

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 21 сентября 2017 г.
№ N010632

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Мабтера

Торговое название

Мабтера

Международное непатентованное название

Ритуксимаб

Лекарственная форма

Раствор для подкожных инъекций 1600 мг/13.4 мл

Состав

Один флакон содержит

активное вещество – ритуксимаб 120 мг/мл,

вспомогательные вещества: гиалуронидаза рекомбинантная человеческая (rHuPH20), L-гистидин, L-гистидина гидрохлорида моногидрат, α , α -трегалозы дигидрат, L-метионин, полисорбат 80, вода для инъекций

Описание

Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые препараты. Противоопухолевые препараты другие.

Моноклональные антитела. Ритуксимаб

Код АТХ L01XC02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

Пациентам с ранее нелеченым хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) назначалось индукционное введение подкожных (п/к) фиксированных доз препарата Мабтера (1600 мг) с интервалом в 4 недели в течение 5 циклов в комбинации с химиотерапией (флударабин и циклофосфамид (FC)) после проведения одного курса внутривенной (в/в) терапии препаратом Мабтера.

Максимальные сывороточные концентрации (C_{max}) ритуксимаба во время 6-го цикла были ниже в группе для п/к лекарственной формы; средние геометрические концентрации (коэффициент вариации, %) составили 202 (36.1) мкг/мл и 280 (24.6) мкг/мл для внутривенной и подкожной лекарственных форм, соответственно, а итоговое соотношение геометрических средних ($C_{max,п/к}/C_{max,в/в}$) составило 0.719 (90 % ДИ: 0.653, 0.792). Медиана времени достижения максимальных концентраций (T_{max}) в группе п/к формы составила приблизительно 3 дня, что сравнимо с T_{max} , наблюдаемой во время или в конце инфузии препарата в группе в/в формы. Средние геометрические значения минимальной концентрации (C_{trough}) ритуксимаба в сыворотке крови (коэффициент вариации, %) во время 5 цикла терапии (после введения дозы, предшествующей 6 циклу) были выше в группе п/к формы; 97.5 (42.6) мкг/мл и 61.5 (63.9) мкг/мл, соответственно, с итоговым соотношением геометрических средних – 1.53 [1.27-1.85] (90 % ДИ). Средние геометрические значения площади под кривой «концентрация-время» (AUC) во время 6 цикла терапии были выше в группе п/к формы и составили 4088 (34.2) мкг/сут/мл по сравнению с 3630 (32.8) мкг/сут/мл, соответственно; итоговое соотношение геометрических средних составило 1.10 [0.98-1.24] (90 % ДИ).

По данным популяционного фармакокинетического анализа исследования VO25341 (SAWYER) абсолютная биодоступность ритуксимаба составляет 68.4 %.

Распределение/Выведение

Расчетный период полувыведения ($T_{1/2}$) подкожной формы препарата Мабтера в дозу 1600 мг составляет 30 дней, расчетный клиренс – 0.22 л/сут, объем распределения в центральной камере – 4.65 л.

Особые категории пациентов

Как и в случае с другими моноклональными антителами фармакокинетические параметры ритуксимаба зависят от параметров размеров тела пациента. При увеличении площади поверхности тела (ППТ) показатели, характеризующие клиренс и объем распределения, повышаются. Объем распределения в центральной камере был незначительно ниже (9 %) у женщин по сравнению с мужчинами. Параметры абсорбции лекарственной формы для п/к введения уменьшались с увеличением индекса массы тела. Условное моделирование, в рамках которого оценивалось влияние связанных с размером тела параметров на экспозицию ритуксимаба, показало, что несмотря на то, что введение ритуксимаба в фиксированной п/к дозе приводит к более значительным различиям в экспозиции (C_{trough} и AUC_T) между субъектами с небольшими и большими размерами тела по сравнению с в/в дозой, подбираемой в зависимости от массы тела пациента; подкожное введение позволяет поддерживать значения C_{trough} и AUC_T у пациентов в различных группах значений размеров тела на уровнях не ниже, чем уровни, достигаемые при в/в введении, тем самым обеспечивая как минимум такое же целевое насыщение, что и в/в введение.

У людей с массой тела более 90 кг значения C_{trough} были аналогичными, как при п/к, так и при в/в введении препарата. У людей с массой тела 60-90 кг и менее 60 кг средние значения C_{trough} после в/в введения были на 16 % и 34 %, соответственно, ниже по сравнению с п/к введением. У пациентов с большой ППТ значения C_{trough} были аналогичными как при п/к, так и при в/в введении препарата. У людей со средней и небольшой ППТ средние значения C_{trough} после в/в введения были на 12 % и 26 %, соответственно, ниже по сравнению с п/к введением.

Кроме зависимости от размера тела, клиренс, зависящий от времени, был выше у пациентов с исходно более значительным размером опухоли, что согласуется с выведением препарата, обусловленным характеристиками органа-мишени. Более высокий зависящий от времени клиренс у пациентов с более высокой опухолевой нагрузкой приводит к более низкой начальной экспозиции, в результате чего требуется больше времени для достижения той же экспозиции, что и у пациентов с меньшей опухолевой массой.

Данные доклинических исследований безопасности

Установлено, что ритуксимаб с высокой специфичностью связывается с антигеном CD20 на В-лимфоцитах. Исследования токсичности, проведенные на яванских макаках, не показали каких-либо токсических эффектов, кроме ожидаемого истощения В-клеток в периферической крови и лимфоидных тканях.

На яванских макаках проводились исследования отдаленной токсичности с использованием доз, достигающих 100 мг/кг (дозы вводились в период между 20 и 50 днем беременности). В этих исследованиях токсического действия ритуксимаба на плод обнаружено не было. Однако было отмечено дозозависимое фармакологическое истощение В-клеток в лимфоидной ткани плода, которое сохранялось после родов и сопровождалось снижением уровней IgG у новорожденных детенышей. Число В-клеток восстанавливалось в течение 6 месяцев после рождения потомства, реакция на иммунизацию была в пределах нормы.

Стандартные исследования мутагенного потенциала не проводились, так как в отношении ритуксимаба они не являются релевантными. Долгосрочных исследований онкогенного потенциала ритуксимаба на животных не проводилось.

Также не проводились исследования по оценке влияния ритуксимаба или гHuRH20 на фертильность. Исследования общей токсичности, проведенные на яванских макаках, не выявили отрицательного воздействия ритуксимаба на репродуктивные органы самцов и самок животных. Не было обнаружено эффекта гHuRH20 на качество спермы макаков.

В исследованиях эмбриофетального развития мышей гHuRH20 вызывала снижение веса плода и нарушения имплантации зародыша в дозах, заметно превышающих рекомендованные дозы для людей.

Данные, свидетельствующие о дисморфогенезе (тератогенезе), возникающем в результате системного воздействия rHuPH20, отсутствуют.

Фармакодинамика

Лекарственная форма препарата Мабтера, предназначенная для подкожного введения, содержит рекомбинантную человеческую гиалуронидазу (rHuPH20), фермент, используемый для повышения уровня дисперсии и абсорбции совместно принимаемых препаратов, вводимых подкожно.

Ритуксимаб специфично связывается с трансмембранным антигеном CD20, негликолизированным фосфопротеином, расположенным на зрелых В-лимфоцитах и пре-В-клетках. Этот антиген экспрессируется более чем в 95 % случаев при В-клеточных неходжкинских лимфомах.

Антиген CD20 содержится как в здоровых, так и в опухолевых В-клетках, и отсутствует в гемопоэтических стволовых клетках, про-В-клетках, здоровых клетках плазмы и других здоровых тканей. После связывания с антителом CD20 не интернализируется и не выводится из клеточной мембраны в окружающую среду. CD20 не циркулирует в плазме крови в виде свободного антигена и потому не конкурирует за связывание с антителами.

