

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті Төрағасының
2017 жылғы 21 қыркүйек
№ N010632 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

Мабтера

Саудалық атауы

Мабтера

Халықаралық патенттелмеген атауы

Ритуксимаб

Дәрілік түрі

Тері астына инъекцияға арналған ерітінді 1600 мг/13.4 мл

Құрамы

Бір құтының ішінде

белсенді зат – 120 мг/мл ритуксимаб,

қосымша заттар: адамның рекомбинантты гиалуронидазасы (rHuPH20), L-гистидин, L-гистидин гидрохлориді моногидраты, α , α -трегалоза дигидраты, L-метионин, полисорбат 80, инъекцияға арналған су

Сипаттамасы

Мөлдір немесе сәл бозанданатын сұйықтық

Фармакотерапиялық тобы

Ісікке қарсы препараттар. Ісікке қарсы басқа препараттар. Моноклональді антиденелер. Ритуксимаб

АТХ коды L01XC02

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңірілуі

Бұрын емделмеген созылмалы лимфолейкозы (СЛЛ) бар пациенттерге Мабтера препаратымен вена ішіне (в/і) бір курс ем жүргізгеннен кейін химиялық еммен біріктірілімде (флударабин және циклофосфамид (FC)) 5 цикл бойына 4 апталық аралықпен Мабтера препаратының (1600 мг) тері астына (т/а) бекітілген дозаларын индукциялық енгізу тағайындалды. Ритуксимабтың 6-шы цикл кезіндегі сарысулық ең жоғары

концентрациялары (C_{max}) т/а дәрілік түр тобында төменірек болды; орташа геометриялық концентрация (ауытқу коэффициенті, %) вена ішіне және тері астына арналған дәрілік түрлер үшін тиісінше 202 (36.1) мкг/мл және 280 (24.6) мкг/мл құрады, ал орташа геометриялық қорытынды арақатынасы ($C_{max,t/a}/C_{max,v/i}$) 0.719 (90 % СА: 0.653, 0.792) құрады. Ең жоғары концентрациясына жету уақытының медианасы (T_{max}) т/а түріндегі топта шамамен 3 күнді құрады, бұл в/і түріндегі топта препараттың инфузия кезіндегі немесе соңындағы байқалатын T_{max} -пен салыстырылымды. Ритуксимабтың қан сарысуындағы ең аз концентрациясының (C_{trough}) орташа геометриялық мәндері (ауытқу коэффициенті, %) емнің 5-ші циклі кезінде (6-шы циклдің алдындағы дозаны енгізгеннен кейін) т/а тобында жоғары болды; сәйкесінше 97.5 (42.6) мкг/мл және 61.5 (63.9) мкг/мл, орташа геометриялық қорытынды арақатынасы – 1.53 [1.27-1.85] (90 % СА). «Концентрация-уақыт» қисығы астындағы ауданның (AUC) орташа геометриялық мәндері емнің 6-шы циклі кезінде т/а түріндегі топта жоғары болды және сәйкесінше 3630 (32.8) мкг/тәу/мл-мен салыстырғанда 4088 (34.2) мкг/тәу/мл құрады; орташа геометриялық қорытынды арақатынасы 1.10 [0.98-1.24] (90 % СА) құрады.

BO25341 (SAWYER) зерттеудің популяциялық фармакокинетикалық талдау мәліметтері бойынша ритуксимабтың абсолютті биожетімділігі 68.4 % құрайды.

Таралуы/Шығарылуы

Мабтера препаратының теріастылық түрінің есептік жартылай шығарылу кезеңі ($T_{1/2}$) 1600 мг дозаға 30 күнді құрайды, есептік клиренсі – 0.22 л/тәу, орталық камерадағы таралу көлемі – 4.65 л.

Пациенттердің ерекше санаттары

Басқа да моноклональді антиденелер жағдайындағы сияқты фармакокинетикалық ритуксимабтың параметрлері пациент денесі өлшемдерінің параметрлеріне байланысты. Дене бетінің ауданы (ДБА) ұлғайған кезде, клиренсті және таралу көлемін сипаттайтын көрсеткіштер жоғарылайды. Орталық камерадағы таралу көлемі еркектермен салыстырғанда әйелдерде едәуір төмен болды (9 %). Т/а енгізуге арналған дәрілік түрдің сіңірілу параметрлері дене салмағының индексі ұлғайған кезде азайды. Шартты түрде модельдеу аясында дене көлеміне байланысты параметрлердің ритуксимаб экспозициясына ықпалы бағаланып, ритуксимабты бекітілген т/а дозада енгізу пациенттің дене салмағына байланысты таңдалған в/і дозамен салыстырғанда дене өлшемдері шағын және үлкен субъектілер арасында экспозицияның (C_{trough} және AUC_t) елеулі айырмашылықтарына әкелетініне қарамастан, тері астына енгізу дене өлшемдері мәндерінің әртүрлі топтарындағы пациенттерде C_{trough} және AUC_t мәндерін в/і енгізу кезінде қол жететін деңгейлерге қарағанда төмен емес деңгейлерде ұстап тұруға мүмкіндік беретінін, сол арқылы кем дегенде в/і енгізу кезіндегідей мақсатты қанығуды қамтамасыз ететінін көрсетті. Дене салмағы 90 кг асатын адамдарда C_{trough} мәндері препаратты т/а және в/і енгізген кезде де ұқсас болды. Дене салмағы 60-90 кг және 60 кг-ден аз

адамдарда C_{trough} орташа мәндері в/і енгізуден кейін т/а енгізумен салыстырғанда төмен болды, сәйкесінше 16 % және 34 %. ДБА үлкен пациенттерде C_{trough} мәндері препаратты т/а және в/і енгізген кезде де ұқсас болды. ДБА орташа және шағын адамдарда C_{trough} орташа мәндері в/і енгізуден кейін т/а енгізумен салыстырғанда төмен болды, сәйкесінше 12 % және 26 %.

