

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя Комитета
контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от 08 ноября 2016 г.
№ N004845

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства**

Мабтера

Торговое название

Мабтера

Международное непатентованное название

Ритуксимаб

Лекарственная форма

Раствор для подкожных инъекций 1400 мг/11.7 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

У пациентов с фолликулярной лимфомой (ФЛ) фармакокинетика ритуксимаба после введения одной подкожной (п/к) дозы препарата (375 мг/м², 625 мг/м², 800 мг/м²) была сравнима с фармакокинетикой, наблюдаемой после введения

внутривенной (в/в) дозы 375 мг/м². После подкожного введения ритуксимаб всасывается медленно, максимальные концентрации достигаются приблизительно через 3 дня после введения.

По данным популяционного фармакокинетического анализа абсолютная биодоступность ритуксимаба составляет 71%. Системное воздействие ритуксимаба возрастало линейным образом в диапазоне подкожных доз от 375 мг/м² до 800 мг/м². Клиренс, объем распределения и период полувыведения (T_{1/2}) были аналогичными у обеих лекарственных форм.

Исследование BP22333 (SparkThera)

Двухэтапное исследование фазы Ib по оценке фармакокинетических параметров, безопасности и переносимости подкожной формы препарата, используемой в качестве поддерживающей терапии у пациентов с ФЛ. На 2-м этапе исследования ритуксимаб вводился подкожно в фиксированной дозе 1400 мг пациентам, получившим как минимум один курс внутривенной терапии препаратом Мабтера, и имевшим ответ на индукцию.

В Таблице 1 представлено сравнение прогнозируемых медиан максимальных концентраций (C_{max}) при использовании лекарственных форм Мабтеры для подкожного и внутривенного введения.

Таблица 1. Исследование BP22333 (SparkThera): Сравнение параметров абсорбции Мабтеры для подкожных инъекций и Мабтеры для внутривенного введения

	Мабтера п/к	Мабтера в/в
Расчетная медиана C _{max} (1 доза каждые 2 месяца), мкг/мл	201	209
Расчетная медиана C _{max} (1 доза каждые 3 месяца), мкг/мл	189	184

Медиана времени, необходимого для достижения максимальных сывороточных концентраций ритуксимаба (T_{max}), составила для подкожной лекарственной формы приблизительно 3 дня, тогда как в случае внутривенного введения T_{max} наступает во время инфузии или вскоре после ее завершения.

Исследование BO22334 (SABRINA)

Пациентам с ранее нелеченой ФЛ назначалось индукционное введение подкожных фиксированных доз ритуксимаба (1400 мг) с интервалом в 3 недели в течение 6 циклов в комбинации с химиотерапией после проведения одного курса внутривенной терапии препаратом Мабтера. Максимальные сывороточные концентрации ритуксимаба во время 7-го цикла были одинаковыми в обеих терапевтических группах; средние геометрические концентрации (коэффициент вариации, %) составили 250.63 (19.01) мкг/мл и 236.82 (29.41) мкг/мл для внутривенной и подкожной лекарственных форм, соответственно, а итоговое соотношение геометрических средних (C_{max,п/к}/C_{max,в/в}) составило 0.941 (90% ДИ: 0.872, 1.015).

Распределение/Выведение

В Таблице 2 показаны геометрические средние параметров C_{min} и AUC_τ,

полученные в исследованиях ВР22333 и ВО22334.

Таблица 2. Распределение/Выведение: Сравнение фармакокинетических параметров Мабтеры для подкожных инъекций и Мабтеры для внутривенного введения

Исследование ВР22333 (SparkThera)				
	Геометрическое среднее C_{min} (1 доза каждые 2 месяца), мкг/мл	Геометрическое среднее C_{min} (1 доза каждые 3 месяца), мкг/мл	Геометрическое среднее AUC_{τ} Цикл 2 (1 доза каждые 2 месяца), мкг*сут/мл	Геометрическое среднее AUC_{τ} Цикл 2 (1 доза каждые 3 месяца), мкг*сут/мл
Мабтера п/к	32.2	12.1	5430	5320
Мабтера в/в	25.9	10.9	4012	3947
Исследование ВО22334 (SABRINA)				
	Геометрическое среднее C_{min} перед дозой 8-го цикла, мкг/мл		Геометрическое среднее AUC во время 7-го цикла, мкг*сут/мл	
Мабтера п/к	134.6		3778	
Мабтера в/в	83.1		2734	