Fab-домен ритуксимаба связывается с антигеном CD20 на В-лимфоцитах, в результате чего инициируются иммунологические реакции, которые вызывают лизис В-клеток. Возможные механизмы клеточного лизиса включают комплементзависимую цитотоксичность (КЗЦ), обусловленную связыванием C1q, и антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ), опосредованную одним или несколькими Fcγ-рецепторами, расположенными на поверхности гранулоцитов, макрофагов и естественных клеток-киллеров. Было установлено, что связывание ритуксимаба с антигеном CD20 на В-лимфоцитах также стимулирует апоптоз клеток.

Уровень В-клеток в периферической крови после первого введения препарата снижается до уровня ниже нормы. У пациентов, получавших лечение по поводу гемобластозов, количество В-клеток начинает восстанавливаться через 6 месяцев терапии, возвращаясь к норме через 1 год, хотя у некоторых пациентов этот процесс может занять более длительное время (вплоть до в среднем 23 месяцев после индукционной терапии). У пациентов с ревматоидным артритом внезапное истощение пула В-лимфоцитов в периферической крови наблюдалось после двух инфузий препарата Мабтера в дозе 1000 мг, проведенных с интервалом в 14 дней. Начиная с 24-й недели, уровень В-лимфоцитов начинает расти, и у большинства пациентов репопуляция достигается к 40-й неделе, независимо от того, используется ли Мабтера в виде монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

Опыт клинического применения лекарственной формы препарата Мабтера для п /к введения при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ)

Было проведено двухэтапное многоцентровое рандомизированное открытое исследование с параллельными группами (фаза IB) с участием пациентов с ранее нелеченым ХЛЛ. Целью исследования являлась оценка не меньшей эффективности фармакокинетического профиля, а также эффективности и безопасности лекарственной формы препарата Мабтера для подкожного введения, используемой в комбинации с химиотерапией.

Целью 1 этапа являлся подбор дозы препарата Мабтера для подкожного введения, которая давала бы сравнимые концентрации препарата в сыворотке (C_{trough}) с уровнями, достигаемыми при использовании препарата Мабтера для внутривенного введения. В исследование было включено 64 пациента с ХЛЛ, получавшие препарат Мабтера для внутривенного введения в комбинации с химиотерапией независимо от стадии лечения. Для 2-го этапа исследования была выбрана доза 1600 мг формы препарата для подкожного введения.

Целью 2-го этапа было установление не меньшей эффективности с точки зрения наблюдаемых уровней C_{trough} между утвержденной дозой препарата Мабтера для подкожного введения и сравниваемой (эталонной) дозой препарата для внутривенного введения. 176 пациентов с ХЛЛ были рандомизированы в следующие две группы лечения:

- 1) Мабтера для подкожного введения (n=88): 1-й цикл – Мабтера для внутривенного введения в дозе 375 мг/м² в комбинации с химиотерапией, последующие циклы (2-6) – Мабтера для подкожного введения в дозе 1600 мг в комбинации с химиотерапией.
- 2) Мабтера для внутривенного введения (n=88): 1-й цикл – Мабтера для внутривенного введения в дозе 375 мг/м² в комбинации с химиотерапией, затем максимум 5 циклов препарата Мабтера для внутривенного введения в дозе 500 мг/м² в комбинации с химиотерапией.

Частота ответов была аналогичной в обеих группах: общая частота ответа составила 80.7 % (95 % ДИ: 70.9; 88.3) и 85.2 % (95 % ДИ: 76.1; 91.9) в группах внутривенного и подкожного введения, соответственно. Частота полного ответа составила 33.0 % (95 % ДИ: 23.3; 43.8) и 26.1 % (95 % ДИ: 17.3; 36.6) в группах внутривенного и подкожного введения, соответственно. В целом, результаты исследования подтверждают, что Мабтера для подкожного введения в дозе 1600 мг имеет сравнимый профиль безопасности с формой препарата для внутривенного введения в дозировке 500 мг/м².

Иммуногенность

Данные, полученные в рамках программы клинических исследований лекарственной формы препарата Мабтера для подкожного введения, показывают, что титры антител к ритуксимабу после подкожного введения сравнимы с титрами, наблюдаемыми после внутривенного введения. В исследовании SAWYER (B025341) частота появления антител к ритуксимабу, связанная с проводимой терапией, была аналогичной в обеих группах лечения: 6.7 % против 2.4 % для внутривенного и подкожного

введения, соответственно. Частота повышения титров антител к rHuPH20, которая измерялась только в группе подкожного введения, составила 10.6 %. Ни у одного пациента, имевшего положительный результат анализа на антитела к rHuPH20, не было обнаружено нейтрализующих антител.

Клиническое значение антител к ритуксимабу или rHuPH20 после терапии препаратом Мабтера для подкожного введения не установлено. Наличие антител к ритуксимабу или rHuPH20 не оказывало влияния на безопасность, эффективность или фармакокинетику препарата.

Опыт клинического применения препарата Мабтера в форме концентрата для приготовления раствора для инфузий у пациентов с ХЛЛ

В двух открытых рандомизированных исследованиях с участием в общей сложности 817 пациентов с ранее нелеченым ХЛЛ и 522 пациентов с рецидивирующим/химиоустойчивым ХЛЛ были рандомизированы в группу режима химиотерапии FC (флударабин 25 мг/м², циклофосфамид 250 мг/м², дни 1-3) каждые 4 недели в течение 6 циклов, или группу препарата Мабтера в комбинации с режимом FC (R-FC). Мабтера вводилась в дозе 375 мг/м² внутривенно во время 1-го цикла за 1 день до начала химиотерапии и в дозе 500 мг/м² внутривенно в 1-й день каждого последующего цикла. Пациенты с рецидивирующим/химиоустойчивым ХЛЛ исключались из исследования, если ранее они получали терапию моноклональными антителами или при отсутствии ответа на предыдущее лечение (определяется как отсутствие частичной ремиссии в течение как минимум 6 месяцев) флударабином или любым другим аналогом нуклеозида. Анализ эффективности был проведен у 810 пациентов (403 R-FC, 407 FC), получавших терапию первой линии (таблицы 1a и 1b), и у 552 пациентов (276 R-FC, 276 FC) с рецидивирующим/химиоустойчивым ХЛЛ (таблица 2).

В исследовании первой линии после периода наблюдения средней продолжительностью 48.1 месяцев медиана выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) составила 55 месяцев в группе R-FC и 33 месяца в группе FC (p < 0.0001, лог ранговый критерий). Анализ общей выживаемости показал значительное превосходство режима R-FC по сравнению с одной только химиотерапией (режим FC) (p = 0.0319, лог ранговый критерий) (таблица 1a). Более высокая эффективность с точки зрения показателя ВБП стабильно наблюдалась в большинстве подгрупп пациентов, анализируемых согласно такому критерию, как исходный риск заболевания (т. е. стадии А-С по классификации Бине) (таблица 1b).

Таблица 1a. Первая линия лечения ХЛЛ. Данные по эффективности для режимов Мабтера + химиотерапии FC и только FC – средняя продолжительность наблюдения 48.1 месяцев

Параметр эффективности	Оценка медианы времени до наступления события (месяцы) по Каплану-Мейеру	Снижение риска
------------------------	--	----------------

	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Лог ранговое значение p	
Выживаемость без прогрессирования (ВБП)	32.8	55.3	<0.0001	45 %
Общая выживаемость	Не достигнута	Не достигнута	0.0319	27 %
Бессобытийная выживаемость	31.3	51.8	<0.0001	44 %
Частота ответа (ПО, нЧО, ЧО)	72.6 %	85.8 %	<0.0001	неприменимо
Частота ПО	16.9 %	36.0 %	<0.0001	неприменимо
Продолжительность ответа*	36.2	57.3	<0.0001	44 %
Выживаемость без признаков заболевания (ВБПЗ) **	48.9	60.3	0.0520	31 %
Время до новой терапии	47.2	69.7	<0.0001	42 %

Частота ответов и частота ПО анализируются с помощью критерия хи-квадрат.

