

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық қызметті
бақылау комитеті Төрағасының
2016 жылғы 08 қараша
№ N004845 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық
қолдану жөніндегі нұсқаулық**

Мабтера

Саудалық атауы
Мабтера

Халықаралық патенттелмеген атауы
Ритуксимаб

Дәрілік түрі
Тері астына инъекцияға арналған ерітінді 1400 мг/11.7 мл

Құрамы
Бір құтының ішінде
белсенді зат – 120 мг/мл ритуксимаб,
қосымша заттар: рекомбинантты адам гиалуронидазасы (rHuPH20), L-гистидин, L-гистидин гидрохлоридінің моногидраты, α , α -трегалоз дигидраты, L-метионин, полисорбат 80, инъекцияға арналған су

Сипаттамасы
Мөлдір немесе сәл бозанданатын сұйықтық

Фармакотерапиялық тобы
Ісікке қарсы препараттар. Ісікке қарсы басқа да препараттар. Моноклональді антиденелер. Ритуксимаб
АТХ коды L01XC02

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңуі

Фолликулярлық лимфомасы (ФЛ) бар пациенттерде препараттың тері астына (т/а) бір дозасын (375 мг/м², 625 мг/м², 800 мг/м²) енгізгеннен кейін ритуксимаб фармакокинетикасы вена ішіне (в/і) 375 мг/м² доза енгізгеннен

кейін бақыланған фармакокинетикамен салыстырарлық болды. Ритуксимабты тері астына енгізгеннен кейін баяу сіңеді, ең жоғары концентрациясына енгізгеннен кейін шамамен 3 күннен соң жетеді.

Популяциялық фармакокинетикалық талдау деректері бойынша ритуксимабтың абсолютті биожетімділігі 71 % құрайды.

Ритуксимабтың жүйелік әсері 375 мг/м^2 –ден 800 мг/м^2 дейінгі тері астылық доза диапазонында дозаға байланысты ұлғайды. Клиренсі, таралу көлемі және жартылай шығарылу кезеңі ($T_{1/2}$) екі дәрілік түрде де ұқсас болды.

BP22333 (SparkThera) зерттеуі

ФЛ бар пациенттерде демеуші ем ретінде пайдаланылатын препараттың тері астылық түрінің фармакокинетикалық параметрлерін, қауіпсіздігін және жағымдылығын бағалау бойынша екі сатылы Ів фаза зерттеулері. Зерттеудің 2-ші сатысында ритуксимаб индукцияға жауабы бар және Мабтера препаратымен вена ішіне ең кемі бір курс ем алған пациенттерге тері астына 1400 мг бекітілген доза ретінде енгізілді.

1 кестеде Мабтера препаратының тері астына және вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрін пайдаланғанда ең жоғары концентрациясының (C_{max}) болжамды медианасының салыстырылуы берілген.

1 кесте. BP22333 (SparkThera) зерттеулері: тері астына инъекцияға арналған Мабтера және вена ішіне енгізуге арналған Мабтера сіңуі параметрлерінің салыстырылуы

	Мабтера т/а	Мабтера в/і
C_{max} есептік медианасы (әр 2 айда 1 доза), мкг/мл	201	209
C_{max} есептік медианасы (әр 3 айда 1 доза), мкг/мл	189	184

Ритуксимабтың ең жоғары сарысулық концентрациясына (T_{max}) жету үшін қажетті уақыт медианасы тері астына енгізуге арналған дәрілік түрі үшін шамамен 3 күнді құрады, бұл арада вена ішіне енгізу жағдайында T_{max} инфузия кезінде немесе ол аяқталған соң дереу басталады.

BO22334 (SABRINA) зерттеуі

Бұрыннан емделмеген ФЛ бар пациенттерге Мабтера препаратымен вена ішіне бір курс ем жүргізгеннен кейін химиотерапиямен біріктірілімде 6 цикл бойына 3 апталық аралықпен ритуксимабтың (1400 мг) тері астына бекітілген дозасын индукциялық енгізу тағайындалды. Ритуксимабтың 7 цикл кезіндегі сарысулық ең жоғары концентрациясы екі емдік топта бірдей болды; орташа геометриялық концентрация тері астына және вена ішіне арналған дәрілік түр үшін тиісінше (ауытқу коэффициенті, %) 250.63 (19.01) мкг/мл және 236.82 (29.41) мкг/мл құрады, ал орташа геометриялық қорытынды арақатынасы 0.941 (90% СА: 0.872, 1.015) құрады.

Таралуы/Шығарылуы

2 кестеде ВР22333 және ВО22334 зерттеулерде алынған C_{min} және AUC_{τ} орташа геометриялық параметрлері көрсетілген.

2 кесте. Таралуы/Шығарылуы: тері астына инъекцияға арналған Мабтера және вена ішіне енгізуге арналған Мабтераның фармакокинетикалық параметрлерінің салыстырылуы

ВР22333 (SparkThera) зерттеуі				
	Геометриялық орташа C_{min} (1 доза әр 2 ай сайын), мкг/мл	Геометриялық орташа C_{min} (1 доза әр 3 ай сайын), мкг/мл	Геометриялық орташа AUC_{τ} (1 доза әр 2 ай сайын), мкг*тәулік/мл	Геометриялық орташа AUC_{τ} (1 доза әр 3 ай сайын), мкг*тәулік/мл
Мабтера т/а	32.2	12.1	5430	5320
Мабтера в/і	25.9	10.9	4012	3947
ВО22334 (SABRINA) зерттеуі				
	8 цикл дозасы алдындағы геометриялық орташа C_{min} , мкг/мл		7-ші цикл кезіндегі геометриялық орташа AUC	
Мабтера т/а	134.6		3778	
Мабтера в/і	83.1		2734	

ФЛ бар 403 пациенттердегі популяциялық фармакокинетикалық талдау деректері бойынша Мабтераны монотерапия ретінде немесе химиялық терапиямен біріктірілімде бір немесе бірнеше инфузия қолданумен тері астына және/немесе вена ішіне қабылдаған (CL_2) В-жасушалармен немесе ісік жүктемесімен байланысты болуы ықтимал спецификалық емес клиренсі (CL_1), спецификалық клиренсі және орталық камерадағы (V_1) таралу көлемі тиісінше 0.194, 0.535 және 4.37 л/тәулікті құрады. Мабтера препаратының тері астына арналған дәрілік түрінің терминалдық жартылай шығарылу кезеңінің есептік медианасы 29.7 күнді (9.9-дан 91.2 күнге дейінді) құрады. Талдауға алынған топ ВР22333 (277 пациенттің 3736 үлгісі) және ВО22334 (126 пациенттің 2267 үлгісі) зерттеулеріндегі тері астына және вена ішіне ритуксимаб қабылдаған 403 пациенттерден алынған 6003 үлгісінен тұрады. Ритуксимаб дозасын енгізгеннен кейінгі бақылаудың 29 жағдайындағы (0.48%) нәтижелер (ВР22333 зерттеулерінде барлық жағдайлар болды) мөлшерлік анықтаудың шегінен төмен болды. Бастапқы В-жасуша деңгейін қоспағанда, ковариаттың болымсыз мәні болмады. Бастапқы ісік жүктемесі туралы деректер тек ВО22334 зерттеулерінде ғана болды.

Пациенттердің ерекше санаттары

ВО22334 клиникалық зерттеулерінде тері астына инъекция (әр 3 айда 1400 мг) және вена ішіне инфузия (әр 3 айда 375 мг/м²) пайдаланғанда дене беткейінің ауданына 7 цикл барысында бақыланған ритуксимаб экспозициясына тәуелділігі анықталды; C_{min} көрсеткіштерінің арақатынасы

дене беткейінің ауданы (ДБА) төмен, орташа және жоғары (ДБА төмен ≤ 1.70 м²; ДБА орташа 1.7-1.9 м²; ДБА жоғары ≥ 1.90 м²) пациенттерде тиісінше 2.29, 1.31 және 1.41 құрады. АUCt параметрлерінің тиісінше арақатынасы 1.66, 1.17 және 1.32 құрады.

Пациенттің жынысы мен жасына ритуксимаб фармакокинетикасының клиникалық елеулі тәуелділігі туралы деректер алынбаған.

Ритуксимабқа антидене тек 13 пациентте ғана анықталды; ритуксимабқа антидене болуы тепе-теңдік жай-күйінде клиренстің клиникалық елеулі жоғарылауына әкелмеді.