По данным популяционного фармакокинетического анализа 403 пациентов с ФЛ, получавших Мабтеру подкожно и/или внутривенно, с применением одной или нескольких инфузий, в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапией, неспецифический клиренс (CL_1), специфический клиренс (CL_2), вероятно связанный с В-клетками или опухолевой нагрузкой, и объем распределения в центральной камере (V_1) составили 0.194, 0.535 и 4.37 л/сут, соответственно. Расчетная медиана терминального периода полувыведения подкожной лекарственной формы препарата Мабтера составила 29.7 дней (от 9.9 до 91.2 дней). Анализируемая выборка состояла из 6003 образцов, полученных от 403 пациентов, получавших ритуксимаб подкожно и внутривенно в исследованиях ВР22333 (3736 образцов от 277 пациентов) и ВО22334 (2267 образцов от 126 пациентов). В 29 случаях (0.48%) результаты наблюдения после введения дозы ритуксимаба (все случаи имели место в исследовании ВР22333) находились ниже границы количественного определения. Отсутствующих значений ковариат не имелось, за исключением исходного уровня В-клеток. Данные об исходной опухолевой нагрузке имелись только в исследовании ВО22334.

Особые категории пациентов

В клиническом исследовании ВО22334 была обнаружена зависимость экспозиции ритуксимаба, наблюдаемой в ходе 7-го цикла, от площади поверхности тела при использовании подкожных инъекций (1400 мг каждые 3 месяца) и внутривенных инфузий (375 мг/м² каждые 3 месяца); соотношение показателей C_{min} составило 2.29, 1.31 и 1.41 у пациентов с низкой, средней и высокой площадью поверхности тела (ППТ), соответственно (низкая ППТ \leq

1.70 м²; средняя ППТ 1.7-1.9 м²; высокая ППТ \geq 1.90 м²). Соответствующие соотношения параметров AUC_t составили 1.66, 1.17 и 1.32.

Данных о клинически значимой зависимости фармакокинетики ритуксимаба от пола и возраста пациента получено не было.

Антитела к ритуксимабу были обнаружены только у 13 пациентов; наличие антител к ритуксимабу не приводило к клинически значимому повышению клиренса в равновесном состоянии.

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 не проводилось.

Также не проводились исследования по оценке влияния ритуксимаба или rHuPH20 на фертильность животных. Исследования общей токсичности, проведенные на яванских макаках, не выявили вредных воздействий ритуксимаба на репродуктивные органы самцов и самок животных. Не было обнаружено эффекта rHuPH20 на качество спермы макаков.

В исследованиях эмбриофетального развития мышей rHuPH20 вызывала снижение веса плода и нарушения имплантации зародыша в дозах, заметно превышающих рекомендованные дозы для людей.

Данные, свидетельствующие о дизморфогенезе (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 полноценных В-лимфоцитах и пре-В-клетках. Этот антиген экспрессируется более чем в 95% случаев В-клеточной неходжкинской лимфомы.

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-убийц. Было установлено, что связывания ритуксимаба с антигеном CD20 на В-лимфоцитах также стимулирует апоптоз клеток.

Медиана уровня 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 23 месяцев после индукционной терапии). У пациентов с ревматоидным артритом внезапное истощение В-клеток в периферической крови наблюдалось после двух инфузий препарата Мабтера 1000 мг, проведенных с интервалом в 14 дней. Начиная с 24-й недели уровень В-клеток 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 подкожного введения при неходжкинской лимфоме (НХЛ)

Ниже представлена информация о клиническом применении подкожных инъекций препарата Мабтера у пациентов с неходжкинской лимфомой полученная из клинического исследования (SABRINA BO22334), в котором принимали участие пациенты с ФЛ, и исследования фазы Ib по подбору/подтверждению дозы (SparkThera BP22333) также с участием пациентов с ФЛ.

