

Ритуксимаб

Rituximabum (род. Rituximabi)



Фармакологическая группа:

- Противоопухолевые средства — моноклональные антитела
- Иммунодепрессанты

Торговое название: Ацеллбия; Мабтера; Реддитукс; Ритуксимаб.

МабТера

Производитель:
Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.,
Швейцария

Ритуксимаб

L01XC02

Противоопухолевое и иммуномодулирующее средство – тела
моноклональные



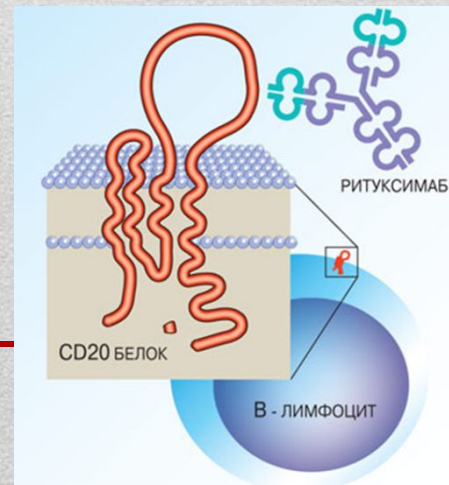
1. Характеристика вещества

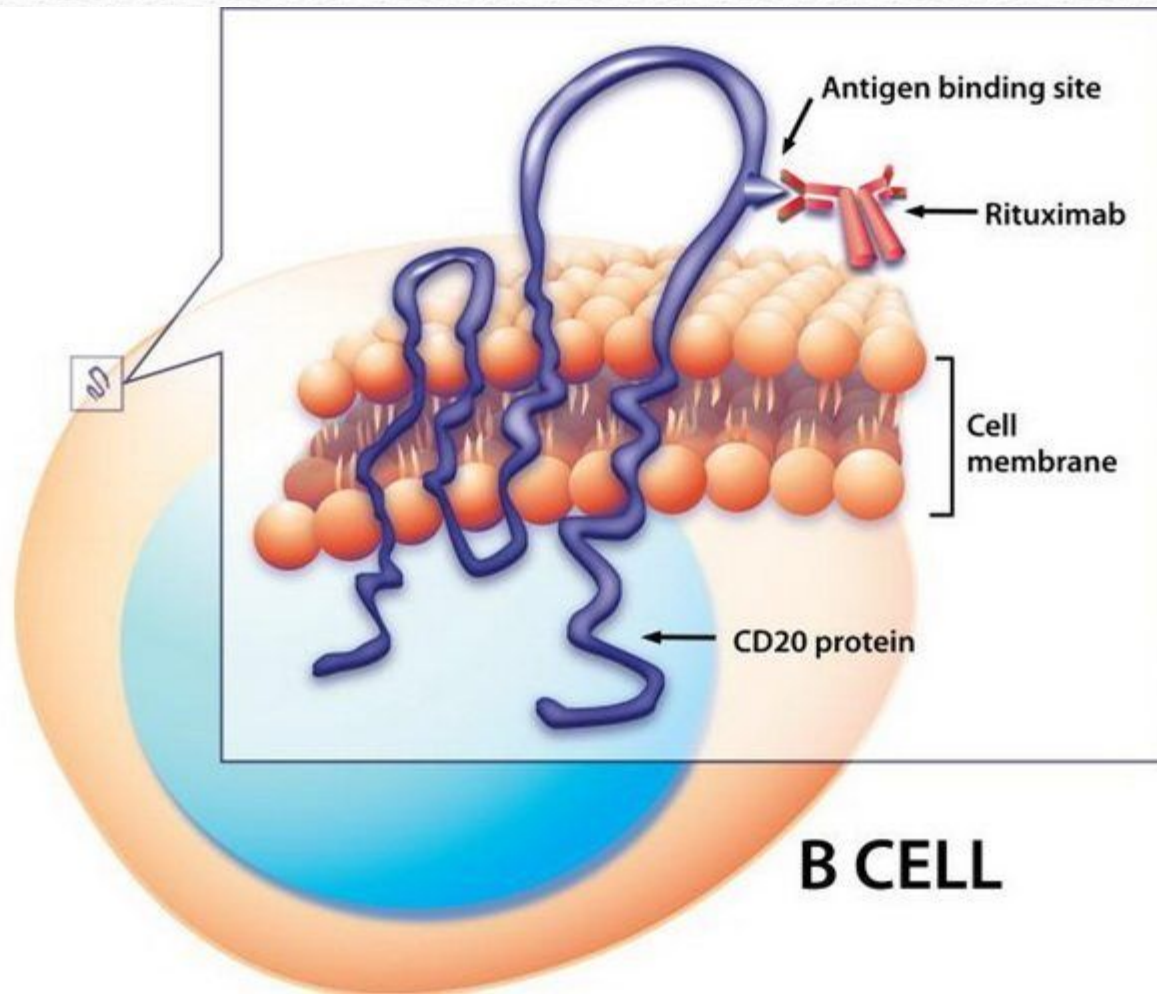
- Представляет собой синтетические (генно-инженерные) химерные моноклональные антитела мыши/человека, обладающие специфичностью к CD20 антигену, обнаруживаемому на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов.
- По структуре ритуксимаб относится к иммуноглобулинам класса G1 (IgG1 каппа), его молекула содержит мышинные вариабельные фрагменты легких и тяжелых цепей и человеческий постоянный сегмент.
- Ритуксимаб состоит из 2 тяжелых цепей из 451 аминокислот и 2 легких цепей из 213 аминокислот и имеет молекулярную массу примерно 145 кД.
- Аффинность ритуксимаба к CD20 антигену примерно 8 нМ. Химерные анти-CD20 антитела продуцируются находящимися в питательной среде клетками млекопитающих (культура клеток китайского хомячка), в которые был внедрен полученный путем генной инженерии химерный ген.



