

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

АДЦЕТРИС®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: АДЦЕТРИС® (ADCETRIS®)

Международное непатентованное название: брентуксимаб ведотин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 флакон содержит:

Действующее вещество:

Брентуксимаб ведотин (конъюгат, состоящий из CD30-направленного моноклонального антитела (сAC10), ковалентно-связанного с монометилауристатином E (ММАЕ) (SGD-1006)) 50 мг*.

Вспомогательные вещества:

лимонной кислоты моногидрат 2,1 мг,

натрия цитрата дигидрат 56,1 мг,

α,α -трегалозы дигидрат 700 мг,

полисорбат 80 2,0 мг.

* Количество брентуксимаба ведотина, включая избыток 10 %, составляет 55 мг.

После восстановления каждый мл раствора содержит 5 мг брентуксимаба ведотина.

Описание

Масса или порошок белого или почти белого цвета.

Восстановленный раствор — от бесцветного до желтоватого, прозрачный или слегка опалесцирующий раствор.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство — антитела моноклональные.

Код АТХ: L01XC12

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Брентуксимаб ведотин – это конъюгат моноклонального антитела и противоопухолевого агента, который доставляется к опухолевым клеткам, экспрессирующим антиген CD30, и вызывает их избирательный апоптоз. В доклинических исследованиях было обнаружено, что биологическая активность брентуксимаба ведотина является результатом многоэтапного процесса. Связывание конъюгата антитела и противоопухолевого агента с антигеном CD30 на поверхности клетки запускает процесс эндоцитоза, вследствие которого комплекс «конъюгат–CD30» попадает внутрь клетки и транспортируется к лизосомам. Внутри клетки активный компонент ММАЕ высвобождается в результате протеолитического расщепления. Связывание ММАЕ с тубулином приводит к разрушению сети микротрубочек внутри клетки, угнетению клеточного цикла, и, в конечном счете, к гибели CD30-экспрессирующей опухолевой клетки.

У пациентов с классической лимфомой Ходжкина, системной анапластической крупноклеточной лимфомой (системной АККЛ) и подтипами Т-клеточной лимфомы кожи (ТКЛК) (в том числе грибовидным микозом и первичной анапластической крупноклеточной лимфомой кожи (АККЛ кожи)) антиген CD30 экспрессируется на поверхности опухолевых клеток. Эта экспрессия не зависит от стадии заболевания, предшествующей терапии и перенесенной трансплантации. Благодаря CD30-направленному механизму действия, брентуксимаб ведотин способен преодолеть химиотерапевтическую резистентность, поскольку у пациентов, рефрактерных к многокомпонентной химиотерапии, неизменно экспрессируется антиген CD30, вне зависимости от предшествующего статуса трансплантации.

Дополнительные механизмы воздействия антител, обусловленные их другими свойствами, не могут быть исключены. CD30-направленный механизм действия брентуксимаба ведотина, стабильная экспрессия CD30 у пациентов с классической лимфомой Ходжкина, системной АККЛ и CD30+ ТКЛК, а также терапевтические спектры применения и клинические доказательства эффективности препарата для лечения CD30-положительных опухолей, даже после нескольких предшествующих линий терапии, являются биологическим обоснованием использования этого препарата у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой Ходжкина, системной АККЛ с и без предшествующей аутологичной трансплантации стволовых клеток и CD30+ ТКЛК после минимум одной линии предшествующей системной терапии.

Фармакокинетика

Всасывание

Монотерапия

Максимальные концентрации брентуксимаба ведотина, как правило, наблюдались в конце проведения инфузионной процедуры или в точке отбора пробы, самой близкой к завершению процедуры. Многоэкспоненциальное снижение сывороточных концентраций брентуксимаба ведотина наблюдалось с конечным периодом полувыведения приблизительно равным 4-6 дням. Концентрации были приблизительно пропорциональны введенным дозам. Минимальная кумуляция брентуксимаба ведотина или ее отсутствие, наблюдавшиеся при многократных дозах каждые 3 недели, согласуются с оценкой продолжительности конечного периода полувыведения. Характерные показатели C_{max} и AUC для брентуксимаба ведотина после однократного введения препарата в дозе 1,8 мг/кг, по данным исследования I фазы, составили 31,98 мкг/мл и 79,41 мкг/мл в день соответственно.

Основным метаболитом брентуксимаба ведотина является ММАЕ. Медианы C_{max} , AUC и T_{max} для ММАЕ после однократного введения препарата в дозе 1,8 мг/кг, по данным исследования I фазы, составили 4,97 нг/мл, 37,03 нг/мл в день и 2,09 дня соответственно. Уровень ММАЕ снижался после многократных введений брентуксимаба ведотина и составлял приблизительно 50 – 80 % от уровня, достигнутого при первом введении. ММАЕ далее метаболизируется преимущественно до метаболита, проявляющего эквивалентную активность. Однако экспозиция метаболита на порядок ниже таковой у ММАЕ. Таким образом, активность данного метаболита не будет оказывать какого-либо существенного влияния на проявление системных эффектов ММАЕ.

В первом цикле увеличенный уровень ММАЕ коррелировал с абсолютным снижением числа нейтрофилов.

Комбинированная терапия

Фармакокинетику брентуксимаба ведотина в комбинации со схемой AVD (доксорубицин 25 мг/м², винбластин 6 мг/м², дакарбазин 375 мг/м²) изучали в рамках несравнительного исследования III фазы. Популяционный фармакокинетический анализ показал, что фармакокинетика брентуксимаба ведотина в комбинации со схемой AVD была сопоставима с его фармакокинетикой в режиме монотерапии.

После многократного введения брентуксимаба ведотина в дозе 1,2 мг/кг каждые две недели в виде внутривенных инфузий максимальная концентрация конъюгата в сыворотке крови наблюдалась ближе к концу инфузии, и наблюдалось мультиэкспоненциальное снижение выведения ($t_{1/2z}$ около 4-5 дней). Максимальная концентрация ММАЕ в плазме

наблюдалась примерно через 2 дня после завершения инфузии и имела нисходящий моноэкспоненциальный характер ($t_{1/2z}$ около 3-4 дней). После многократного введения брентуксимаба ведотина в дозе 1,2 мг/кг каждые две недели в виде внутривенных инфузий остаточные равновесные концентрации конъюгата и ММАЕ были достигнуты к третьему циклу. После достижения состояния равновесия фармакокинетика конъюгата оставалась неизменной с течением времени. Кумуляция конъюгата (согласно AUC_{14D} между циклом 1 и циклом 3) была в 1,27 раз выше. Концентрация ММАЕ (согласно AUC_{14D} между циклом 1 и циклом 3) снизилась со временем примерно на 50 %.

Распределение

В исследованиях *in vitro* уровень связывания ММАЕ с белками плазмы человека варьировал в диапазоне от 68 до 82 %. Не предполагается, что ММАЕ будет вытеснять другие вещества или будет вытеснен лекарственными веществами с высокой степенью связывания с белками плазмы. В исследованиях *in vitro* ММАЕ был субстратом Р-гликопротеина и не ингибировал его в клинических концентрациях.