Исследование BO22334 (SABRINA)

Двухэтапное международное многоцентровое рандомизированное контролируемое открытое исследование III фазы, в котором участвовали пациенты с ранее нелеченой ФЛ. Целью исследования являлось подтверждение не меньшей эффективности применения лекарственной формы препарата Мабтера, предназначенной для подкожного введения, в комбинации со схемами химиотерапии СНОР/CVP относительно режима внутривенного применения Мабтеры в комбинации со схемами СНОР/CVP. Не меньшая эффективность определялась с точки зрения непосредственно эффективности,

фармакокинетического профиля и безопасности препарата.

Целью первого этапа исследования был подбор подкожной дозы ритуксимаба, позволяющей добиться таких значений минимальной остаточной концентрации в сыворотке (C_{\min}), какие имеют место после внутривенного введения препарата в рамках индукционной терапии (1 инфузия каждые три недели). В 1-й этап исследования были включены пациенты с CD20-положительной, ранее нелеченой ФЛ степеней 1, 2 и 3а (n=127).

Целью 2-й стадии было получение дополнительной информации по эффективности и безопасности подкожного ритуксимаба по сравнению с внутривенной лекарственной формой; при этом использовалась та же подкожная доза, что и на 1-м этапе (1400 мг). Во 2-й этап исследования были включены пациенты с CD20-положительной, ранее нелеченой ФЛ степеней 1, 2 и 3а (n=283).

Общий план исследования на обеих стадиях был одинаков, и пациенты проходили рандомизацию на следующие две группы:

- подкожное введение препарата Мабтера (n=63): первый цикл внутривенного введения и 7 последующих циклов подкожного введения Мабтеры в комбинации с максимум 8 циклами химиотерапии по схемам СНОР или СVP, проводимыми каждые три недели. Для первого цикла использовалась стандартная внутривенная доза (375 мг/м^2 площади поверхности тела). Подкожная доза была фиксированной и составляла 1400 мг. Пациенты, имевшие как минимум частичный ответ (ЧО), переходили на поддерживающую терапию подкожной лекарственной формой (одна инъекция каждые 8 недель в течение 24 месяцев).
- внутривенное введение препарата Мабтера (n= 64): 8 циклов внутривенных инфузий препарата Мабтера в комбинации с максимум 8 циклами химиотерапии по схемам СНОР или СVP, проводимыми каждые три недели. Использовалась стандартная внутривенная доза (375 мг/м^2).

Пациенты, имевшие как минимум ЧО, переходили на поддерживающую терапию внутривенной лекарственной формой (одна инфузия каждые 8 недель в течение 24 месяцев).

В Таблице 3 показаны точечные оценки частоты общего ответа, полученные с помощью сводного анализа данных 410 пациентов, участвовавших в 1-й и 2-й фазе исследования SABRINA.

Таблица 3. Точечная оценка частоты ответов в исследовании SABRINA (BO22334) (ITT-популяция)

		Сводные данные для 1-й и 2-й стадии N = 410	
		Ритуксимаб в/в	Ритуксимаб п/к
ЧОО	Точечная оценка	84.4 % (173/205)	83.4 % (171/205)
	95 % ДИ	[78.7 %, 89.1 %]	[77.6 %, 88.2 %]
	Точечная оценка	31.7 % (65/205)	32.7 % (67/205)

ЧПО	95 % ДИ	[25.4 %, 38.6 %]	[26.3 %, 39.6 %]
-----	---------	------------------	------------------

ЧОО – частота общего ответа

ЧПО – частота полного ответа

Поисковые анализы показали, что частота ответов в подгруппах (химиотерапия, пол, площадь поверхности тела) не отличалась значимым образом от частоты ответов в ИТТ-популяции.