Дене салмағына тәуелділіктен басқа, уақытқа тәуелді клиренс, ісік көлемі бастапқыда үлкенірек пациенттерде жоғары болды, бұл препаратты нысана-ағзаның сипаттамаларына байланысты енгізумен үйлеседі. Ісік жүктемесі неғұрлым жоғары пациенттерде уақытқа тәуелді клиренстің жоғарырақ болуы бастапқы экспозицияның төмендеуіне әкеледі, соның нәтижесінде ісік көлемі төмен пациенттердегі экспозицияға жету үшін көбірек уақыт қажет болады.

Қауіпсіздікті клиникаға дейінгі зерттеу мәліметтері

Ритуксимабтың В-лимфоциттерде CD20 антигенімен жоғары спецификалы 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 потенциалына стандартты зерттеулер жүргізілмеді, өйткені ритуксимабқа қатысты олар релевантты емес. Ритуксимабтың онкогендік потенциалына жануарларда ұзақ мерзімді зерттеулер жүргізілмеді. Сондай-ақ ритуксимабтың немесе rHuPH20 фертильділікке әсерін бағалау бойынша зерттеулер жүргізілмеді. Яван макакаларында жүргізілген жалпы уыттылық зерттеулері ритуксимабтың жануарлардың аталықтары мен аналықтарының ұрпақ өрбіту ағзаларына теріс әсерін анықтамады. Макака спермасының сапасына rHuPH20 әсері анықталмады. Тышқандардың rHuPH20 эмбриофеталдық дамуының зерттеулері адамдарға арналған дозадан елеулі асатын дозаларда шарана салмағының азаюын туындатты және ұрық имплантациясы бұзылуын туындатты.

Жүйелік rHuPH20 әсері нәтижесінде туындайтын дизморфогенез (тератогенез) туралы айғақтайтын деректер жоқ.

Фармакодинамикасы

Тері астына енгізуге арналған Мабтера препаратының дәрілік түрі құрамында рекомбинантты адам гиалуронидазасы (rHuPH20) ферменті бар, бұл тері астына енгізілуде бірге қабылданатын препараттардың дисперсия және сіңуінің деңгейін жоғарылату үшін пайдаланылады.

Ритуксимаб жетілген В-лимфоциттерде және ізашар-В-жасушаларда орналасқан гликолизирленбеген фосфопротеинмен, трансмембраналық антигенмен CD20 спецификалық байланысады. Бұл антиген В-жасушалық ходжиндік 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, гемопэтиялық діндік жасушаларда болмайды. CD20 антиденемен байланысқаннан кейін интернализденбейді және жасушалық жарғақшадан қоршаған ортаға шығарылмайды. CD20 қан плазмасында бос антиген түрінде айналымда болмайды және сондықтан антиденелермен байланысу 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 Fc γ -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-жасушалардың деңгейі 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 орта есеппен 23 айға дейін болатын). Ревматоидты артриті бар пациенттерде шеткері қанда В-лимфоциттер пулының кенеттен азаюы 14 күндік аралықпен жүргізілген 1000 мг дозадағы Мабтера препаратының екі инфузиясынан кейін бақыланды. 24-ші аптадан бастап В-лимфоциттердің деңгейі арта бастайды, және пациенттердің көпшілігінде репопуляцияға 40-шы аптаға қарай қол жетеді, бұл Мабтера препаратының монотерапия түрінде немесе метотрексатпен біріктірілімінде пайдаланылуына байланыссыз.

Созылмалы лимфолейкозда (СЛЛ) т/а енгізу үшін Мабтера препаратының дәрілік түрін клиникалық қолдану тәжірибесі

Бұрын емделмеген СЛЛ бар пациенттердің қатысуымен параллель топтарда (IV фаза) екі сатылы көп орталықтық рандомизацияланған ашық зерттеу жүргізілді. Зерттеудің мақсаты Мабтера препаратының химиялық еммен біріктіріліп пайдаланылатын тері астына енгізуге арналған дәрілік түрінің фармакокинетикалық бейінінің тиімділігі кем еместігіне, сондай-ақ тиімділігі мен қауіпсіздігіне баға беру болды.

1 кезеңнің мақсаты тері астына енгізуге арналған Мабтера препаратының дозасын таңдау болды, ол препараттың қан сарысуында вена ішіне енгізуге арналған Мабтера препаратын пайдаланғанда қол жететін деңгейлермен

салыстырарлықтай концентрациясын (C_{trough}) беретін болуы керек. Зерттеуге вена ішіне енгізуге арналған Мабтера препаратын емдеу сатысына байланыссыз химиялық еммен біріктіріп алған СЛЛ бар 64 пациент қатыстырылды. Зерттеудің 2-сатысы үшін препараттың тері астына енгізуге арналған 1600 мг түрі таңдалды.

2-ші сатының мақсаты тері астына енгізуге арналған Мабтера препаратының бекітілген дозасы мен препараттың вена ішіне енгізуге арналған салыстырмалық (эталондық) дозасының арасындағы тиімділіктің кем еместігін C_{trough} бақыланатын деңгейлері тұрғысынан анықтау болды. СЛЛ бар 176 пациент төмендегідей екі емдеу тобына рандомизацияланды:

- 1) Тері астына енгізуге арналған Мабтера (n=88): 1-ші цикл – вена ішіне енгізуге арналған Мабтера 375 мг/м² дозада химиялық еммен біріктіріліп, кейінгі циклдер (2-6) – тері астына енгізуге арналған Мабтера 1600 мг дозада химиялық еммен біріктіріліп.
- 2) Вена ішіне енгізуге арналған Мабтера (n=88): 1-ші цикл – вена ішіне енгізуге арналған Мабтера 375 мг/м² дозада химиялық еммен біріктіріліп, содан кейін вена ішіне енгізуге арналған Мабтера препаратының ең көп дегенде 5 циклі 500 мг/м² дозада химиялық еммен біріктіріліп.