Қауіпсіздіктің клиникаға дейінгі зерттеулерінің деректері

Ритуксимабтың В-лимфоциттерде CD20 антигенімен жоғары спецификалық жолмен байланысатыны анықталған. Яван макакаларында жүргізілген уыттылық зерттеулері шеткері қан мен лимфа тіндеріндегі В-жасушаларының болжамды азаюынан басқа, қандай да бір уыттылық әсер көрсетпеді. 100 мг/кг жететін доза пайдаланумен (дозасы жүктіліктің 20 және 50 күні кезеңі арасында енгізілді) кейіннен білінетін уыттылығына зерттеулер яван макакаларында жүргізілген. Бұл зерттеулерде ритуксимабтың шаранаға уыттылық әсері анықталмады. Алайда босанғаннан кейін сақталатын шарананың лимфа тіндеріндегі В-жасушаларының дозаға тәуелді фармакологиялық азаятыны анықталған және жаңа туған төлдерінде IgG деңгейі төмендеуімен бірге жүрді. В-жасушаларының саны әр ұрпағы туғаннан кейін 6 ай ішінде қалпына келген, иммунизацияға реакция қалып шегінде болды. Мутагендік потенциалының стандартты зерттеулері жүргізілмеді, өйткені ритуксимабқа қатысты олар релевантты емес. Ритуксимабтың онкогендік потенциалына ұзақ мерзімді зерттеулер жүргізілмеді. Сондай-ақ ритуксимабтың немесе rHuRH20 жануарлар фертильділігіне әсерін бағалау бойынша зерттеулері жүргізілмеді. Яван макакаларында жүргізілген жалпы уыттылық зерттеулері ритуксимабтың жануарлардың аталықтары мен аналықтарының ұрпақ өрбіту органдарына зиянды әсерін анықтамады. Макака спермасының сапасына rHuRH20 әсері анықталмады. Тышқандардың rHuRH20 эмбриофеталдық дамуының зерттеулері адамдарға арналған дозадан елеулі асатын дозаларда шарана салмағының азаюын туындатты және ұрық имплантациясы бұзылуын туындатты.

Жүйелік rHuRH20 әсері нәтижесінде туындайтын дизморфогенез (тератогенез) туралы айғақтайтын деректер жоқ.

Фармакодинамикасы

Тері астына енгізуге арналған Мабтера препаратының дәрілік түрі құрамында рекомбинантты адам гиалуронидазасы (rHuRH20) ферменті бар, бұл тері астына енгізілуде бірге қабылданатын препараттардың дисперсия және сіңуінің деңгейін жоғарылату үшін пайдаланылады.

Ритуксимаб толыққанды В-лимфоциттерде және ізашар-В-жасушаларда орналасқан гликолизирленбеген фосфопротеинмен, трансмембраналық антигенмен CD20 спецификалық байланысады. Бұл антиген В-жасушалық ходжкіндік емес лимфоманың 95%-дан астам жағдайында

экспрессияланады.

Антиген CD20 дені сау, сондай-ақ ісігі бар В-жасушаларда болады және плазманың дені сау жасушаларында және басқа да дені сау тіндерде, ізашар-В-жасушаларда, гемопоэзиялық діндік жасушаларда жоқ болмайды. CD20 антиденемен байланысқаннан кейін интернализденбейді және жасушалық жарғақшадан қоршаған ортаға шығарылмайды. CD20 қан плазмасында бос антиген түрінде айналымда болмайды және сондықтан антиденелермен байланысқаны үшін бәсекелес емес.

Ритуксимабтың Fab-домені CD20 антигенімен В-лимфоциттерде байланысады, соның нәтижесінде В-жасушалар лизисін туындататын иммунологиялық реакцияларға түрткі болады. Жасушалық лизистің болжамды механизміне C1q байланысуымен шартталған комплементке тәуелді цитоуыттылық (КТЦ) және гранулоциттер, макрофагтардың және табиғи қыратын-жасушалар беткейінде орналасқан бір немесе бірнеше Fcγ-рецепторлар арқылы болатын антиденеге тәуелді жасушалық цитоуыттылық (АТЖЦ) жатады. Ритуксимабтың CD20 антигенмен В-лимфоциттерде байланысуы сондай-ақ жасушалар апоптозын стимуляциялайтыны анықталды.

Препаратты бірінші енгізуден кейін шеткері қанда В-жасушасы деңгейінің медианасы қалыптан төмен деңгейге дейін азаяды. Гемобластоз себепті ем алған пациенттерде В-жасушалары мөлшері емнің 6 айынан кейін қалпына келе бастайды, қалыпқа 1 жылдан соң келеді, кейбір пациенттерде бұл үдеріс ұзағырақ уақыт алуы мүмкін (индукциялық емнен кейін 23 айға дейін болатын). Ревматоидты артриті бар пациенттерде шеткері қанда В-жасушасының кенеттен азаюы 14 күндік аралықпен жүргізілген Мабтера 1000 мг препаратының екі инфузиясынан кейін бақыланды. 24-ші аптадан бастап В-жасушасының деңгейі арта бастайды, және пациенттердің көпшілігінде репопуляцияға 40-шы аптаға қарай қол жетеді, бұл Мабтера препаратының монотерапия түрінде немесе метотрексатпен біріктірілімінде пайдаланылуына байланыссыз.

Ходжкиндік емес лимфомада (ХЕЛ) тері астына енгізу үшін Мабтера препаратының дәрілік түрін клиникалық қолдану тәжірибесі

Төменде ФЛ бар, және сондай-ақ ФЛ, доза таңдау/растау (SparkThera BP22333) бойынша Іb фаза зерттеулері бар пациенттер қатыстырылған клиникалық зерттеулерден (SABRINA BO22334) алынған ходжкиндік емес лимфомасы бар пациенттердегі Мабтера препаратын тері астына инъекциялауда клиникалық қолданылуы туралы ақпарат берілген.

BO22334 (SABRINA) зерттеулері

Екі сатылы халықаралық көпорталықтық рандомизацияланған бақыланатын ашық ІІІ фаза зерттеулеріне бұрын емделмеген ФЛ бар пациенттер қатыстырылған. Зерттеулердің мақсаты тері астына енгізуге арналған Мабтера препаратының дәрілік түрін СНОР/CVP химиотерапиясының сызбасымен біріктірілімде қолданудың Мабтера препаратын вена ішіне режимінде СНОР/CVP сызбасымен біріктірілімде қолдануға қатысты тиімділігі кем еместігін растау болып табылады.

Бұдан кем емес тиімділігі препараттың фармакокинетикалық бейіні және қауіпсіздігінің тікелей тиімділігі тұрғысынан анықталды. Зерттеудің бірінші сатысының мақсаты препаратты индукциялық ем аясында (әр үш апта сайын 1 инфузия) вена ішіне енгізуден кейін орын алатын сарысудағы ең төмен қалдық концентрацияның мәніне қол жеткізуге мүмкіндік беретін ритуксимабтың тері астылық дозасын таңдау болды. Зерттеудің 1-ші сатысына CD20-оң, бұрын емделмеген 1, 2 және 3а (n=127) дәрежелі ФЛ бар пациенттер қатыстырылды.

2 сатысының мақсаты вена ішіне арналған дәрілік түрімен салыстырғанда тері астылық ритуксимабтың тиімділігі және қауіпсіздігі бойынша қосымша ақпарат алу болды; бұл арада 1-ші сатыдағы (1400 мг) сол тері астылық доза пайдаланылды. Зерттеудің 2 сатысына CD20-оң, бұрын емделмеген 1, 2 және 3а (n=283) дәрежелі ФЛ бар пациенттер қатыстырылды.

Зерттеудің жалпы жоспары екі сатыда да бірдей болды, және пациенттер келесі екі топта рандомизация өткерді:

– Мабтера препаратын тері астына енгізу (n=63): вена ішіне енгізудің бірінші циклы және әр үш апта сайын жүргізілетін СНОР немесе СVP сызбалары бойынша химиотерапияның ең көбі 8 циклымен Мабтера препаратын тері астына енгізудің біріктірілімінің кейінгі 7 циклы. Бірінші цикл үшін стандартты вена ішілік доза (дене беткейінің ауданы 375 мг/м²) пайдаланылды. Тері астына дозасы бекітілген болды және 1400 мг құрады. Ең болмағанда ішінара жауабы (ІЖ) бар пациенттер тері астылық дәрілік түрдегі демеуші емге өткен (24 ай бойына әр 8 апта сайын бір инъекция).

– Мабтера препаратын вена ішіне енгізу (n= 64): әр үш апта сайын жүргізілетін СНОР немесе СVP сызбалары бойынша химиотерапияның ең көбі 8 циклымен Мабтера препаратының біріктіріліміндегі 8 цикл вена ішіне инфузиясы. Стандартты вена ішілік доза (375 мг/м²) пайдаланылды.

Ең аз ІЖ бар пациенттер вена ішілік дәрілік түрдің демеуші еміне ауысты (24 ай бойына әр 8 апта сайын бір инфузия).

3 кестеде SABRINA зерттеулерінің 1-ші және 2-ші фазасына қатысқан 410 пациенттің жиынтық талдау деректері көмегімен алынған жалпы жауап жиілігінің нүктелік бағасы көрсетілген.

3 кесте. SABRINA (BO22334) (ITT-популяция) зерттеулеріндегі жауап жиілігінің нүктелік бағасы

		1-ші және 2-ші сатыға арналған жиынтық деректер N = 410	
		Ритуксимаб в/і	Ритуксимаб т/а
ЖЖЖ	Нүктелік баға	84.4 % (173/205)	83.4 % (171/205)
	95 % Ca	[78.7 %, 89.1 %]	[77.6 %, 88.2 %]
ГЖЖ	Нүктелік баға	31.7 % (65/205)	32.7 % (67/205)
	95 % Ca	[25.4 %, 38.6 %]	[26.3 %, 39.6 %]

ЖЖЖ – жалпы жауап жиілігі

Ізденіс талдаулары қосалқы топтардағы жауаптардың жиілігі (химиотерапия, жынысы, дене беткейінің ауданы) ІТТ-популяциялардағы жауап жиілігінен елеулі түрде айырмашылығы жоқтығын көрсетті.

Иммуногенділігі

Мабтера препаратының тері астына енгізуге арналған дәрілік түрін клиникалық зерттеудің бағдарламасы аясында алынған деректер препаратты тері астына енгізгенде қол жеткен ритуксимабқа антидене түзілу жиілігі Мабтераны вена ішіне инфузиялаудан кейінгі осындай көрсеткішпен салыстырарлық болғанын көрсетті.