Иммуногенность

Данные, полученные в рамках программы клинических исследований лекарственной формы препарата Мабтера, предназначенной для подкожного введения, показывают, что частота образования антител к ритуксимабу, достигаемая при подкожном введении препарата, сравнима с этим показателем после внутривенной инфузии Мабтеры. В исследовании SABRINA (BO22334) при п/к введении препарата Мабтера пациентам с НХЛ частота образования/повышения антител к ритуксимабу в результате терапии была низкой и сходной с таковой при в/в введении (2 % против 1 %, соответственно). Частота образования/повышения антител к рекомбинантной человеческой гиалуронидазе (гHuPH20) при п/к введении препарата Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» пациентам с НХЛ составила 9 % по сравнению с 6 % при в/в введении. Ни у одного из этих пациентов не обнаружено нейтрализующих антител.

Общая доля пациентов с наличием антител к гHuPH20 в целом не менялась в течение периода последующего наблюдения. Клиническое значение образования антител к ритуксимабу или антител к гHuPH20 после терапии препаратом Мабтера в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» неизвестно.

Наличие антител к ритуксимабу или антител к гHuPH20 не оказывало влияния на безопасность или эффективность препарата при исследовании [SABRINA].

Результаты клинических и лабораторных исследований

У 67 пациентов, обследованных на предмет наличия антител к мышинным белкам, антитела выявлены не были. Антихимерические антитела были выявлены менее чем у 1,1 % (4 пациента) из 356 обследованных.

Показания к применению

Лекарственная форма препарата Мабтера, предназначенная для подкожного введения, используется для лечения неходжкинской лимфомы (НХЛ) у взрослых, в том числе:

- в терапии ранее нелеченой фолликулярной лимфомы III-IV стадии в комбинации с химиотерапией;
- в поддерживающей терапии фолликулярной лимфомы после ответа на индукционную терапию;
- для лечения диффузной CD20-положительной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы в комбинации с режимом химиотерапии СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон).

Способ применения и дозы

Препарат Мабтера всегда вводят только при наличии необходимых условий для проведения реанимационных мероприятий под тщательным наблюдением онколога или гематолога.

Перед каждым введением препарата Мабтера необходимо проводить премедикацию, которая заключается во введении анальгетика/антипиретика (например, парацетамола) и антигистаминного препарата (например, дифенгидрамина).

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

Дозировка

Рекомендуемая доза препарата Мабтера для подкожного введения составляет 1400 мг независимо от площади поверхности тела пациента.

Перед началом курса подкожных инъекций препарата Мабтера все пациенты всегда должны получить полную дозу лекарственной формы Мабтеры для внутривенного введения.

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

Лекарственная форма Мабтеры для подкожного введения не предназначена для внутривенных инфузий и должна вводиться исключительно посредством подкожных инъекций.

Фолликулярная неходжкинская лимфома

Комбинированная терапия

Рекомендуемый режим дозирования препаратом Мабтера в комбинации с химиотерапией при индукционном лечении ранее нелеченой или рефрактерной/рецидивирующей фолликулярной лимфомы:

- первый цикл внутривенной лекарственной формы Мабтеры в дозе $375/\text{м}^2$ площади поверхности тела с последующим переходом на циклы подкожного введения фиксированной дозы в 1400 мг на протяжении 8 циклов.

Доза препарата Мабтера вводится в 1-й день каждого цикла химиотерапии после введения ГКС (если они применяются).

Поддерживающая терапия:

- ранее нелеченая фолликулярная лимфома:
Рекомендуемая подкожная доза Мабтеры при поддерживающей терапии у пациентов с ранее нелеченой фолликулярной лимфомой при положительном ответе на индукционную терапию: 1400 мг один раз каждые 2 месяца (начиная через 2 месяца после введения последней дозы

индукционного препарата) до прогрессирования заболевания или в течение не более 2 лет.

– рефрактерная/рецидивирующая фолликулярная лимфома:

Рекомендуемая подкожная доза Мабтеры при поддерживающей терапии у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей фолликулярной лимфомой: 1400 мг один раз каждые 3 месяца (начиная через 3 месяца после введения последней дозы индукционного препарата) до прогрессирования заболевания или в течение не более 2 лет.

Диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома

Мабтера должна применяться в комбинации с режимом химиотерапии СНОР. Рекомендуемая доза: первый цикл внутривенной лекарственной формы Мабтеры в дозе 375/м² площади поверхности тела с последующим переходом на циклы подкожного введения фиксированной дозы в 1400 мг на протяжении 8 циклов.

