

Мабтера® ритуксимаб

Мабтера® показана для поддерживающей терапии фолликулярной лимфомы после ответа на индукционную терапию¹



- Индукционная и поддерживающая терапия фолликулярной лимфомы III-IV стадии¹
- Поддерживающая терапия фолликулярной лимфомы III-IV стадии одобрена/утверждена EMA и FDA для пациентов, ответивших на индукционную терапию препаратом Мабтера®
 - 12 циклов (375 мг/м² 1 раз в 2 месяца, начиная через 2 месяца после последней дозы индукционной терапии до прогрессирования заболевания или максимально 2 года)^{2,3}
- Применение препарата Мабтера® для лечения фолликулярной лимфомы рекомендовано ESMO и NCCN^{4,5}

¹Ранее нелеченная фолликулярная лимфома

1. Инструкция для медицинского применения лекарственного препарата Мабтера® (приказ МЗ Украины №976 от 17.11.2011 (изменения внесены приказом №489 от 04.08.2015)

2. <http://www.roche.com/med-cor-2011-01-31-e.pdf>

3. http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2010-10-29.htm

4. Dreyling M, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnostic, treatment and follow-up / Ann Oncol 2011; 22(Suppl. 6):vi59-vi63.

5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 3.2016.

Мабтера®. Действующее вещество: ритуксимаб. **Форма выпуска:** Концентрат для раствора для инфузий. Флаконы по 100 мг/10 мл №2, по 500 мг/50 мл №1 в картонной упаковке. **Показания:** Неходжкинские лимфомы (НХЛ). Монотерапия пациентов с фолликулярной лимфомой III-IV стадий, резистентной к химиотерапии, или находящаяся в стадии второго или последующих рецидивов после химиотерапии. Лечение CD20-позитивной диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы в комбинации с химиотерапией СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон). Лечение ранее нелеченной фолликулярной лимфомы III-IV стадий в комбинации с химиотерапией. Поддерживающая терапия фолликулярных лимфом после получения ответа на индукционную терапию. Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ). Лечение ранее нелеченного и рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфолейкоза в комбинации с химиотерапией. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному веществу или белкам мыши. Активные тяжелые инфекции. Выраженный иммунодефицит. **Способ применения и дозы:** Неходжкинские лимфомы. Коррекция дозы в ходе терапии: снижать дозу препарата Мабтера® не рекомендуется. Если препарат вводят в комбинации с химиотерапией, необходимо следовать стандартным рекомендациям по снижению дозы химиотерапевтических препаратов. Фолликулярная неходжкинская лимфома. Комбинированная терапия. Индукционная терапия у пациентов, не получавших лечение ранее или пациентов с рецидивирующей/рефрактерной фолликулярной лимфомой: 375 мг/м² поверхности тела на цикл, 8 циклов. Препарат Мабтера® вводят в 1 день каждого цикла химиотерапии, после внутривенного введения глюкокортикостероидного компонента химиотерапии, если он предусмотрен схемой лечения. Поддерживающая терапия. Ранее нелеченная фолликулярная лимфома. У пациентов, у которых был получен ответ на индукционную терапию: 375 мг/м² поверхности тела 1 раз в 2 месяца (начиная через 2 месяца после последней дозы индукционной терапии) до прогрессирования заболевания или максимально 2 года. Рецидивирующая/рефрактерная фолликулярная лимфома. У пациентов, у которых был получен ответ на индукционную терапию: 375 мг/м² поверхности тела 1 раз в 3 месяца (начиная через 3 месяца после последней дозы индукционной терапии) до прогрессирования заболевания или максимально 2 года. Рецидивирующая/рефрактерная фолликулярная лимфома. III-IV стадия, второй или последующий рецидив после химиотерапии - индукционная терапия: 375 мг/м² поверхности тела в/в 1 раз в неделю 4 недели. Повторная монотерапия, у пациентов, у которых был получен ответ на терапию рефрактерной/рецидивирующей фолликулярной лимфомы: 375 мг/м² поверхности тела в/в 1 раз в неделю 4 недели. Диффузная В-крупноклеточная НХЛ. Препарат применяют в комбинации со схемой СНОР. Рекомендованная доза: 375 мг/м² поверхности тела в 1 день каждого цикла после введения глюкокортикостероидного компонента схемы СНОР, 8 циклов. Хронический лимфолейкоз. За 48 часов до введения препарата Мабтера® проводят профилактику с применением адекватной гидратации и назначения препаратов, которые снижают уровень мочевой кислоты, с целью снижения риска развития синдрома лизиса опухоли. При количестве лимфоцитов >25x10⁹ рекомендуется назначение преднизолона в дозе 100 мг с целью снижения риска острых инфузионных реакций и/или синдрома высвобождения цитокинов. Рекомендованная доза в комбинации с химиотерапией для пациентов, не получавших лечение ранее и пациентов с рецидивирующим/рефрактерным хроническим