

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

АДЦЕТРИС®

Регистрационный номер: ЛП-003476

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 и системной анапластической крупноклеточной лимфомой (системной АККЛ) 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 и системной АККЛ, а также терапевтические спектры применения и клинические доказательства эффективности препарата для лечения этих двух CD30-положительных опухолей, даже после нескольких предшествующих линий терапии, являются биологическим обоснованием использования этого препарата у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой Ходжкина и системной АККЛ с и без предшествующей аутологичной трансплантации стволовых клеток.

Фармакокинетика

Всасывание

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 × 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 × день и 2,09 дня, соответственно. Уровень ММАЕ снижался после многократных доз брентуксимаба ведотина, и составлял приблизительно 50 – 80 % от уровня первой дозы. 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.

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 объем распределения (объем распределения метаболита VM или объем распределения в периферическом компартменте VMP) ММАЕ составил 7,37 л и 36,4 л, соответственно.

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 СYP3A4 и, возможно, СYP2D6. Данные исследований *in vitro* указывают на то, что метаболизм ММАЕ преимущественно проходит путем окисления посредством СYP3A4/5. В исследованиях *in vitro* с использованием микросом печени человека было показано, что ММАЕ оказывает ингибирующее действие на СYP3A4/5 только в концентрациях, значительно превышающих концентрации, допустимые для клинического применения. ММАЕ не ингибирует другие изоформы.

ММАЕ не активировал никакие из основных ферментов СYP450 в первичных культурах гепатоцитов человека.

Выведение

Выведение брентуксимаба ведотина происходит посредством катаболизма с характерным клиренсом и периодом полувыведения, равными 1,457 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.

Пожилые пациенты

Клинические исследования брентуксимаба ведотина не включали достаточное количество пациентов старше 65 лет. Таким образом, в настоящий момент невозможно установить, различаются ли ответы на лечение у пожилых и молодых пациентов.

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 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.

* 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).

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. Перед каждым введением дозы должен проводиться

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

Дозировка

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

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

Рекомендуемая начальная доза для повторного лечения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой Ходжкина или системной АККЛ, при предыдущем ответе 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.

Тяжелая почечная недостаточность

Для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью рекомендуемая начальная доза составляет 1,2 мг/кг, вводится внутривенно в виде инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели. Пациенты с почечной недостаточностью должны находиться под строгим наблюдением (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Печеночная недостаточность

Для пациентов с печеночной недостаточностью рекомендуемая начальная доза составляет 1,2 мг/кг, вводится внутривенно в виде инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели. Пациенты с печеночной недостаточностью должны находиться под строгим наблюдением (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Продолжительность терапии

При достижении стабильного состояния или при положительной динамике заболевания пациент с рецидивирующей / рефрактерной лимфомой Ходжкина или системной АККЛ должен пройти, как минимум, 8, но не более 16 циклов лечения (приблизительно 1 год).

У пациентов с лимфомой Ходжкина при повышенном риске рецидива или прогрессирования заболевания после аутологичной трансплантации стволовых клеток применение брентуксимаба ведотина следует начинать после восстановления от аутологичной трансплантации стволовых клеток на основании клинической оценки. Такие пациенты должны пройти до 16 курсов терапии.

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. 1. 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.

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

Степень тяжести нейтропении (признаки и симптомы [сокращенное описание СТСАЕ ^а])	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
Степень 3 (<1000 – 500/мм ³)	Остановить лечение до возвращения

Степень тяжести нейтропении (признаки и симптомы [сокращенное описание СТСАЕ ^а])	Изменение режима дозирования
<p>Степень 4</p> <p>$<1,0 - 0,5 \times 10^9/\text{л}$ или $<500/\text{мм}^3$ $<0,5 \times 10^9/\text{л}$</p>	<p>степени тяжести нейтропении к \leq 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</p>

