



КАПИТАЛ

МЕДИЦИНСКОЕ СТРАХОВАНИЕ

ПАМЯТКА для пациента

об особых мерах предосторожности после проведения таргетной терапии

Правильность выбора схемы и препаратов химиотерапии статьей 2 Закона РФ № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» отнесена к характеристикам качества медпомощи. Пациент вправе быть информирован о необходимости соблюдения правильности выбора схемы и препаратов химиотерапии, несоблюдение требований правильности выбора препаратов является признаком нарушения права пациента на надлежащее качество медпомощи.

Пациент должен быть информирован, что назначение персонифицированной таргетной терапии может быть сопряжено с возникновением побочных эффектов, как непосредственно в процессе процедуры введения препарата или в ближайшие 1-2 часа после него, так и в отдаленный период – через 4-5 часов или в последующие несколько суток.

Пациент должен быть информирован, что оказание ему таргетной терапии в условиях круглосуточного или дневного стационара дает ему право на наблюдение врачом за его состоянием в ближайшие часы после введения препарата, причем с учетом его индивидуального состояния. При тяжелых осложнениях пациент из дневного стационара должен быть переведен в круглосуточный вплоть до помещения его в отделение интенсивной терапии при возникновении тяжелых побочных реакций, сопряженных с угрозой жизни и здоровью пациента (нарушение сознания, шок, дыхательная недостаточность, сердечная недостаточность и др.).

Пациент должен быть информирован, что оказание ему таргетной терапии в условиях круглосуточного или дневного стационара может быть осложнено опасными побочными реакциями в отсроченный период. Пациент должен быть информирован, что с целью минимизации возможно ущерба здоровью пациента врач обязан дать пациенту рекомендации на раннее самовыявление опасных симптомов осложнений в этот период, когда пациент не находится под наблюдением медицинского персонала, чтобы как можно раньше обратиться ко врачу за помощью по предотвращению угрозы жизни и здоровью.

Пациент должен быть информирован и получить рекомендации врача о времени и последовательности развития возможных осложнений и опасных побочных реакций конкретного препарата с целью его своевременного обращения ко врачу при первых признаках побочного эффекта или осложнения.

Ниже приводим меры предосторожности при назначении таргетной терапии.

Меры предосторожности при назначении БЕВАЦИЗУМАБА. Перфорация желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). У пациентов с метастатическим раком ободочной или прямой кишки (мКРР) при лечении бевацизумабом в комбинации с химиотерапией существует повышенный риск развития перфорации ЖКТ. Наблюдались тяжелые случаи перфорации ЖКТ с внутрибрюшным воспалением, в т.ч. и фатальные. Несмотря на то, что причинная связь внутрибрюшного воспаления, возникавшего в результате язвы желудка, некроза опухоли, дивертикула или колита, с приемом бевацизумаба не установлена, необходимо проявлять осторожность при лечении бевацизумабом пациентов с признаками внутрибрюшного воспаления. При развитии перфорации лечение бевацизумабом следует

прекратить. При появлении болей в животе пациент должен обратиться за скорой медицинской помощью или к онкологу.

Трудности при заживлении ран. Бевацизумаб может отрицательно влиять на заживление ран. Лечение бевацизумабом не следует начинать в течение не менее 28 дней после хирургического вмешательства или до полного заживления хирургической раны. При развитии во время лечения осложнений, связанных с заживлением раны, бевацизумаб необходимо временно отменить до полного заживления раны. Прием бевацизумаба также необходимо временно прекратить в случае проведения факультативного хирургического вмешательства.

Кровотечения. У пациентов с мКРР повышен риск возникновения кровотечения, связанного с опухолью. Если во время лечения возникло сильное кровотечение следует вызвать скорую помощь и обратиться к онкологу, бевацизумаб следует отменить.

У пациентов с врожденным геморрагическим диатезом, приобретенной коагулопатией или получавших полную дозу антикоагулянтов по поводу тромбоэмболии, перед назначением бевацизумаба следует соблюдать осторожность.

У пациентов с немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) (при плоскоклеточном раке или центральном расположении опухоли близко прилежащей к большим кровеносным сосудам), получавших бевацизумаб, зарегистрировано 6 серьезных кровотечений, 4 из которых были летальными. Кровотечение возникало внезапно и протекало по типу массивного кровохарканья. В пяти случаях ему предшествовало образование каверны и/или некроза опухоли.