лимфолейкозом: 375 мг/м² поверхности тела в 0 день 1 цикла, затем - 500 мг/м² поверхности тела в 1 день каждого последующего цикла, 6 циклов всего. Химиотерапию следует проводить после инфузии препарата Мабтера®. Перед каждым введением препарата необходимо проводить премедикацию: введение анальгетика/антипиретика (например, парацетамола) и антигистаминного препарата (например, дифенгидрамина). Если препарат применяется не в комбинации с химиотерапией, которая включает глюкокортикостероиды - необходимо провести премедикацию глюкокортикостероидами. Первая инфузия: начальная скорость введения 50 мг/час, затем ее можно увеличивать на 50 мг/час каждые 30 минут, доводя до максимальной скорости 400 мг/час. Последующие инфузии: можно начинать введение препарата со скорости 100 мг/час и увеличивать на 100 мг/час каждые 30 минут, доводя до максимальной скорости 400 мг/час. **Введение препарата:** Препарат Мабтера® вводят внутривенно, инфузионно (медленно), через отдельный катетер. **НЕЛЬЗЯ ВВОДИТЬ ПРЕПАРАТ ВНУТРИВЕННО СТРУЙНО ИЛИ БОЛЮСНО.** При появлении тяжелых реакций на введение препарата (выраженная одышка, бронхоспазм, гипоксия) инфузию следует немедленно прервать. После возникновения таких реакций пациент должен быть обследован (осмотр, анализы, рентгенография ОГК (инфильтраты в легких)). Инфузии не следует возобновлять до полного исчезновения всех симптомов, нормализации лабораторных показателей и данных рентгенографии ОГК. Только после исчезновения симптомов можно возобновлять инфузию со скоростью не более половины начальной скорости введения. При повторном возникновении тяжелых реакций следует подумать над решением о прекращении терапии. Реакции легкой или средней степени тяжести, связанные с инфузией, обычно проходят при уменьшении скорости инфузии. **Приготовление раствора:** Препарат поставляется в стерильных, без консервантов, апиrogenных флаконах для однократного применения. При приготовлении раствора необходимо придерживаться правил асептики. Необходимую дозу препарата набирают в асептических условиях и добавляют во флакон для инфузии, содержащий или 0,9% раствор натрия хлорида или 5% раствор глюкозы. Разводят до концентрации ритуксимаба в растворе для внутривенного введения 1-4 мг/мл. Флакон с полученным раствором осторожно переворачивают для перемешивания раствора. Флакон осматривают на наличие примесей или изменения цвета. С микробиологической точки зрения готовый раствор должен быть использован немедленно. **Побочные реакции:** Инфузионные реакции, синдром лизиса опухоли, синдром высвобождения цитокинов, снижение уровня IgG, инфекции (В-клеточное истощение примерно у 70-80% пациентов), прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, реактивация гепатита В. **Хранение раствора:** Готовый раствор для внутривенной инфузии препарата Мабтера® сохраняет стабильность (физическую и химическую) в течение 24 часов при температуре от 2 до 8 °С и в течение 12 часов при комнатной температуре. **Хранение препарата:** Хранить при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности препарата:** 2 года 6 месяцев. **Условия отпуска:** По рецепту

Информация приведена в сокращенном виде. Более детальная информация касательно препарата Мабтера® приведена в инструкции для медицинского применения лекарственного препарата (приказ МЗ Украины №976 от 17.11.2011 (изменения внесены приказом №489 от 04.08.2015). Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения лекарственного препарата.

РС МЗ Украины № 400/11-300200000 от 19.12.2014.

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей.



ТОВ «Рош Україна»
Киев, 04070, ул. П. Сагайдачного, 33, тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 41.
ukraine.medinfo@roche.com
www.roche.ua

І.В. Мацішевська¹, завідувач; Т.В. Каднікова², завідувач; О.В. Жураківська¹, лікар-ординатор; Т.В. Ткачук³, асистент; С.П. Шевня¹, лікар-ординатор, хіміотерапевтичне відділення Вінницького обласного клінічного онкологічного диспансеру; ²відділення онкогематології Національного інституту раку, м. Київ; ³кафедра онкології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Використання препарату Мабтера[®] у хворого з дифузною В-крупноклітинною лімфомою в лікуванні аутоімунної гемолітичної анемії IV ступеня (клінічний випадок)

У всьому світі спостерігається тенденція до зростання захворюваності на неходжкінські лімфоми. Особливо вона помітна в розвинених країнах, де за останні 20 років приріст такої захворюваності становить більше 50%. Дифузна В-крупноклітинна лімфома – гетерогенна група лімфопроліферативних захворювань – становить більше 40% всіх неходжкінських злоякісних лімфом серед дорослого населення і є одним з агресивних морфологічних варіантів.