У человека средний объем распределения при равновесной концентрации конъюгата препарата 6-10 л. На основании данных популяционного фармакокинетического анализа характерный кажущийся центральный объем распределения ММАЕ составил 35,5 л.

Метаболизм

Предполагается, что брентуксимаб ведотин катаболизируется как белок с рециклизацией или выведением аминокислотного компонента.

Данные исследований *in vivo*, проведенных на животных или с участием человека, позволяют предположить, что лишь малая фракция ММАЕ, высвобождаемая из брентуксимаба ведотина, подвергается метаболизму. Уровни метаболитов ММАЕ в плазме человека не измеряли. Как минимум один метаболит ММАЕ показал активность *in vitro*.

ММАЕ является субстратом CYP3A4 и, возможно, CYP2D6. Данные исследований *in vitro* указывают на то, что метаболизм ММАЕ преимущественно проходит путем окисления посредством CYP3A4/5. В исследованиях *in vitro* с использованием микросом печени человека было показано, что ММАЕ оказывает ингибирующее действие на CYP3A4/5 только в концентрациях, значительно превышающих концентрации, допустимые для клинического применения. ММАЕ не ингибирует другие изоформы.

ММАЕ не активировал никакие из основных ферментов CYP450 в первичных культурах гепатоцитов человека.

Выведение

Выведение брентуксимаба ведотина происходит посредством катаболизма с характерным

клиренсом и периодом полувыведения, равными 1,5 л/день и продолжительностью 4 – 6 дней соответственно.

Выведение ММАЕ было ограничено скоростью его высвобождения из конъюгата с моноклональным антителом, характерный клиренс и период полувыведения ММАЕ составили 19,99 л/день и продолжительностью 3-4 дня соответственно.

Исследование выведения было проведено с участием пациентов, получавших брентуксимаб ведотин в дозе 1,8 мг/кг. Приблизительно 24 % общего ММАЕ, введенного в составе конъюгата с моноклональным антителом во время инфузии брентуксимаба ведотина, обнаруживалось в моче и кале на протяжении 1 недели. Из этого количества примерно 72 % было обнаружено в кале. Меньшее количество ММАЕ (28 %) было выведено почками.

Особые группы пациентов

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что исходная концентрация сывороточных альбуминов значительно влияет на клиренс ММАЕ. Анализ показал, что у пациентов с низкими концентрациями сывороточных альбуминов (< 3,0 г/дл) клиренс ММАЕ был ниже в 2 раза по сравнению с пациентами с нормальными концентрациями сывороточных альбуминов.

Печеночная недостаточность

Были проведены исследования фармакокинетики препарата и ММАЕ после введения 1,2 мг/кг препарата пациентам со слабой (Чайлд-Пью класс А; n = 1), средней (Чайлд-Пью класс В; n = 5) и тяжелой (Чайлд-Пью класс С; n = 1) степенью печеночной недостаточности. В сравнении с пациентами с нормальной печеночной функцией, у пациентов с печеночной недостаточностью выделение ММАЕ увеличивалось примерно в 2,3 раза.

Почечная недостаточность

Были проведены исследования фармакокинетики препарата и ММАЕ после введения 1,2 мг/кг препарата пациентам со слабой (n = 4), средней (n = 3) и тяжелой (n = 3) степенью почечной недостаточности. В сравнении с пациентами с нормальной почечной функцией, у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью выделение ММАЕ увеличивалось примерно в 1,9 раза.

Пациенты пожилого возраста

Популяционную фармакокинетику брентуксимаба ведотина изучали в нескольких исследованиях, включающих данные пациентов в возрасте до 87 лет. Кроме того, изучали популяционную фармакокинетику брентуксимаба ведотина в комбинации со схемой AVD, включая данные пациентов в возрасте до 82 лет. В каждом анализе было показано, что влияние возраста на фармакокинетические параметры является незначительными.

Детская популяция

Клинические исследования брентуксимаба ведотина не включали достаточное количество пациентов младше 18 лет. Таким образом, в настоящий момент невозможно установить, отличается ли фармакокинетика у данных пациентов от взрослых пациентов.

Показания к применению

Лечение ранее не получавших терапию пациентов с классической CD30+ лимфомой Ходжкина IV стадии в сочетании с доксорубицином, винбластином и дакарбазином.

Лечение пациентов с рецидивирующей/рефрактерной CD30+ лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации стволовых клеток или после минимум двух линий предшествующей терапии, когда аутологичная трансплантация стволовых клеток или комбинированная химиотерапия не рассматриваются как вариант лечения.

Лечение пациентов с CD30+ лимфомой Ходжкина при повышенном риске рецидива или прогрессирования заболевания* после аутологичной трансплантации стволовых клеток.

Лечение пациентов с рецидивирующей/рефрактерной системной анапластической крупноклеточной лимфомой.

Лечение пациентов с CD30+ Т-клеточной лимфомой кожи после минимум одной линии предшествующей системной терапии.

- * Факторами повышенного риска рецидива или прогрессирования заболевания являются:
- лимфома Ходжкина, резистентная к первой линии терапии;
 - рецидив или прогрессирование лимфомы Ходжкина в течение 12 месяцев после окончания первой линии терапии;
 - наличие экстранодального поражения, включая распространение нодальных масс в жизненно важные органы, при рецидиве до аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Противопоказания

Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата;

Совместное применение брентуксимаба ведотина с блеомицином вследствие возникновения легочной токсичности;

Беременность и период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не доказаны);

Почечная недостаточность тяжелой степени (при комбинированной терапии);

Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени (при комбинированной терапии).

С осторожностью

Печеночная недостаточность легкой степени (комбинированная терапия);

Почечная недостаточность тяжелой степени и печеночная недостаточность (монотерапия).

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Женщины репродуктивного возраста должны быть предупреждены о необходимости предохранения от беременности при лечении брентуксимабом ведотином, и должны использовать два метода эффективной контрацепции в период применения брентуксимаба ведотина, а также в течение 6 месяцев после окончания лечения. В случае возникновения беременности во время лечения брентуксимабом ведотином, пациентка должна быть проинформирована о потенциальной угрозе для плода.

Беременность

Данные, касающиеся применения брентуксимаба ведотина у беременных женщин, отсутствуют. Применение препарата в период беременности противопоказано.

Грудное вскармливание

Нет данных в отношении экскреции препарата или его метаболитов вместе с грудным молоком. Риск для младенца не может быть исключен. Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

Мужская фертильность

Неизвестно, оказывает ли использование препарата влияние на сперматогенез человека. В ходе доклинических исследований была выявлена тестикулярная токсичность, которая может повлечь изменение мужской фертильности. Установлено наличие анеугенных эффектов у ММАЕ. Мужчинам, планирующим лечение брентуксимабом ведотином, рекомендуется перед началом терапии сдать на хранение образцы спермы. Мужчинам, проходящим лечение брентуксимабом ведотином, а также в течение 6 месяцев после введения последней дозы препарата, рекомендуется использовать подходящий метод барьерной контрацепции, и не рекомендуется планировать зачатие ребенка.

Способ применения и дозы

Внутривенно, в виде инфузий.