2. Фармакология (фармакологическое действие – противоопухолевое).

- Ритуксимаб специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20 (гидрофобный белок с молекулярной массой 35 кД). Этот антиген локализуется на поверхности пре-В-лимфоцитов и зрелых В-лимфоцитов, но отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках, про-В-клетках, нормальных плазматических клетках и здоровых клетках других тканей. Этот антиген экспрессируется более чем в 90% В-клеточных неходжкинских лимфом. CD20 антиген регулирует все стадии созревания В-лимфоцитов, начиная с ранних стадий, а также функционирует как регулятор транспорта ионов кальция через клеточную мембрану.
- После связывания с антителом молекула CD20 не сбрасывается с клеточной поверхности во внеклеточное пространство и не интернализуется, CD20 не циркулирует в плазме в виде свободного антигена.
- Механизм антинеопластического действия: Fab-фрагмент ритуксимаба связывается с CD20-антигеном на лимфоцитах и при участии Fc-домена инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток (показано *in vitro*). Возможные механизмы клеточного лизиса включают комплементзависимую цитотоксичность (КЗЦТ) и антителозависимую клеточноопосредованную цитотоксичность (АЗЦТ). Показано также, что ритуксимаб индуцирует апоптоз в клетках линии DHL-4 человеческой В-клеточной лимфомы.
- Ритуксимаб связывается с лимфоидными клетками тимуса, белой пульпы селезенки и большинством В-лимфоцитов периферической крови и лимфатических узлов.
- Медиана числа В-клеток в периферической крови после первого введения ритуксимаба снижается до уровня ниже нормы, а через 6–9 мес начинает восстанавливаться, возвращаясь к норме к 12 мес после завершения терапии.
- Человеческие антихимерные антитела были обнаружены у 4 из 356 пациентов (примерно 1% больных), у 3 пациентов наблюдался объективный клинический ответ.





Механизм действия ритуксимаба на В-лимфоциты





3. Фармакокинетика

У пациентов, получавших путем в/в инфузии однократные дозы ритуксимаба 10, 50, 100, 250 или 500 мг/м², сывороточные уровни и T_{1/2} ритуксимаба возрастали пропорционально дозе.