Жауаптар жиілігі екі топта да ұқсас болды: жалпы жауап жиілігі вена ішіне тері астына енгізу топтарында сәйкесінше 80.7 % (95 % СА: 70.9; 88.3) және 85.2 % (95 % СА: 76.1; 91.9). Толық жауап жиілігі вена ішіне тері астына енгізу топтарында сәйкесінше 33.0 % (95 % СА: 23.3; 43.8) және 26.1 % (95 % СА: 17.3; 36.6) болды. Жалпы, зерттеу нәтижелері тері астына енгізуге арналған 1600 мг дозадағы Мабтера препараттың 500 мг/м² дозадағы вена ішіне енгізуге арналған түрімен салыстырмалы қауіпсіздік бейініне ие екенін растайды.

Иммуногенділік

Мабтера препаратының тері астына енгізуге арналған түрін клиникалық зерттеу бағдарламасы аясында алынған мәліметтер, тері астына әрбір енгізуден кейінгі ритуксимабқа антиденелер титрі вена ішіне енгізгеннен кейінгі бақыланатын титрлермен салыстырымды екенін көрсетеді. SAWYER (B025341) зерттеуінде жүргізілген емге байланысты ритуксимабқа антиденелердің пайда болу жиілігі екі емдеу тобында да ұқсас болды: вена ішіне және тері астына енгізу үшін сәйкесінше 6.7 % және 2.4 %. rHuPH20-ға антиденелер титрлерінің жоғарылау жиілігі тері астына енгізу тобында ғана өлшеніп, 10.6 % құрады. rHuPH20-ға антиденелерге талдау нәтижесі оң болған бірде-бір пациенттен бейтараптандырушы антиденелер анықталған жоқ.

Тері астына енгізуге арналған Мабтера препаратымен емнен кейінгі ритуксимабқа немесе rHuPH20-ға антиденелердің клиникалық мәні анықталған жоқ. Ритуксимабқа немесе rHuPH20-ға антиденелердің болуы препараттың қауіпсіздігіне, тиімділігіне немесе фармакокинетикасына ықпал еткен жоқ.

СЛЛ бар пациенттерде инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат түріндегі Мабтера препаратын клиникалық қолдану тәжірибесі

Жалпы алғанда бұрын емделмеген СЛЛ бар 817 пациент және қайталанған/химияға төзімді СЛЛ бар 522 пациент қатысқан екі ашық рандомизацияланған зерттеулерде олар 6 цикл бойы әр 4 апта сайын химиялық ем FC (флударабин 25 мг/м², циклофосфамид 250 мг/м², 1-3 күндері) режимі тобына, немесе Мабтера FC (R-FC) режимімен біріктірілген Мабтера препараты тобына рандомизацияланды. Мабтера 375 мг/м² дозада 1-ші цикл кезінде химиялық емді бастауға 1 күн қалғанда вена ішіне және әрбір келесі циклдің 1-ші күнінде 500 мг/м² дозада вена ішіне енгізілді. Қайталанған/химияға төзімді СЛЛ бар пациенттер, егер олар бұдан бұрын моноклональді антиденелермен ем алған болса немесе флударабинмен немесе нуклеозидтің кез келген басқа аналогымен алдыңғы емге жауап болмаса (кем дегенде 6 ай бойы ішінара ремиссияның болмауы ретінде анықталады) зерттеуден шығарылды. Тиімділікке талдау бірінші желіде (1a және 1b кестелер) ем алған 810 пациентте (403 R-FC, 407 FC) және қайталанған/химияға төзімді СЛЛ бар (2-кесте) 552 пациентте (276 R-FC, 276 FC) жүргізілді.

Бірінші желідегі зерттеуде орташа ұзақтығы 48.1 ай бақылау кезеңінен кейін аурудың үдеусіз тірі қалу (ҮТҚ) медианасы R-FC тобында 55 айды және FC тобында 33 айды құрады (p < 0.0001, лог рангтік критерий). Жалпы тірі қалуды талдау бір ғана химиялық еммен (FC режимі) (p = 0.0319, лог рангтік критерий) салыстырғанда R-FC режимінің елеулі артықшылығын көрсетті (1a кесте). ҮТҚ көрсеткіші тұрғысынан тиімділіктің біршама жоғарылығы аурудың бастапқы қаупі (яғни Бине жіктемесі бойынша А-С сатылары) сияқты критерийге сәйкес талданған пациенттердің қосалқы топтарының көпшілігінде байқалды (1b кесте).

1a кесте. СЛЛ емдеудің бірінші желісі. Мабтера + химиялық ем FC және тек қана FC режимдері үшін тиімділік бойынша мәліметтер – бақылаудың орташа ұзақтығы 48.1 ай

Тиімділік параметрі	Оқиға басталғанға дейінгі уақыт медианасын (айлар) Каплан-Мейер бойынша бағалау			Қауіптің төмендеуі
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Лог рангтік р мәні	
Үдеусіз тірі қалу (ҮТҚ)	32.8	55.3	<0.0001	45 %
Жалпы тірі қалу	Қол жеткізілген жоқ	Қол жеткізілген жоқ	0.0319	27 %
Оқиғасыз тірі қалу	31.3	51.8	<0.0001	44 %

Жауап жиілігі (ТЖ, рІЖ, ІЖ) ТЖ жиілігі	72.6 % 16.9 %	85.8 % 36.0 %	<0.0001 <0.0001	қолданылмайды қолданылмайды
Жауаптың ұзақтығы*	36.2	57.3	<0.0001	44 %
Ауру белгілерінсіз тірі қалу (АБТҚ) **	48.9	60.3	0.0520	31 %
Жаңа емге дейінгі уақыт	47.2	69.7	<0.0001	42 %

Жауаптар жиілігі және ТЖ жиілігі хи-квадрат критерийінің көмегімен талданады.