Препарат следует применять под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

Дозировка

Ранее нелеченная лимфома Ходжкина

Рекомендуемая доза в сочетании с химиотерапией (доксорубицин [A], винбластин [V] и дакарбазин [D] [AVD]) составляет 1,2 мг/кг, ее вводят в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут в первый и пятнадцатый день каждого 28-дневного цикла из 6 циклов.

Первичная профилактика гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF) рекомендована всем пациентам, получающим комбинированную терапию первой линии, начиная с первой дозы (см. раздел «Особые указания»).

Необходимо принимать во внимание информацию, приведенную в инструкциях по медицинскому применению химиотерапевтических средств, которые вводят в сочетании с брентуксимабом ведотином для первой линии терапии пациентов с лимфомой Ходжкина.

Лимфома Ходжкина при повышенном риске рецидива или прогрессирования заболевания

Рекомендуемая доза составляет 1,8 мг/кг для введения в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели.

Лечение брентуксимабом ведотином следует начать после восстановления от аутологичной трансплантации стволовых клеток на основании клинической оценки. Такие пациенты должны пройти до 16 курсов терапии.

Рецидивирующая / рефрактерная лимфома Ходжкина

Рекомендуемая доза составляет 1,8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели.

Рекомендуемая начальная доза для повторного лечения пациентов с предыдущим ответом на терапию брентуксимабом ведотином составляет 1,8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели. Лечение также можно начать с последней переносимой дозы.

Лечение следует продолжать до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

При достижении стабилизации заболевания или ответа на терапию в виде частичной или полной ремиссии пациент должен пройти как минимум 8, но не более 16 циклов лечения (приблизительно 1 год).

Рецидивирующая / рефрактерная сАККЛ

Рекомендуемая доза составляет 1,8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели.

Рекомендуемая начальная доза для повторного лечения пациентов с предыдущим ответом на терапию брентуксимабом ведотином составляет 1,8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели. Лечение также можно начать с последней переносимой дозы.

Лечение следует продолжать до прогрессирования заболевания или нежелательной неприемлемой токсичности.

При достижении стабилизации заболевания или ответа на терапию в виде частичной или полной ремиссии пациент должен пройти как минимум 8, но не более 16 циклов лечения

(приблизительно 1 год).

T-клеточная лимфома кожи

Рекомендуемая доза составляет 1,8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели.

Пациенты с ТКЛК должны пройти до 16 курсов терапии.

Общие указания

Если масса тела пациента превышает 100 кг, при расчете дозы следует использовать значение массы 100 кг.

Перед каждым введением дозы брентуксимаба ведотина должен проводиться клинический анализ крови. Пациенты должны находиться под наблюдением во время и после инфузии.

Расчет дозы

Вычисление общего объема (мл) раствора препарата для дальнейшего разведения:

$$\frac{\text{Доза препарата (мг/кг)} \times \text{масса тела пациента (кг)}}{\text{Концентрация восстановленного во флаконе раствора (5 мг/мл)}} = \text{Общая доза препарата (мл) для дальнейшего разведения}$$

Вычисление требуемого количества флаконов препарата:

$$\frac{\text{Общая доза препарата (мл) для введения}}{\text{Общий объем в одном флаконе (10 мл/флакон)}} = \text{Требуемое количество флаконов препарата}$$

Табл. 1а. Примеры вычислений для пациентов с массой тела от 60 кг до 120 кг.

Использована рекомендуемая доза препарата 1,8 мг/кг.

Масса тела пациента (кг)	Общая доза = масса тела пациента, умноженная на рекомендуемую дозу [1,8 мг/кг ^а]	Общий объем для разведения ^б = общая доза, разделенная на концентрацию раствора, восстановленного во флаконе [5 мг/мл]	Требуемое количество флаконов = общий объем для разведения, разделенный на общий объем в одном флаконе [10 мл/флакон]
60 кг	108 мг	21,6 мл	2,16 флакона
80 кг	144 мг	28,8 мл	2,88 флакона
100 кг	180 мг	36 мл	3,6 флакона
120 кг ^в	180 мг ^г	36 мл	3,6 флакона

^а. В случае сниженной дозы в расчетах используют значение 1,2 мг/кг.

^б. Для разведения в 150 мл раствора и введения методом внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели.

^в. Если масса тела пациента превышает 100 кг, при расчете дозы следует использовать значение массы 100 кг.

^г. Максимальная рекомендуемая доза составляет 180 мг.

Табл. 1б. Примеры вычислений для пациентов, получающих рекомендуемую дозу препарата 1,2 мг/кг, с массой тела от 60 кг до 120 кг в комбинированной терапии, или когда требуется уменьшение дозы.

Масса тела пациента (кг)	Общая доза = масса тела пациента, умноженная на рекомендуемую дозу [1,2 мг/кг^а]	Общий объем для разведения^б= общая доза, разделенная на концентрацию раствора, восстановленного во флаконе [5 мг/мл]	Требуемое количество флаконов = общий объем для разведения, разделенный на общий объем в одном флаконе [10 мл/флакон]
60 кг	72 мг	14,4 мл	1,44 флакона
80 кг	96 мг	19,2 мл	1,92 флакона
100 кг	120 мг	24 мл	2,4 флакона
120 кг ^в	120 мг ^г	24 мл	2,4 флакона

^а. В случае сниженной дозы в расчетах используют значение 0,9 мг/кг.

^б. Для разведения в 150 мл раствора и введения методом внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели.

^в. Если масса тела пациента превышает 100 кг, при расчете дозы следует использовать значение массы 100 кг.

^г. Максимальная рекомендуемая доза составляет 120 мг.

Корректировка доз

Нейтропения

Если в процессе лечения обнаруживается нейтропения, для ее контроля следует увеличить интервалы между дозами. Соответствующие рекомендации по дозированию приведены в Табл. 2 (см. также раздел «Особые указания»).

Табл. 2. Рекомендации по дозированию при нейтропении

	Монотерапия	Комбинированная терапия
		Примечание: Первичная профилактика G-CSF рекомендована всем пациентам, получающим комбинированную терапию, начиная с первой дозы
Степень тяжести нейтропении (признаки и симптомы [сокращенное описание СТСАЕ^а])	Изменение режима дозирования	Изменение режима дозирования
Степень 1 (<нижняя граница нормы – 1500/мм ³ <нижняя граница нормы – 1,5 × 10 ⁹ /л) или Степень 2 (<1500– 1000/мм ³ <1,5 – 1,0 × 10 ⁹ /л)	Продолжить лечение по прежней схеме и с той же самой дозировкой	Продолжить лечение по прежней схеме и с той же самой дозировкой
Степень 3 (<1000–500/мм ³ <1,0 – 0,5 × 10 ⁹ /л) или Степень 4 (<500/мм ³ < 0,5 × 10 ⁹ /л)	Остановить лечение до возвращения степени тяжести нейтропении к ≤ Степени 2 или исходному уровню, затем продолжить лечение по прежней схеме и с той же самой дозировкой ^б . При развитии нейтропении 3 или 4 степени тяжести возможно дополнительное назначение рекомбинантных гемопоэтических факторов Г-КСФ или ГМ-КСФ.	При развитии нейтропении 3 или 4 степени тяжести возможно дополнительное назначение гемопоэтических факторов роста (G-CSF, GM-CSF)

^а. Классификация основана на «Общей терминологии критериев нежелательных реакций» (СТСАЕ) в. 3.0 Национального Онкологического Института (NCI)

^б. При развитии лимфопении 3 и 4 степени тяжести пациенты могут продолжать лечение без изменений.