Доза препарата Мабтера вводится в 1-й день каждого цикла химиотерапии после введения ГКС-компонента схемы СНОР.

Безопасность и эффективность препарата Мабтера, используемого в комбинации с другими режимами химиотерапии при лечении диффузной В-крупноклеточной НХЛ, не установлены.

Коррекция дозы во время терапии

Уменьшать дозу препарата Мабтера не рекомендуется. Если Мабтеру 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.

Пожилые люди

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

Способ применения

Подкожные инъекции:

Лекарственная форма Мабтеры для подкожного введения должна использоваться только для подкожных инъекций, продолжительность которых составляет около 5 минут. Игла для подкожного введения должна устанавливаться на шприц непосредственно перед выполнением инъекции во избежание риска засорения просвета иглы.

Подкожные инъекции Мабтеры проводят в область стенки брюшной полости. Нельзя вводить препарат в участки кожи, где имеются болевые ощущения, покраснения, гематомы, уплотнения, родинки или шрамы.

Данные по введению подкожных инъекций в другие участки тела отсутствуют, поэтому уколы следует делать только в область стенки брюшной полости.

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 другом месте.

Побочные действия

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 реакций со стороны кожи. Местные реакции, включая реакции в месте введения, были очень схожими у всех пациентов, получавших подкожную форму Мабтеры. В исследовании III-й фазы SABRINA (BO22334) до 20 % пациентов, получавших ритуксимаб подкожно, сообщали о местных реакциях со стороны кожи. Самыми распространенными местными реакциями в группе пациентов, получавших препарат подкожно, были: покраснение (13 %), боль (7 %) и отек (4 %) в месте введения. Все реакции, имевшие место после введения подкожных инъекций имели слабую или среднюю степень тяжести, кроме одного пациента, у которого появилась сыпь 3-й степени тяжести в месте введения препарата после первого подкожного введения Мабтеры (2-й цикл). Местные реакции различной степени у пациентов, получавших Мабтеру 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 развития подобных реакций снижалась.

Нежелательные реакции, наблюдаемые при использовании препарата Мабтера для подкожного введения

Риск развития острых реакций, связанных с подкожным введением ритуксимаба, оценивался в ходе двух открытых исследований с участием пациентов с фолликулярной лимфомой на фоне проведения индукционной и поддерживающей терапии (SABRINA BO22334) или только поддерживающей терапии (SparkThera BP22333). В исследовании BO22334 два пациента сообщили о тяжелых реакциях (степень ≥ 3), связанных с подкожным введением препарата (сыпь в месте введения 3-й степени и сухость во рту 3-й степени).

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

Нежелательные реакции, наблюдаемые при использовании препарата Мабтера для внутривенного введения

Неходжкинская лимфома и хроническая лимфоцитарная лейкемия

Общий профиль безопасности препарата Мабтера при неходжкинской лимфоме и хроническом лимфолейкозе 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 лечения или поддерживающего лечения после индукционного этапа) или в комбинации с химиотерапией.

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) на препарат Мабтера были инфузионные реакции, которые развивались у большинства пациентов во время первой инфузии. Частота инфузионных реакций уменьшалась с каждым последующим циклом, и к 8-му циклу химиотерапии частота инфузионных реакций составляла менее 1 %.

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

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 4 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 частоты 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 возникновения которых установить не удалось.

Табличный перечень нежелательных реакций

Таблица 4 Нежелательные реакции у пациентов с НХЛ/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 бронхиолит, 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 потоотделение, 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					
<p>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</p> <p>¹ включая реактивацию и первичные инфекции; частота основана на режиме терапии R-FC при рефрактерной/рецидивирующей ХЛЛ</p> <p>² см. раздел «Инфекции» ниже</p> <p>³ см. раздел «Нежелательные реакции со стороны крови» ниже</p> <p>⁴ см. раздел «Инфузионные реакции» ниже. В редких случаях сообщалось о летальном исходе</p> <p>⁵ признаки и симптомы невралгии черепно-мозговых нервов. Возникали в разное время, в том числе через несколько месяцев после окончания терапии Мабтерой</p> <p>⁶ реакции наблюдались в основном у пациентов, уже имевших сердечные патологии, или прошедших курс кардиотоксичной химиотерапии (главным образом на фоне инфузионных реакций)</p> <p>⁷ с учетом всех случаев с летальным исходом</p>						