^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

Степень тяжести прогрессирующей сенсорной или моторной нейропатии (признаки и симптомы [сокращенное описание СТСАЕ ^а])	Изменение режима дозирования
Степень 1 (парестезия и/или выпадение рефлексов, без потери функциональности)	Продолжить лечение по прежней схеме и с той же самой дозировкой
Степень 2 (нарушение функциональности, но без очевидного влияния на повседневную активность) Степень 3 (затруднение повседневной активности)	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 каждые 3 недели.
Степень 4 (сенсорная нейропатия, приводящая к недееспособности, или моторная)	Прекратить лечение

Степень тяжести прогрессирующей сенсорной или моторной нейропатии (признаки и симптомы [сокращенное описание СТСАЕ ^а])	Изменение режима дозирования
нейропатия, опасная для жизни или приводящая к параличу)	

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

Пожилые пациенты

Безопасность и эффективность применения препарата у пожилых пациентов (65 лет и старше) не были установлены. Данные отсутствуют.

Детская популяция

Безопасность и эффективность применения препарата у детей младше 18 лет не были установлены. Данные отсутствуют.

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 минимальным объемом 100 мл, содержащий раствор натрия хлорида для инъекций 9 мг/мл (0,9 %), чтобы получить конечную концентрацию препарата, равную 0,4-1,8 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 сразу 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. Лечение следует прекратить в случае прогрессирования заболевания или нежелательной токсичности.

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).

Табл. 4. Нежелательные реакции, зарегистрированные после применения препарата

Частота	Нежелательные реакции
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	
Очень часто:	Инфекция ^а , инфекция верхних дыхательных путей
Часто:	Сепсис / септический шок, опоясывающий лишай, пневмония, простой герпес
Нечасто:	Кандидозный стоматит, пневмоцистная пневмония, стафилококковая бактериемия
Частота неизвестна:	Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Очень часто:	Нейтропения
Часто:	Анемия, тромбоцитопения
Частота неизвестна:	Фебрильная нейтропения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Частота неизвестна:	Анафилактическая реакция
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	
Часто:	Гипергликемия
Нечасто:	Синдром лизиса опухоли
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто:	Периферическая сенсорная нейропатия, периферическая моторная нейропатия
Часто:	Головокружение, демиелинизирующая полинейропатия
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Очень часто:	Кашель, одышка
Частота неизвестна:	Пневмонит, интерстициальная болезнь легких, острый респираторный дистресс-синдром взрослых (ОРДСВ) ^б
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Очень часто:	Диарея, тошнота, рвота, запор, боль в области живота
Нечасто:	Острый панкреатит
Частота неизвестна:	Кишечная непроходимость, энтероколит, нейтропенический колит, эрозия, язва, перфорация и кровотечение ^б
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	

Часто:	Повышение уровня аланинаминотрансферазы / аспаргатаминотрансферазы (АЛТ/АСТ)
Частота неизвестна:	Гепатотоксичность ^б
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Очень часто:	Алопеция, зуд
Часто:	Сыпь
Нечасто:	Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	
Очень часто:	Миалгия, артралгия
Часто:	Боль в спине
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	
Очень часто:	Утомляемость, озноб, лихорадка, инфузионные реакции ^в
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Очень часто:	Уменьшение массы тела

^а Термины предпочтительного употребления, зарегистрированные в классе «Инфекционные и паразитарные заболевания», включают сепсис / септический шок, инфекцию верхних дыхательных путей, опоясывающий лишай и пневмонию.

^б Некоторые из перечисленных нежелательных реакций привели к летальному исходу.

^в Терминами предпочтительного употребления, связанные с классом «Инфузионные реакции», являются головная боль, кожная сыпь, боль в спине, рвота, озноб, тошнота, одышка, зуд и кашель.

Выборочное описание нежелательных реакций

Нейтропения привела к задержке следующих инфузий у 14 % и 22 % пациентов, участвовавших в исследованиях II и III фаз, соответственно.

При лечении брентуксимабом ведотином может развиваться тяжелая и пролонгированная (≥ 1 недели) нейтропения, и это может увеличить риск тяжелых инфекций. 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.