Периферическая нейропатия

При возникновении или усугублении периферической сенсорной или моторной нейропатии в период лечения необходимо следовать следующим рекомендациям по дозированию (Табл. 3).

Табл. 3. Рекомендации по дозированию при впервые выявленной или прогрессирующей сенсорной или моторной нейропатии

	Монотерапия	Комбинированная терапия
Степень тяжести прогрессирующей сенсорной или моторной нейропатии (признаки и симптомы [сокращенное описание СТСАЕ^a])	Изменение режима дозирования	Изменение режима дозирования
Степень 1 (парестезия и/или выпадение рефлексов, без потери функциональности)	Продолжить лечение по прежней схеме и с той же самой дозировкой	Продолжить лечение по прежней схеме и с той же самой дозировкой
Степень 2 (нарушение функциональности, но без очевидного влияния на повседневную активность)	Остановить лечение до возвращения степени тяжести нейропатии к \leq Степени 1 или исходному уровню, затем повторно начинают лечение, используя сниженную дозировку 1,2 мг/кг до максимум 120 мг каждые 3 недели.	Снизить дозировку до 0,9 мг/кг до максимум 90 мг каждые 2 недели
Степень 3 (затруднение повседневной активности)	Приостановить лечение до возвращения степени тяжести нейропатии к \leq Степени 1 или исходному уровню, затем возобновить лечение с использованием сниженной дозировки	Приостановить лечение брентуксимабом ведотином до возвращения степени тяжести нейропатии к \leq Степени 2, затем возобновить лечение с использованием сниженной

	Монотерапия	Комбинированная терапия
Степень тяжести прогрессирующей сенсорной или моторной нейропатии (признаки и симптомы [сокращенное описание СТСАЕ^а])	Изменение режима дозирования	Изменение режима дозирования
	1,2 мг/кг каждые 3 недели	дозировки 0,9 мг/кг каждые 2 недели
Степень 4 (сенсорная нейропатия, приводящая к недееспособности, или моторная нейропатия, опасная для жизни или приводящая к параличу)	Прекратить лечение	Прекратить лечение

^а Классификация основана на «Общей терминологии критериев нежелательных реакций» (СТСАЕ) в. 3.0 Национального Онкологического Института (NCI)

Особые группы пациентов

Почечная и печеночная недостаточность

Комбинированная терапия

Пациенты с почечной недостаточностью должны находиться под строгим наблюдением на предмет развития нежелательных явлений. Отсутствует опыт клинических исследований использования брентуксимаба ведотина в сочетании с химиотерапией у пациентов с почечной недостаточностью, когда сывороточный креатинин $\geq 2,0$ мг/дл и/или клиренс креатинина или расчетный клиренс креатинина ≤ 40 мл/мин. Следует избегать применения брентуксимаба ведотина в сочетании с химиотерапией у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени.

Пациенты с печеночной недостаточностью должны находиться под строгим наблюдением на предмет развития нежелательных явлений. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени рекомендуемая стартовая доза составляет 0,9 мг/кг для введения в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели. Отсутствует опыт клинических исследований использования брентуксимаба ведотина в сочетании с химиотерапией у пациентов с печеночной недостаточностью, когда общий билирубин более чем в 1,5 раза превышает верхний предел нормы (ВПН) (за исключением синдрома

Жильбера) или активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ) или аланинаминотрансферазы (АлАТ) более чем в 3 раза превышает ВПН, либо активность АсАТ или АлАТ более чем в 5 раз превышает ВПН, если данное повышение может быть обосновано поражением печени лимфомой Ходжкина. Следует избегать применения брентуксимаба ведотина в сочетании с химиотерапией у пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени.

Монотерапия

Рекомендуемая стартовая доза для лечения пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени составляет 1,2 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели. Пациенты с почечной недостаточностью должны находиться под строгим наблюдением на предмет развития нежелательных явлений.

Рекомендуемая стартовая доза для лечения пациентов с печеночной недостаточностью составляет 1,2 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели. Пациенты с печеночной недостаточностью должны находиться под строгим наблюдением на предмет развития нежелательных явлений.

Пациенты пожилого возраста

Рекомендации по дозированию для пациентов в возрасте 65 лет и старше соответствуют таковым для взрослых пациентов (см. разделы «Фармакологические свойства» и «Побочное действие»).

Детская популяция

Безопасность и эффективность применения препарата у детей младше 18 лет не были установлены. Доступные данные клинических исследований описаны в разделах «Побочное действие» и «Фармакологические свойства», однако рекомендаций по дозировке не может быть сделано.

Приготовление инфузионного раствора

Общие меры предосторожности

Во время использования препарата необходимо соблюдать асептические условия.

Инструкция по приготовлению восстановленного раствора

1. Содержимое одного флакона для одноразового применения необходимо растворить в 10,5 мл стерильной воды для инъекций, чтобы получить раствор объемом 11 мл (включая растворенные твердые частицы) с конечной концентрацией брентуксимаба ведотина 5 мг/мл. Направить струю по стенке флакона. Не направлять струю непосредственно на лиофилизированную массу или порошок.
2. Осторожно повернуть флакон для облегчения растворения. НЕ ВСТРЯХИВАТЬ.

3. Восстановленный во флаконе раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим, бесцветным. Конечный показатель рН должен быть равен 6,6.

4. Восстановленный раствор необходимо осмотреть на предмет отсутствия посторонних механических включений и/или изменения окраски. В случае обнаружения посторонних механических включений и/или изменения окраски, раствор необходимо уничтожить.

Инструкция по приготовлению раствора для введения

Необходимое количество восстановленного раствора препарата следует извлечь из флакона(ов) и добавить в инфузионный пакет, рекомендуемый объем которого 150 мл, содержащий раствор натрия хлорида для инъекций

9 мг/мл (0,9 %), чтобы получить конечную концентрацию препарата, равную 0,4-1,2 мг/мл. Восстановленный раствор также может быть разбавлен с помощью 5 % раствора глюкозы для инъекций или раствора Рингера лактата для инъекций.

Аккуратно перевернуть пакет для перемешивания раствора препарата.

НЕ ВСТРЯХИВАТЬ.

Не допускается добавлять другие лекарственные препараты к приготовленному инфузионному раствору или внутривенной инфузионной системе. Инфузионную систему необходимо промыть раствором натрия хлорида для инъекций 9 мг/мл (0,9 %), или с помощью 5 % раствора глюкозы для инъекций или раствора Рингера лактата для инъекций.

Инфузию препаратом проводят немедленно после приготовления раствора.

Общее время хранения раствора от момента растворения до получения инфузии пациентом не должно превышать 24 часа при температуре от 2 до 8 °С, т.к. препарат не содержит консервантов.

Способ применения

Рекомендуемую дозу препарата вводят в виде инфузии в течение 30 минут.