NR: медианаға қол жеткізілмеген; ПО – толық жауап; ЧО – ішінара жауап

*: тек қана ТЖ, рІЖ және ІЖ бар пациенттерге қолданылады.

** : тек қана ТЖ бар пациенттерге қолданылады.

1b кесте. СЛЛ емдеудің бірінші желісі. Бине бойынша сатыларға сәйкес (ІТТ-популяция) үдеусіз тірі қалу үшін қауіптер қатынасы - бақылаудың орташа ұзақтығы 48.1 ай

Үдеусіз тірі қалу (ҮТҚ)	Пациенттер саны		Қауіптер қатынасы (95 % СА)	р мәні (Вальд критерий, түзетілмеген)
	FC	R-FC		
Бине сатысы А	22	18	0.39 (0.15; 0.98)	0.0442
Бине сатысы В	259	263	0.52 (0.41; 0.66)	<0.0001
Бине сатысы С	126	126	0.68 (0.49; 0.95)	0.0224

СА: Сенімді аралығы

Қайталанған/химияға төзімді СЛЛ зерттеуде ҮТҚ медианасы (бірінші соңғы нүкте) R-FC тобында 30.6 айды және FC тобында 20.6 айды құрады (p=0.0002, лог рангтік критерий). ҮТҚ көрсеткіші тұрғысынан тиімділіктің біршама жоғарылығы аурудың бастапқы қаупі сияқты критерийге сәйкес талданған пациенттердің қосалқы топтарының көпшілігінде байқалды. «Жалпы тірі қалу» көрсеткішінің аздаған, бірақ статистикалық мәні бар жақсаруы FC тобымен салыстырғанда R-FC тобында байқалды.

Қазіргі уақытта препаратты қайталанған/химияға төзімді СЛЛ бар пациенттерде клиникалық қолдану/фармакокинетикасы бойынша мәліметтер жоқ.

2-кесте. Қайталанған/химияға төзімді СЛЛ емдеу.

Мабтера + FC және тек қана FC режимдері үшін тиімділік бойынша мәліметтер – бақылаудың орташа ұзақтығы 25.3 ай

Тиімділік параметрі	Оқиға басталғанға дейінгі уақыт медианасын (айлар) Каплан-Мейер бойынша бағалау			Қауіптің төмендеуі
	FC (N=276)	R-FC (N=276)	Лог рангтік р мәні	
Үдеусіз тірі қалу (ҮТҚ)	20.6	30.6	0.0002	35 %
Жалпы тірі қалу	51.9	NR	0.2874	17 %

Оқиғасыз тірі қалу	19.3	28.7	0.0002	36 %
Жауап жиілігі (ТЖ, рІЖ, ІЖ)	58.0 %	69.9 %	0.0034	қолданылмайды
ТЖ жиілігі	13.0 %	24.3 %	0.0007	қолданылмайды
Жауаптың ұзақтығы *	27.6	39.6	0.0252	31 %
Ауру белгілерінсіз тірі қалу (АБТҚ) **	42.2	39.6	0.8842	-6 %
СЛЛ жаңа еміне дейінгі уақыт	34.2	Қол жеткізілген жоқ	0.0024	35 %

Жауаптар жиілігі және ТЖ жиілігі хи-квадрат критерийінің көмегімен талданады.

NR: медианаға қол жеткізілмеген; ПО – толық жауап; ЧО – ішінара жауап

*: тек қана ТЖ, рІЖ және ІЖ бар пациенттерге қолданылады.

** : тек қана ТЖ бар пациенттерге қолданылады.

Бұрын емделмеген және/немесе қайталанған/химияға төзімді СЛЛ емдеу үшін Мабтера басқа химиялық ем режимдерімен біріктіріліп пайдаланылған (СНОР, FCM, PC, PCM, бендамустин және кладрибинді қоса) басқа зерттеулердің нәтижелері де уыттылықтың (әсіресе миелоуыттылық) салыстырмалы түрде жоғарылығына қарамастан ҮТҚ тұрғысынан жалпы жауап жиілігінің жоғарылығын көрсетті. Бұл зерттеулер Мабтера препаратын химиялық емнің кез келген режимімен біріктіріп пайдаланудың тиімділігін айғақтайды. Ритуксимабпен бұдан бұрын ем алған шамамен 180 пациенттен алынған мәліметтер толық жауапқа жетуді қоса, клиникалық пайдалылығын көрсетті, және Мабтера препаратын қайталап тағайындауға да болатынын білдіреді.

Қолданылуы

- ересектердегі созылмалы лимфолейкозда (СЛЛ) бұрын емделмеген пациенттерде, сондай-ақ қайталанған/рефрактерлі СЛЛ бар пациенттерде химиялық еммен біріктірілімде. Мабтера препаратын қоса, моноклональді антиденелермен бұрын емделген пациенттердегі немесе химиялық еммен біріктірілген Мабтера препаратымен алдыңғы емге төзімді болған пациенттердегі тиімділігі мен қауіпсіздігі туралы мәліметтер шектеулі.

Қолдану тәсілі және дозалары

Препаратты білікті әрі тәжірибелі дәрігердің бақылауымен реанимациялық шараларды толық көлемде жүргізуге қажетті жағдайлар болғанда енгізу керек.

Препаратты әр енгізу алдында анальгетик/антипиретик (мысалы, парацетамол) және антигистаминдік препарат енгізілетін (мысалы, дифенгидрамин) премедикация жүргізу қажет.

Егер әсіресе Мабтера құрамында ГКС бар химиялық еммен біріктірілімде қолданылмаса, сондай-ақ глюкокортикостероидтармен де (ГКС) премедикация жүргізу керек.

Дозалануы

Тері астына енгізу үшін ұсынылған дозасы пациенттің дене беткейінің ауданынан байланыссыз 1600 мг құрайды.