SABRINA (BO22334) зерттеулерінде ХЕЛ бар пациенттерге Мабтера препаратын т/а енгізгенде ем нәтижесінде ритуксимабқа антидене түзілу жиілігі/жоғарылауы төмен болды және бұл в/і енгізгендегі осындайға ұқсас болды (1 % қарсы 2 %, тиісінше).

ХЕЛ бар пациенттерге «тері астына енгізуге арналған ерітінді» дәрілік түріндегі Мабтера препаратын т/а енгізгенде рекомбинантты адам гиалуронидазасына (rHuPH20) антидененің жоғарылауы /түзілуі жиілеуі в/і енгізгендегі 6 %-бен салыстырғанда 9 % құрады. Бұл пациенттердің ешқайсысында бейтараптандыратын антидене анықталмады.

rHuPH20 антиденесі бар пациенттердің жалпы үлесі негізінен келесі бақылаулар барысында өзгермеген. Мабтера препаратымен «тері астына енгізуге арналған ерітінді» дәрілік түрінде емдегеннен кейін rHuPH20 антидене немесе ритуксимабқа антидене түзілуінің клиникалық мәні белгісіз. Зерттеулерде [SABRINA] препараттың қауіпсіздігі немесе тиімділігіне rHuPH20 антидене немесе ритуксимабқа антидене болуы әсер етпеген.

Клиникалық және зертханалық зерттеулердің нәтижелері

Тышқандардың ақуыздарына антидене болуына зерттелген 67 пациентте антиденелер анықталмады. Антихимериялық антиденелер 356 зерттелгендердің 1,1 %-нан (4 пациент) азында анықталды.

Қолданылуы

Мабтера препаратының тері астына енгізуге арналған дәрілік түрі, ересектерде ходжкиндік емес лимфоманы емдеу үшін (ХЕЛ), оның ішінде:

- химиотерапиясымен біріктірілімде бұрын емделмеген фолликулярлық лимфоманың III-IV сатысындағы емінде;
- индукциялық емге жауаптан кейінгі фолликулярлық лимфоманың демеуші емінде;
- диффуздық CD20-оң В-ірі жасушалы ходжкиндік емес лимфоманы СНОР химиотерапия режимімен біріктірілген (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) емінде пайдаланылады.

Қолдану тәсілі және дозалары

Мабтера препаратын әркез онколог немесе гематологтың мұқият бақылауымен реанимациялық шаралар жүргізуге қажетті жағдайлар болғанда

ғана енгізеді.

Мабтера препаратын әр енгізу алдында анальгетик/антипиретик (мысалы, парацетамол) және антигистаминдік препарат енгізілетін (мысалы, дифенгидрамин) премедикация жүргізу керек.

Егер әсіресе Мабтера препараты ХЕЛ емдегенде құрамында ГКС бар химиотерапия біріктірілімінде қолданылмаса, сондай-ақ глюкокортикостероидтармен (ГКС) премедикация жүргізу керек.

Дозалануы

Тері астына енгізуге арналған Мабтера препаратының ұсынылған дозасы пациенттің дене беткейінің ауданынан байланысыз 1400 мг құрайды.

Мабтера препаратының тері астына инъекциясының курсы бастар алдында барлық пациенттер әркез Мабтера препаратының вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрінің толық дозасын алуы тиіс. Егер пациент тері астына инъекциясының курсына ауысар алдында Мабтера препаратының вена ішілік толық дозасын алмаса, ол препараттың толық дозасын алғанға дейін Мабтера препаратының вена ішілік дәрілік түрінің кейінгі курстарын алуды жалғастыруы тиіс. Осылайша, Мабтера препаратының тері астылық дәрілік түріне вена ішілік емнің тек екінші және кейінгі курстарында ауысуы мүмкін. Мабтера препаратының тері астылық енгізуге арналған дәрілік түрі вена ішілік инфузияға арналмаған және тек тері астылық инъекциялау жолымен енгізілуі тиіс.

Фолликулярлық ходжскиндік емес лимфома

Біріктірілген ем

Бұрын емделмеген немесе рефрактерлік/қайталанатын фолликулярлық лимфоманы индукциялық емдегенде химиотерапиямен біріктірілімдегі Мабтера препаратының ұсынылатын дозалау режимі:

- соңынан 1400 мг бекітілген дозада тері астына 8 цикл бойына енгізудің циклына ауысатын Мабтера препаратының вена ішілік дәрілік түрінің дене беткейінің ауданына $375/\text{м}^2$ дозадағы бірінші циклы.

Мабтера препаратының дозасы химиотерапияның әр циклының 1-ші күні ГКС (егер ол қолданылса) енгізуден кейін енгізіледі.

Демеуші ем:

- бұрын емделмеген фолликулярлық лимфома:
Бұрын емделмеген фолликулярлық лимфомасы бар пациенттердегі индукциялық емге оң жауаптағы демеуші емдегі Мабтера препаратының тері астына ұсынылатын дозасы: ауру үдегенге дейін немесе 2 жылдан аспайтын кезеңде әр 2 ай сайын бір рет 1400 мг (индукциялық препараттың соңғы дозасын енгізуден кейін 2 айдан соң бастап).
- рефрактерлік/ қайталанатын фолликулярлық лимфома:
Рефрактерлік/ қайталанатын фолликулярлық лимфомасы бар пациенттердегі демеуші емде Мабтера препаратының тері астына ұсынылатын дозасы: ауру үдегенге дейін немесе 2 жылдан аспайтын кезеңде әр 3 ай сайын бір рет 1400 мг (индукциялық препараттың соңғы дозасын енгізуден кейін 3 айдан соң бастап).

Диффуздық В-ірі жасушалы ходжкиндік емес лимфома

Мабтера СНОР химиотерапия режимимен біріктірілімде қолданылуы тиіс. Ұсынылатын дозасы: соңынан 1400 мг бекітілген дозада тері астына 8 цикл бойына енгізудің циклына ауысатын Мабтера препаратының вена ішілік дәрілік түрінің дене беткейінің ауданына 375/м² дозадағы бірінші циклы.

Мабтера препаратының дозасы химиотерапияның әр циклының 1-ші күні СНОР сызбасының ГКС-компоненті енгізуден кейін енгізіледі.

Диффуздық В-ірі жасушалы ХЕЛ химиотерапияның басқа режимимен біріктірілімде емдегенде пайдаланылатын Мабтера препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмады.

Ем кезіндегі доза түзету

Мабтера препаратының дозасын азайту ұсынылмайды. Егер Мабтера препаратын химиотерапиямен біріктірілімде енгізсе, цитостатикалық препараттардың дозасын төмендету бойынша стандартты ұсыныстармен пайдаланылуы керек.

Пациенттердің ерекше санаттары

Балалар

Мабтера препаратының 18 жасқа дейінгі балалардағы қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмады.

Егде жастағы адамдар

Егде жастағы (65 жастан асқан) пациенттерде Мабтера препаратының дозасын түзету талап етілмейді.

Қолдану тәсілі

Тері астына инъекция:

Мабтера препаратының тері астылық енгізуге арналған дәрілік түрі ұзақтығы 5 минутқа жуықты құрайтын тері астылық инъекцияға ғана пайдаланылуы тиіс. Ине саңылауы бітелуі қаупінен аулақ болу үшін тері астылық енгізуге арналған ине шприцке инъекция жасаудың дәл алдында орнатылуы тиіс.

Мабтера препаратының тері астылық инъекциясын құрсақ қуысы қабырғасының аумағына жүргізеді. Препаратты ауыру сезімі, қызару, гематомалармен, тығызданған, мең немесе тыртығы бар тері бөлігіне енгізуге болмайды.

Дененің басқа бөлігінде тері астына инъекция енгізу бойынша деректер жоқ, сондықтан егуді тек құрсақ қуысы қабырғасының аумағына ғана жүргізу керек.

Мабтера препаратының тері астына инъекция курсы уақытында тері астына енгізілетін басқа дәрілік заттарды дененің басқа бөліктеріне енгізу ұсынылады.

Инъекцияны үзе тұру жағдайында оны сол немесе басқа орында жаңғыртуға болады.

Жағымсыз әсерлері

Қауіпсіздік бейінінің қысқаша сипаттамасы

Клиникалық зерттеулер бағдарламасы аясындағы бақыланған Мабтера препаратының тері астына енгізуге арналған дәрілік түрінің қауіпсіздік бейіні

тері тарапынан жергілікті реакцияларды қоспағанда, вена ішіне арналған дәрілік түрінің бейінімен салыстырарлық болды. Енгізу орнындағы реакцияларды қоса, жергілікті реакциялар Мабтера препаратының тері астылық түрін қабылдайтын барлық пациенттерде өте ұқсас болды. Ритуксимабты тері астына қабылдайтын 20 %-ға дейінгі пациенттерде SABRINA (BO22334) III-ші фаза зерттеулерінде тері тарапынан жергілікті реакциялар туралы хабарланды. Препаратты тері астына қабылдаған пациенттер тобында кең таралған жергілікті реакциялар мыналар болды: енгізу орнындағы қызару (13 %), ауыру (7 %) және ісіну (4 %). Мабтера препаратын бірінші рет тері астына енгізуден кейін (2-ші цикл) препаратты енгізу орнында ауырлығы 3-ші дәрежелі бөртпе пайда болған бір пациенттен басқа тері астына инъекция енгізуден кейін орын алған барлық реакциялардың ауырлығы әлсіз немесе орташа дәрежелі болды. Мабтера препаратын тері астына қабылдаған пациенттерде әртүрлі дәрежелі жергілікті реакциялар бәрінен жиі тері астына енгізудің (2-ші цикл емінің) бірінші циклы барысында туындаған, біршама сирек – тері астына енгізудің екінші циклы барысында, және емді жалғастыру шамасына қарай бұндай реакциялар дамуының жиілігі төмендеген.