Инструкции по растворению и разведению перед введением препарата приведены в подразделе «Приготовление инфузионного раствора».

Не допускается вводить раствор препарата с помощью внутривенного струйного или болюсного введения. Раствор препарата следует вводить через отдельный внутривенный катетер, при этом его нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

Передозировка

Не существует известного антидота для нейтрализации последствий передозировки брентуксимабом ведотином. В случае передозировки пациент должен быть помещен под

строгое наблюдение для выявления нежелательных реакций, в частности, нейтропении, наряду с этим должно быть проведено симптоматическое лечение.

Побочное действие

Нежелательные реакции на препарат упорядочены по системно-органному классу и согласуются с терминами предпочтительного употребления (в соответствии с Медицинским словарем для нормативно-правовой деятельности – MedDRA) (см. Табл. 4). Внутри категории системно-органного класса реакции распределены по частоте встречаемости согласно следующей схеме: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (не может быть рассчитана на основе имеющихся данных). В каждой группе по частоте нежелательные реакции представлены в порядке убывания их серьезности.

Табл. 4. Нежелательные реакции, зарегистрированные после применения препарата

Частота	Нежелательные реакции (монотерапия)	Нежелательные реакции (комбинированная терапия)
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>		
Очень часто:	Инфекция ^a , инфекция верхних дыхательных путей	Инфекции ^a , инфекция верхних дыхательных путей
Часто:	Опоясывающий лишай, пневмония, простой герпес, кандидозный стоматит	Пневмония, кандидозный стоматит, сепсис/ септический шок, простой герпес
Нечасто:	Пнеумоцистная пневмония, стафилококковая бактериемия, инфицирование или реактивация цитомегаловируса, сепсис / септический шок	Опоясывающий лишай, пнеумоцистная пневмония
Частота неизвестна:	Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия	
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		
Очень часто:	Нейтропения	Нейтропения ^a , анемия, фебрильная нейтропения
Часто:	Анемия, тромбоцитопения	Тромбоцитопения
Нечасто:	Фебрильная нейтропения	

Частота	Нежелательные реакции (монотерапия)	Нежелательные реакции (комбинированная терапия)
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>		
Нечасто:	Анафилактическая реакция	Анафилактическая реакция
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>		
Очень часто:		Снижение аппетита
Часто:	Гипергликемия	Гипергликемия
Нечасто:	Синдром лизиса опухоли	Синдром лизиса опухоли
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		
Очень часто:	Периферическая сенсорная нейропатия, периферическая моторная нейропатия	Периферическая сенсорная нейропатия, периферическая моторная нейропатия ^a , головокружение
Часто:	Головокружение	
Нечасто:	Демиелинизирующая полинейропатия	
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>		
Очень часто:	Кашель, одышка	Кашель, одышка
Частота неизвестна:	Пневмонит, интерстициальная болезнь легких, острый респираторный дистресс-синдром взрослых (ОРДСВ)	
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>		
Очень часто:	Тошнота, диарея, рвота, запор, боль в области живота	Тошнота, запор, рвота, диарея, боль в области живота, стоматит
Нечасто:	Острый панкреатит	Острый панкреатит
Частота неизвестна:	Кишечная непроходимость, энтероколит, нейтропенический колит, эрозия, язва, перфорация и кровотечение	
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		
Очень часто:		Повышение активности

Частота	Нежелательные реакции (монотерапия)	Нежелательные реакции (комбинированная терапия)
		аланинаминотрансферазы (АЛТ)
Часто:	Повышение активности аланинаминотрансферазы / аспартатаминотрансферазы (АЛТ/АСТ)	Повышение активности аланинаминотрансферазы/ аспартатаминотрансферазы (АЛТ/АСТ)
Частота неизвестна:	Гепатотоксичность	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		
Очень часто:	Сыпь ^а , зуд	Алопеция, сыпь ^а
Часто:	Алопеция	Зуд
Нечасто:	Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз	Синдром Стивенса-Джонсона ^б
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>		
Очень часто:	Артралгия, миалгия	Боль в костях, артралгия, боль в спине, миалгия
Часто:	Боль в спине	
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>		
Очень часто:	Утомляемость, лихорадка, инфузионные реакции ^а	Утомляемость, лихорадка
Часто:	Озноб	Инфузионные реакции ^а , озноб
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>		
Очень часто:	Уменьшение массы тела	Уменьшение массы тела
<i>Нарушения со стороны психики</i>		
Очень часто:		Бессонница

^а Представлены группировочные термины предпочтительного употребления.

^б О токсическом эпидермальном некролизе в условиях комбинированной терапии не сообщалось.

Выборочное описание нежелательных реакций

Нейтропения и фебрильная нейтропения

Монотерапия

Нейтропения привела к задержке введения очередных инфузий у 14 % пациентов, участвовавших в клинических исследованиях. Нейтропению 3 степени тяжести

зарегистрировали у 13 % пациентов, а нейтропению 4 степени тяжести – у 5 % пациентов. Никому из пациентов не потребовалось снижение дозы или прерывание терапии.

При лечении брентуксимабом ведотином может развиваться тяжелая и пролонгированная (≥ 1 недели) нейтропения, и это может увеличить риск тяжелых инфекций. Фебрильная нейтропения была зарегистрирована менее чем у 1 % пациентов (см. раздел «Способ применения и дозы»). В исследованиях II фазы средняя продолжительность нейтропении 3 или 4 степени тяжести была ограничена (1 неделя), у 2 % пациентов наблюдалась нейтропения 4 степени тяжести, продолжавшаяся ≥ 7 дней. Менее чем у половины пациентов II фазы нейтропения 3 или 4 степени тяжести была причиной временного развития инфекции, большинство пациентов с ассоциированными инфекциями имели нейтропению 1 или 2 степени тяжести.

Комбинированная терапия

Развитие нейтропении стало причиной отсрочки введения дозы у 24 % пациентов, участвовавших в клиническом исследовании брентуксимаба ведотина в комбинированной терапии. Сообщалось, что у 18 % пациентов развилась нейтропения 3-й степени тяжести, а у 47 % пациентов - нейтропения 4-й степени тяжести. 2 % пациентов нуждались в снижении дозы препарата и менее 1 % пациентов прекратили принимать один или более препарат исследования по причине развития нейтропении.

О развитии фебрильной нейтропении сообщалось у 21 % пациентов, которые не получили первичную профилактику G-CSF (см. раздел «Способ применения и дозы»). Среди пациентов, которые получили первичную профилактику G-CSF, частота фебрильной нейтропении составила 11 %.

Тяжелые и оппортунистические инфекции

Монотерапия

В ходе клинических исследований тяжелые и оппортунистические инфекции возникли у 10 % пациентов, сепсис или септический шок возникли у менее чем 1 % пациентов. К наиболее часто регистрируемым оппортунистическим инфекциям относятся опоясывающий лишай и простой герпес.

Комбинированная терапия

В клиническом исследовании брентуксимаба ведотина в комбинированной терапии серьезные инфекции, включая оппортунистические инфекции, наблюдались у 15 % пациентов; сепсис, нейтропенический сепсис, септический шок или бактериемия – у 4 % пациентов. Среди оппортунистических инфекций наиболее часто сообщалось о герпес-вирусных инфекциях.