Мабтера препаратының тері астына инъекциясының курсы бастар алдында барлық пациенттер Мабтера препаратының вена ішілік инфузиясының толық дозасын алуы тиіс. Егер пациент тері астына инъекция курсына ауысар алдында Мабтера препаратының вена ішілік толық дозасын алмаса, ол препараттың толық дозасын алғанға дейін Мабтера препаратының вена ішілік инфузия түріндегі кейінгі курстарын алуды жалғастыруы тиіс.

Осылайша, Мабтера препаратының тері астылық түріне вена ішілік емнің екінші және кейінгі курстарында ғана ауысуға болады. Препараттың тағайындалғанға сәйкес дұрыс дәрілік түрі (вена ішіне немесе тері астына енгізуге арналған) және дозасы пайдаланылатынына көз жеткізу үшін препаратты қолдану жөніндегі нұсқаулықпен танысу өте маңызды.

Мабтера препаратының тері астылық енгізуге арналған дәрілік түрі вена ішілік инфузияға арналмаған және тек тері астылық инъекциялау жолымен енгізілуі тиіс. 1600 мг дозасы тек қана СЛЛ емдеген кезде теріастылық инъекцияға арналған.

Ісік лиизисі синдромының пайда болу қаупін азайту үшін ем басталардан 48 сағат бұрын профилактикалық гидратация және урико статиктерді енгізу ұсынылады. Лимфоциттер деңгейі $> 25 \cdot 10^9/\text{л}$ пациенттерде жедел инфузиялық реакциялардың және/немесе цитокиндердің босап шығу синдромының жиілігі мен ауырлығын азайту үшін преднизолонды 100 мг дозада Мабтера препаратын енгізуге 1 сағат қалғанда вена ішіне енгізу ұсынылады.

Бұрын емделмеген және қайталанған/химияға төзімді СЛЛ бар пациенттерде Мабтера препаратын химиялық еммен біріктіріп пайдаланғанда мынадай дозалау ұсынылады: Мабтера препаратының в/і дәрілік түрін $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ дозада бірінші циклдің 0-ші күні инфузиялау, содан соң Мабтера препаратының тері астылық инъекциясын бекітілген 1600 мг дозада әр келесі циклдің (барлығы 6 цикл) 1-ші күнінде енгізу. Химиялық ем препараттары Мабтера препаратын енгізгеннен кейін енгізіледі.

Ем кезінде дозаны түзету

Препараттың дозасын азайту ұсынылмайды. Егер препаратты химиялық еммен біріктірілімде енгізсе, цитостатикалық препараттардың дозасын төмендету бойынша стандартты ұсыныстарды пайдалану керек.

Пациенттердің ерекше санаттары

Балалар

Мабтера препаратының 18 жасқа дейінгі балалардағы қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмады. Препаратты пациенттердің аталған тобында қолдану жөніндегі деректер жоқ.

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 1600 мг дәрілік түрі ұзақтығы 7 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 алдыңғы құрсақ қабырғасының аумағына енгізеді. Препаратты ауыру сезімі, қызару, гематомалар бар, тығызданған, мең немесе тыртығы бар тері бөлігіне енгізуге тыйым салынады.

Дененің басқа бөліктеріне тері астына енгізу бойынша деректер жоқ, сондықтан инъекцияны тек алдыңғы құрсақ қабырғасының аумағына ғана жүргізу керек.

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

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

Вена ішілік инфузиялар:

Мабтера препаратының вена ішілік дәрілік түрін енгізу тәсілі және дозалау туралы ақпаратты Мабтера препаратын, инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат, 100 мг/10 мл және 500 мг/50 мл медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтан табуға болады.

Жағымсыз әсерлері

Бұл бөлімдегі ақпарат Мабтера препаратын онкологияда қолдануға қатысты. Мабтера препаратын аутоиммундық ауруларды емдеуге қолдану туралы мәліметтерді Мабтера препаратының вена ішілік енгізуге арналған дәрілік түрін қолдану жөніндегі нұсқаулықтан табуға болады.

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. Инъекция енгізу орнындағы реакцияларды қоса, жергілікті тері реакциялары Мабтера препаратының тері астылық түрін қабылдайтын пациенттерде өте жиі болды. SABRINA (BO22334) III-ші фаза зерттеуінде жергілікті тері реакциялары ритуксимабты тері астына қабылдайтын 20 %-ға дейінгі пациенттерде дамыды. Пациенттер тобында ең көп таралған жергілікті тері реакциялары инъекция орнындағы эритема (13 %), инъекция орнындағы ауыру (7 %) және инъекция орнындағы ісіну (4 %) болды. Мабтера препаратын емнің 2-ші циклінде бірінші рет тері астына енгізуден кейін инъекция 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 ауырлығы

эртүрлі дәрежелі жергілікті тері реакциялары бәрінен жиі тері астына енгізудің (2-ші цикл емінің) бірінші циклі барысында туындаған, біршама сирек – тері астына енгізудің екінші циклі барысында, және емді жалғастыру шамасына қарай мұндай реакциялар жиілігі төмендеген. SAWYER (B025341) зерттеуінде СЛЛ бар пациенттерде осыған ұқсас нәтижелер байқалды. Тері реакциялары Мабтера препаратын тері астына қабылдаған ең көп дегенде 42 % пациентте пайда болды. Мынадай жергілікті тері реакциялары неғұрлым жиі кездесті: инъекция орнындағы эритема (26 %), инъекция орнындағы ауыру (16 %) және инъекция орнындағы ісіну (5 %). SAWYER зерттеуінде екі пациентте ауырлығы 3-ші дәрежелі жергілікті тері реакциялары пайда болды (инъекция орнындағы эритема, ауыру және ісіну).

Тері астына енгізуге арналған Мабтера препаратын пайдаланғанда бақыланған жағымсыз реакциялар

Ритуксимабты тері астына енгізуге байланысты жедел реакциялар даму қаупіне үш клиникалық зерттеу барысында баға берілді: SparkThera және SABRINA (ХЕЛ екі зерттеуі), сондай-ақ SAWYER зерттеуі (СЛЛ зерттеуі).