Артериальная тромбоэмболия в анамнезе или возраст старше 65 лет ассоциируются с повышенным риском возникновения артериальной тромбоэмболии во время лечения бевацизумабом. При лечении таких пациентов необходимо проявлять осторожность. При возникновении артериальной тромбоэмболии терапию бевацизумабом необходимо прекратить.

Артериальная гипертензия. У пациентов, получавших бевацизумаб, наблюдалась повышенная частота возникновения артериальной гипертензии. Клинические данные по безопасности позволяют предположить, что частота случаев артериальной гипертензии не зависит от дозы бевацизумаба. При назначении бевацизумаба таким пациентам необходимо проявлять осторожность и постоянно контролировать АД.

У пациентов с артериальной гипертензией, требующей лекарственной терапии, рекомендуется временно прекратить терапию бевацизумабом до достижения адекватного контроля АД. Если не удастся установить медикаментозный контроль АД и/или при развитии гипертонического криза прием бевацизумаба необходимо прекратить.

Протеинурия. Риск развития протеинурии повышен у пациентов с артериальной гипертензией в анамнезе. Возможно, что протеинурия 1 степени зависит от дозы бевацизумаба. До начала и во время терапии бевацизумабом рекомендуется проводить анализ мочи на протеинурию. При развитии протеинурии 4 степени (нефротический синдром) бевацизумаб необходимо отменить.

Терапия антрациклинами и/или лучевая терапия на область грудной клетки в анамнезе могут способствовать развитию **застойной сердечной недостаточности**. У пациентов с такими факторами риска необходимо проявлять осторожность при назначении бевацизумаба.

Меры предосторожности при назначении ТРАСТУЗУМАБА. В ходе лечения необходимо каждые 3 мес. тщательно мониторировать функции сердца для раннего выявления признаков кардиотоксичности (в случае бессимптомного нарушения сердечной деятельности — каждые 6–8 нед). При стойком бессимптомном или клинически манифестирующем снижении сердечного выброса следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения или назначении симптоматической терапии (диуретики, сердечные гликозиды, ингибиторы АПФ). Бактериостатическая вода для инъекций, поставляемая вместе с препаратом в качестве консерванта, содержит 1,1% бензиловый спирт,

оказывающий токсическое влияние на новорожденных и детей до трех лет. У пациентов с гиперчувствительностью к бензиловому спирту в качестве растворителя следует использовать воду для инъекций.

Меры предосторожности при назначении ИПИЛИМУМАБА. Ипилимумаб может вызывать тяжелые, в т.ч. с летальным исходом, побочные реакции, вызванные влиянием на иммунную систему и обусловленные специфическим механизмом его действия. Побочные реакции, обусловленные воздействием на иммунную систему, могут затрагивать ЖКТ, печень, кожу, нервную систему, органы эндокринной системы и другие системы органов. Они могут быть тяжелыми или жизнеугрожающими, и развиваются обычно во время терапии, однако отмечены также случаи их появления спустя месяцы после введения последней дозы ипилимумаба.

Если не установлена другая этиология, следующие побочные реакции следует считать воспалительными и развившимися в результате применения ипилимумаба: диарея, повышение частоты дефекации, примесь крови в кале, повышение активности печеночных трансаминаз, кожная сыпь, эндокринопатии. Их ранняя диагностика и соответствующее лечение имеют существенное значение для минимизации осложнений, угрожающих жизни пациента. Для лечения тяжелых побочных реакций, вызванных воздействием на иммунную систему, может быть необходимо системное введение высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС) с дополнительным применением иммуносупрессивной терапии или без нее. Для коррекции побочных реакций ипилимумаба следует применять специально разработанные для этого схемы лечения.