NR: медиана не достигнута; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ

*: применимо только к пациентам с ПО, нЧО и ЧО

** : применимо только к пациентам с ПО

Таблица 1b. Первая линия лечения ХЛЛ. Отношения рисков для выживаемости без прогрессирования согласно стадиям по Бине (ИТТ-популяция) - средняя продолжительность наблюдения 48.1 месяцев

Выживаемость без прогрессирования (ВБП)	Количество пациентов		Отношение рисков (95 % ДИ)	Значение p (критерий Вальда, нескорректированный)
	FC	R-FC		
Стадия Бине А	22	18	0.39 (0.15; 0.98)	0.0442
Стадия Бине В	259	263	0.52 (0.41; 0.66)	<0.0001
Стадия Бине С	126	126	0.68 (0.49; 0.95)	0.0224

ДИ: Доверительный интервал

В исследовании рецидивирующего/химиоустойчивого ХЛЛ медиана ВБП (первичная конечная точка) составила 30.6 месяцев в группе R-FC и 20.6 месяцев в группе FC (p=0.0002, лог ранговый критерий). Более высокая эффективность с точки зрения показателя ВБП стабильно наблюдалась в большинстве подгрупп пациентов, анализируемых согласно такому критерию, как исходный риск заболевания. Небольшое, но статистически значимое улучшение показателя «общая выживаемость» наблюдалась в группе R-FC по сравнению с группой FC.

В настоящее время не имеется данных по клиническому применению/фармакокинетике препарата у пациентов с рецидивирующим/химиоустойчивым ХЛЛ.

Таблица 2. Лечение рецидивирующего/химиоустойчивого ХЛЛ.

Данные по эффективности для режимов Мабтера + FC и только FC – средняя продолжительность наблюдения 25.3 месяцев

Параметр эффективности	Оценка медианы времени до наступления события (месяцы) по Каплану-Мейеру			Снижение риска
	FC (N=276)	R-FC (N=276)	Лог ранговое значение p	
Выживаемость без прогрессирования (ВБП)	20.6	30.6	0.0002	35 %
Общая выживаемость	51.9	NR	0.2874	17 %
Бессобытийная выживаемость	19.3	28.7	0.0002	36 %
Частота ответа (ПО, нЧО, ЧО)	58.0 %	69.9 %	0.0034	неприменимо
Частота ПО	13.0 %	24.3 %	0.0007	неприменимо
Продолжительность ответа *	27.6	39.6	0.0252	31 %
Выживаемость без признаков заболевания (ВБПЗ) **	42.2	39.6	0.8842	-6 %
Время до новой терапии ХЛЛ	34.2	Не достигнута	0.0024	35 %

Частота ответов и частота ПО анализируются с помощью критерия хи-квадрат.

NR: медиана не достигнута; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ

*: применимо только к пациентам с ПО, нЧО и ЧО

** : применимо только к пациентам с ПО

Результаты других исследований, в которых Мабтера использовалась в комбинации с другими режимами химиотерапии (включая СНОР, FCM, РС, РСМ, бендамустин и кладрибин) для терапии ранее нелеченого и/или рецидивирующего/химиоустойчивого ХЛЛ, также продемонстрировали высокую общую частоту ответа с точки зрения показателя ВБП, несмотря на относительно высокую токсичность (особенно миелотоксичность). Эти исследования свидетельствуют в пользу использования препарата Мабтера в комбинации с любым режимом химиотерапии. Данные, полученные приблизительно у 180 пациентов, получавших лечение ритуксимабом ранее, продемонстрировали клиническую пользу, включая достижение полного ответа, и говорят в пользу повторного назначения препарата Мабтера.

Показания к применению

- хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) у взрослых в комбинации с химиотерапией у ранее нелеченных пациентов, а также у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ. Данные по эффективности и безопасности и пациентов, ранее леченных моноклональными антителами, включая препарат Мабтера, или у пациентов, резистентных к предыдущей терапии препаратом Мабтера в комбинации с химиотерапией, ограничены.

Способ применения и дозы

Введение препарата должно проводиться под наблюдением квалифицированного и опытного врача при наличии необходимых условий для проведения реанимационных мероприятий в полном объеме.

Перед каждым введением препарата необходимо проводить премедикацию анальгетиком/антипиретиком (например, парацетамол) и антигистаминным препаратом (например, дифенгидрамин).

Следует также проводить премедикацию глюкокортикостероидами (ГКС), особенно если Мабтера не применяется в комбинации с химиотерапией, содержащей ГКС.

Дозирование

Рекомендуемая доза для подкожного введения составляет 1600 мг, независимо от площади поверхности тела пациента.

Перед началом курса подкожных инъекций препарата Мабтера все пациенты должны получить внутривенную инфузию препарата Мабтера в полной дозе. Если пациент перед переходом к курсу подкожных инъекций не получил полную внутривенную дозу препарата Мабтера, он должен продолжить получать последующие курсы препарата Мабтера в виде внутривенных инфузий до получения полной дозы препарата.

Таким образом, переход на подкожную форму препарата Мабтера возможен только на втором и последующих курсах внутривенной терапии. Очень важно ознакомиться с инструкцией по применению препарата для того, чтобы убедиться в том, что используется правильная лекарственная форма препарата (для внутривенного или подкожного введения) и доза, в соответствии с назначением.

Лекарственная форма препарата Мабтера для подкожного введения не предназначена для внутривенных инфузий и должна вводиться исключительно посредством подкожных инъекций. Доза 1600 мг предназначена для подкожных инъекций только при лечении ХЛЛ.

Для снижения риска возникновения синдрома лизиса опухоли рекомендуется профилактическая гидратация и введение урикостатилов за 48 часов до начала терапии. У пациентов с уровнем лимфоцитов $>25 \cdot 10^9/\text{л}$ рекомендуется внутривенное введение преднизолона в дозе 100 мг за 1 час до введения препарата Мабтера для снижения частоты и тяжести острых инфузионных реакций и/или синдрома высвобождения цитокинов.

При использовании препарата Мабтера в комбинации с химиотерапией у пациентов с ранее нелеченным и рецидивирующим/химиоустойчивым ХЛЛ рекомендуется следующая дозировка: инфузия в/в лекарственной формы препарата Мабтера в дозе $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 0-й день первого цикла, затем введение подкожных инъекций препарата Мабтера в фиксированной дозе 1600 мг в 1-й день каждого последующего цикла (всего 6 циклов). Препараты химиотерапии вводятся после введения препарата Мабтера.

Коррекция дозы во время терапии

Уменьшать дозу препарата не рекомендуется. Если препарат вводят в комбинации с химиотерапией, то следует пользоваться стандартными

рекомендациями по снижению дозы цитостатических препаратов.

Особые категории пациентов

Дети

Безопасность и эффективность препарата Мабтера у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные по применению препарата в данной группе пациентов отсутствуют.

Пожилые люди

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) коррекция дозы препарата Мабтера не требуется.

Способ применения

Подкожные инъекции:

Лекарственная форма препарата Мабтера для подкожного введения 1600 мг должна использоваться только для проведения подкожных инъекций, продолжительность которых составляет около 7 минут. Игла для подкожного введения должна устанавливаться на шприц непосредственно перед выполнением инъекции во избежание риска засорения просвета иглы.

Подкожные инъекции препарата Мабтера вводятся в область передней брюшной стенки. Запрещается введение в участки кожи, где имеются болевые ощущения, покраснения, гематомы, уплотнения, родинки или шрамы.

Данные по подкожному введению в другие участки тела отсутствуют, поэтому инъекции следует проводить только в область передней брюшной стенки.

Во время курса подкожных инъекций препарата Мабтера другие лекарственные средства, которые также вводятся подкожно, рекомендуется вводить в другие участки тела.

В случае прерывания инъекции ее можно возобновить в том же или в другом месте.

Внутривенные инфузии:

Информацию о дозировании и способе введения внутривенной лекарственной формы препарата Мабтера можно найти в инструкции по медицинскому применению препарата Мабтера, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 100 мг/10 мл и 500 мг/50 мл.

Побочные действия

Информация, содержащаяся в настоящем разделе, относится к применению препарата Мабтера в онкологии.

Сведения об применении препарата Мабтера для лечения аутоиммунных заболеваний можно найти в инструкции по применению лекарственной формы препарата Мабтера, предназначенной для внутривенного введения.