У пациентов, участвовавших в исследованиях III фазы, нейтропения 3 степени тяжести была отмечена у 22 % пациентов, получавших лечение брентуксимабом ведотином, а нейтропения 4 степени тяжести – у 7 % пациентов этой же группы. Ни одному из

пациентов не потребовалось снижение дозы или прерывание лечения.

У пациентов, участвовавших в исследованиях III фазы, серьезные инфекции были отмечены у 9 % пациентов, получавших лечение брентуксимабом ведотином. При этом в данной группе не было случаев бактериемии, сепсиса или септического шока.

Периферическая сенсорная нейропатия приводила к задержке следующей инфузии у 13 % и 16 % пациентов исследований II и III фаз, соответственно. Кроме того, периферическая моторная нейропатия и инфекция верхних дыхательных путей привели к задержке следующей инфузии у 6 % пациентов в исследовании III фазы.

Периферическая сенсорная нейропатия приводила к снижению дозы у 9 % и 22 % пациентов исследований II и III фаз, соответственно. Кроме того, периферическая моторная нейропатия также привела к снижению дозы у 6 % пациентов в исследовании III фазы. 90 % и 68 % пациентов исследований II и III фазы, соответственно, продолжали получать рекомендуемую дозу, равную 1,8 мг/кг.

В исследованиях II фазы среди пациентов с периферической нейропатией средняя продолжительность наблюдения от окончания лечения до проведения последней оценки составила приблизительно 48,9 недель. На момент проведения последней оценки у 83 % из 89 пациентов 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 составила 16 недель (диапазон 0,3 недели – 106,6 недель).

Среди пациентов исследования III фазы, отметивших развитие периферической нейропатии, медиана наблюдения после окончания лечения и до последней оценки состояния составила около 98 недель. Во время последней оценки у 85 % пациентов, отметивших развитие периферической нейропатии в группе брентуксимаба ведотина, наступило исчезновение или улучшение симптомов периферической нейропатии. В целом, медиана времени до разрешения или улучшения периферической нейропатии в группе брентуксимаба ведотина составила 23,4 недели (от 0,1 до 138,3 недели).

У 11 % и 15 % пациентов в исследованиях II и III фазы, соответственно, были зарегистрированы инфузионные реакции. Как в исследованиях II фазы, так и в исследованиях III фазы нежелательные явления, чаще всего ассоциированные с инфузионными реакциями, были легкой или средней степени тяжести (1 или 2 степени). Они включали головную боль, кожную сыпь, боль в спине, рвоту, озноб, тошноту, одышку, кожный зуд и кашель.

Были зарегистрированы случаи развития анафилаксии (раздел «Особые указания»). Симптомы анафилаксии, помимо прочих, могут включать: крапивницу,

ангионевротический отек, гипотензию и бронхоспазм.

Были зарегистрированы случаи развития фебрильной нейтропении (см. раздел «Способ применения и дозы»). Фебрильная нейтропения 5 степени тяжести наблюдалась у пациента, включенного в I фазу исследования с увеличением дозы, после однократной дозы 3,6 мг/кг брентуксимаба ведотина.

Иммуногенность

В двух исследованиях II фазы у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой Ходжкина или системной АККЛ определяли антитела к брентуксимабу ведотину каждые три недели, используя для этого чувствительный электрохемилюминесцентный иммуноанализ. Также в исследовании III фазы участвовали пациенты с лимфомой Ходжкина и повышенным риском рецидива или прогрессирования после аутологичной трансплантации стволовых клеток. Приблизительно у 7 % пациентов, участвовавших в исследованиях II фазы и 6 % пациентов, участвовавших в исследованиях III фазы, было выявлено наличие устойчивых антител к брентуксимабу ведотину (АТА). У 2 пациентов, участвовавших в исследованиях II фазы, и 2 пациентов, участвовавших в исследованиях III фазы, наблюдались нежелательные реакции, относящиеся к инфузионным, которые стали причиной прекращения лечения.