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 виде 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. Случаи ПМЛ с летальным исходом, возникавшие после прогрессирования заболевания и повторной терапии, также отмечались во время клинических исследований. Сообщалось о случаях реактивации гепатита В, большинство из которых выявлено у пациентов, получавших препарат Мабтера в комбинации с цитотоксической химиотерапией. 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 %, а 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-CHOP 88 % по сравнению с CHOP 79 %), нейтропения (R-CVP 24 % по сравнению с CVP 14 %, R-CHOP 97 % по сравнению с CHOP 88 %), 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. 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.

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.

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 тромбоемболического генеза. Различий между группами лечения по частоте других тромбоемболических явлений не было. Для сравнения, у 3 пациентов (1,5 %) в группе лечения по схеме СНОР отмечали цереброваскулярные нарушения, развившиеся в период последующего наблюдения.

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 синдрома обратимой задней энцефалопатии, 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, отмечали перфорацию 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.

Субпопуляции пациентов – 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).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к ритуксимабу, мышиным 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 Мабтеры у пациентов с ревматоидным артритом.

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

Особые указания

В историю болезни пациента обязательно следует указывать торговое название назначаемого препарата, а также номер серии и дозировку.

Применение подкожной лекарственной формы препарата Мабтера в качестве монотерапии у пациентов с фолликулярными лимфомами III-IV стадии, резистентными к химиотерапии или находящимися в стадии второго и последующих рецидивов, не рекомендовано, так как безопасность еженедельного режима введения подкожных инъекций не установлена.

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. При возникновении неврологических симптомов у таких больных необходимо провести дифференциальную диагностику для исключения ПМЛ и консультацию невролога

При возникновении сомнений следует рассмотреть возможность назначения дополнительного обследования, включая МРТ-сканирование, желательно с использованием контраста, анализ спинномозговой жидкости на наличие 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 приостановка терапии препаратом Мабтера на ранних сроках.

Инфузионные реакции/Реакции в месте введения

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 приведено описание нежелательных явлений, связанных с синдромом высвобождения цитокинов, синдромом лизиса опухоли, анафилактическими

реакциями и реакциями гиперчувствительности. Эти реакции не имеют отношения к способу введения Мабтеры и могут наблюдаться при использовании обеих лекарственных форм.

Во время пострегистрационного применения внутривенной лекарственной формы препарата Мабтера сообщалось о случаях тяжелых инфузионных реакций с летальным исходом. Эти реакции могли наступать через 30-120 минут после начала первой инфузии препарата. Наблюдались нарушения функции легких, в ряде случаев включающие быстрый лизис опухоли и другие признаки синдрома лизиса опухоли на фоне лихорадки, озноба, тремор, 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, гиперкалиемия, гипокальциемия, гиперфосфатемия, острая почечная недостаточность, повышение уровня лактат-дегидрогеназы (ЛДГ); также возможно развитие острой дыхательной недостаточности и летального исхода. Острая дыхательная недостаточность может сопровождаться интерстициальной инфильтрацией или отеком легких, выявляемыми с помощью рентгенографии грудной клетки. Часто синдром проявляется в течение 1-2 часов после начала первой инфузии. У пациентов с дыхательной недостаточностью в анамнезе или с опухолевой инфильтрацией легких высок риск 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, такие пациенты нуждаются в постоянном наблюдении до тех пор пока не будет купирован или исключен синдром лизиса опухоли и инфильтрация легких. Дальнейшее лечение 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 числом циркулирующих злокачественных клеток ≥ 25000 /мкл, так как риск развития тяжелого синдрома высвобождения цитокинов в подобных случаях особенно высок. Такие пациенты должны тщательно наблюдаться в течение всего времени проведения первой инфузии. Можно рассмотреть возможность снижения скорости введения Мабтеры 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 $>25\ 000$ /мкл.