Краткое описание профиля безопасности

Профиль безопасности лекарственной формы препарата Мабтера для подкожного введения, наблюдаемый в рамках программы клинических исследований, был сравним с профилем внутривенной лекарственной

формы за исключением местных кожных реакций. Местные кожные реакции, включая реакции в месте введения инъекции, были очень частыми у пациентов, получавших подкожную форму препарата Мабтера. В исследовании III фазы SABRINA (BO22334) местные кожные реакции развивались у до 20 % пациентов, получавших ритуксимаб подкожно. Самыми распространенными местными кожными реакциями в группе пациентов были эритема в месте инъекции (13 %), боль в месте инъекции (7%) и отек в месте инъекции (4%). Все реакции, имевшие место после подкожных инъекций имели слабую или среднюю степень тяжести, кроме одного пациента, у которого появилась сыпь 3-й степени тяжести в месте инъекции после первого подкожного введения препарата Мабтера во 2-м цикле терапии.

Местные кожные реакции различной степени тяжести у пациентов, получавших препарат Мабтера подкожно, чаще всего возникали в ходе первого цикла подкожного введения (2-й цикл терапии), несколько реже в ходе второго цикла подкожного введения, и по мере продолжения терапии частота таких реакций снижалась. Аналогичные результаты наблюдались в исследовании SAWYER (B025341) у пациентов с ХЛЛ. Кожные реакции возникали у максимум 42 % пациентов, получавших препарат Мабтера подкожно. Наиболее часто встречались следующие местные кожные реакции: эритема в месте инъекции (26 %), боль в месте инъекции (16 %) и отек в месте инъекции (5 %). В исследовании SAWYER у двух пациентов возникли местные кожные реакции 3-й степени тяжести (эритема, боль и отек в месте инъекции).

Нежелательные реакции, наблюдаемые при использовании препарата Мабтера для подкожного введения

Риск развития острых реакций, связанных с подкожным введением ритуксимаба, оценивался в ходе трех клинических исследований: SparkThera и SABRINA (два исследования НХЛ), а также в исследовании SAWYER (исследование ХЛЛ).

В исследовании SABRINA сообщалось о тяжелых реакциях (степень ≥ 3) у двух пациентов, связанных с подкожным введением препарата (сыпь в месте инъекции 3-й степени и сухость во рту 3-й степени).

В исследовании SparkThera тяжелых реакций в месте введения зарегистрировано не было.

В исследовании SAWYER (B025341) тяжелые реакции, связанные с введением препарата (степень ≥ 3), наблюдались у 4 пациентов (5 %) после подкожного введения препарата Мабтера. К этим явлениям относились тромбоцитопения 4-й степени, состояние тревоги, эритема в месте введения инъекции и крапивница (все 3-й степени).

Нежелательные реакции, наблюдаемые при использовании препарата Мабтера для внутривенного введения

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) и хронический лимфолейкоз

Общий профиль безопасности препарата Мабтера при НХЛ и ХЛЛ определен на основании данных о пациентах, принимавших участие в

клинических исследованиях, и данных пострегистрационного наблюдения. Пациенты получали лечение препаратом Мабтера в виде монотерапии (с целью индукционного или поддерживающего лечения) или в комбинации с химиотерапией.

Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) были инфузионные реакции. Частота развития инфузионных реакций заметно снижается при последующих инфузиях и составляет менее 1 % после восьмого введения препарата Мабтера.

В клинических исследованиях инфекции (в основном бактериальные и вирусные) возникали у 30-55 % пациентов с НХЛ и у 30-50 % пациентов с ХЛЛ.

Самыми распространенными нежелательными реакциями являлись:

- инфузионные реакции (включая синдром высвобождения цитокинов и синдром лизиса опухоли,
- инфекции,
- сердечно-сосудистые заболевания.

К другим серьезным нежелательным реакциям относились реактивация гепатита В и прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ).

В Таблице 3 приведена информация о частоте возникновения нежелательных реакций при использовании препарата Мабтера как в качестве монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией. В рамках каждой категории частотности нежелательные реакции указаны в порядке снижения степени их серьезности. Частота определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), иногда ($\geq 1/1000 - < 1/100$), редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

К категории «неизвестно» отнесены нежелательные реакции, выявленные только в период пострегистрационного применения препарата, частоту развития которых установить не удалось.

Табличный перечень нежелательных реакций

Таблица 3 Нежелательные реакции у пациентов с НХЛ и ХЛЛ, наблюдавшиеся в клинических исследованиях или в период пострегистрационного применения препарата Мабтера, используемого в виде монотерапии/поддерживающей терапии или в комбинации с химиотерапией

Класс системы органов	Очень часто	Часто	Иногда	Редко	Очень редко	Неизвестно
-----------------------	-------------	-------	--------	-------	-------------	------------

Инфекционные и паразитарные заболевания	бактериальные инфекции, вирусные инфекции, + бронхит	Сепсис, +пневмония, +фебрильные инфекции, +herpes zoster, +инфекции дыхательных путей, грибковые инфекции, инфекции неустановленной этиологии, +острый бронхит, +синусит, гепатит В ¹		Тяжелые вирусные инфекции ²		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	нейтропения, лейкопения, +фебрильная нейтропения, +тромбоцитопения	анемия, +панцитопения, +гранулоцитопения	нарушения свертывания крови, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лимфоденопатия		Транзиторное повышение уровня IgM в сыворотке крови ³	Отсроченная нейтропения ³
Нарушения со стороны иммунной системы	Инфузионные реакции ⁴ , ангионевротический отек	Реакции гиперчувствительности		анафилаксия	Синдром лизиса опухоли, синдром высвобождения цитокинов ⁴ , реакция по типу сывороточной болезни	Острая обратимая тромбоцитопения, вызванная проведением инфузии ⁴
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Гипергликемия, снижение веса, периферический отек, отек лица, повышение уровня ЛДГ, гипокальциемия				
Нарушения психики			Депрессия, нервозность			
Нарушения со стороны нервной системы		Парестезия, гипестезия, тревога, бессонница, вазодилатация, головокружение, беспокойство	дисгевзия		Периферическая нейропатия, паралич лицевого нерва ⁵	Невропатия черепно-мозговых нервов, потеря других видов чувствительности ⁵
Нарушения со стороны органа зрения		Нарушение слезоотделения, конъюнктивит			Выраженное снижение остроты зрения ⁵	
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия		Звон в ушах, боль в ушах				Потеря слуха ⁵

Нарушения со стороны сердца		+Инфаркт миокарда ^{4 и 6} , аритмия, +фибрилляция предсердий, тахикардия, +нарушения со стороны сердца	+левожелудочковая недостаточность, +суправентрикулярная тахикардия, +желудочковая тахикардия, +стенокардия, +ишемия миокарда, брадикардия	Тяжелые нарушения со стороны сердца ^{4 и 6}	Сердечная недостаточность ^{4 и 6}	
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипертензия, ортостатическая гипотония, артериальная гипотензия			Васкулит (преимущественно кожный), лейкоцитокластический васкулит	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Бронхоспазм ⁴ , респираторные заболевания, боль в груди, одышка, кашель, ринит	Астма, облитерирующий бронхит, поражение легких, гипоксия	Интерстициальная болезнь легких ⁷	Дыхательная недостаточность ⁴	Инфильтрация легких
Нарушения со стороны ЖКТ	тошнота	Рвота, диарея, боль в животе, дисфагия, стоматит, запор, диспепсия, анорексия, раздражение в горле	Вздутие живота		Перфорация ЖКТ ⁷	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Зуд, сыпь, +алопеция	Крапивница, повышенное потоотделение, ночное потливость, нарушения со стороны кожи			Тяжелые буллезные кожные реакции, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) ⁷	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Мышечный гипертонус, миалгия, артралгия, боль в спине, боль в шее, боль в суставах				
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					Почечная недостаточность ⁴	

Общие расстройства и нарушения в месте введения	Лихорадка, озноб, астения, головная боль	Боль в опухоли, приливы, недомогание, гриппоподобный синдром, + усталость, + тремор, + полиорганная недостаточность ⁴	Боль в месте введения			
Лабораторные и инструментальные данные	Снижение уровней IgG					