У 14 пациентов при в/в инфузии в дозе 375 мг/м², получавших терапию в течение 4 нед, после первой инфузии средний T_{1/2} из сыворотки составил 76,3 ч (в диапазоне 31,5–152,6 ч), после четвертой инфузии — 205,8 ч (в диапазоне 83,9–407,0 ч).

Широкий диапазон времени полужизни может отражать вариабельность опухолевой массы у разных пациентов и изменения в популяции CD20-позитивных (нормальные и малигнизированные) В-клеток после повторных введений. При введении ритуксимаба в дозе 375 мг/м² в виде в/в инфузии с недельным интервалом 203 пациентам среднее значение C_{max} после четвертого введения составляло 486 мкг/мл (в диапазоне 77,5–996,6 мкг/мл). Сывороточные уровни ритуксимаба отрицательно коррелировали с величиной опухолевой нагрузки. Медиана сывороточного уровня в равновесном состоянии была выше у респондеров по сравнению с нонреспондерами, однако не было найдено различий в скорости элиминации (измерение сывороточного T_{1/2}). Ритуксимаб способен к кумуляции, обнаруживается в организме в течение 3–6 мес после окончания лечения.

4. Клинические исследования

В исследования были включены больные (N=296) с рецидивирующей или резистентной к терапии В-клеточной неходжкинской лимфомой низкой степени злокачественности или фолликулярной. Режимы дозирования были различными: больные получали ритуксимаб в дозе 375 мг/м² в виде в/в инфузий, проводимых с интервалом в одну неделю, — 4 инфузии (N=166), либо 8 (N=37). Клинически эти исследования также различались, как первоначальное лечение, первоначальное лечение при большой опухолевой массе, повторное лечение.

Начальная терапия, 4 еженедельных введения. В мультицентровом открытом исследовании при проведении 4 инфузий ритуксимаба (N=166), критериями исключения из которого были большие опухоли (более 10 см) или число лимфоцитов периферической крови более 5000 клеток/мкл. Суммарная частота ремиссии составила 48%, полной ремиссии — 6%, частичной ремиссии — 42%. Медиана времени до начала ответа на терапию была 50 дней и медиана времени до прогрессирования заболевания у больных, отвечающих на терапию, равнялась 11,2 мес (диапазон от 1,9 до 42,1+, «+» означает текущий ответ). Связанные с заболеванием признаки и симптомы (включая В-симптомы) присутствовали у 23% (39/166) пациентов в начале исследования и исчезали у 64% (25/39) из этих пациентов.

Многовариантный анализ показал, что суммарная частота ремиссии у пациентов с гистологическими подтипами опухоли В, С и D (по классификации IWF — International Working Formulation) была выше, чем с подтипом А (58 и 12% соответственно); у больных с наибольшим опухолевым очагом диаметром менее 5 см — выше, чем с очагом диаметром более 7 см (53 и 38%) и у больных с химиочувствительным рецидивом — выше, чем с химиоустойчивым (определяемым как продолжительность ремиссии менее 3 мес) (53 и 36% соответственно). Суммарная частота ремиссии у пациентов, ранее перенесших аутологическую пересадку костного мозга, достигала 78% (18/23). Такие факторы, как возраст ≥ 60 лет, экстранодальная локализация поражений, предшествующая терапия антрациклинами и поражение костного мозга, не коррелировали с более низкой частотой ремиссии.

Начальная терапия, 8 еженедельных введений. В мультицентровом исследовании, аналогичном предыдущему, при проведении 8 инфузий ритуксимаба (N=37), суммарная частота ремиссии составила 57%, полной ремиссии — 14%, частичной ремиссии — 43%, медиана времени до прогрессирования заболевания у больных, отвечающих на терапию — 13,4 мес (диапазон от 2,5 до 36,5+).

Эффективность терапии у пациентов с большой (более 10 см в диаметре) опухолевой массой (N=39) несколько ниже (суммарная частота ремиссии — 36%), при повторном лечении (N=60) она также несколько ниже (38%).