Появление антител к брентуксимабу ведотину не коррелировало с клинически значимым снижением сывороточных уровней брентуксимаба ведотина, и не приводило к снижению эффективности брентуксимаба ведотина. Появление антител к брентуксимабу ведотину не обязательно приводило к развитию инфузионных реакций. Частота развития инфузионных реакций была выше в группе постоянно АТА-положительных пациентов (30 %), по сравнению с группой временно АТА-положительных пациентов (12 %) и группой пациентов, у которых АТА никогда не определялись (7 %).

Повторное лечение

Повторное лечение брентуксимабом ведотином было назначено 21 пациенту с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой Ходжкина и 8 пациентам с рецидивирующей системной АККЛ. Среднее количество курсов было равно 7 (от 2 до 37 курсов). Типы и степень выраженности нежелательных реакций соответствовали наблюдаемой в комбинированных исследованиях II фазы за исключением периферической моторной нейропатии, частота которой была выше (28 % по сравнению с 9 % в исследованиях II фазы), чаще 1 или 2 степени. Также у пациентов чаще отмечалась артралгия, анемия 3 степени и боль в спине по сравнению с пациентами исследований II фазы.

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 СYP3A4 (ингибиторы / индукторы СYP3A4)

В результате совместного применения брентуксимаба ведотина и кетоконазола, мощного ингибитора СYP3A4 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 СYP3A4 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 СYP3A4, 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.

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 и оппортунистические инфекции, такие как пневмония, стафилококковая бактериемия, опоясывающий лишай, кандидозный стоматит, сепсис / септический шок (в том числе с летальными исходами). 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 симптомов периферической нейропатии.

У пациентов, участвовавших в базовом исследовании II фазы (SG035-0003 и SG035-0004) частота предшествующей периферической нейропатии составляла 24 %. Лечение по поводу развившейся нейропатии получили 56 % пациентов. На момент проведения последней оценки у большинства пациентов (83 %) наблюдалось облегчение симптомов периферической нейропатии.

Среди пациентов, у которых была зарегистрирована периферическая нейропатия, лечение было остановлено у 17 %, доза была снижена у 13 %, введение следующей дозы была задержано у 21 % пациентов.

Частота предшествующей периферической нейропатии у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной лимфомой Ходжкина или системной АККЛ, получавших лечение брентуксимабом ведотином, составляла 48 %. Лечение по поводу развившейся нейропатии получили 69 % пациентов. На момент проведения последней оценки, у большинства пациентов (80 %) наблюдалось облегчение симптомов периферической нейропатии. Среди пациентов, у которых была зарегистрирована периферическая нейропатия, лечение было остановлено у 21 %, доза была снижена у 34 % пациентов.

В исследовании III фазы на момент последней оценки у большинства пациентов, получавших лечение брентуксимабом ведотином (85 %), отмечалось улучшение или исчезновение симптомов периферической нейропатии. У пациентов, отметивших развитие периферической нейропатии, прекращение терапии брентуксимабом ведотином имело место у 23 % пациентов, о снижении дозы сообщалось у 29 % пациентов, а задержка очередной инфузии имела место у 22 % пациентов.

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»).

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 остановлено, 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 уровней 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»).

Содержание натрия в качестве вспомогательного вещества

Препарат содержит не более 2,1 ммоль (или 47 мг) натрия в одной дозе. Пациентам, соблюдающим контролируемую натриевую диету, следует принять это во внимание.

Для однократного 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 незначительное воздействие на способность управления транспортными средствами и использования различных механизмов вследствие возможности развития побочных реакций, 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 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

или

Пьер Фабр Медикамент Продакшн, Франция

Площадка Аквитен Фарм Интернэшнл 2, 50 Шеме де Мазероль 64320 Идрон, Франция /

Pierre Fabre Médicament Production, France

Site Aquitaine Pharm International 2, 50 chemin de Mazerolles 64320 Idron, France

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>