SABRINA зерттеуінде екі пациентте препаратты тері астына енгізуге байланысты ауыр (дәрежесі ≥ 3) реакциялар (енгізу орнындағы 3 дәрежелі бөртпе және 3-ші дәрежелі ауыз құрғауы) туралы хабарланған.

SparkThera зерттеуінде енгізу орнындағы ауыр реакциялар тіркелмеді.

SAWYER (B025341) зерттеуінде препаратты енгізуге байланысты ауыр реакциялар (дәрежесі ≥ 3) 4 пациентте (5 %) Мабтера препаратын тері астына енгізгеннен кейін байқалды. Бұл құбылыстарға 4-ші дәрежелі тромбоцитопения, үрейлену жай-күйі, инъекция енгізу орнындағы эритема және есекжем (барлығы 3-ші дәрежелі) жатқызылды.

Вена ішіне енгізуге арналған Мабтера препаратын пайдалануда бақыланған жағымсыз реакциялар

Ходжкиндік емес лимфома (ХЕЛ) және созылмалы лимфолейкоз

ХЕЛ және СЛЛ кезіндегі Мабтера препаратының қауіпсіздігінің жалпы бейіні клиникалық зерттеулерге қатыстырылған пациенттер туралы деректердің және тіркеуден кейінгі бақылау деректерінің негізінде анықталды. Пациенттер Мабтера препаратымен емді монотерапия түрінде (индукциялық немесе демеуші ем мақсатында) немесе химиялық еммен біріктірілімде алған.

Ең жиі жағымсыз реакциялар (ЖР) инфузиялық реакциялар болды. Инфузиялық реакциялар жиілігі әр келесі цикл сайын біршама азаяды және Мабтера препаратын сегізінші енгізуден кейін 1 %-дан азды құрайды.

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 белсенділенуі және үдемелі мультифокальді лейкоэнцефалопатия (ҮМЛ) жатады.

3-кестеде MabThera препаратын монотерапия ретінде, сондай-ақ химиялық еммен біріктірілімде пайдаланғанда жағымсыз реакциялар туындауының жиілігі туралы ақпарат келтірілген. Жағымсыз реакциялар жиілігінің әр санаты аясында олар күрделілік 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

3-кесте MabThera препаратын монотерапия түрінде/демеуші ем немесе химиялық еммен біріктірілімде пайдаланылатын ХЕЛ/СЛЛ бар пациенттердегі клиникалық зерттеулерде немесе тіркеуден кейінгі қолдану кезеңінде бақыланған жағымсыз реакциялар

Ағзалар жүйесінің класы	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, зендік инфекциялар, этиологиясы анықталмаған инфекциялар, +жедел бронхит, +синусит, гепатит В ¹		Ауыр вирустық инфекциялар ²		
Қан және лимфа жүйелері тарапынан бұзылулар	нейтропения, лейкопения, +фебрильдік нейтропения, +тромбоцитопения	анемия, +панцитопения, +гранулоцитопения	қан ұюының 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	Инфузия ⁴ жүргізуден туындаған жедел қайтымды тромбоцитопения
Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар		Гипергликемия, салмақтың төмендеуі, шеткері ісіну, беттің ісінуі, ЛДГ деңгейінің жоғарылауы, гипокальциемия				
Психикалық бұзылыстар			Депрессия, ашушандық			
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 қарынша жеткіліксіздігі, ⁺ суправентрикулярлық тахикардия, ⁺ қарыншалық тахикардия, ⁺ стенокардия, ⁺ миокард ишемиясы, брадикардия	Жүрек тарапынан ауыр бұзылулар ⁴ және ⁶	Жүрек жеткіліксіздігі ⁴ және ⁶	
Қантамырлар тарапынан бұзылулар		Артериялық гипертензия, ортостатикалық 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 қату, 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 эпидермалық 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 аспаптық 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 дәрежелері) 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. Өртүрлі уақытта, оның ішінде Мабтера емі аяқталғаннан кейін бірнеше айдан соң туындаған.
⁶ реакциялар негізінен бұрыннан жүрек патологиясы бар немесе кардиоуытты химиялық ем курсынан өткерген пациенттерде (негізінен инфузиялық реакциялар аясында) бақыланған
⁷ өліммен аяқталатын барлық жағдайларды қоса

Келесі реакциялар, Мабтера препаратымен ем топтарындағы олардың жиілігі бақылау топтарындағы осындай 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, тыныс алу жеткіліксіздігі төмен немесе белгісіз жиілікпен бақыланды. Инфузиялық асқынулардың біліну жиілігі келесі инфузияларда елеулі төмендеген және құрамына Мабтера препараты кіретін емнің 8-ші циклі кезінде 1 %-дан 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.