Применение у пациентов пожилого возраста. При проведении клинических испытаний 24% больных были в возрасте от 65 до 75 лет, 5% — от 75 лет и старше. Значимых различий в продолжительности времени ответа на терапию и частоте и выраженности побочных эффектов у пожилых людей по сравнению с этими же параметрами в возрастной группе пациентов до 65 лет не обнаружено.

5. Применение вещества Ритуксимаб

В-клеточные неходжкинские лимфомы (рецидивирующие или химиоустойчивые, низкой степени злокачественности или фолликулярные) у взрослых.

6. Противопоказания

Гиперчувствительность к ритуксимабу или к белкам мыши.

7. Ограничения к применению

Высокая опухолевая нагрузка (размеры очагов более 10 см), опухолевая инфильтрация легких, легочная недостаточность в анамнезе, сердечно-сосудистые заболевания (стенокардия, аритмия), нейтропения (менее 1500 клеток/мкл), тромбоцитопения (менее 75000 клеток/мкл), детский возраст (безопасность и эффективность применения у детей не установлены).

8. Побочные действия

Фатальные инфузионные реакции. Имеются сообщения о летальных исходах в течение 24 ч после инфузии ритуксимаба. Эти летальные случаи были следствием развития комплекса инфузионных реакций, включая гипоксию, инфильтрацию легких, острый респираторный дистресс-синдром, инфаркт миокарда, фибрилляцию желудочков или кардиогенный шок. Примерно 80% фатальных инфузионных реакций наблюдались в течение первой инфузии (см. «Инфузионные реакции» и «Меры предосторожности»).

Синдром лизиса опухоли. Сообщалось об острой почечной недостаточности, развившейся при лечении ритуксимабом и требующей проведения диализа, имеются летальные случаи (см. «Осложнения со стороны почек» и «Меры предосторожности»).

Ритуксимаб вызывает быстрый лизис доброкачественных и злокачественных CD20-положительных клеток. Описано появление симптомов, характерных для синдрома лизиса опухоли (острая почечная недостаточность, гиперкалиемия, гипокальциемия, гиперурикемия, гиперфосфатемия), в течение 12–24 ч после первой инфузии ритуксимаба.

Факторы риска, имеющие связь с повышением частоты побочных явлений. Введение 8 доз ритуксимаба 1 раз в неделю приводило к увеличению частоты побочных реакций 3 и 4 степени тяжести до 70% (в сравнении с 57% при введении 4 доз). Частота побочных реакций 3 и 4 степени тяжести была сходной у пациентов, повторно получающих ритуксимаб, по сравнению с начальным лечением (58 и 57% соответственно).

У больных с высокой опухолевой нагрузкой (размеры одиночных очагов ≥ 10 см в диаметре) (N=39) по сравнению с пациентами с размерами очагов < 10 см (N=195) была повышена частота следующих клинически выраженных побочных реакций — абдоминальная боль, анемия, диспноэ, гипотензия, нейтропения.

Инфузионные реакции (см. также Фатальные инфузионные реакции и «Меры предосторожности»). У большинства больных в ходе первой инфузии отмечается инфузионный симптомокомплекс от легкой до умеренной степени выраженности, заключающийся в появлении лихорадки и озноба/дрожи. Другими часто наблюдающимися инфузионными симптомами являются тошнота, зуд, ангионевротический отек, астения, гипотензия, головная боль, бронхоспазм, раздражение в горле, ринит, крапивница, сыпь, рвота, миалгия, головокружение, гипертензия. Как правило, эти реакции возникают в пределах 30–120 мин после начала первой инфузии и исчезают после замедления или прерывания введения препарата и проведения поддерживающих мероприятий (в т.ч. в/в введений физиологического раствора, дифенгидрамина и парацетамола). При анализе данных введения ритуксимаба 356 пациентам, получавшим еженедельно 1 инфузию в течение 4 (N=319) или 8 (N=37) недель, частота подобных реакций была наибольшей при первой инфузии и составляла 77%, а при каждой последующей инфузии она снижалась: до 30% (4-я инфузия) и 14% (8-я инфузия).