Тері астына енгізуге арналған Мабтера препаратын пайдаланғанда бақыланатын жағымсыз реакциялар

Ритуксимабты тері астына енгізуге байланысты жедел реакциялар даму қаупі индукциялық және демеуші ем (SABRINA BO22334) немесе тек демеуші ем (SparkThera BP22333) жүргізу аясында фолликулярлық лимфомасы бар пациенттер қатысуымен болған екі ашық зерттеулер барысында бағаланды. Екі пациентті BO22334 зерттеулерде препаратты тері астына енгізуге байланысты ауыр реакциялар (дәрежесі ≥ 3), (енгізу орнындағы 3 дәрежелі бөртпе және 3-ші дәрежелі ауыз құрғауы) туралы хабарланған.

SparkThera зерттеулерінде енгізу орнындағы ауыр реакциялар тіркелмеді.

Вена ішіне енгізуге арналған Мабтера препаратын пайдалануда бақыланған жағымсыз реакциялар

Ходжкиндік емес лимфома және созылмалы лимфоцитарлық лейкемия

Ходжкиндік емес лимфомадағы және созылмалы лимфолейкоздағы Мабтера препаратының қауіпсіздігінің жалпы бейіні клиникалық зерттеулерге қатыстырылған пациенттер туралы деректердің және тіркеуден кейінгі бақылау деректері негізінде анықталды.

Пациенттер Мабтера препаратымен емді монотерапия түрінде (индукциялық ем немесе индукциялық сатыдан кейін демеуші ем мақсатында) немесе химиотерапиямен біріктірілімде алған.

Мабтера препаратына жиілігі көбірек жағымсыз реакциялар (ЖР) инфузиялық реакциялар болды, бұл бірінші инфузия уақытында пациенттердің көпшілігінде дамыған. Инфузиялық реакциялар жиілігі әр келесі цикл сайын азайып отырды, және химиотерапияның 8-ші циклында инфузиялық реакциялар жиілігі 1 % азды құрады.

Клиникалық зерттеулерде ХЕЛ бар пациенттердің 30-55 %-да және СЛЛ бар пациенттердің 30-50 %-да инфекциялық асқынулар дамыған (негізінен

бактериялық және вирустық инфекциялар).

Ең көп таралған жағымсыз реакциялар мыналар болды:

- инфузиялық реакциялар (цитокиндер босап шығуының синдромын және ісік лизисінің синдромын қоса)
- инфекциялар
- жүрек-қан тамырлары аурулары

Басқа күрделі жағымсыз реакцияларға В гепатитінің қайта белсенуі және үдемелі мультифокальді лейкоэнцефалопатия (ҮМЛ) жатады.

4 кестеде Мабтера препаратын монотерапия ретінде, сондай-ақ химиотерапиямен біріктірілімде пайдаланғанда жағымсыз реакциялар туындауының жиілігі туралы ақпарат келтірілген. Жағымсыз реакциялар жиілігінің әр санаты аясында олардың күрделілігі дәрежесі төмендеу тәртібімен келтірілген. Жиілігі келесі түрде анықталады: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100 - < 1/10$), кейде ($\geq 1/1000 - < 1/100$), сирек ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), өте сирек ($< 1/10000$) және белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес).

«Белгісіз» санатына препаратты тіркеуден кейінгі қолдану кезеңінде ғана анықталған жағымсыз реакциялар жатады, олардың туындау жиілігін анықтау мүмкін болмады.

Жағымсыз реакциялардың кестелік тізбесі

4 кесте Мабтера препаратын монотерапия түрінде/демеуші ем немесе химиотерапиямен біріктірілімде пайдаланылатын ХЕЛ/СЛЛ бар пациенттердегі клиникалық зерттеулерде немесе тіркеуден кейінгі қолдану кезеңінде бақыланған жағымсыз реакциялар

Жүйелік-ағзалық класс	Өте жиі	Жиі	Кейде	Сирек	Өте сирек	Белгісіз
Инфекциялық және паразиттік аурулар	бактериялық инфекциялар, вирустық инфекциялар, + бронхит	Сепсис, +пневмония, +фебрильдік инфекциялар, +herpes zoster, +тыныс алу жолдарының инфекциялары, зеңдік инфекциялар, этиологиясы анықталмаған инфекциялар, +жедел бронхит, +синусит, В гепатиті ¹		Ауыр вирустық инфекциялар ²		
Қан /лимфа жүйелері тарапынан бұзылулар	нейтропения, лейкопения, +фебрильдік нейтропения, +тромбоцитопения	анемия, +панцитопения, +гранулоцитопения	қан ұяының бұзылуы, апластикалық анемия, гемолитикалық анемия, лимфоденопатия		Қан сарысуындағы IgM деңгейінің транзиторлы жоғарылауы ³	Кейін білінетін нейтропения ³

Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	Инфузиялық реакциялар ⁴ , ангионевроздық ісіну	Аса жоғары сезімталдық реакциялары		анафилаксия	Ісік лизисінің синдромы, цитокиндердің босап шығу синдромы ⁴ , сарысу құю ауруы типі бойынша реакция	Инфузия жүргізуден жуындаған жедел қайтымды тромбоцитопения ⁴
Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар		Гипергликемия, салмақтың төмендеуі, шеткері ісіну, беттің ісінуі, ЛДГ деңгейінің жоғарылауы, гипокальциемия				
Психикалық бұзылыстар			Депрессия, ашушаңдық			
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар		Парестезия, гипестезия, үрейлену, ұйқысыздық, вазодилатация, бас айналуы, мазасыздық	дисгевзия		Шеткері нейропатия, бет жүйкесінің салдануы ⁵	Бас сүйек-ми жүйкесінің невропатиясы, сезімталдықтың басқа түрлерін жоғалту ⁵
Көру мүшелері тарапынан бұзылулар		Көз жасы бөлінуі бұзылуы, конъюнктивит			Көру өткірлігінің айқын төмендеуі ⁵	
Есту және тепе-теңдік мүшелері тарапынан бұзылулар		Құлақтың шыңылдауы, құлақтың ауыруы				Естімей қалу ⁵
Жүрек қызметінің бұзылулары		+ Миокард инфарктісі ^{4 және 6} , аритмия, +жүрекше фибрилляциясы, тахикардия, +жүрек тарапынан бұзылулар	+ сол жақ жеткіліксіздігі, +суправентрикулярлық тахикардия, + қарыншалық тахикардия, +стенокардия, + миокард ишемиясы, брадикардия	Жүрек тарапынан ауыр бұзылулар ^{4 және 6}	Жүрек жеткіліксіздігі ^{4 және 6}	
Қантамырлық бұзылулар		Артериялық гипертензия, оргостатикалық гипотония, артериялық гипотензия			Васкулит (негізінен терілік), лейкоцитокластық васкулит	
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы ағзалары және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар		Бронх түйілуі ⁴ , респираторлық аурулар, кеуденің ауыруы, ентігу, жөтел, ринит	Демікпе, облитерациялаушы бронхиолит, өкпе зақымдануы, гипоксия	Интерстициальді өкпе ауруы ⁷	Тыныс алу жеткіліксіздігі ⁴	Өкпенің инфильтрациясы

АІЖ тарапынан бұзылулар	жүрек айнуы	Құсу, диарея, іштің ауыруы, дисфагия, стоматит, іш қатуы, диспепсия, анорексия, тамақтың тітіркенуі	Іштің кебуі		АІЖ тесілуі ⁷	
Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылулар	Қышыну, бөртпе, ⁺ алопеция	Есекжем, қатты терлеу, түнгі тершендік, ⁺ тері тарапынан бұзылулар			Ауыр буллезді тері реакциясы, Стивенс-Джонсон синдромы, уытты эпидермальді некролиз (Лайелл синдромы) ⁷	
Қанқа-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан бұзылулар		Бұлшықет гипертонусы, миалгия, артралгия, арқаның ауыруы және мойынның ауыруы, буындардың ауыруы				
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар					Бүйрек жеткіліксіздігі ⁴	
Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі бұзылулар	Қызба, қалтырау, астения, бас ауыру	Ісіктердің ауыруы, ысынулар, дімкәстік, тұмауға ұқсас синдром, ⁺ қажығыштық, ⁺ тремор, ⁺ полиоргандық жеткіліксіздік ⁴	Енгізу орнындағы ауыру			
Зертханалық және инструменталдық деректер	IgG деңгейінің төмендеуі					