Иммуноопосредованные побочные реакции со стороны ЖКТ. В клинических исследованиях ипилимумаба иммуноопосредованные серьезные побочные реакции со стороны ЖКТ (степень тяжести 3–5), иногда с летальным исходом, отмечались в среднем спустя 8 нед (разброс 5–13 нед) после начала терапии. Также были отмечены случаи летального исхода ввиду желудочно-кишечной перфорации. При применении специально разработанных методов коррекции улучшение (не менее чем до степени тяжести 1 или до исходного уровня) наступало у 90% пациентов в среднем через 4 нед (разброс 0,6–22 нед). Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с целью выявления симптомов, которые могут указывать на иммуноопосредованные колит или перфорацию органов ЖКТ (диарея, повышение количества дефекаций, абдоминальные боли, примесь крови в кале — с повышением или без повышения температуры). Пациенты, у которых появились диарея или колит после введения ипилимумаба, должны быть подвергнуты тщательному мониторингу. Следует исключить инфекционную или другую этиологию данных симптомов. В клинических исследованиях иммуноопосредованный колит проявлялся воспалением слизистой с изъязвлениями или без них и инфильтрацией лимфоцитами и нейтрофилами. Методы коррекции диареи и колита определяются тяжестью данных побочных эффектов. У пациентов с проявлениями диареи от легкой до средней степени (до 6 дефекаций в сутки) и подозрением на колит (абдоминальные боли, кровянистый стул) от легкой до средней степени лечение ипилимумабом не отменяют. Рекомендуются симптоматическая терапия (лоперамид, введение жидкости) и тщательный контроль состояния пациента. Если симптомы от легкой до средней степени тяжести возобновляются или сохраняются в течение 5–7 сут., запланированную дозу ипилимумаба не вводят и назначают ГКС для приема внутрь в дозе 1 мг/кг/сут (преднизолон или аналогичное ЛС). При улучшении состояния пациента (степень тяжести 0–1 или до исходного уровня) терапию ипилимумабом можно возобновить. Лечение прекращают без возобновления у пациентов с тяжелой диареей или колитом (степень тяжести 3 или 4), которым немедленно назначают терапию высокими дозами ГКС в/в (в клинических исследованиях использовался метилпреднизолон в дозе 2 мг/кг/сут). При контроле над диареей и другими симптомами начинают медленное снижение дозы ГКС в течение по меньшей мере 1 мес. В клинических исследованиях быстрое снижение дозы (<1 мес) привело к рецидиву диареи или колита у некоторых пациентов. Необходимо убедиться в

отсутствии у пациента желудочно-кишечной перфорации или перитонита. Если диарея или колит сохраняются, несмотря на применение ГКС, следует рассмотреть вопрос о назначении альтернативного иммунодепрессанта. В клинических исследованиях в таких случаях назначали однократное введение инфликсимаба в дозе 5 мг/кг при отсутствии противопоказаний к его применению. При подозрении на желудочно-кишечную перфорацию или сепсис инфликсимаб применять нельзя.

Меры предосторожности при лечении ПАНИТУМУМАБОМ. При появлении слабых или умеренных признаков инфузионной реакции (появление в период процедуры - лихорадка, озноб, тошнота, рвота, головная боль, головокружение, одышка) следует уменьшить скорость введения препарата на 50%. При появлении выраженных симптомов инфузионных реакций (обычно развиваются в течение первого часа первой инфузии или через несколько часов после первой или последующих инфузий), включающие в себя обструкцию дыхательных путей (бронхоспазм), снижение или повышение АД, потерю сознания или шок введение Панитумумаба следует немедленно прекратить. При развитии кожных токсических реакций - угревой дерматит, зуд, эритему, сыпь, отшелушивание кожи, паронихию, сухость кожи и кожные трещины, и расцениваемой пациентом как "непереносимая дерматологическая реакция" следует временно приостановить применение Панитумумаба до уменьшения выраженности данной реакции. После уменьшения выраженности наблюдавшейся дерматологической реакции максимум до 2 степени введение возобновляют в дозе, равной 50% от исходной. При отсутствии повторного развития реакции дозу необходимо постепенно увеличивать на 25% до достижения рекомендованной дозы. В случае если выраженность реакции не уменьшается (до 2 степени тяжести и менее) после пропуска 1 или 2 доз Панитумумаба, или в случае рецидива или возникновения непереносимой реакции при дозе препарата, равной 50% от исходной, прием препарата необходимо полностью отменить.

