые в большинстве случаев наблюдались при первой инфузии. Частота возникновения симптомов инфузионной реакции существенно уменьшалась при последующих инфузиях препарата и составила менее 1% после применения восьмой дозы препарата Мабтера®.

Инфекции (преимущественно бактериальные и вирусные) развились приблизительно у 30-55% пациентов с неходжкинской лимфомой в ходе клинических исследований и у 30-50% пациентов с хроническим лимфолейкозом во время клинических исследований.

Наиболее часто сообщались/наблюдались следующие серьезные НР:

- инфузионные реакции (включая синдром высвобождения цитокинов, синдром лизиса опухоли) (см. раздел «Особые указания»);
- инфекции (см. раздел «Особые указания»);
- явления со стороны сердечно-сосудистой системы (см. раздел «Особые указания»).

Сообщалось о других серьезных нежелательных лекарственных реакциях, включая реактивацию вируса гепатита В и прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию (PML) (см. раздел «Особые указания»).

Список нежелательных реакций в табличном формате

Данные по частоте возникновения НР, отмеченных при применении препарата Мабтера® в виде монотерапии или в комбинации с химиотерапией, обобщены в таблице 6.

Частоту возникновения НР определяют следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$); редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$) или частота неизвестна (не может быть определена, исходя из имеющихся данных). В каждой группе, сформированной по частоте возникновения, НР представлены в порядке уменьшения степени серьезности.

Для НР, отмеченных только в период пострегистрационного наблюдения и частота возникновения которых не поддавалась оценке, указано «частота неизвестна».

Таблица 6. НР, отмеченные в клинических исследованиях или в период пострегистрационного наблюдения у пациентов с неходжкинской лимфомой и хроническим лимфолейкозом, получавших препарат Мабтера® в виде монотерапии/поддерживающей терапии или в комбинации с химиотерапией.

Класс систем органов по словарю MedDRA*	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Инфекционные и паразитарные заболевания	бактериальные инфекции, вирусные инфекции, + бронхит	сепсис, + пневмония, + инфекции, сопровождающиеся повышением температуры тела, + опоясывающий герпес, + инфекции дыхательных путей, грибковые инфекции, инфекции неизвестной этиологии, + острый бронхит, + синусит, гепатит В ¹		серьезные вирусные инфекции ² , пневмоцистная пневмония	PML	

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	нейтропения, лейкопения, +фебрильная нейтропения, +тромбоцитопения	анемия, +панцитопения, +гранулоцитопения	нарушения свертываемости крови, апластическая anemia, гемолитическая anemia, лимфаденопатия		транзиторное повышение сывороточных уровней IgM ³	поздняя нейтропения ³
Нарушения со стороны иммунной системы	инфузионные реакции ⁴ , ангионевротический отек	гиперчувствительность		анафилаксия	синдром лизиса опухоли, синдром высвобождения цитокинов ⁴ , сывороточная болезнь	связанная с инфузией острая обратимая тромбоцитопения ⁴
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		гипергликемия, снижение массы тела, периферический отек, отек лица, повышение активности ЛДГ, гипокальциемия				
Нарушения психики			депрессия, нервозность			
Нарушения со стороны нервной системы		парестезия, гипестезия, возбуждение, бессонница, вазодилатация, головокружение, тревога	дисгевзия		периферическая нейропатия, паралич лицевого нерва ⁵	невропатия черепно-мозговых нервов, потеря других видов чувствительности ⁵