Әрбір жағдайда реакциялар жиілігі ауырлығының барлық дәрежесін ескерді (әлсізден жоғарыға дейін), тек ауыр реакциялар жиілігі (Обырдың Ұлттық Обыр Институтының (NCI) жіктеуі бойынша 3-ші және одан жоғары дәрежедегі) ескерілген «+» символмен белгіленген реакцияларды қоспағанда. Клиникалық зерттеулерде бақыланған реакциялардың туындауының тек ең жоғары жиілігі көрсетілген,
¹ реактивациясын және алғашқы инфекцияны қоса; жиілігі рефрактерлік/қайталанатын СЛЛ-да R-FC емі режиміне негізделген
² төмендегі «Инфекциялар» бөлімін қараңыз
³ төмендегі «Қан тарапынан жағымсыз реакциялар» бөлімін қараңыз
⁴ төмендегі «Инфузиялық реакциялар» бөлімін қараңыз. Сирек жағдайларда өліммен аяқталғаны туралы хабарланды
⁵ бас сүйек-ми жүйкесі невропатиясының белгілері мен симптомдары. Әртүрлі уақытта, оның ішінде Мабтера терапиясы аяқталғаннан кейін бірнеше айдан соң туындаған.
⁶ реакциялар негізінен бұрыннан жүрек патологиясы бар немесе кардиоуытты химиотерапия курсы өткерген пациенттерде (негізінен инфузиялық реакциялар аясында) бақыланған
⁷ өліммен аяқталатын барлық жағдайларды қоса

Келесі реакциялар, Мабтера препаратымен ем топтарындағы олардың жиілігі бақылау топтарындағы осындайдан астам болмаса да, клиникалық зерттеулерде бақыланған жағымсыз құбылыстар ретінде көрсетілді:

гематоуыттылық, нейтропения аясындағы инфекциялар, несеп шығару жолдарының инфекциялары, сезім мүшелері тарапынан бұзылыстар, дене температурасының жоғарылауы.

50 %-дан астам пациенттерде клиникалық зерттеулер кезінде инфузиялық реакцияларды көрсететін белгілері және симптомдары тіркелді, бұларды көбіне бірінші инфузия уақытында, әдетте алғашқы екі сағат ішінде анықтады. Бұл симптомдар көп жағдайда қызбамен, қалтыраумен және тремормен үйлесті. Басқа симптомдарға гиперемия, ангионевроздық ісіну, бронх түйілуі, құсу, жүрек айнуы, есекжем/бөртпе, шаршау, бас ауыруы, тамақтың тітіркенуі, ринит, қышыну, ауыру, тахикардия, артериялық гипертензия/гипотензия, еңтігу, диспепсия, астения және ісік лизисі синдромының белгілері жатады. Ауыр инфузиялық реакциялар (бронх түйілуі, артериялық гипотензия) пациенттердің 12 %-да дамыған. Кейбір жағдайларда миокард инфарктісі, жүрекше фибрилляциясы, өкпе ісінуі және жедел қайтымды тромбоцитопения туралы хабарланды.

Бұрыннан бар жүрек ауруларының, оның ішінде стенокардияның және іркілісті жүрек жеткіліксіздігінің өршуі, сондай-ақ жүрек тарапынан басқа да ауыр бұзылулар (жүрек жеткіліксіздігі, миокард инфарктісі, жүрекше фибрилляциясы), өкпе ісінуі, бірнеше ағзалардың жеткіліксіздігі, ісік лизисі синдромы, цитокиндердің босап шығу синдромы, бүйрек жеткіліксіздігі, бүйрек жеткіліксіздігі, тыныс алу жеткіліксіздігі төмен немесе белгісіз жиілікпен бақыланды. Инфузиялық асқынулардың біліну жиілігі келесі инфузияларда елеулі төмендеген және құрамына Мабтера препараты кіретін емнің 8-ші циклы уақытында 1 % азды құрады.

Кейбір жағымсыз реакциялардың сипаттамалары

Инфекциялар

Мабтера препараты пациенттердің 70-80 %-да В-жасушалары пулының азаюын және пациенттердің аз бөлігінде сарысулық иммуноглобулин концентрациясының төмендеуін тудырады.

Оқшау кандидозды инфекциялар, сондай-ақ белдемелі теміреткі жағдайлары туралы рандомизацияланған зерттеулер барысында Мабтера препаратын қабылдаған пациенттер тобында жиілігі жоғарырақ болғаны туралы хабарланды. Ауыр инфекциялар Мабтера препаратымен монотерапия түрінде ем алған пациенттердің шамамен 4 %-да дамыған.

Инфекцияның жоғарырақ жиілігі негізінен, оның ішінде ауырлығы 3-ші және 4-ші дәрежелі инфекциялар бақылау тобымен салыстырғанда 2 жылға дейінгі кезеңде Мабтера препаратымен демеуші ем аясында анықталды. Емнің 2 жылдық кезеңі ішінде тіркелген инфекцияларға қатысты уыттылығы жинақталуы анықталмады. Бұдан басқа, Мабтера препаратымен емдеген кезде басқа да – алғаш білінген, қайталанған немесе өршіген, кейбір жағдайларда өліммен аяқталған ауыр вирус инфекциялары туралы хабарланды. Пациенттердің көпшілігі Мабтера препаратын химиотерапия біріктірілімінде немесе гемопозтиялық діңдік жасушаларды трансплантациялау бағдарламасы аясында қабылдаған. Бұндай ауыр вирустық инфекциялар мысалдары герпес вирусынан (цитомегаловирус,

желшешек вирусы және қарапайым герпес вирусы), Джон Канингем вирусы (JC) (ҮКЛ) және С гепатиті вирусынан туындаған инфекциялар болып табылады. Ауру үдеуінен және қайта емдеуден кейін туындаған, өлімен аяқталған ПМЛ жағдайлары сондай-ақ клиникалық зерттеулер кезінде анықталды. Көпшілігі Мабтера препаратын цитоуытты химиотерапия біріктірілімінде қабылдаған пациенттерде анықталған В гепатиті қайта белсенуінің жағдайлары туралы хабарланды. Ритуксимаб қабылдаған, Капош саркомасы бұрыннан бар пациенттерде Капош саркомасы үдегені анықталды. Бұл жағдайлар қолданылуы тіркелмеген препаратты қолдануда анықталды, пациенттердің көбісі АИТВ-оң болды.

Қан тарапынан жағымсыз реакциялар

4 апта ішінде енгізілген Мабтера препаратымен монотерапияның клиникалық зерттеулерінде, қан талдауындағы ауытқулар пациенттердің аз бөлігінде болды, әдетте жеңіл дәрежелі және қайтымды сипатта болды.

Ауыр нейтропения (3-4 дәрежедегі) жағдайлары пациенттердің 4,2 %-да, анемия 1,1 %-да және тромбоцитопения 1,7 %-да туындады. 2 жылға дейін созылған Мабтера препаратымен демеуші ем кезінде лейкопения (2 %-бен салыстырғанда 5 %, дәрежесі 3/4) және нейтропения (4 %-бен салыстырғанда 10 %, дәрежесі 3/4) бақылау тобындағыдан жиі хабарланды. Тромбоцитопения жиілігі төмен (<1 %, 3–4 дәрежелі) болды және емдеу топтары арасында айырмашылық болған жоқ.

Мабтера препаратымен химиотерапиясы біріктірілімінің зерттеулерінде әдетте тек химиотерапия қолданумен салыстырғанда 3–4-ші дәрежелі лейкопенияның (СНОР 79 % салыстырғанда R-СНОР 88 %), нейтропенияның (СVP 14 % салыстырғанда R-CVP 24 %, СНОР 88 % салыстырғанда R-СНОР 97 %) жиілігі жоғарырақ болғаны анықталды. Алайда Мабтера препаратын химиотерапиямен ем алған пациенттерде нейтропенияның жоғарырақ жиілігі тек химиотерапия алған пациенттермен салыстырғанда инфекциялар және паразиттік аурулар дамуының жоғарырақ жиілігімен астаспады. Анемия туындауы жиілігіне қатысты айырмашылықтар туралы хабарламалар жоқ. Мабтера препаратының соңғы инфузиясынан кейін 4 аптадан көбірек өткеннен кейін дамыған мезгілінен кешіктірілген нейтропенияның дара жағдайлары туралы хабарланды.

Жүрек-қан тамырлар жүйесі тарапынан жағымсыз реакциялар

Мабтера препаратымен монотерапияның клиникалық зерттеулері кезінде жүрек-қан тамырлар жүйесі тарапынан реакциялар туралы 18,8 % пациенттерде хабарланды, жиілігі көбі артериялық гипотензия және артериялық гипертензия болды. Инфузия кезінде 3-ші немесе 4-ші дәрежелі аритмия (оның ішінде қарыншалық және қарынша үстілік тахикардия бар) және стенокардия анықталды. Демеуші ем аясында жүрек тарапынан 3-4 дәрежелі бұзылу жиілігі Мабтера препаратын қабылдаған және бақылау тобындағы пациенттерде салыстырарлық болды. Бақылау тобындағы <1 % жиілікпен салыстырғанда Мабтера препаратын қабылдаған 3 % пациенттерде күрделі жағымсыз (жүрекше фибрилляциясы, миокард инфарктісі, сол жак қарынша жеткіліксіздігі, миокард ишемиясы) құбылыстары сияқты жүрек

тарапынан бұзылулар туралы хабарланды

Мабтера препаратын химиотерапиямен біріктірілімде қолданудың зерттеулерінде 3-ші және 4-ші дәрежелі жүрек аритмиясы жиілігі, көбіне қарынша үстілік аритмия, мысалы, тахикардия және жүрекшенің жыпылықтауы/дірілдеуі, СНОР сызбасымен (3 пациентте, 1,5 %) емдеу тобымен салыстырғанда R-СНОР сызбасы бойынша емдеу тобында (14 пациентте, 6,9 %) жоғары болды. Бұл аритмиялар Мабтера препаратының инфузиясы кезінде дамыған, болмаса қызба, инфекция, жедел миокард инфарктісі немесе бұрыннан бар тыныс алу және жүрек-қан тамыр жүйесінің аурулары сияқты түрткі болатын жай-күйлермен астасты.