Досить часто зустрічаються екстранодальні форми захворювання з ураженням легень, шкіри, кісток скелету, нирок, печінки, щитовидної залози, слинних залоз та центральної нервової системи. Перебіг дифузної В-крупноклітинної лімфоми характеризується схильністю до швидкої генералізації пухлинного росту та розвитку низки ускладнень, що визначає вкрай несприятливий прогноз та високу летальність. Одним з тяжких ускладнень є аутоімунна гемолітична анемія, яка в більшості випадків не дає змоги провести адекватне спеціальне лікування основного захворювання.

Вашій увазі пропонується один з таких клінічних випадків.

Пацієнт К. 1987 р.н. був госпіталізований у відділення хіміотерапії в тяжкому стані з діагнозом: неходжкінська В-крупноклітинна лімфома IVБ стадії IV клінічної групи. Ураження тіл Th8, Th11 хребців, попереково-крижового, сакрального відділів хребта з м'якотканним компонентом; ураження печінки. Ендогенна інтоксикація. Виражений больовий синдром. Симптоматична аутоімунна гемолітична анемія IV ступеня. Дистальний парез правої нижньої кінцівки.

Хворий скаржився на різку слабкість, нестерпний біль та обмеження рухів у правій нижній кінцівці, дифузну пітливість, підвищення температури тіла до 38 °С, схуднення за останні 6 міс на 10 кг.

Із анамнезу: вважає себе хворим протягом 3 міс, коли з'явився сильний біль у поперековому відділі хребта. Прочинив обстеження й лікування в неврологічному відділенні Вінницької обласної психоневрологічної лікарні ім. акад. О.В. Ющенка. Незважаючи на лікування, стан хворого не поліпшувався.

12.02.2016 К. був прооперований у м. Києві в Міській клінічній лікарні № 1. Операція – геміламінектомія S1-S2 справа, ревізія й декомпресія S1 корінця, часткове видалення пухлини, біопсія.

При імуногістохімічному дослідженні № 218 від 03.03.2016 отримано висновок: гістологічна структура пухлини та імунофенотип пухлинних клітин відповідають дифузній В-крупноклітинній лімфомі негерміногенного походження ABC-типу.

Загальний аналіз крові (ЗАК) від 09.03.2016: гемоглобін (Hb) 41 г/л, еритроцити (Er) 1×10^{12} /л, кольоровий показник (КП) 1, лейкоцити (Л) $10,2 \times 10^9$ /л.

Біохімічне дослідження крові (БДК) від 09.03.2016: сечовина 7,4 ммоль/л, креатинін 98,6 мкмоль/л, білірубін 56 мкмоль/л (непрямий 45,6, прямий 10,8).

При обстеженні на мультиспіральному комп'ютерному томографі органів грудної клітки та органів черевної порожнини отримані ознаки вторинних змін кісток – вогнища деструкції Th8, Th11 хребців на рівні S1, S2 з ознаками розповсюдження м'якотканного компоненту за межі кістки. Печінка збільшена в розмірах – краніокаудальний розмір правої долі становить 170 мм. Щільність паренхіми дифузно знижена.

09.03.2016, враховуючи загальний стан і результати загального та біохімічного аналізів крові, хворий був переведений у відділення інтенсивної терапії та реанімації, де лікарі розпочали інтенсивну терапію. За життєвими показаннями хворому планувалася трансфузія відмитих еритроцитів, але спроби підбору на сумісність були невдалими. Пацієнту проводився індивідуальний підбір крові. Загалом для хворого було тестовано 297 донорів (В(III) – 151, О(I) – 146).

У хворого наростала анемія – у ЗАК від 13.03.2016 відзначалося зниження Hb до 24 г/л, збільшився білірубін до 217 мкмоль/л. У зв'язку з гемолітичною анемією IV ступеня хворому, згідно з наказом МОЗ України від 30.07.2010 № 647 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія», був введений препарат Мабтера[®] (ритуксимаб) у дозі 375 мг/м² (тобто 852 мг) у 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дні.