Периферическая нейропатия

Монотерапия

При проведении клинических исследований нейропатия, требующая немедленного лечения, возникла у 59 % пациентов, периферическая моторная нейропатия – у 14 % пациентов. Возникновение периферической нейропатии привело к прекращению терапии у 15 % пациентов, к снижению дозы у 15 % пациентов, а также к задержке введения очередной дозы у 17 % пациентов. У пациентов с периферической нейропатией среднее время возникновения заболевания составило 12 недель. Средняя длительность терапии у пациентов, прервавших лечение в связи с возникновением периферической нейропатии, составила 12 курсов.

В исследованиях II фазы, а также в рандомизированных исследованиях монотерапии III фазы, среди пациентов с периферической нейропатией средняя продолжительность наблюдения от окончания лечения до проведения последней оценки варьировалась от 48,9 до 98 недель. На момент проведения последней оценки у большинства пациентов (от 82 до 85 %) с периферической нейропатией было отмечено исчезновение или облегчение симптомов периферической нейропатии. Средняя продолжительность периода от начала до разрешения или облегчения симптомов для всех нежелательных реакций варьировалась от 16 до 23,4 недель.

Среди пациентов с рефрактерной лимфомой Ходжкина или системной АККЛ, получавших брентуксимаб ведотин, у большинства (80 %) также наступало исчезновение или улучшение симптомов периферической нейропатии на момент проведения последней оценки.

Комбинированная терапия

В клиническом исследовании брентуксимаба ведотина в комбинированной терапии развившаяся на фоне лечения нейропатия зафиксирована у 67 % пациентов; периферическая моторная нейропатия – у 11 % пациентов. Периферическая нейропатия привела к отмене лечения у 7 % пациентов, к снижению дозы препарата – у 21 % пациентов, к отсрочке введения дозы – у 1 % пациентов. У пациентов с развившейся периферической нейропатией медиана времени возникновения периферической нейропатии составила 8 недель. Пациенты получили в среднем 8 циклов по схеме брентуксимаб ведотин + AVD (A+AVD) до отмены одного или более препаратов по причине развития периферической нейропатии.

Среди пациентов с развившейся периферической нейропатией средний период последующего наблюдения от момента завершения лечения до последней оценки составил примерно 91 неделю. К моменту последней оценки у большинства пациентов (76 %), у

которых развилась периферическая нейропатия, наблюдалось разрешение или улучшение симптомов периферической нейропатии. Среднее время от начала заболевания до разрешения или улучшения симптомов периферической нейропатии составило 10 недель (диапазон от 0 до 139 недель).

Инфузионные реакции

Монотерапия

Инфузионные реакции, такие как головная боль, кожная сыпь, боль в спине, рвота, озноб, тошнота, одышка, кожный зуд и кашель зарегистрированы у 13 % пациентов. Были зарегистрированы случаи развития анафилаксии (см. раздел «Особые указания»). Симптомы анафилаксии, помимо прочих, могут включать: крапивницу, ангионевротический отек, гипотензию и бронхоспазм.

Комбинированная терапия

Инфузионные реакции, такие как головная боль, сыпь, боли в спине, рвота, озноб, тошнота, одышка, зуд, кашель, боль в месте введения и лихорадка были зарегистрированы у 9 % пациентов. Получены сообщения о возникновении анафилактических реакций (см. раздел «Особые указания»). Симптомы анафилактической реакции могут включать, в числе прочего, крапивницу, ангионевротический отек, гипотензию и бронхоспазм.

Иммуногенность

В ходе клинических исследований у пациентов периодически определяли антитела к брентуксимабу ведотину, используя для этого чувствительный электрохемилюминесцентный иммуноанализ. У пациентов с антителами к брентуксимабу ведотину отмечали более высокую частоту возникновения реакций на инфузионную терапию в сравнении с пациентами, у которых отмечалась преходящая положительная или отрицательная реакция.

Появление антител к брентуксимабу ведотину не коррелировало с клинически значимым снижением сывороточных уровней брентуксимаба ведотина, и не приводило к снижению эффективности брентуксимаба ведотина. В то время как появление антител к брентуксимабу ведотину не обязательно приводило к развитию инфузионных реакций, частота их развития была выше в группе пациентов с постоянным наличием таких антител, по сравнению с группой пациентов, в крови которых отмечалось преходящее наличие таких антител или они не определялись вообще.

Наблюдалась тенденция к увеличению клиренса брентуксимаба ведотина у пациентов детского возраста с подтвержденным наличием антител к брентуксимабу ведотину. Антитела к брентуксимабу ведотину постоянно выявлялись у двух пациентов детского возраста старше 12 лет и не были обнаружены ни у одного пациента младше 12 лет.

Детская популяция

В ходе клинических исследований, в которых принимали участие пациенты в возрасте 7 - 17 лет (n = 36) с рецидивирующей/ рефрактерной лимфомой Ходжкина и сАККЛ, не было выявлено никакой новой информации, связанной с безопасностью брентуксимаба ведотина.

Пациенты пожилого возраста

Монотерапия

Профиль безопасности у пожилых пациентов соответствовал таковому у взрослых пациентов.

Комбинированная терапия

У взрослых пациентов (≥ 60 лет) частота нежелательных явлений была аналогичной в группах лечения. Сообщалось о более серьезных нежелательных явлениях и коррекциях дозы (включая отсрочку введения дозы, снижение дозы и отмену препарата) в группе пожилых пациентов по сравнению с общей исследуемой популяцией.

Пожилым возраст являлся фактором риска фебрильной нейтропении у пациентов обеих групп. У пожилых пациентов, которые получили первичную профилактику G-CSF, частота нейтропении и фебрильной нейтропении была ниже, чем у пациентов, которые не получили первичную профилактику G-CSF.

Пациент должен быть проинформирован о необходимости сообщить врачу обо всех случаях нежелательных реакций, в том числе не перечисленных в данной инструкции по медицинскому применению.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействие с лекарственными продуктами, метаболизируемыми через CYP3A4 (ингибиторы / индукторы CYP3A4)

В результате совместного применения брентуксимаба ведотина и кетоконазола, мощного ингибитора CYP3A4 и Р-гликопротеина, наблюдалось увеличение концентрации антимицротубулинового агента ММАЕ приблизительно на 73 %, при этом уровень брентуксимаба ведотина в плазме не изменялся. Таким образом, применение брентуксимаба ведотина вместе с мощными ингибиторами CYP3A4 и Р-гликопротеина может привести к увеличению частоты развития нейтропении. В случае развития нейтропении см. Табл. 2 (Рекомендации по дозированию при нейтропении, раздел «Способ применения и дозы»).

В результате совместного применения брентуксимаба ведотина и рифампицина, мощного индуктора CYP3A4, уровень брентуксимаба ведотина в плазме не менялся. Хотя объем фармакокинетических данных ограничен, совместное введение рифампицина, по-

видимому, снижает плазменные концентрации тех метаболитов ММАЕ, содержание которых можно определить.