Жүрек тарапынан 3-ші және 4-ші дәрежелі біліну жиілігі, оның ішінде жүрек жеткіліксіздігі, миокард аурулары және жүректің ишемиялық ауруы білінуі бойынша, R-СНОР және СНОР сызбалары бойынша емдеу топтары арасындағы айырмашылық анықталмады.

Тыныс алу жүйесі

Кейде өліммен аяқталатын, өкпенің интерстициальді аурулары жағдайлары туралы хабарланды.

Неврологиялық бұзылулар

R-СНОР сызбасы бойынша ем алған жүрек-қан тамырлары жүйесі тарапынан (2 %) қауіп факторы бар 4 пациентте ем уақытында емнің бірінші циклы аясында генезі тромбозмболиялық ми қан айналымының жедел бұзылуы дамыған. Басқа тромбозмболиялық құбылыстардың жиілігі бойынша емдеу топтары арасында айырмашылық болмады. Салыстыру үшін СНОР сызбасы бойынша ем тобында 3 пациентте (1,5 %) кейінгі бақылау кезеңінде дамыған цереброваскулярлық бұзылулар анықталды.

Қайтымды артқы энцефалопатия синдромы (ҚАЭС)/ қайтымды артқы лейкоэнцефалопатия синдромы (ҚАЛС) туралы хабарланды. Белгілері мен симптомдарына көру бұзылуы, бас ауыруы, эпилепсия және артериялық гипертензиямен бірге жүретін немесе бірге жүрмейтін психикалық жай-күй өзгерісі жатады. ҚАЭС / ҚАЛС диагнозы мидың томографиясы көмегімен растауды талап етеді. Берілген жағдайларда қайтымды артқы энцефалопатия синдромы даму қаупінің белгілі бір факторлары, оның ішінде пациенттің негізгі ауруы, артериялық гипертензия, иммуносупрессиялық терапия және/немесе химиотерапия болды.

АІЖ тарапынан бұзылулар

Кейбір жағдайларда ХЕЛ емдеу үшін Мабтера препаратын қабылдаған пациенттерде АІЖ тесілгені анықталды. Бұндай жағдайлардың көпшілігінде Мабтера препаратын химиотерапиямен бірге тағайындайды.

IgG деңгейлері

Мабтера препаратымен демеуші емнің клиникалық зерттеулерінде қайталанған/рефрактерлік ФЛ жағдайында бақылау тобында да, сондай-ақ Мабтера препаратымен емдеу тобында да индукциялық емнен кейін IgG деңгейінің медианасы қалыптың төменгі шегінен (< 7 г/л) төмен болды. Бақылау тобында IgG деңгейінің медианасы қалып шегінен асатын мәнге жете отырып, одан әрі ұлғайды, бірақ Мабтера препаратымен ем тобында

өзгеріссіз қалды. Емнің 2 жыл кезеңі бойына Мабтера препаратын қабылдау тобында IgG деңгейі қалып шегінен төмен пациенттер үлесі 60 %-ға жуықты құрады, бұл арада бақылау тобында оның азаюы анықталған (2 жылдан кейін 36 %).

Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар

Өте сирек жағдайларда уытты эпидермальді некролиз (Лайелл синдромы) және Стивенс-Джонсон синдромы, оның ішінде өліммен аяқталатыны бар, туралы хабарланды.

Пациенттердің субпопуляциялары–Мабтера препаратымен монотерапия

Егде жастағы пациенттер (65 жастан үлкен):

Егде жастағы пациенттерде барлық дәрежедегі ауырлықтағы жағымсыз реакциялар жиілігі және 3–4-ші дәрежелі жағымсыз реакциялар осындай жастау пациенттердегіге жақын болды (< 65 жас).

Ісіктің жоғары жүктемесі:

Ісіктің жоғары жүктемесі бар пациенттердегі 3–4-ші дәрежелі жағымсыз реакциялар жиілігі онсыз пациенттермен салыстырғанда (15,4 % қарсы 25,6 %) жоғары болды. Барлық дәрежедегі жағымсыз реакциялар жиілігі екі топтағы пациенттерде де ұқсас болды.

Қайта емдеу:

Мабтера препаратының қосымша курсымен қайта емдегенде жағымсыз реакциялары бар пациенттер мөлшері алғашқы емдеу уақытындағы жағымсыз реакциялар туралы мәлімделген пациенттер санына жуық болды (барлық дәрежелі және 3–4-ші дәрежелі жағымсыз реакциялар).

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- ритуксимабқа, тышқан ақуыздарына, гиалуронидазаға немесе кез келген қосымша затына жоғары сезімталдық
- белсенді инфекциялық үдерістер, ауыр дәрежелі инфекциялар
- иммун тапшылығының ауыр түрі

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Мабтера препаратының басқа дәрілік заттармен болжамды өзара әрекеттесулері туралы деректер шектеулі.

Ритуксимабпен бір мезгілде тағайындау флударабин және циклофосфамид фармакокинетикасына әсер етпеген. Сондай-ақ флударабин және циклофосфамидтің Мабтера препаратының фармакокинетикасына анық кері әсері анықталмады.

Метотрексатты бір мезгілде қабылдау ревматоидты артриті бар пациенттерде Мабтера препаратының фармакокинетикасына әсер етпеген.

Басқа моноклональді антиденелермен диагностикалық немесе емдеу мақсатында тағайындағанда тышқан ақуыздарына қарсы антиденелер немесе антихимерлік антиденелері бар пациенттерде аллергиялық реакциялар қаупі артады.

Айрықша нұсқаулар

Пациенттің ауру тарихында тағайындалатын препараттың саудалық атауын, сондай-ақ серия нөмірін және дозалануын міндетті түрде көрсету керек.

Тері астына инъекция енгізудің апталық режимінің қауіпсіздігі анықталмағандықтан, Мабтера препаратын тері астылық дәрілік түрін III-IV сатыдағы фолликулярлық лимфомалары бар, химиотерапияға резистентті немесе екінші және кейінгі қайталанулар сатысындағы пациенттерде монотерапия ретінде қолдану ұсынылмайды.

Үдемелі көп ошақты лейкоэнцефалопатия (ҮКЛ)

Мабтера препаратын қолдану ҮКЛ даму қаупін жоғарылатуы мүмкін. Пациенттер ҮКЛ барын көрсетуі мүмкін, бұрыннан бар неврологиялық симптомдардың жаңасы пайда болуына немесе өршуіне ұдайы бақылануы тиіс. Бұндай симптомдар анықталған жағдайда емді ҮКЛ диагнозы жоққа шығарылғанға дейін уақытша тоқтату керек. Бұндай науқастарда неврологиялық симптомдар туындағанда ҮКЛ жоққа шығару үшін дифференциалдық диагностика жүргізу және невролог кеңесі керек.

Күдік туындағанда МРТ-сканирлеуін, дұрысы контраст пайдаланумен, Джон Каннингем (JC) вирусының ДНҚ болуына жұлын-ми сұйықтығына талдау және қайталап неврологиялық зерттеулер жасауды қоса, қосымша зерттеу тағайындау мүмкіндігін қарастыру керек.

Пациенттің өзі де байқамауы мүмкін симптомдарға (мысалы, когнитивтік, неврологиялық немесе психиатриялық симптомдар) ерекше назар аудару керек. Сондай-ақ пациенттерге өз туыстарына және жақындарына ем туралы хабарлауды ұсыну керек, өйткені олар пациент назар аудармаған симптомдарды байқауы мүмкін.

ҮКЛ дамығанда Мабтера препаратымен емдеуді біржола тоқтату керек.

Иммунитеті әлсіреген ҮКЛ бар пациенттерде иммундық жүйені қалпына келтіргеннен кейін жай-күйінің тұрақтануы немесе жақсарғаны анықталды.

Ертерек білінген ҮКЛ немесе Мабтера препаратымен емдеуді ерте мерзімде тоқтата тұру сондай жай-күйінің тұрақтануын немесе жақсаруын туындата алатындығы қазірге дейін белгісіз.

Инфузиялық реакциялар/Енгізу орнындағы реакциялар

Мабтера препаратымен ем цитокиндердің және/немесе басқа медиаторлардың босап шығуынан туындайтын инфузиялық реакциялар/енгізу орнында реакциялар дамуымен байланысты. Цитокиндердің босап шығу синдромын аса жоғары сезімталдықтың жедел реакцияларынан айыру қиын болады.

Бұдан әрі қарай цитокиндердің босап шығу синдромымен, ісік лизисі синдромымен, анафилаксиялық реакциялармен және аса жоғары сезімталдықтың реакцияларымен байланысты жағымсыз құбылыстар сипаттамасы келтірілген. Бұл реакциялардың Мабтера препаратын енгізу тәсіліне қатысы жоқ және бұл дәрілік түрдің екеуін пайдаланғанда да бақылануы мүмкін.