В каждом случае частота реакций учитывала все степени тяжести (от слабой до высокой) за исключением реакций, отмеченных символом «+», для которых учитывалась только частота тяжелых реакций (3-й и более высоких степеней по классификации Национального Института Рака (NCI). Указаны только максимальные частоты возникновения реакций, наблюдавшиеся в клинических исследованиях

¹ включая реактивацию и первичные инфекции; частота основана на режиме терапии R-FC при рефрактерной/рецидивирующей ХЛЛ

² см. раздел «Инфекции» ниже

³ см. раздел «Нежелательные реакции со стороны крови» ниже

⁴ см. раздел «Инфузионные реакции» ниже. В редких случаях сообщалось о летальном исходе

⁵ признаки и симптомы нейропатии черепно-мозговых нервов. Возникали в разное время, в том числе через несколько месяцев после окончания терапии препаратом Мабтера

⁶ реакции наблюдались в основном у пациентов, уже имевших сердечные патологии, или прошедших курс кардиотоксичной химиотерапии (главным образом на фоне инфузионных реакций)

⁷ с учетом всех случаев с летальным исходом

Следующие реакции были указаны в качестве нежелательных явлений, наблюдаемых в клинических исследованиях, хотя их частота в группах терапии препаратом Мабтера не превышала таковую в контрольных группах: гематотоксичность, инфекции на фоне нейтропении, инфекции мочевыводящих путей, нарушения органов чувств, повышение температуры тела.

Во время клинических исследований у более чем 50 % пациентов были зарегистрированы признаки и симптомы, указывающие на инфузионные реакции, которые выявляли преимущественно во время первой инфузии, обычно в течение первых двух часов. Эти симптомы в большинстве случаев сочетали лихорадку, озноб и тремор. Другие симптомы включали гиперемию, ангионевротический отек, бронхоспазм, рвоту, тошноту, крапивницу/сыпь, усталость, головную боль, раздражение в горле, ринит, зуд, боль, тахикардию, артериальную гипертензию/гипотензию, одышку, диспепсию, астению и признаки синдрома лизиса опухоли. Тяжелые инфузионные реакции (бронхоспазм, артериальная гипотензия) развивались у 12 % пациентов. В некоторых случаях сообщалось об инфаркте миокарда, фибрилляции предсердий, отеке легких и острой обратимой тромбоцитопении. Обострения уже существующих заболеваний сердца, в том числе стенокардии и застойной сердечной недостаточности, а также других тяжелых нарушений со стороны сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий), отек легких, полиорганная недостаточность, синдром лизиса опухоли, синдром высвобождения цитокинов, почечная недостаточность, дыхательная недостаточность наблюдались с низкой

или неизвестной частотой. Частота появления инфузионных осложнений существенно снижалась при последующих инфузиях и составляла менее 1 % во время 8-го цикла терапии, включавшей в себя препарат Мабтера.

Описание некоторых нежелательных реакций

Инфекции

Препарат Мабтера вызывает истощение пула В-клеток приблизительно у 70-80 % пациентов и снижение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке у небольшой части пациентов.

О случаях локализованной кандидозной инфекции, а также опоясывающего лишая сообщалось с более высокой частотой в группах пациентов, которые в ходе рандомизированных исследований получали препарат Мабтера. Тяжелые инфекции развивались приблизительно у 4 % пациентов, получавших лечение препаратом Мабтера в монотерапии. Более высокая частота инфекций в целом, в том числе инфекций 3-й и 4-й степени тяжести, отмечена на фоне поддерживающей терапии препаратом Мабтера на протяжении до 2 лет по сравнению с группой наблюдения. Кумулятивной токсичности относительно инфекций, зарегистрированных в течение 2-летнего периода лечения, не отмечено. Кроме того, при лечении препаратом Мабтера сообщалось о других тяжелых вирусных инфекциях — первое появление, реактивация или обострение — в некоторых случаях с летальным исходом. Большинство пациентов получали препарат Мабтера в комбинации с химиотерапией или в рамках программы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Примерами таких тяжелых вирусных инфекций являются инфекции, вызванные вирусами герпеса (цитомегаловирус, вирус ветряной оспы и вирус простого герпеса), вирус Джона Канингема (JC) (ПМЛ) и вирус гепатита С. Во время клинических исследований наблюдались случаи ПМЛ с летальным исходом, возникавшие после прогрессирования заболевания и повторной терапии. Сообщалось о случаях реактивации гепатита В, большинство из которых выявлено у пациентов, получавших препарат Мабтера в комбинации с цитотоксической химиотерапией. У пациентов с рецидивирующим/химиоустойчивым ХЛЛ частота инфекций 3-4 степеней тяжести, вызванных вирусом гепатита В (реактивация и первичные инфекции) составила 2 % в группе R-FC против 0 % в группе FC. Прогрессирование саркомы Капоши отмечали у пациентов с уже существующей саркомой Капоши, получавших ритуксимаб. Указанные случаи выявляли при применении препарата по незарегистрированным показаниям, а большинство пациентов были ВИЧ-положительными.

Нежелательные реакции со стороны крови

В клинических исследованиях монотерапии препаратом Мабтера, который вводили в течение 4 недель, отклонения в анализах крови, выявленные у меньшего количества пациентов, обычно были легкой степени и имели обратимый характер. Тяжелая (3–4-я степень) нейтропении возникала у 4,2 % пациентов, анемия — у 1,1 %, тромбоцитопения — у 1,7 %. Во время поддерживающего лечения

препаратом Мабтера продолжительностью до 2 лет о лейкопении (5 % против 2 %, 3–4-я степень) и нейтропении (10 % против 4 %, 3–4-я степень) сообщалось чаще, чем в группе наблюдения. Частота тромбоцитопении была низкой (<1 %, 3–4-я степень) и не отличалась между группами лечения. В исследованиях препарата Мабтера в комбинации с химиотерапией лейкопения 3–4-й степени (R-СНОР 88 % по сравнению с СНОР 79 %, R-FC 23 % по сравнению с FC 19 % у пациентов с ранее нелеченным ХЛЛ), нейтропения (R-CVP 24 % по сравнению с CVP 14 %, R-СНОР 97 % по сравнению с СНОР 88 %, R-FC 30 % по сравнению с FC 19 % у пациентов с ранее нелеченным ХЛЛ), панцитопения 3-4 степени (R-FC 3 % по сравнению с FC 1 % у пациентов с ранее нелеченным ХЛЛ) обычно отмечались с более высокой частотой по сравнению с применением только химиотерапии. Однако более высокая частота нейтропении у пациентов, получавших лечение препаратом Мабтера с химиотерапией, не ассоциировалась с более высокой частотой развития инфекций и паразитарных заболеваний по сравнению с пациентами, которые получали только химиотерапию. Исследования лекарственной формы препарата Мабтера для внутривенного введения у пациентов с ранее нелеченным и рецидивирующим/химиоустойчивым ХЛЛ показали, что у большого числа пациентов (до 25 %), получавших режим лечения R-FC, нейтропения протекала более длительно (определяется как сохранение числа нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ в период с 24-го по 42-й день после получения последней дозы) или имела позднее начало (определяется как сохранение числа нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ спустя более 42 дней после получения последней дозы у пациентов без предыдущей отсроченной нейтропении или у пациентов, у которых уровни нейтрофилов вернулись к норме до 42-го дня) после терапии препаратом Мабтера в комбинации с режимом химиотерапии FC. Сообщений о различиях относительно частоты возникновения анемии нет. Сообщалось об отдельных случаях отсроченной нейтропении, которая развивалась более чем через 4 недели после последней инфузии препарата Мабтера. В исследовании по лечению первой линии ХЛЛ пациенты, имевшие стадию С по классификации Бине, имели большее число нежелательных явлений в группе R-FC по сравнению с группой FC (R-FC 83 % против FC 71 %). В исследовании рецидивирующего/химиоустойчивого ХЛЛ тромбоцитопения 3-4 степени наблюдалась у 11 % пациентов в группе R-FC по сравнению с 9 % пациентов в группе FC.