Комбинированное применение мидазолама, являющегося субстратом СYP3A4, и брентуксимаба ведотина не изменяло метаболизм мидазолама. Таким образом, не предполагается, что брентуксимаб ведотин будет изменять концентрацию лекарственных веществ, метаболизируемых ферментами СYP3A4.

Доксорубин, винбластин и дакарбазин

Фармакокинетические характеристики концентрации конъюгата и ММАЕ в сыворотке и плазме крови соответственно после введения брентуксимаба ведотина в комбинации с доксорубицином, винбластином и дакарбазином соответствовали таковым в режиме монотерапии.

Совместное применение брентуксимаба ведотина не оказывало влияния на содержание доксорубина, винбластина и дакарбазина в плазме крови.

Блеомицин

Официальные исследования лекарственного взаимодействия брентуксимаба ведотина и блеомицина не проводились. В ходе исследования I фазы, которое являлось исследованием по подбору дозы и исследованием безопасности, наблюдалась неприемлемая легочная токсичность (включая 2 летальных исхода) у 11 из 25 пациентов (44 %), которые получали лечение брентуксимабом ведотином в сочетании со схемой АВVD. При применении брентуксимаба ведотина в комбинации со схемой AVD о явлениях легочной токсичности и летальных исходах не сообщалось. Таким образом, совместное применение брентуксимаба ведотина и блеомицина противопоказано.

Особые указания

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия

У пациентов, проходящих лечение брентуксимабом ведотином, может произойти реактивация вируса Джона Каннингема (JC-вируса), приводящая к развитию прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) и смерти. Случаи развития ПМЛ были зарегистрированы у пациентов, проходящих указанное лечение после нескольких предшествующих химиотерапевтических схем. Синдром ПМЛ – это редкое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, возникающее в результате реактивации латентного JC-вируса, часто заканчивается летальным исходом.

Пациенты должны находиться под строгим наблюдением для выявления возникновения или усугубления неврологических, когнитивных или поведенческих признаков или симптомов, которые могут быть предвестниками ПМЛ. В случае подозрения на ПМЛ

назначение брентуксимаба ведотина должно быть приостановлено. Рекомендуемая схема определения ПМЛ включает консультацию невролога, магнитно-резонансную томографию головного мозга с контрастом на основе гадолиния и анализ спинномозговой жидкости на присутствие ДНК JC-вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) или биопсию головного мозга при симптомах наличия JC-вируса. Отрицательный результат ПЦР не исключает ПМЛ. Дальнейшее наблюдение и оценка являются обоснованными, если альтернативный диагноз не был установлен. Лечение брентуксимабом ведотином должно быть полностью прекращено в случае подтверждения диагноза ПМЛ.

Врач должен быть особенно внимателен к симптомам, предполагающим развитие ПМЛ, которые пациент может не заметить (например, когнитивные, неврологические или психиатрические симптомы).

Панкреатит

У пациентов, проходящих лечение брентуксимабом ведотином, были зарегистрированы случаи острого панкреатита, в том числе с летальными исходами.

Пациенты должны находиться под строгим наблюдением для выявления впервые появившейся или усиливающейся боли в области живота, которая может быть признаком острого панкреатита. Обследование больного может включать медицинский осмотр, лабораторный анализ на сывороточную амилазу и сывороточную липазу и визуализацию органов брюшной полости с помощью ультразвукового исследования или других подходящих методов диагностики. В случае подозрения на острый панкреатит назначение брентуксимаба ведотина должно быть приостановлено. Лечение брентуксимабом ведотином должно быть полностью прекращено в случае подтверждения диагноза острого панкреатита.

Легочная токсичность

У пациентов, проходящих лечение брентуксимабом ведотином, наблюдались случаи легочной токсичности, включая пневмонит, интерстициальную болезнь легких, а также острый респираторный дистресс-синдром взрослых (ОРДСВ), в некоторых случаях с летальным исходом. Хотя не было установлено взаимосвязи легочной токсичности с брентуксимабом ведотином, риск развития данной нежелательной реакции по причине применения брентуксимаба ведотина исключать нельзя. При выявлении или усугублении легочных симптомов (например, кашель, диспноэ), необходимо провести соответствующую диагностическую оценку и лечение пациентов. Необходимо решить вопрос о продолжении терапии брентуксимабом ведотином с момента обследования пациента до симптоматического улучшения состояния.

Тяжелые и оппортунистические инфекции

У пациентов, проходящих лечение брентуксимабом ведотином, были зарегистрированы тяжелые инфекции, такие как пневмония, стафилококковая бактериемия, сепсис / септический шок (в том числе с летальными исходами), опоясывающий лишай, реактивация цитомегаловируса, и оппортунистические инфекции, такие как пневмоцистная пневмония и кандидозный стоматит. Для выявления возможных тяжелых и оппортунистических инфекций пациенты должны находиться под строгим наблюдением в период лечения.

Инфузионные реакции

У пациентов, проходящих лечение брентуксимабом ведотином, были зарегистрированы инфузионные реакции, в том числе анафилактические.

Пациенты должны находиться под строгим наблюдением во время и после инфузии.

При развитии анафилактической реакции введение брентуксимаба ведотина должно быть немедленно остановлено, а дальнейшее лечение данным препаратом прекращено. Должны быть приняты соответствующие терапевтические меры для купирования реакции.

При развитии инфузионных реакций введение препарата должно быть немедленно прекращено и должны быть приняты необходимые терапевтические меры для купирования реакций. После разрешения симптомов инфузия может быть продолжена с меньшей скоростью. Пациентам, у которых ранее наблюдались инфузионные реакции, перед введением препарата рекомендуется принять предупредительные меры. Премедикация может включать парацетамол, антигистаминное средство или кортикостероид.

Инфузионные реакции чаще встречаются и наиболее выражены у пациентов с антителами к брентуксимабу ведотину (см. раздел «Побочное действие»).

Синдром лизиса опухоли

У пациентов, проходящих лечение брентуксимабом ведотином, был зарегистрирован синдром лизиса опухоли. Пациенты со стремительно пролиферирующей опухолью и большой массой опухоли имеют повышенный риск развития синдрома лизиса опухоли. Эти пациенты должны находиться под строгим контролем, их лечение должно проводиться в соответствии с оптимальными методами медицинской практики. Лечение синдрома лизиса опухоли включает активное восполнение жидкости в организме, контроль функции почек, коррекцию нарушений электролитного баланса, антигиперурикемическую терапию, а также симптоматическую терапию.