Перше введення здійснено 23.03.2016 у дозі 852 мг. ЗАК від 22.03.2016: Hb 38 г/л, КП 1, Er 1×10^{12} /л, Л $11,5 \times 10^9$ /л, тромбоцити (Т) 190×10^9 /л. БДК: білірубін 170 мкмоль/л (непрямий 140, прямий 30).

Друге введення було 30.03.2016 у дозі 852 мг. ЗАК від 29.03.2016: Hb 54 г/л, КП 1, Er $1,5 \times 10^{12}$ /л, Л $9,4 \times 10^9$ /л, Т 170×10^9 /л. БДК: білірубін 108,5 мкмоль/л (непрямий 81,5, прямий 27). Слід зазначити, що після введення таргетного препарату в такому режимі індивідуальний підбір донорів став значно ефективнішим.

Третє введення препарату вводили 08.04.2016 у дозі 852 мг. ЗАК від 07.04.2016: Hb 47 г/л, КП 1, Er 1×10^{12} /л, Л 7×10^9 /л, Т 190×10^9 /л. БДК: білірубін 75 мкмоль/л (непрямий 55, прямий 19,4).

Четверте введення – від 15.04.2016 у дозі 852 мг. ЗАК від 14.04.2016: Hb 62 г/л, КП 1, Er 1×10^{12} /л, Л $11,5 \times 10^9$ /л, Т 150×10^9 /л. БДК: білірубін 60,4 мкмоль/л (непрямий 51,8, прямий 8,6). Відзначалося чітке зниження загального білірубину за рахунок непрямого, а також простежувалася тенденція до підвищення рівня Hb (з 24 до 62 г/л).

Динаміка показників рівня Hb та загального білірубину зображена на рис. 1.

Гемоліз еритроцитів було зупинено, що дало змогу розпочати курс поліхіміотерапії (ПХТ) за схемою R-СНОР. Проведено 3 курси хіміотерапії. При контрольному обстеженні на спіральному комп'ютерному томографі (СКТ) від 04.07.2016 відзначалося рг. торбі – поява нових вогнищ у кістках та в легенях. У зв'язку з цим хворому призупинено введення ПХТ за схемою R-СНОР і розпочато другу лінію терапії за схемою R-Gem-Ox (ритуксимаб – 800 мг, гемцитабін – 2000 мг, оксалиплатин – 200 мг). Після проведення 2 курсів ПХТ за вищезгаданою схемою на СКТ-контролі органів грудної клітини та органів черевної порожнини вторинних вогнищ у легенях та ознак прогресування захворювання не було виявлено, відзначалася стабілізація вторинних змін у кістках. ЗАК від 15.07.2016: Hb 98 г/л, Er 3×10^{12} /л, КП 1, Л $4,2 \times 10^9$ /л. БДК від 15.07.2016: сечовина 5,7 ммоль/л, креатинін 88 мкмоль/л, білірубін 8,4 мкмоль/л, загальний білок 61,4 г/л.

На даному етапі пацієнту планується вже 4-й цикл ПХТ за схемою R-Gem-Ox з подальшим проведенням високодозової хіміотерапії з підтримкою стовбуровими клітинами периферичної крові.