Панитумумаб в комбинации с режимами химиотерапии. При применении Панитумумаба в комбинации с бевацизумабом и режимами химиотерапии на основе иринотекана, фторпиримидинов и кальция фолината (лейковорина) (режим ИФЛ) отмечено значительное повышение частоты развития легочной эмболии, инфекционных осложнений (преимущественно дерматологического происхождения), диареи, нарушения электролитного баланса и дегидратации. Дополнительный анализ данных по эффективности в зависимости от статуса KRAS не выявил преимуществ добавления Панитумумаба к схемам химиотерапии на базе оксалиплатина или иринотекана и бевацизумаба. Отмечена тенденция к уменьшению выживаемости в группах на режимах, содержащих оксалиплатин или иринотекан, вне зависимости от статуса мутации KRAS. В связи с этим, необходимо избегать сочетания Панитумумаба с режимами химиотерапии, содержащими бевацизумаб. Панитумумаб в комбинации с химиотерапией на основе оксалиплатина при лечении пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) Панитумумаб не следует назначать пациентам с мКРР, с опухолями, характеризующимися мутантным KRAS, или в случае неуточненного статуса KRAS опухоли.

Меры предосторожности при лечении РИТУКСИМАБОМ. Необходимо регулярно проводить развернутый анализ периферической крови, включая определение количества тромбоцитов. За 12 ч до начала инфузии Ритуксимабом и в течение инфузии следует отменить антигипертензивные препараты. Пациентам с заболеваниями сердца в анамнезе в процессе инфузии требуется тщательное наблюдение.

После введения белковых препаратов возможны анафилактикоидные реакции, поэтому при инфузии Ритуксимаба всегда должны быть в наличии средства для немедленного купирования тяжелых реакций повышенной чувствительности (в т.ч. норадrenalин, антигистаминные препараты, кортикостероиды).

Меры предосторожности при лечении ЦЕТУКСИМАБОМ.

Пациент должен быть предупрежден, что очень часто развиваются кожные токсические реакции: акнеподобная сыпь и/или кожный зуд, сухость кожи, шелушение,

гипертрихоз, изменения ногтей (например, паронихия). В 15% дерматологические реакции носят выраженный характер, в единичных случаях развивается некроз кожи. Большинство кожных реакций развиваются в первые 3 недели лечения и обычно проходят без последствий после отмены препарата (при соблюдении рекомендаций по коррекции режима дозирования). Нарушение целостности кожного покрова в отдельных случаях может привести к развитию суперинфекций, которые могут вызвать воспаление подкожной жировой клетчатки, рожистое воспаление или стафилококковый эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) или сепсис.

Пациент должен быть предупрежден, что активация свертывающей системы крови может привести к тромбозу глубоких вен.

Пациент должен быть предупрежден, что инфузионные реакции в процессе внутривенного введения возникают очень часто – слабо или умеренно выраженные инфузионные реакции (лихорадка, озноб, тошнота, рвота, головная боль, головокружение, одышка); часто — выраженные инфузионные реакции (обычно развиваются в течение первого часа первой инфузии или через несколько часов после первой или последующих инфузий), включающие в себя обструкцию дыхательных путей (бронхоспазм), снижение или повышение АД, потерю сознания или шок. В редких случаях отмечается стенокардия, инфаркт миокарда или остановка сердца.

При введении цетуксимаба инфузионные реакции обычно развиваются на фоне первой инфузии или в течение 1 ч после окончания введения препарата, однако они могут возникнуть и через несколько часов, а также при повторных введениях. **Пациент должен быть предупрежден о возможности таких отсроченных реакций и проинструктирован о необходимости обратиться к врачу сразу же при их возникновении.**

Если у больного выявляется реакция, связанная с инфузией в легкой или умеренной форме, следует уменьшить скорость инфузии. При последующих вливаниях также следует вводить препарат с уменьшенной скоростью. Развитие выраженных симптомов инфузионной реакции требует немедленного и окончательного прекращения лечения цетуксимабом и может повлечь за собой необходимость оказания неотложной медицинской помощи.

Особое внимание следует уделять пациентам со сниженным функциональным статусом и с заболеваниями сердца и легких в анамнезе. Одышка может развиваться в течение короткого времени после введения цетуксимаба как один из симптомов инфузионной реакции, но также она наблюдалась и через несколько недель после окончания терапии, что, возможно, было связано с основным заболеванием. Факторами риска для возникновения одышки, которая может носить тяжелый характер и быть продолжительной, являются пожилой возраст, сниженный функциональный статус и нарушения сердечной и/или дыхательной функции в анамнезе. При появлении одышки во время курса терапии цетуксимабом больного необходимо обследовать на предмет выявления признаков прогрессирования легочных заболеваний. В случае развития интерстициальных нарушений легких на фоне терапии цетуксимабом лечение препаратом следует прекратить и назначить соответствующую терапию.