Мабтера препаратының вена ішілік дәрілік түрін тіркеуден кейін қолдану кезінде өліммен аяқталуы бар ауыр инфузиялық реакциялар жағдайлары туралы хабарланды. Бұл реакциялар препараттың бірінші инфузиясы

басталғаннан кейін 30-120 минуттан соң басталуы мүмкін. Бірқатар жағдайларда ісіктің жылдам лизисі және қызба, қалтырау, тремор, төмендеген артериялық қысым, есекжем, ангионевротикалық ісіну және басқа да симптомдар аясындағы ісік лизисі синдромының басқа да белгілері болатын өкпе функциясының бұзылуы бақыланды. Цитокиндер босап шығуының ауыр синдромына қызба, қалтырау, тремор, есекжем және ангионевроздық ісікке қосымша кейде бронхтүйілуімен және гипоксиямен бірге жүретін айқын ентігу тән. Бұл синдром гиперурикемия, гиперкалиемия, гипокальциемия, гиперфосфатемия, жедел бүйрек жеткіліксіздігі, лактат-дегидрогеназа деңгейінің жоғарылауы (ЛДГ) сияқты ісік лизисі синдромының кейбір белгілерімен бірге жүруі мүмкін; сондай-ақ жедел тыныс алу жеткіліксіздігі дамуы және өліммен аяқталуы мүмкін.

Тыныс алудың жедел жеткіліксіздігі кеуденің рентгенографиясы көмегімен анықталатын өкпенің интерстициальді инфильтрациясымен немесе ісінумен бірге жүруі мүмкін. Синдром бірінші инфузия басталғаннан кейін 1-2 сағат ішінде жиі білінеді. Анамнезінде тыныс алудың жеткіліксіздігі немесе өкпенің ісікті инфильтрациясы бар пациенттерде жағымсыз аяқталу даму қаупі жоғары, сондықтан оларды емдеу жоғары сақтықты талап етеді.

Цитокиндер босап шығуының ауыр синдромы дамығанда инфузияны дереу тоқтату керек және қарқынды симптоматикалық ем қолдану керек. Клиникалық симптомдары айқындығының бастапқы азаюынан кейін олардың күшеюі мүмкін болуына байланысты бұндай пациенттер ісік лизисі синдромы және өкпе инфильтрациясы бәсеңдетілмей немесе жойылғанға дейін тұрақты бақылауды қажет етеді. Белгілері мен симптомдары толық жойылғаннан кейін одан әрі емдеу сирек жағдайларда цитокиндер босап шығуының ауыр синдромының қайта дамуына әкелген.

Бұндай жағдайларда цитокиндердің босап шығуының ауыр синдромы даму қаупі ерекше жоғары болатындықтан ісік жүктемесі жоғары немесе айналымдағы қатерлі жасушалар саны ≥ 25000 /мкл пациенттерді емдеуге аса ерекше сақтықпен келу керек. Бұндай пациенттер бірінші инфузия жүргізудің барлық уақыты бойына мұқият бақылануы тиіс. Бірінші инфузия уақытында Мабтера енгізу жылдамдығын төмендету мүмкіндігі қарастырылуы мүмкін немесе егер айналымдағы қатерлі жасушалар саны $> 25\ 000$ /мкл сақталса препарат дозасын емнің бірінші циклы уақытында және әр келесі циклда 2 күнге бөлу керек. Табиғаты ақуыздық препараттарды вена ішіне енгізу анафилаксиялық және аса жоғары сезімталдықтың басқа реакциялары дамуына байланысты болды. Нағыз аса жоғары сезімталдық реакцияларының цитокиндердің босап шығуы синдромынан айырмашылығы әдетте инфузия басталғаннан кейін бірнеше минут ішінде дамиды. Аллергиялық реакцияларды бәсеңдетуге арналған дәрілік заттар (эпинефрин, антигистаминдік препараттар, ГКС) дереу қолдану үшін қол жетімді болуы тиіс. Анафилаксияның клиникалық білінулері цитокиндердің босап шығуы синдромының клиникалық көріністеріне ұқсас болуы мүмкін (жоғарыны қараңыз). Цитокиндердің босап шығуымен шартталған реакцияларға карағанда, аса жоғары сезімталдық реакциялары туралы сирек хабарланды.

Кейбір жағдайларда Мабтера препаратын қолдану миокард инфарктісі, жүрекше фибрилляциясы, өкпе ісінуі, жедел қайтымды тромбоцитопения сияқты реакциялармен астасқан.

Мабтера препаратының инфузиясы уақытында артериялық гипотония туындауы мүмкін болғандықтан, Мабтера препаратын енгізгенге дейін 12 сағат бойы гипотензиялық дәрілерді қабылдаудан бас тарту қажеттігіне назар аудару керек.

Мабтера препаратын вена ішіне қабылдаған пациенттердің 77 %-да инфузиялық жағымсыз реакциялардың барлық типтері (пациенттердің 10 %-да артериялық қысым төмендеуімен және бронх түйілуімен бірге жүретін цитокиндердің босап шығуының синдромын қоса) анықталды. Әдетте бұл симптомдар инфузия тоқтатылғанда және ыстық түсіретін, антигистаминдік препараттарды қолдану, жеке жағдайларда – оттегін, физиологиялық ерітіндіні немесе бронходилататорларды вена ішіне енгізу, сондай-ақ қажет болған жағдайда ГКС (жоғарыда цитокиндердің босап шығуының синдромына арналған бөлімде ауыр реакциялар тізбесін қараңыз) қолданғанда қайтымды.

Енгізу орнындағы реакциялардың клиникалық зерттеулерде Мабтера препаратының тері астына инъекциясын қабылдаған ең көбі 50 % пациенттерде анықталды. Бұл реакциялар тері астына енгізуден кейін 24 сағат ішінде туындаған және оның ішінде эритема, қышыну, бөртпе, ауыру, ісіну және инъекция орнының қызаруы болды. Әдетте бұндай реакциялар айқындығы аз немесе орташа (1 және 2 дәрежелі) өтпелі сипатта болды.

Тері тарапынан жергілікті реакциялар клиникалық зерттеулерде Мабтера препаратын тері астына қабылдаған пациенттерде өте кең таралды. Симптомдарына ауыру, ісіну, тығыздану, гематома, эритема, қышыну және бөртпе жатады. Кейбір жергілікті тері реакциялары Мабтера препаратының тері астылық түрін енгізуден кейін 24 сағаттан соң туындаған. Жергілікті реакциялардың көпшілігінің ауырлық дәрежесі әлсіз немесе орташа болды және қандай да бір арнайы емдеусіз жазылды.

Тері астына инъекция курсы бастар алдында барлық пациенттер вена ішіне енгізуге арналған Мабтера препаратының дәрілік түрінің толық дозасын алуы тиіс. Инъекция енгізу орнында реакциялар дамуының жоғарырақ қаупі емнің бірінші циклы уақытында орын алған. Мабтера препаратының вена ішіне дәрілік түрімен емдеу курсының басы вена ішіне инфузияның жылдамдығын төмендету немесе тоқтата тұру жолымен препарат енгізуге байланысты реакцияларды жақсы бақылауға қол жеткізуге мүмкіндік береді.

Егер пациент тері астылық инъекция курсына өту алдында Мабтера препаратының вена ішілік толық дозасын алмаса, ол препараттың толық дозасын алғанға дейін Мабтера вена ішілік дәрілік түрінің кейінгі курсы алуы жалғастыруы тиіс. Осылайша, Мабтера препаратының тері астылық дәрілік түріне ауысу тек вена ішіне емнің екінші және кейінгі курстарында ғана болуы мүмкін.

Вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрі жағдайындағы сияқты тері астылық инъекция реанимациялық шаралардың толық көлемін жүргізу үшін қажетті

шарттар бола тұрып, білікті маманның бақылауымен жүргізілуі тиіс. Мабтера препаратының тері астылық дәрілік түріне Мабтера препаратының тері астылық түрін әр енгізу алдында анальгетик/антипиретик (мысалы, парацетамол) және антигистаминдік препараттар (мысалы, дифенгидрамин) көмегімен премедикация жүргізу керек. Сондай-ақ ГКС пайдаланумен премедикация мүмкіндігін қарастыруға болады. Мабтера препаратының тері астылық инъекциясын енгізуден кейін пациенттер ең кемі 15 минут бойына бақылауда болуы тиіс. Аса жоғары сезімталдық реакциялары даму қаупі жоғары пациенттерде ұзағырақ бақылау кезеңі қажет болуы мүмкін.

Егер Мабтера препаратының дозасын енгізгеннен кейін кез келген уақытта аса жоғары сезімталдық симптомдары немесе цитокиндердің босап шығуы синдромының ауыр түрі дамуы мүмкіндігін көрсететін симптомдар туындаған жағдайда пациенттерге дереу өзінің емдеуші дәрігеріне қаралу ұсынылу керек.

Жүрек тарапынан бұзылулар

Мабтера препаратымен ем алған пациенттерде стенокардия, жүрек аритмиясы (жүрекшенің жыпылықтау-дірілдеуін қоса), жүрек жеткіліксіздігі және/немесе миокард инфарктісі жағдайлары бақыланды. Сондықтан анамнезінде жүрек аурулары және/немесе кардиоуытты химиотерапиясы болған пациенттер мұқият клиникалық бақылауда болуы тиіс.