В исследованиях, где Мабтера применялась у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема, после начала лечения у пациентов наблюдались временные повышения сывороточных уровней IgM, что может быть связано с повышенной вязкостью крови и сопутствующими синдромами. Временное повышение уровней IgM обычно длилось не более 4 месяцев, после чего уровни возвращались к норме.

Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы

О реакциях со стороны сердечно-сосудистой системы во время клинических исследований монотерапии препаратом Мабтера сообщалось у 18,8 % пациентов, наиболее частыми явлениями были артериальная гипотензия и артериальная гипертензия. Во время инфузий отмечали аритмию 3-й или 4-й степени (в том числе желудочковую и наджелудочковую тахикардию) и стенокардию. На фоне поддерживающего лечения частота нарушений со стороны сердца 3–4-й степени была сравнима у пациентов, получавших препарат Мабтера, и в группе наблюдения. О нарушениях со стороны сердца сообщалось как о серьезных нежелательных явлениях (фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда, левожелудочковая недостаточность, ишемия миокарда) у 3 % пациентов, получавших препарат Мабтера, по сравнению с частотой < 1 % в группе наблюдения. В исследованиях применения препарата Мабтера в комбинации с химиотерапией частота сердечной аритмии 3-й и 4-й степени, преимущественно наджелудочковой аритмии, например, тахикардии и фибрилляции/трепетания предсердий, была выше в группе лечения по схеме R-СНОР (14 пациентов, 6,9 %) по сравнению с группой лечения по схеме СНОР (3 пациента, 1,5 %). Эти аритмии развивались либо во время инфузии препарата Мабтера, либо ассоциировались с провоцирующими состояниями, такими как лихорадка, инфекция, острый инфаркт миокарда или уже существующие заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой системы. Различий между группами лечения по схемам R-СНОР и СНОР по частоте проявлений со стороны сердца 3-й и 4-й степени, в том числе сердечной недостаточности, заболеваний миокарда и проявлений ишемической болезни сердца, не отмечалось. У пациентов с ХЛЛ общая частота нарушений со стороны сердца 3-4 степеней тяжести была низкой, как в исследовании терапии первой линии (4 % R-FC, 3 % FC), так и в исследовании рецидивирующего/химиоустойчивого ХЛЛ (4 % R-FC, 4 % FC).

Дыхательная система

Сообщалось о случаях интерстициальной болезни легких, иногда с летальным исходом.

Неврологические нарушения

Во время лечения у 4 пациентов с факторами риска со стороны сердечно-сосудистой системы (2 %), получавших лечение по схеме R-СНОР, на фоне первого цикла лечения развились острые нарушения мозгового кровообращения тромбозомболического генеза. Различий между группами лечения по частоте других тромбозомболических явлений не было. Для сравнения, у 3 пациентов (1,5 %) в группе лечения по схеме СНОР отмечали цереброваскулярные нарушения, развившиеся в период последующего наблюдения. У пациентов с ХЛЛ общая частота нарушений со стороны нервной системы 3-4 степеней тяжести была низкой, как в исследовании терапии первой линии (4 % R-FC, 4 % FC), так и в исследовании рецидивирующего/химиоустойчивого ХЛЛ (3 % R-FC, 3 % FC).

Сообщалось о синдроме обратимой задней энцефалопатии (СОЗЭ)/синдроме обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ). Признаки и симптомы включали зрительные нарушения, головную боль, эпилепсию и изменения психического состояния, сопровождавшиеся или не сопровождавшиеся артериальной гипертензией. Диагноз СОЗЭ/СОЗЛ требует подтверждения с помощью томографии головного мозга. В данных случаях имели место определенные факторы риска развития СОЗЭ, в том числе основное заболевание пациента, артериальная гипертензия, иммуносупрессивная терапия и/или химиотерапия.

Нарушения со стороны ЖКТ

В некоторых случаях у пациентов, получавших препарат Мабтера для лечения НХЛ, наблюдались перфорации ЖКТ. В большинстве таких случаев препарат Мабтера назначали вместе с химиотерапией.

Уровни IgG

В клинических исследованиях поддерживающего лечения препаратом Мабтера при рецидивирующей/рефрактерной ФЛ медиана уровней IgG находилась ниже нижней границы нормы (< 7 г/л) после индукционного лечения как в группе наблюдения, так и в группе лечения препаратом Мабтера. В группе наблюдения медиана уровня IgG в дальнейшем увеличивалась, достигая значения выше границы нормы, но оставалась неизменной в группе лечения препаратом Мабтера. Доля пациентов с уровнями IgG ниже границы нормы составляла около 60 % в группе приема препарата Мабтера в течение 2 лет периода лечения, тогда как в группе наблюдения отмечено ее уменьшение (36 % после 2 лет).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

В очень редких случаях сообщалось о токсическом эпидермальном некролизе (синдроме Лайелла) и синдроме Стивенса-Джонсона, в том числе с летальным исходом.

Монотерапия препаратом Мабтера

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет):

Частота побочных реакций всех степеней тяжести и побочных реакций 3–4-й степени у пациентов пожилого возраста была близка к таковой у более молодых пациентов (< 65 лет).

Высокая опухолевая нагрузка:

У пациентов с высокой опухолевой нагрузкой частота побочных реакций 3–4-й степени была выше по сравнению с пациентами без таковой (25,6 % против 15,4 %). Частота побочных реакций всех степеней была сходной в обеих группах пациентов.

Повторное лечение:

Количество пациентов с нежелательными реакциями при повторном лечении с дополнительными курсами препарата Мабтера было близко к количеству пациентов, которые сообщали о нежелательных реакциях во время первичного лечения (побочные реакции всех степеней и 3–4-й степени).

Комбинированная терапия препаратом Мабтера

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет):

В случае ранее нелеченого или рецидивирующего/химиоустойчивого ХЛЛ, частота нежелательных явлений со стороны крови и лимфатической системы 3-4 степени тяжести была выше у пожилых людей, чем у пациентов более молодого возраста (<65 лет).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к ритуксимабу, мышинным белкам, гиалуронидазе или любому вспомогательному веществу
- активные инфекционные процессы, инфекции тяжелой степени
- тяжелые формы иммунодефицита

Лекарственные взаимодействия

Данные о возможном взаимодействии препарата Мабтера с другими лекарственными средствами ограничены.

Одновременное назначение с ритуксимабом не влияло на фармакокинетику флударабина и циклофосфамида. Также не отмечено явного обратного влияния флударабина и циклофосфамида на фармакокинетику препарата Мабтера.

Одновременный прием метотрексата не влияет на фармакокинетику препарата Мабтера у пациентов с ревматоидным артритом.

При назначении с другими моноклональными антителами с диагностической или лечебной целью у пациентов, имеющих антитела против мышинных белков или антихимерные антитела, увеличивается риск аллергических реакций.

Особые указания

В целях повышения качества отслеживаемости биологических лекарственных средств, название назначаемого препарата и номер серии должно быть понятным образом записано в истории болезни пациента.

Данная информация относится к применению лекарственной формы препарата Мабтера для подкожного введения по зарегистрированным показаниям, т. е. для лечения НХЛ (дозировка 1400 мг) и лечения ХЛЛ (дозировка 1600 мг). Сведения о применении препарата для лечения других заболеваний можно найти в инструкции по применению препарата Мабтера для внутривенного введения.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Применение препарата Мабтера может повышать риск развития ПМЛ. Пациенты должны регулярно наблюдаться на предмет появления новых или обострения существующих неврологических симптомов, возможно указывающих на ПМЛ. В случае обнаружения таких симптомов терапию следует временно приостановить до исключения диагноза ПМЛ. Врачи должны определить, свидетельствуют ли симптомы о неврологических нарушениях, и если да, то не имеет ли место ПМЛ. При соответствующих клинических показаниях следует рассмотреть возможность направления

пациента на консультацию к врачу-неврологу.

Если есть какие-либо сомнения, следует рассмотреть возможность назначения дополнительного обследования, включая МРТ-сканирование, желательное с использованием контраста, анализ спинномозговой жидкости (СМЖ) на ДНК вируса Джона Каннингема (JC) и повторное неврологическое обследование.