Осложнения со стороны почек. Введение ритуксимаба иногда сопровождалось тяжелой почечной токсичностью, включая острую почечную недостаточность с необходимостью проведения диализа и в нескольких случаях повлекшую за собой летальный исход. Частота развития почечной токсичности была выше у больных с большим числом циркулирующих злокачественных лимфоцитов и при высокой опухолевой нагрузке (см. Синдром лизиса опухоли), а также у пациентов, которым при проведении клинических испытаний одновременно назначали цисплатин. Комбинация цисплатина с ритуксимабом не является рекомендованной. В случае использования такой комбинации необходима чрезвычайная осторожность и тщательное наблюдение за пациентами для своевременного выявления повышения уровня сывороточного креатинина или олигурии.

Инфекционные осложнения . Ритуксимаб приводит к истощению пула В-клеток у 70–80% больных и уменьшению уровней иммуноглобулинов в сыворотке у небольшого числа пациентов; лимфопения с медианой продолжительности 14 дней (диапазон от 1 до 588 дней). Частота инфекций составила 31%: 19% — бактериальные инфекции, 10% — вирусные, 1% — грибковые, 6% — неизвестной этиологии (эти процентные величины не следует складывать, т.к. у отдельно взятого пациента может быть зафиксировано более одного типа инфекции). ~~Серьезные случаи (3-й и 4-й степени тяжести), включая сепсис, отмечались у 2% пациентов.~~

Тяжелые реакции со стороны слизистых оболочек и кожи . Описаны выраженные реакции, иногда сопровождавшиеся смертью, в связи с лечением ритуксимабом (см. «Меры предосторожности»). Эти реакции включают паранеопластическую пузырчатку (редко встречающееся заболевание, которое проявляется у пациентов со злокачественными новообразованиями), синдром Стивенса-Джонсона, лихеноидный дерматит, везикулезно-буллезный дерматит, токсический эпидермальный некролиз. Начало проявления этих реакций в отмеченных случаях варьировало от 1 до 13 нед после введения ритуксимаба. Пациенты с тяжелыми кожными реакциями не должны получать когда-либо в дальнейшем инфузии ритуксимаба (безопасность повторного введения ритуксимаба у этой группы пациентов не оценивали).

Большинство серьезных побочных реакций, вызванных ритуксимабом, включает: инфузионные реакции, синдром лизиса опухоли, реакции со стороны слизистых оболочек и кожи, реакции гиперчувствительности, сердечные аритмии, стенокардию, почечную недостаточность. Наиболее часто встречаются инфузионные реакции и лимфопения.

Гематологические нежелательные явления. В ходе клинических испытаний у пациентов, леченных ритуксимабом, в 48% случаев развивалась цитопения, в т.ч. лимфопения (40%), нейтропения (6%), лейкопения (4%), анемия (3%), тромбоцитопения (2%). Медиана продолжительности лимфопении составила 14 дней (диапазон от 1 до 588 дней), нейтропении — 13 дней (диапазон от 2 до 116 дней). После лечения ритуксимабом описан 1 случай транзиторной апластической анемии (аплазия только эритроцитарного ростка) и 2 случая гемолитической анемии.

Кроме того, имеется ограниченное число постмаркетинговых сообщений о пролонгированной панцитопении, гипоплазии костного мозга и поздней нейтропении (определяемой как встречающаяся спустя 40 дней после последней инъекции ритуксимаба) у пациентов с гематологическими злокачественными заболеваниями.

Сердечно-сосудистые нежелательные явления. Сердечно-сосудистые реакции 3-й и 4-й степени тяжести включают гипотензию. Описаны редкие, фатальные случаи сердечной недостаточности с развитием симптоматики спустя недели после начала лечения ритуксимабом.

Инфузия должна быть прекращена в случае развития серьезной, угрожающей жизни аритмии. Пациентам, у которых развилась клинически выраженная аритмия, следует провести сердечный мониторинг во время и после следующих инфузий ритуксимаба. У пациентов с предшествующими сердечными нарушениями, включая аритмию и стенокардию, возможно проявление этой симптоматики во время терапии ритуксимабом, поэтому следует проводить у них мониторинг на протяжении всего периода инфузии и немедленно после нее.