Висновки

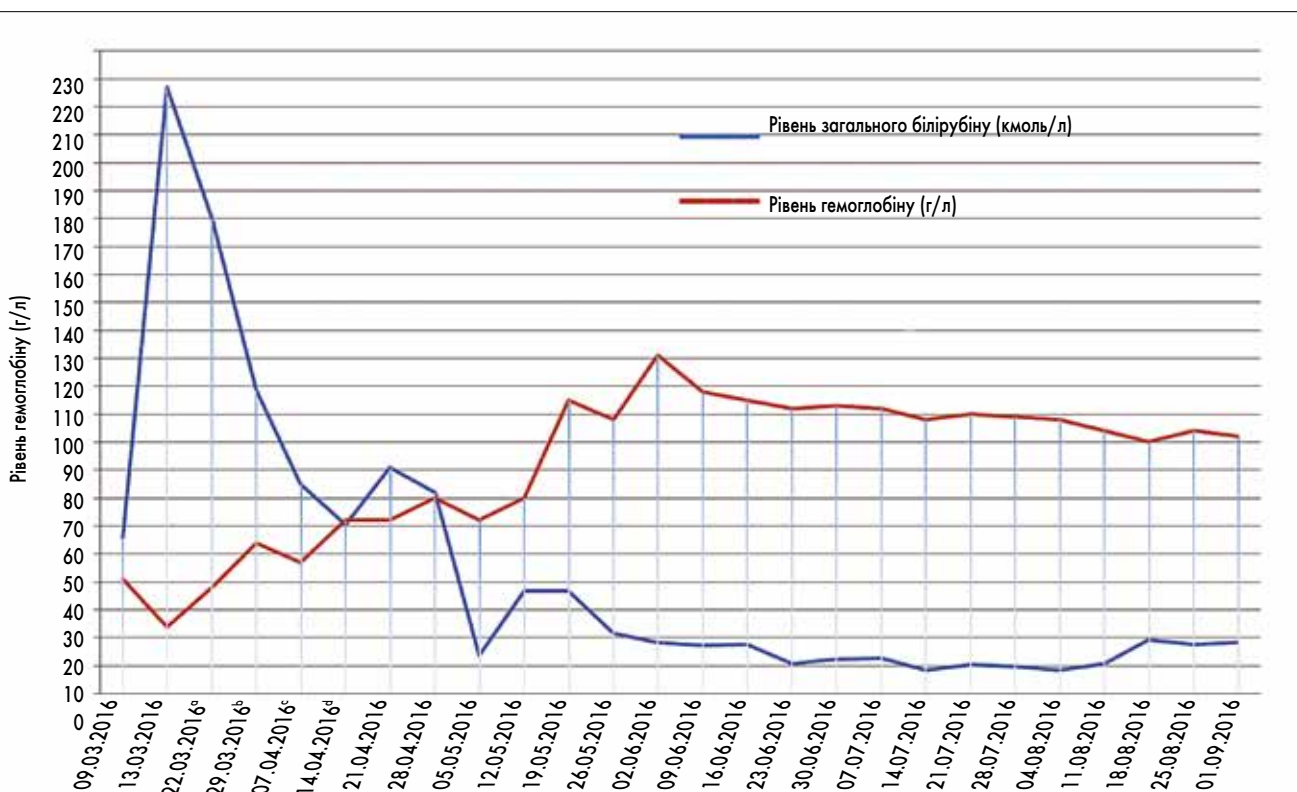
1. Наведений клінічний випадок наглядно демонструє можливість ефективного використання препарату Мабтера[®] для лікування симптоматичної аутоімунної гемолітичної анемії IV ступеня.

2. Результати наведеного клінічного спостереження дозволяють зробити висновок про безпечність застосування препарату Мабтера[®], оскільки були відсутні побічні ефекти, зупинено гемоліз еритроцитів, що у свою чергу забезпечило ефективний підбір донорів та можливість проведення циклу ПХТ за стандартною схемою R-СНОР.

3. Крім того, застосування препарату Мабтера[®] дало змогу досягти контролю над основним захворюванням, стабілізувати пухлинний процес і поліпшити якість життя пацієнта.

Література

1. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. – 4-е изд., расширенное и дополненное. – М.: Практическая медицина, 2015. – 688 с.
2. Наказ МОЗ України від 30.07.2010 № 647 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія».
3. Диффузна В-крупноклеточная лимфома. Руководство Национальной всеобщей онкологической сети США (NCCN), 2015. – Здоров'я України. Онкологія. – 2015. – № 3(39). – С. 21-24.
4. Юрченко О.В. Гістогенетичні варіанти дифузної крупноклітинної В-клітинної лімфоми: Діагностика й лікування / О.В. Юрченко, О.В. Пономарева // Онкологія. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 55-62.
5. Моноклональные антитела и иммуноцитохимические методы в диагностике В-клеточных неходжкинских лимфом / Д.Ф. Глузман, Л.М. Склярченко, Т.С. Ивановская [и др.] // Здоров'я України. Онкологія. – 2015. – № 3(39). – С. 38-41.
6. Abraham J., Gulley J.L., Allegra C.J. Clinical oncology. – Fourth Edition, 2014.
7. Casciato D.A., associate editor, Territo M.C. Manual of Clinical oncology. – 7th ed., 2012.
8. Cassidy J., Bissett D., Spence R., Payne M. Oxford handbook of oncology. – Oxford University Press, 2010.
9. Duncan R., Coleman J., Reynolds J., Aronson J. Oxford handbook of practical drug therapy. – Oxford University Press, 2011.
10. Herdric K., Weinberger H. Selected Schedules in the Therapy of Malignant Tumors. Part I: Hematologic Malignancies. – 17 Edition. – 2013.
11. Hatton C., Collins G., Sweetenham J. Fast Facts: Lymphoma, 2008.



° Перше введення препарату Мабтера[®], ° друге введення препарату Мабтера[®], ° третє введення препарату Мабтера[®], ° четверте введення препарату Мабтера[®]

Рис.