Оқшауланған 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 химиялық еммен біріктірілімінде немесе гемопоздтік діндік жасушаларды трансплантациялау бағдарламасы аясында қабылдаған. Бұндай ауыр вирустық инфекциялар мысалдары герпес вирусынан (цитомегаловирус, желшешек вирусы және қарапайым герпес вирусы), Джон Каннингем вирусы (JC) (ҮКЛ) және С гепатиті вирусынан туындаған инфекциялар болып табылады. Ауру үдеуінен және қайта емдеуден кейін туындаған, өліммен аяқталған ПМЛ жағдайлары сондай-ақ клиникалық зерттеулер кезінде анықталды. Көпшілігі Мабтера препаратын цитоуытты химиялық ем біріктірілімінде қабылдаған пациенттерде анықталған В гепатиті қайта белсенділенуінің жағдайлары туралы хабарланды. Қайталанған/химияға төзімді СЛЛ бар пациенттерде В гепатиті вирусынан туындаған (реактивация және бірінші инфекциялар) ауырлығы 3-4 дәрежедегі инфекциялар жиілігі FC тобындағы 0 %-ға қарсы R-FC тобында 2 % құрады. Ритуксимаб қабылдаған, Капоши саркомасы бұрыннан бар пациенттерде Капоши саркомасы үдегені анықталды. Бұл жағдайлар қолданылуы тіркелмеген препаратты қолдануда анықталды, пациенттердің көбі 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 препараты мен химиялық ем біріктірілімінің зерттеулерінде әдетте тек химиялық ем қолданумен салыстырғанда 3-4-ші дәрежелі лейкопенияның (СНОР 79 %-бен салыстырғанда R-СНОР 88 %, бұрын емделмеген СЛЛ бар пациенттерде FC 19 %-бен салыстырғанда R-FC 23 %), нейтропенияның (CVP 14 % салыстырғанда R-CVP 24 %, СНОР 88 % салыстырғанда R-СНОР 97 %, бұрын емделмеген СЛЛ бар пациенттерде FC 19 %-бен салыстырғанда R-FC 30 %), 3-4 дәрежелі панцитопения (бұрын емделмеген СЛЛ бар пациенттерде FC 1 %-бен салыстырғанда R-FC 3 %) жиілігі жоғарырақ

болғаны анықталды. Алайда Мабтера препаратын химиялық еммен алған пациенттерде нейтропенияның жоғарырақ жиілігі тек химиялық ем алған пациенттермен салыстырғанда инфекциялар және паразиттік аурулар дамуының жоғарырақ жиілігімен астаспады.

Бұрын емделмеген және қайталанған/химияға төзімді СЛЛ бар пациенттерде Мабтера препаратының вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрін зерттеулер Мабтера препаратымен FC химиялық ем режимін біріктірген емнен кейін R-FC емдеу режимін алған пациенттердің көп бөлігінде (25 %-ға дейін) нейтропения ұзағырақ жүргенін (соңғы дозаны алғаннан кейін 24-ші және 42-ші күн кезеңінде нейтрофилдер санының $1 \times 10^9/\text{л}$ төмен сақталуы ретінде анықталады) немесе кеш басталғанын (алдыңғы кейін білінетін нейтропениясыз пациенттерде немесе нейтрофилдер деңгейі 42-ші күні қалпына келген пациенттерде соңғы дозаны алғаннан кейін 42 күн өткенде нейтрофилдер санының $1 \times 10^9/\text{л}$ төмен күйде сақталуы ретінде анықталады) көрсетті. Анемия туындауы жиілігіне қатысты айырмашылықтар туралы хабарламалар жоқ. Мабтера препаратының соңғы инфузиясынан кейін 4 аптадан көбірек өткеннен кейін дамыған мезгілінен кешіктірілген нейтропенияның жекелеген жағдайлары туралы хабарланды. Бине жіктемесі бойынша C сатысы бар СЛЛ бірінші желілік емдеуді зерттеуде, FC тобымен салыстырғанда R-FC тобында жағымсыз құбылыстар саны көп болды (R-FC 83 % және FC 71 %). Қайталанған/химияға төзімді СЛЛ зерттеуде 3-4 дәрежелі тромбоцитопения FC тобындағы 9 %-бен салыстырғанда R-FC тобындағы 11 % пациенттерде байқалды.

Вальденстрем макроглобулинемиясы бар пациенттерде Мабтера қолданылған зерттеулерде, емдеу басталғаннан кейін пациенттерде IgM сарысулық деңгейлерінің уақытша жоғарылауы байқалды, бұл қан тұтқырлығының жоғарылығымен және қатар жүретін синдромдармен байланысты болуы мүмкін. IgM деңгейлерінің уақытша жоғарылауы әдетте 4 айдан артыққа созылған жоқ, содан кейін деңгейлері қалпына келді.

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 құбылыстар ретінде жүрек тарапынан бұзылулар (жүрекше фибрилляциясы, миокард инфарктісі, сол жақ қарынша жеткіліксіздігі, миокард ишемиясы) туралы хабарланды. Мабтера препаратын химиялық еммен 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 байқалмады. СЛЛ бар пациенттерде жүрек тарапынан ауырлығы 3-4 дәрежелі бұзылулардың жалпы жиілігі бірінші желідегі ем зерттеуінде де (4 % R-FC, 3 % FC), қайталанған/химияға төзімді СЛЛ зерттеуінде де (4 % R-FC, 4 % FC) төмен болды.

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 емдеу кезінде емнің бірінші циклі аясында генезі тромбоэмболиялық ми қан айналымының жедел бұзылуы дамыған. Басқа тромбоэмболиялық 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.

СЛЛ бар пациенттерде жүйке жүйесі тарапынан ауырлығы 3-4 дәрежелі бұзылулардың жалпы жиілігі бірінші желідегі ем зерттеуінде де (4 % R-FC, 4 % FC), қайталанған/химияға төзімді СЛЛ зерттеуінде де (3 % R-FC, 3 % FC) төмен болды. 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 ҚАЭС даму қаупінің белгілі бір факторлары, оның ішінде пациенттің негізгі ауруы, артериялық гипертензия, иммуносупрессиялық терапия және/немесе химиялық ем болды.

АІЖ тарапынан бұзылулар

Кейбір жағдайларда ХЕЛ емдеу үшін Мабтера препаратын қабылдаған пациенттерде АІЖ тесілгені анықталды. Бұндай жағдайлардың көпшілігінде Мабтера препаратын химиялық еммен бірге тағайындады.

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 эпидермалық некролиз (Лайелл синдромы) және Стивенс-Джонсон синдромы туралы, оның ішінде өліммен аяқталатыны бар, хабарланды.

Мабтера препаратымен монотерапия

Егде жастағы пациенттер (65 жасан үлкен):

Егде жастағы пациенттерде барлық дәрежедегі ауырлықтағы жағымсыз реакциялар жиілігі және 3–4-ші дәрежелі жағымсыз реакциялар жастау пациенттердегі осындайға 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).