Легочная симптоматика. В клинических испытаниях легочные нежелательные явления наблюдались у 135 пациентов (38%). Наиболее общие побочные эффекты со стороны респираторной системы включали: усиление кашля, ринит, бронхоспазм, диспноэ, синусит. Как в клинических исследованиях, так и в постмаркетинговых наблюдениях имелось ограниченное число сообщений об облитерирующем бронхиолите, наличествующем вплоть до 6 мес после инфузии ритуксимаба, и ограниченное число сообщений о пневмоните (включая интерстициальный пневмонит), присутствующем вплоть до 3 мес после инфузии ритуксимаба (некоторые из перечисленных легочных осложнений имели летальный исход). Безопасность возобновления или продолжения введения ритуксимаба у пациентов с пневмонитом или облитерирующим бронхиолитом неизвестна.

Реактивация гепатита В. Сообщалось о реактивации вируса гепатита В с развитием фульминантного гепатита, печеночной недостаточности и смерти у нескольких пациентов с гематологической злокачественностью, получавших терапию ритуксимабом. Большинство пациентов получали ритуксимаб в комбинации с химиотерапией. Медиана времени до диагностирования гепатита была примерно 4 мес после начала инъекций ритуксимаба и примерно 1 мес после последней дозы.

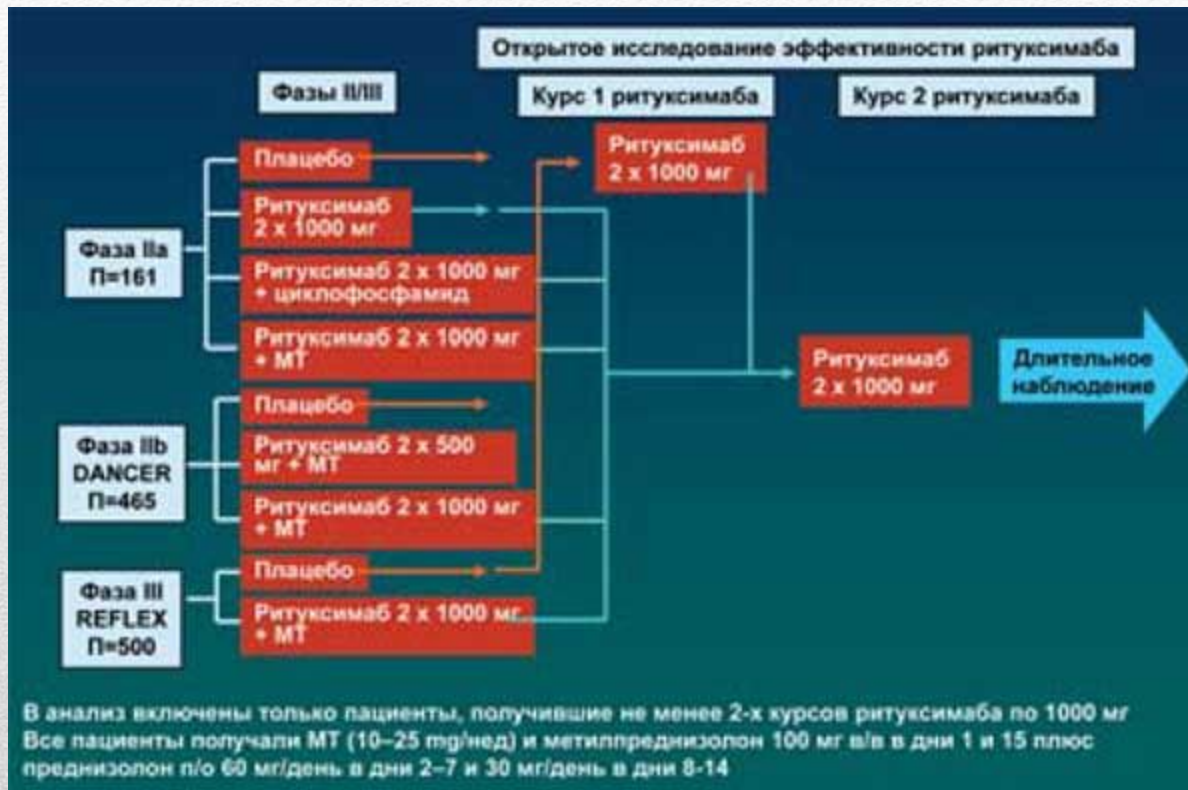
Пациентов с высоким риском инфицирования вирусом гепатита В следует обследовать до начала лечения ритуксимабом для выявления вируса. Носители вируса гепатита В должны быть тщательно обследованы на предмет выявления признаков активной инфекции и симптомов гепатита во время терапии ритуксимабом и через несколько месяцев после нее. В случае развития у пациента вирусного гепатита ритуксимаб и любая сопутствующая химиотерапия должны быть отменены и назначено соответствующее лечение, в т.ч начальная противовирусная терапия. Недостаточно данных, показывающих безопасность возобновления лечения ритуксимабом пациентов, у которых развился гепатит вследствие реактивации вируса гепатита В.