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 (эпинефрин, антигистаминные препараты, ГКС) должны быть доступными для немедленного применения. 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 (см. перечень тяжелых реакций в разделе, посвященном синдрому высвобождения цитокинов, выше).

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 подкожного введения и включали эритему, зуд, сыпь, боль, отек и покраснение в месте инъекции. Обычно такие реакции носили слабовыраженный или умеренный (степень 1 и 2) преходящий характер.

Местные реакции со стороны кожи были очень распространены у пациентов, получавших Мабтеру 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 формы препарата Мабтера. Большинство местных реакций имели слабую или умеренную степень тяжести и разрешались без какого-либо специфического лечения.

Перед началом курса подкожных инъекций все пациенты должны получить полную дозу лекарственной формы Мабтеры 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 Мабтеры 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 лекарственной формы Мабтеры до получения полной дозы препарата. Таким образом, переход на подкожную лекарственную форму Мабтеры возможен только на втором и последующих курсах внутривенной терапии.

Как и в случае с лекарственной формой для внутривенного введения, подкожные инъекции должны проводиться под наблюдением квалифицированного специалиста при наличии необходимых условий для проведения полного объема реанимационных мероприятий. Перед каждым введением подкожной формы препарата Мабтера необходимо проводить премедикацию, с помощью 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 потребоваться 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 симптомов 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 $1.5 \times 10^9/\text{л}$ и/или числом тромбоцитов менее $75 \times 10^9/\text{л}$, поскольку опыт клинического применения Мабтеры у таких больных ограничен. У 21 пациента, перенесших аутологическую трансплантацию костного мозга, а также с другими группами риска с возможным нарушением функции костного мозга, внутривенное введение препарата Мабтера явлений миелотоксичности не вызывало.

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 Мабтеру внутривенно, в том числе о случаях развития фульминантного гепатита с летальным исходом. Большинство таких пациентов также получали цитотоксическую химиотерапию. Перед началом терапии препаратом Мабтера необходимо провести скрининг всех пациентов на вирус гепатита В, в ходе которого, как минимум, должна проводиться проверка статуса HBsAg и HBeAb. В скрининг могут быть включены другие биомаркеры в соответствии с местными стандартами. Пациенты с активной формой гепатита В не должны получать лечение препаратом Мабтера. Пациенты с положительными серологическими маркерами гепатита В (наличием HBsAg или HBeAb) перед началом терапии Мабтерой должны получить консультацию гепатолога. Кроме этого, такие пациенты должны тщательно наблюдаться и получать стандартную терапию по профилактике реактивации гепатита В.

В период 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 не изучалась, поэтому вакцинация живыми вирусными вакцинами не рекомендуется. Однако при применении инактивированных вакцин может снижаться скорость получения иммунного ответа. У пациентов с рецидивирующей НХЛ низкой степени злокачественности наблюдалось снижение частоты ответа на введение столбнячного анатоксина и КНЛ-неоантигена (КНЛ-гемоцианин моллюска фиссурелии) по сравнению с пациентами, не получавшими препарат Мабтера в лекарственной форме для в/в применения (16 % против 81 % и 4 % против 76 % (критерий оценки – более чем 2-кратное повышение титра антител), соответственно).

Однако средняя величина титра антител к набору антигенов (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, паротит, краснуха, ветряная оспа) не изменялась как минимум в течение 6 месяцев после терапии препаратом Мабтера в лекарственной форме для в/в применения (при сравнении с титром антител до лечения).

Реакции со стороны кожи

При применении препарата Мабтера сообщалось о тяжелых реакциях со

стороны кожи, включающие 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 препаратом Мабтера, 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 1400 мг/11.7 мл препарата в стеклянный флакон (стекло гидролитического типа 1 ЕФ/ФСША), закупоренный пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатый 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 использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

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

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству и ответственной за

пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Рош Казахстан»

050000, г. Алматы, ул. Кунаева, 77

Бизнес-центр «Park View Office Tower», 15 этаж

Тел.: +7 (727) 321 24 24

Факс: + 7 (727) 321 24 25

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