Периферическая нейропатия

Лечение брентуксимабом ведотином может вызвать развитие периферической

нейропатии, сенсорной и моторной. Периферическая нейропатия, вызванная введением брентуксимаба ведотина, как правило, является эффектом кумулятивного воздействия этого лекарственного препарата, и в большинстве случаев обратима. В ходе клинических исследований у большинства пациентов наблюдалось облегчение или разрешение симптомов. Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления симптомов нейропатии, например гипестезии, гиперестезии, парестезии, дискомфорта, ощущения жжения, нейропатической боли или слабости. В случае развития или усугубления симптомов периферической нейропатии может потребоваться задержка или корректировка дозы препарата вплоть до прекращения лечения (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Гематологическая токсичность

При лечении брентуксимабом ведотином может развиваться анемия 3 или 4 степени, тромбоцитопения и пролонгированная (≥ 1 недели) нейтропения 3 или 4 степени. У пациентов, проходящих лечение брентуксимабом ведотином, была зарегистрирована фебрильная нейтропения. Клинический анализ крови должен проводиться перед каждым введением препарата. Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков лихорадки. В случае развития нейтропении 3 или 4 степени, необходимо изменить дозу препарата вплоть до прекращения лечения (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Фебрильная нейтропения

У пациентов, проходящих лечение брентуксимабом ведотином, была зарегистрирована фебрильная нейтропения (лихорадка неясного генеза без клинически или микробиологически документированной инфекции при абсолютном количестве нейтрофилов $<1,0 \times 10^9/\text{л}$, температуре тела $>38,5$ °C). Клинический анализ крови должен проводиться перед каждым введением препарата. Пациентов следует тщательно наблюдать на предмет возникновения лихорадки и при развитии фебрильной нейтропении проводить ее лечение в соответствии с оптимальными методами медицинской практики. Пожилой возраст являлся фактором риска для развития фебрильной нейтропении при применении препарата совместно с AVD. Если брентуксимаб ведотин назначается совместно с AVD, первичная профилактика G-CSF рекомендована всем пациентам независимо от их возраста, начиная с первой дозы.

Синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз

У пациентов, проходящих лечение брентуксимабом ведотином, были зарегистрированы случаи развития синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, в том числе с летальными исходами. В случае развития синдрома Стивенса-Джонсона или

токсического эпидермального некролиза лечение брентуксимабом ведотином должно быть прекращено, а также должны быть приняты соответствующие терапевтические меры.

Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ):

У пациентов, получавших лечение брентуксимабом ведотином, были зарегистрированы осложнения со стороны ЖКТ, такие как кишечная непроходимость, энтероколит, нейтропенический колит, эрозия, язва, перфорация и кровотечение, в некоторых случаях с летальным исходом. При появлении новых или ухудшении ранее наблюдавшихся симптомов со стороны ЖКТ необходимо провести немедленное диагностическое обследование и начать адекватную терапию.

Гепатотоксичность

У пациентов, получавших лечение брентуксимабом ведотином, были зарегистрированы проявления гепатотоксичности в виде изолированного повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Также зарегистрированы серьезные случаи развития гепатотоксичности, в том числе с летальным исходом.

Наличие заболеваний печени в анамнезе, сопутствующие заболевания и совместный прием лекарственных препаратов могут повышать риск развития гепатотоксичности.

Функция печени должна быть оценена у пациентов перед началом терапии и регулярно контролироваться в течение всего времени проведения терапии брентуксимабом ведотином (см. раздел «Побочное действие»). При наличии у пациента признаков гепатотоксичности необходимо отложить терапию брентуксимабом ведотином, изменить дозу препарата или прекратить терапию.

Гипергликемия

Гипергликемия была зарегистрирована в клинических исследованиях у пациентов с увеличенным индексом массы тела, как с наличием, так и с отсутствием сахарного диабета в анамнезе. Вне зависимости от анамнеза, уровень сывороточной глюкозы должен контролироваться у всех пациентов с зарегистрированным случаем развития гипергликемии. Таким пациентам должно быть назначено соответствующее противодиабетическое средство.

Почечная и печеночная недостаточность

Опыт применения препарата у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью ограничен. Имеющиеся данные показали, что клиренс ММАЕ может быть нарушен при тяжелой степени почечной недостаточности, печеночной недостаточности, а также при низких концентрациях сывороточного альбумина (см. раздел «Фармакологические свойства»).

CD30+ ТКЛК

Величина эффекта лечения у пациентов с подтипами CD30+ ТКЛК, помимо грибовидного микоза и первичной АККЛ кожи, не ясна ввиду отсутствия доказательств высокого уровня. В двух несравнительных исследованиях II фазы брентуксимаба ведотина активность в отношении заболевания продемонстрирована при подтипах синдрома Сезари, лимфоматоидного папулеза и при ТКЛК смешанной гистологии. Эти данные свидетельствуют о том, что эффективность и безопасность можно экстраполировать на другие подтипы CD30+ ТКЛК. Тем не менее брентуксимаб ведотин следует использовать с осторожностью у других пациентов с CD30+ ТКЛК, после тщательной индивидуальной оценки потенциального соотношения «польза/риск».

Содержание натрия в качестве вспомогательного вещества

Лекарственный препарат содержит 13,2 мг натрия/флакон, что эквивалентно 0,7 % рекомендованного ВОЗ максимального уровня потребления натрия для взрослых, который составляет 2 г натрия в сутки.

Для одноразового использования.

Перед использованием внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

Остатки неиспользованного препарата и медицинские отходы должны быть утилизированы в соответствии с национальными требованиями.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Препарат может оказывать умеренное воздействие на способность управления транспортными средствами и использования различных механизмов вследствие возможности развития побочных реакций (таких как головокружение), приведенных в настоящей инструкции по применению.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 50 мг.

По 50 мг брентуксимаба ведотина во флаконе из прозрачного стекла I типа, укупоренном резиновой пробкой, обжатой колпачком алюминиевым с крышкой из полипропилена.

Один флакон в картонной подставке помещают в картонную пачку с инструкцией по применению.

На пачку наклеивают защитные наклейки для контроля первого вскрытия упаковки.

В случае упаковки на ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия

По 50 мг брентуксимаба ведотина во флаконе из прозрачного стекла I типа, укупоренном резиновой пробкой, обжатой колпачком алюминиевым с крышкой из полипропилена.

Один флакон помещают в картонную пачку с инструкцией по применению.

На пачку наклеивают защитные наклейки для контроля первого вскрытия упаковки.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 до 8 °С в потребительской упаковке для защиты от света.

Восстановленный / инфузионный раствор хранить при температуре от 2 до 8 °С не более 24 ч.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия транспортирования

При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте.

Не замораживать.

Срок годности

4 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

Такеда Фарма А/С, Дания

Дюбендаль Алле 10, 2630 Тааструп, Дания /

Takeda Pharma A/S, Denmark

Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, Denmark

Производитель:

БСП Фармасьютикалс С.п.А., Италия

Виа Аппиа Км 65, 561 (Латина Скало) – 04013 Латина (LT), Италия /

BSP Pharmaceuticals S.p.A., Italy

Via Appia Km 65,561 (loc. Latina Scalo) – 04013 Latina (LT), Italy

Выпускающий контроль качества:

Такеда Австрия ГмбХ, Австрия
Ст. Петер-Штрассе 25, 4020 Линц, Австрия /
Takeda Austria GmbH, Austria
St. Peter-Strasse 25, 4020 Linz, Austria

или

Делфарм Новара С.р.л., Италия
Виа Кроса, 86 – 28065 Черано (Новара), Италия /
Delpharm Novara S.r.l., Italy
Via Crosa, 86 – 28065 Cerano (NO), Italy

В случае упаковки на ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия указывают:

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка) и выпускающий контроль качества:

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия
450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28.

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Такеда Фармасьютикалс»
119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1
Телефон: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25
Электронная почта: russia@takeda.com
Адрес в интернете: <http://www.takeda.com.ru>