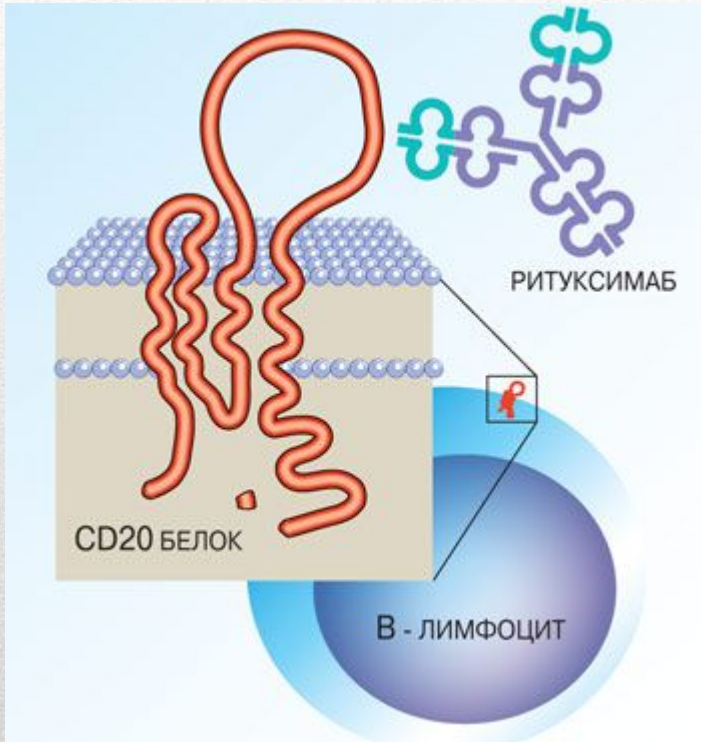
Иммунные/аутоиммунные нежелательные реакции. Сообщалось о таких реакциях, как увеит, зрительный неврит у пациентов с системным васкулитом, плеврит у пациентов с волчаночноподобным синдромом, сывороточная болезнь с полиартикулярным артритом и васкулит с сыпью.

Менее общие наблюдавшиеся побочные эффекты. В клинических испытаниях менее 5% и более 1% наблюдаемых пациентов имели следующие побочные эффекты (причинная связь с назначением ритуксимаба не установлена) — агитация, анорексия, артрит, конъюнктивит, депрессия, диспепсия, эдема, гиперкинезия, гипертензия, гипестезия, гипогликемия, боль в месте инъекции, инсомния, нарушение слезоотделения, недомогание, раздражительность, неврит, нейропатия, парестезия, сонливость, вертиго, понижение массы тела.









Воздействие на В-клетки. Ритуксимаб

- химерное МАТ к CD20
- Бренды
- Производители:

Asahi Kasei (Япония)

Chugai (Япония)