Особое внимание следует уделять симптомам, которые пациент может сам не заметить (например, когнитивные, неврологические или психиатрические симптомы). Пациентам также следует рекомендовать сообщить своим родственникам и близким о лечении, поскольку те могут заметить симптомы, на которые сам пациент не обратил внимание.

При развитии ПМЛ лечение препаратом Мабтера следует окончательно прекратить.

После восстановления иммунной системы у пациентов с ПМЛ с ослабленным иммунитетом отмечали стабилизацию или улучшение состояния. До сих пор неизвестно, может ли вызвать такую же стабилизацию или улучшение состояния раннее выявление ПМЛ и приостановление терапии препаратом Мабтера.

Инфузионные реакции/Реакции в месте инъекции

Терапия препаратом Мабтера связана с развитием инфузионных реакций/реакций в месте введения, которые вызваны высвобождением цитокинов и/или других медиаторов. Синдром высвобождения цитокинов бывает трудно отличить от острых реакций гиперчувствительности.

Далее описываются побочные эффекты, связанные с синдромом высвобождения цитокинов, синдромом лизиса опухоли, анафилактическими реакциями и реакциями гиперчувствительности. Эти реакции не имеют отношения к способу введения препарата Мабтера и могут наблюдаться при использовании обеих лекарственных форм.

Во время пострегистрационного применения внутривенной формы препарата Мабтера сообщалось о случаях тяжелых инфузионных реакций с летальным исходом. Эти реакции могли наступать через 30-120 минут после начала проведения первой внутривенной инфузии препарата. Реакции характеризовались нарушениями функции легких и в ряде случаев включали в себя быстрый лизис опухоли и другие признаки синдрома лизиса опухоли на фоне лихорадки, озноба, тремора, пониженного артериального давления, крапивницы, ангионевротического отека и других симптомов.

Для тяжелого синдрома высвобождения цитокинов характерны: выраженная одышка, которая нередко сопровождается бронхоспазмом и гипоксией, дополнительно к лихорадке, ознобу, тремору, крапивнице и ангионевротическому отеку. Этот синдром может сопровождаться некоторыми признаками синдрома лизиса опухоли, такими как гиперурикемия, гиперкалиемика, гипокальциемика, гиперфосфатемия, острая почечная недостаточность, повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ); также возможно развитие острой дыхательной недостаточности и

летального исхода. Острая дыхательная недостаточность может сопровождаться такими явлениями, как интерстициальная инфильтрация или отек легких, выявляемыми с помощью рентгенографии грудной клетки. Часто синдром проявляется в течение 1-2 часов после начала первой инфузии. Пациенты с дыхательной недостаточностью в анамнезе или с опухолевой инфильтрацией легких находятся в группе высокого риска развития неблагоприятного исхода, поэтому их лечение требует повышенной осторожности. При развитии тяжелого синдрома высвобождения цитокинов необходимо немедленно прервать инфузию и применить интенсивное симптоматическое лечение. Поскольку после первоначального уменьшения выраженности клинических симптомов возможно их усиление, то такие пациенты нуждаются в постоянном наблюдении, пока не будет купирован или исключен синдром лизиса опухоли и инфильтрация легких. Дальнейшее лечение пациентов после полного исчезновения признаков и симптомов в редких случаях приводило к повторному развитию тяжелого синдрома высвобождения цитокинов.

С крайней осторожностью следует подходить к лечению пациентов с высокой опухолевой нагрузкой или с большим числом циркулирующих злокачественных клеток ($\geq 25 \cdot 10^9/\text{л}$), включая пациентов с ХЛЛ, так как риск развития у них тяжелого синдрома высвобождения цитокинов особенно высок. Такие пациенты должны тщательно наблюдаться в течение всего времени проведения первой инфузии. Можно рассмотреть возможность снижения скорости введения препарата во время первой инфузии или разделить дозу препарата на 2 дня во время первого цикла терапии и в каждые последующие циклы, если число циркулирующих злокачественных клеток сохраняется $>25 \cdot 10^9/\text{л}$.

Внутривенное введение препаратов белковой природы было связано с развитием анафилактических и других реакций гиперчувствительности. В отличие от синдрома высвобождения цитокинов, истинные реакции гиперчувствительности обычно развиваются в течение нескольких минут после начала инфузии. Лекарственные средства для купирования аллергических реакций, включая эпинефрин, антигистаминные препараты, ГКС, должны быть доступны для немедленного применения в случае аллергической реакции на фоне введения препарата Мабтера. Клинические проявления анафилаксии могут быть сходными с клиническими проявлениями синдрома высвобождения цитокинов (см. выше). О реакциях гиперчувствительности сообщалось реже, чем о реакциях, обусловленных высвобождением цитокинов.

В некоторых случаях применение препарата Мабтера ассоциировалось с такими реакциями, как инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, отек легких, острая обратимая тромбоцитопения.

Поскольку во время инфузии препарата Мабтера может возникать артериальная гипотония, следует обратить внимание на необходимость воздержаться от приема гипотензивных средств в течение 12 часов до введения препарата Мабтера.

Инфузионные нежелательные реакции всех типов отмечали у 77 % пациентов, получавших препарат Мабтера внутривенно (включая синдром высвобождения цитокинов, сопровождаемый понижением артериального давления и бронхоспазмом у 10 % пациентов). Эти симптомы обычно обратимы при прерывании инфузии и применении жаропонижающих, антигистаминных препаратов, а в отдельных случаях – кислорода, внутривенного введения физиологического раствора или бронходилататоров, а также ГКС в случае необходимости.

Реакции в месте введения отмечались максимум у 50 % пациентов, получавших подкожные инъекции препарата Мабтера в клинических исследованиях. Эти реакции возникали в течение 24 часов после введения подкожной инъекции и включали эритему, зуд, сыпь, боль, отек и покраснение в месте введения. Обычно такие реакции носили слабовыраженный или умеренный (степень 1 и 2) преходящий характер.

Местные кожные реакции были очень распространены у пациентов, получавших препарат Мабтера подкожно в клинических исследованиях. К симптомам относились боль, отек, уплотнение, гематома, эритема, зуд и сыпь. Некоторые местные кожные реакции возникали спустя 24 часа после введения подкожной инъекции препарата Мабтера. Большинство местных реакций имели слабую или умеренную степень тяжести и разрешались без какого-либо специфического лечения.

Перед началом курса подкожных инъекций препарата Мабтера все пациенты должны получить полную дозу лекарственной формы препарата Мабтера для внутривенного введения. Наиболее высокий риск развития реакций в месте введения инъекции имеет место во время первого цикла терапии. Начало курса лечения с внутривенной лекарственной формы препарата Мабтера позволяет добиться лучшего контроля над реакциями, связанными с введением препарата, путем снижения скорости или прерывания внутривенной инфузии.

Если пациент не получил полную внутривенную дозу препарата Мабтера перед переходом к курсу подкожных инъекций, он должен продолжить получать последующие курсы внутривенной формы препарата Мабтера до получения полной дозы препарата. Таким образом, переход на подкожную форму препарата Мабтера возможен только на втором и последующих курсах внутривенной терапии.

Как и в случае в лекарственной формой для внутривенного введения, подкожные инъекции должны проводиться под наблюдением квалифицированного и опытного врача при наличии необходимых условий для проведения реанимационных мероприятий в полном объеме. Перед введением каждой подкожной инъекции необходимо проводить премедикацию, которая заключается в введении анальгетика/антипиретика (например, парацетамола) и антигистаминного препарата (например, дифенгидрамина). Также можно рассмотреть возможность премедикации с использованием ГКС.

После введения подкожной инъекции препарата Мабтера пациенты

должны наблюдаться в течение минимум 15 минут. У пациентов с повышенным риском развития реакций гиперчувствительности может понадобиться более продолжительный период наблюдения.

Пациентам необходимо рекомендовать немедленно обращаться к своему лечащему врачу в случае, если в любое время после введения дозы препарата Мабтера возникают симптомы, указывающие на возможность развития выраженной гиперчувствительности или тяжелой формы синдрома высвобождения цитокинов.