Гематологиялық уыттылық

Мабтера препаратымен монотерапия миелосупрессияға әкелмейтіндігіне қарамастан, препаратты нейтрофилдердің 1.5×10^9 /л аз саны және/немесе тромбоциттердің 75×10^9 /л аз саны бар пациенттерге сақтықпен тағайындау керек, өйткені бұндай науқастарда Мабтера препаратын қолданудың клиникалық тәжірибесі шектеулі. Сүйек кемігінің аутологиялық трансплантациясын өткерген 21 пациентте, сондай-ақ сүйек кемігі функциясының болжамды бұзылуы бар қауіптің басқа топтарында Мабтера препаратын вена ішіне енгізу миелоуыттылық құбылыстарын туындатпады. Мабтера препаратын қолданумен ем уақытында нейтрофилдердің және тромбоциттердің санын анықтаумен қанның толық талдауын үнемі жүргізу керек.

Инфекциялар

Ауыр инфекциялар, оның ішінде өліммен аяқталатыны бар, Мабтера препаратымен ем аясында дамуы мүмкін. Препаратты белсенді ауыр инфекциялары бар (мысалы, туберкулезі, сепсисі және оппортунистік инфекциялары бар) пациенттерге тағайындауға болмайды.

Анамнезінде қайталанатын немесе созылмалы инфекциялары немесе пациенттерде ауыр инфекциялар дамуына бейімділігін күшейтуі мүмкін негізгі аурулары бар пациенттерде Мабтера препаратын қолдану туралы мәселені қарастырғанда сақ болу керек.

Мабтера препаратын вена ішіне қабылдаған пациенттерде В гепатитінің қайта белсенділенуі жағдайлары туралы, оның ішінде өліммен аяқталуы бар фульминантты гепатит дамуының жағдайлары туралы хабарланды. Бұндай пациенттердің көпшілігі сондай-ақ цитоуытты химиотерапия қабылдаған.

Мабтера препаратымен ем бастар алдында барлық пациенттерде В гепатиті вирусына скрининг жүргізу керек, оның барысында ең кемі HBsAg және HBcAb статусына тексеру жүргізілуі тиіс. Скринингке жергілікті стандарттарға сәйкес басқа биомаркерлер қосылуы мүмкін. В гепатитінің белсенді түрі бар пациенттер Мабтера препаратымен ем алуына болмайды. В гепатитінің серологиялық маркері оң (HBsAg немесе HBcAb бар болуы) пациенттер Мабтера препаратымен ем бастар алдында гепатолог кеңесін алуы тиіс. Бұдан басқа, бұндай пациенттер мұқият бақылануы және В гепатитінің қайта белсенуінің профилактикасы бойынша стандартты ем алуы тиіс. ХЕЛ жағдайында Мабтера препаратының вена ішіне дәрілік түрін тіркеуден кейінгі қолдану кезеңінде ҮКЛ өте сирек жағдайлары туралы хабарланған. Пациенттердің көпшілігі ритуксимабты химиотерапиямен біріктірілімде немесе гемопоэзиялық дің жасушаларын трансплантациялау бағдарламасы аясында қабылдаған.

Иммунизациялау

ХЕЛ бар пациенттерде Мабтера препаратымен емнен кейін тірі вирустық вакцинамен иммунизациялау қауіпсіздігі зерттелмеген, сондықтан тірі вирустық вакцинамен вакцинациялау ұсынылмайды. Алайда белсенділігі жойылған вакцина қолданғанда иммундық жауап алудың жылдамдығы төмендеуі мүмкін. Қатерлілік дәрежесі төмен қайталанатын ХЕЛ бар пациенттерде Мабтера препаратының в/і қолдануға арналған дәрілік түрін алмаған (81 % қарсы 16 % және 76 % қарсы 4 % (баға критерийлері – антидене титрлерінің 2 еседен астам жоғарылауы) тиісінше) пациенттермен салыстырғанда сіреспе анатоксинін және КНЛ-неоантигенді (фиссурелия моллюскасының КНЛ-гемоцианині) енгізуге жауап жиілігі төмендегені бақыланды.

Алайда антигендер жинағына (*Streptococcus pneumoniae*, *influenza A*, паротит, қызамық, желшешек) антидене титрлерінің орташа мөлшері ең кемі Мабтера препаратының в/і қолдануға арналған дәрілік түрінде емнен (емге дейінгі титрмен салыстырғанда) кейінгі 6 ай ішінде өзгермеген.

Тері тарапынан реакциялар

Мабтера препаратын қолданғанда уытты эпидермальді некролиз (Лайелл синдромы) және Стивенс-Джонсон синдромын қоса, оның ішінде өліммен аяқталатындары бар, тері тарапынан ауыр реакциялар туралы хабарланған. Мабтера препаратымен еміне байланысты болуына күдік бар осыған ұқсас реакциялар дамығанда препаратты қолдануды толық тоқтату керек.

Фертильділігі

Жануарлардағы зерттеулер ритуксимабтың немесе или рекомбинантты адам гиалуронидазасының (rHuPH20) ұрпақ өрбіту органдарына теріс әсері болуын анықтамады.

Ерлер мен әйелдердегі контрацепция

Ритуксимабтың В-жасушасы пулы азайған пациенттердің организмінде ұзақ уақыт іркілуін ескере отырып, бала туу жасындағы әйелдер ем уақытында және Мабтера препаратымен ем аяқталғаннан кейін 12 ай бойына контрацепцияның тиімді әдісін қолдануы тиіс.

Жүктілік және лактация кезеңі

IgG плацентарлық бөгет арқылы өтетіні белгілі. Анасы Мабтера препаратымен ем алған жаңа туған нәрестелерде В-лимфоциттер деңгейі клиникалық зерттеулер барысында тексерілмеген. Жүктілік уақытында Мабтера препаратын қабылдаған анадан туған кейбір сәбилерде В-жасушасының пулының өтпелі сарқылуы және лимфоцитопения туралы мәлімдеулер түссе де, жүкті әйелдер қатыстырылған жеткілікті және тиісті түрде бақыланатын зерттеулер деректері жоқ. Соған ұқсас нәтижелер жануарлардағы зерттеулерден алынған. Осыған байланысты Мабтера препаратын егер тек емнің анасы үшін болжамды пайдасы шарана үшін потенциалды қаупінен астам болмаса, жүкті әйелдерге тағайындауға болмайды.

Ритуксимабтың емшек сүтіне өтетіні белгісіз. Алайда IgG класының иммуноглобулиндері адамның емшек сүтіне түсетіндігін және ритуксимабтың емізулі маймылдар сүтінен табылуын ескере отырып, әйелдер ем кезінде және Мабтера препаратымен ем аяқталғаннан кейін 12 ай бойына бала емізуден бой тартуы керек.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері

Препараттың автомобильді немесе басқа механизмдерді басқару қабілетіне әсер етуіне зерттеулер жүргізілген жоқ, алайда фармакологиялық белсенділігі және жағымсыз реакцияларының бейіні бұндай әсерлердің ықтималдығы аздығы туралы айғақтайды.

Артық дозалануы

Клиникалық зерттеулерде Мабтера препаратының вена ішіне дәрілік түрінің ұсынылғаннан асатын дозасы қолданылғаны туралы ақпарат шектеулі. Бүгінгі таңда созылмалы лимфолейкозы бар пациенттердегі ритуксимабтың ең жоғары зерттелген вена ішіне дозасы 5000 мг (2250 мг/м²) болып табылады. Бұл дозаны енгізу препарат қауіпсіздігінің бейіні өзгеруімен байланысты болмады.

Артық дозаланғанда инфузияны дереу тоқтату және пациенттерді бақылауды жалғастыру керек.

Мабтера препаратын тері астына түрінде 2780 мг дозада в/і енгізудің қандай да бір салдары болмаған, кездейсоқ артық дозалануының 3 көрінісі тіркелген. Артық дозалану жағдайында немесе препарат қате тағайындалғанда пациенттің жай-күйін бақылау керек.

Тіркеуден кейінгі бақылау барысында ритуксимабпен артық дозаланудың 5 жағдайы туралы хабарланды. 3 жағдайда жағымсыз құбылыстар туралы хабарланбады. Басқа 2 жағдайда ритуксимабты 1,8 г дозада қолданғанда тұмауға ұқсас симптомдар туралы және ритуксимабты 2 г дозада қолданғанда өліммен аяқталған тыныс алу жеткіліксіздігі туралы хабарланды.

Шығарылу түрі және қаптамасы

1400 мг/11.7 мл препараттан бутылкаучук тығынмен тығындалған, фторполимермен ламинацияланған, алюминий қалпақшамен қаусырылған және пластмасса қақпақпен жабылған шыны (гидролитикалық 1 типті ЕФ/АҚШФ шыны) құтыда.

1 құтыдан медициналық қолдану жөнінде мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Сақтау мерзімі

2 жыл 6 ай

Қаптамада көрсетілген жарамдылық мерзімі өткеннен кейін пайдалануға болмайды.

Сақтау шарттары

Жарықтан қорғау үшін түпнұсқалық қаптамада 2 °С-ден 8 °С-ге дейінгі температурада сақтау керек. Мұздатып қатыруға болмайды.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші және қаптаушы

Ф. Хоффманн Ля Рош Лтд., Швейцария

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

Тіркеу куәлігінің иесі

Рош Реджистрэйшн Лимитед, Ұлыбритания

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

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдарды қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін бақылауға жауапты ұйымның мекенжайы

«Рош Қазақстан» ЖШС

050000, Алматы қ., Қонаев к-сі, 77

«Park View Office Tower» бизнес орталығы, 15-қабат

Тел.: +7 (727) 321 24 24

Факс: + 7 (727) 321 24 25

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