Нарушения со стороны сердца

У пациентов, получавших терапию препаратом Мабтера, наблюдались случаи стенокардии, сердечных аритмий (включая мерцание-трепетание предсердий), сердечной недостаточности и/или инфаркта миокарда. Поэтому пациенты, имеющие в анамнезе сердечные заболевания и/или кардиотоксическую химиотерапию, должны находиться под тщательным клиническим наблюдением.

Гематологическая токсичность

Несмотря на то, что монотерапия препаратом Мабтера не приводит к миелосупрессии, необходимо с осторожностью назначать препарат пациентам с числом нейтрофилов менее $1.5 \cdot 10^9/\text{л}$ и/или числом тромбоцитов менее $75 \cdot 10^9/\text{л}$, поскольку опыт клинического применения препарата Мабтера у таких пациентов ограничен. Лекарственную форму препарата Мабтера для внутривенного введения применяли у 21 пациента, перенесших аутологическую трансплантацию костного мозга, и из других групп риска с возможным нарушением функции костного мозга, не вызывая при этом явлений миелотоксичности.

Во время терапии с применением препарата Мабтера необходимо регулярно проводить полный анализ крови с определением числа нейтрофилов и тромбоцитов.

Инфекции

Тяжелые инфекции, в том числе с летальным исходом, могут развиваться на фоне терапии препаратом Мабтера. Препарат не следует назначать пациентам с активными тяжелыми инфекциями (например, туберкулезом, сепсисом и оппортунистическими инфекциями).

Следует соблюдать осторожность при рассмотрении вопроса о применении препарата Мабтера у пациентов с рецидивирующими или хроническими инфекциями в анамнезе или с основными заболеваниями, которые могут усиливать предрасположенность пациентов к развитию тяжелых инфекций.

Сообщалось о случаях реактивации гепатита В у пациентов, получавших препарат Мабтера внутривенно, в том числе о случаях фульминантного гепатита с летальным исходом. Большинство таких пациентов также получали цитотоксическую химиотерапию. Ограниченная информация, поступившая из одного исследования с участием пациентов с рецидивирующим/химиоустойчивым ХЛЛ, указывает на то, что терапия препаратом Мабтера также может ухудшать исход лечения первичных

инфекций, вызываемых вирусом гепатита В. Перед началом терапии препаратом Мабтера необходимо провести скрининг всех пациентов на вирус гепатита В, в ходе которого, как минимум, должна проводиться проверка статуса антигенов HBsAg и HBcAb. Кроме этого, можно проводить анализ на другие биомаркеры. Пациенты с активной формой гепатита В не должны получать лечение препаратом Мабтера. Пациенты с положительной серологией гепатита В (наличие антигена HBsAg или HBcAb) должны получить консультацию у специалиста по заболеваниям печени перед тем, как приступить к терапии Мабтерой. Кроме этого, такие пациенты должны тщательно наблюдаться и получать стандартную медикаментозную терапию по профилактике реактивации гепатита В.

Во время пострегистрационного применения внутривенной лекарственной формы препарата Мабтера при НХЛ сообщалось об очень редких случаях ПМЛ. Большинство пациентов получали ритуксимаб в комбинации с химиотерапией или в рамках программы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Иммунизация

Безопасность иммунизации живыми вирусными вакцинами после терапии препаратом Мабтера у пациентов с НХЛ и ХЛЛ не изучалась, поэтому вакцинация живыми вирусными вакцинами не рекомендуется. Однако при применении неживых вакцин может снижаться скорость получения иммунного ответа. В нерандомизированном исследовании пациенты с рецидивирующими НХЛ низкой степени злокачественности, получавшие монотерапию препаратом Мабтера (вводимым внутривенно), при сравнении со здоровыми добровольцами из контрольной группы показывали более низкую частоту ответа на вакцинацию сенсibiliзирующим антигеном столбняка (16 % против 81 %) и неоантигеном гемоцианином лимфы улитки (KLH) (4 % против 69 % при оценке для повышенного более чем в 2 раза титра антител). Можно полагать, что у пациентов с ХЛЛ будут наблюдаться аналогичные результаты, учитывая сходство между обоими заболеваниями; однако подобных клинических исследований с участием пациентов с ХЛЛ не проводилось.

Средние титры антител к набору антигенов (*Streptococcus pneumoniae*, грипп А, эпидемический паротит, краснуха, ветряная оспа) сохранялись в течение периода продолжительностью до 6 месяцев после завершения терапии препаратом Мабтера.

Кожные реакции

В связи с применением препарата Мабтера сообщалось о тяжелых кожных реакциях, включая токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и синдром Стивенса-Джонсона, в том числе с летальным исходом. При развитии подобной реакции с подозрением на связь с терапией Мабтерой, применение препарата необходимо полностью прекратить.

Фертильность

Исследования на животных не выявили негативного действия ритуксимаба или рекомбинантной человеческой гиалуронидазы (rHuPH20) на репродуктивные органы.

Контрацепция у мужчин и женщин

Учитывая длительное время задержки ритуксимаба в организме пациентов с истощением пула В-клеток, женщины детородного возраста должны применять эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 12 месяцев после окончания терапии препаратом Мабтера.

Беременность и период лактации

Известно, что IgG проникают через плацентарный барьер. Уровень В-лимфоцитов у новорожденных, матери которых получали лечение препаратом Мабтера, в ходе клинических исследований изучен не был. Достаточные и надлежащим образом контролируемые данные исследований с участием беременных женщин отсутствуют, хотя поступали сообщения о преходящем истощении пула В-клеток и лимфоцитопении у некоторых младенцев, рожденных от матерей, которые получали препарат Мабтера во время беременности. Аналогичные результаты были получены в исследованиях на животных. В связи с этим, препарат Мабтера не следует назначать беременным женщинам, если только возможная польза от терапии для матери не превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, проникает ли ритуксимаб в грудное молоко. Однако с учетом того, что иммуноглобулины класса IgG попадают в грудное молоко человека, и ритуксимаб обнаруживался в молоке кормящих обезьян, женщинам следует воздержаться от грудного вскармливания во время лечения и в течение 12 месяцев после окончания терапии препаратом Мабтера.

Особенности влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Исследования влияния препарата на способность управлять автомобилем или другими механизмами не проводились, однако фармакологическая активность и профиль побочных реакций свидетельствуют о том, что такое влияние маловероятно.

Передозировка

Информация о применении доз выше рекомендуемых внутривенной лекарственной формы препарата Мабтера в клинических исследованиях ограничена. На сегодняшний день самой высокой исследованной внутривенной дозой ритуксимаба является доза в 5000 мг (2250 мг/м²) у пациентов с хроническим лимфолейкозом. Введение данной дозы с изменением профиля безопасности препарата связано не было.

При передозировке следует немедленно остановить инфузию и продолжить наблюдение за пациентом.

Зарегистрированы 3 эпизода случайной передозировки при в/в введении дозы 2780 мг препарата Мабтера в подкожной форме, не сопровождавшиеся какими-либо последствиями.

В случае передозировки или ошибке в назначении препарата следует наблюдать за состоянием пациента.

В ходе пострегистрационного наблюдения сообщалось о 5 случаях передозировки ритуксимабом. В 3 случаях о нежелательных явлениях не сообщалось. В 2 других случаях сообщалось о гриппоподобных симптомах при применении ритуксимаба в дозе 1,8 г и о дыхательной недостаточности с летальным исходом при применении ритуксимаба в дозе 2 г.

Форма выпуска и упаковка

По 1600 мг/13.4 мл препарата в стеклянный флакон (стекло гидролитического типа 1 ЕФ/ФСША), укупоренный пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатым алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Срок хранения

2 года 6 месяцев

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

При температуре от 2 °С до 8 °С, в оригинальной упаковке для защиты от света. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель и упаковщик

Ф. Хоффманн Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland

Владелец регистрационного удостоверения

Рош Реджистрэйшн Лимитед, Великобритания

Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, United Kingdom

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за

пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Рош Казахстан»

А26А3D8, г. Алматы,

ул. Луганского, д. 137, БЦ «Керуен»

Тел.: +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com