Мабтера препаратымен біріктірілген ем

Егде жастағы пациенттер (65 жасан үлкен):

Бұрын емделмеген немесе қайталанған/ химияға төзімді СЛЛ жағдайында, қан және лимфа жүйесі тарапынан ауырлығы 3-4 дәрежелі жағымсыз құбылыстар жиілігі жасырақ пациенттерге (< 65 жас) қарағанда егде адамдарда жоғары болды.

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

Биологиялық дәрілік заттардың қадағалану сапасын арттыру мақсатында, тағайындалатын препараттың атауы және серия нөмірі пациенттің ауру тарихында түсінікті түрде жазылуы тиіс.

Бұл ақпараттың Мабтера препаратының тері астына енгізуге арналған дәрілік түрін тіркелген көрсетілімдер бойынша қолдануға, яғни ХЕЛ емдеуге (1400 мг доза) және СЛЛ емдеуге (1600 мг доза) қатысы бар. Препаратты басқа ауруларды емдеуге қолдану туралы мәліметтерді вена ішіне енгізуге арналған Мабтера препаратын қолдану жөніндегі нұсқаулықтан табуға болады.

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. Дәрігерлер симптомдар неврологиялық бұзылуларды айғақтай ма, олай болса, ҮКЛ болуы мүмкін бе, соны анықтауы тиіс. Клиникалық көрсетілімдер сәйкес келген кезде пациентті дәрігер-неврологтен кеңес алуға жіберу мүмкіндігін қарастыру керек. Егер әлдебір күдіктер болса, МРТ-сканирлеуін, дұрысы контраст пайдаланумен, Джон Каннингем (JC) вирусының ДНҚ болуына жұлын 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 тоқтата тұру дәл сондай жай-күйдің тұрақтануын немесе жақсаруын туындата алатындығы қазірге дейін белгісіз.

Инфузиялық реакциялар/Инъекция орнындағы реакциялар

Мабтера препаратымен ем цитокиндердің және/немесе басқа медиаторлардың босап шығуынан туындайтын инфузиялық реакциялар/енгізу орнындағы 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 вена ішілік инфузиясы басталғаннан кейін 30-120 минуттан соң басталуы мүмкін. Реакциялар өкпе функциясының бұзылуларымен сипатталды және бірқатар жағдайларда ісіктің жылдам лизисі және қызба, қалтырау, тремор, төмендеген артериялық қысым, есекжем, ангионевроздық ісіну және басқа да симптомдар аясындағы ісік лизисі синдромының басқа да белгілерін қамтыды.

Цитокиндер босап шығуының ауыр синдромына қызба, қалтырау, тремор, есекжем және ангионевроздық ісінуге қосымша кейде бронх түйілуімен және гипоксиямен бірге жүретін айқын енгізу 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 инфильтрациясы немесе ісіну сияқты құбылыстармен 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 аяқталудың 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 пациенттерді одан әрі емдеу сирек жағдайларда цитокиндер босап шығуының ауыр синдромының қайта дамуына әкелген.

Оларда цитокиндердің босап шығуының ауыр синдромы даму қаупі ерекше жоғары болатындықтан, СЛЛ бар пациенттерді қоса, ісік жүктемесі жоғары немесе айналымдағы қатерлі жасушалар саны көп ($\geq 25 \cdot 10^9/\text{л}$) пациенттерді емдеуге аса ерекше сақтықпен келу керек. Бұндай пациенттер бірінші инфузия жүргізудің барлық уақыты бойына мұқият бақылануы тиіс. Бірінші инфузия кезінде препаратты енгізу жылдамдығын төмендету мүмкіндігі қарастырылуы мүмкін немесе егер айналымдағы қатерлі жасушалар саны

$>25 \cdot 10^9$ /л сақталса препарат дозасын емнің бірінші циклы уақытында және әр келесі циклде 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 қоса) Мабтера препаратын қолдану аясындағы аллергиялық реакция жағдайында дереу қолдану үшін қолжетімді болуы тиіс. Анафилаксияның клиникалық білінулері цитокиндердің босап шығуы синдромының клиникалық көріністеріне ұқсас болуы мүмкін (жоғарыны қараңыз). Цитокиндердің босап шығуына байланысты реакцияларға қарағанда, 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 кезінде 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 қолданғанда қайтымды.

Енгізу орнындағы реакциялар клиникалық зерттеулерде Мабтера препаратының тері астына инъекциясын қабылдаған ең көбі 50 % пациенттерде анықталды. Бұл реакциялар тері астына инъекциядан 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.

Жергілікті тері реакциялары 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 кезінде 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 препаратының вена ішілік түрінің кейінгі курсын алуды 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 әрі тәжірибелі дәрігердің бақылауымен жүргізілуі тиіс. Әрбір тері астылық инъекцияны 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 айқын аса жоғары сезімталдық 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 химиялық ем болған пациенттер мұқият клиникалық бақылауда болуы тиіс.

Гематологиялық уыттылық

Мабтера препаратымен монотерапия миелосупрессияға әкелмейтіндігіне қарамастан, препаратты нейтрофилдердің $1.5 \cdot 10^9$ /л аз саны және/немесе тромбоциттердің $75 \cdot 10^9$ /л аз саны бар пациенттерге сақтықпен тағайындау керек, өйткені мұндай пациенттерде Мабтера препаратын қолданудың клиникалық тәжірибесі шектеулі. Мабтера препаратының вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрін сүйек кемігінің аутологиялық трансплантациясын өткерген 21 пациентте, және сүйек кемігі функциясының болжамды бұзылуы бар қауіптің басқа топтарында қолданды, бұл кезде миелоуыттылық құбылыстарын туындатпады.

Мабтера препаратын қолданған ем кезінде 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 химиялық ем қабылдаған. Қайталанған/химияға төзімді СЛЛ бар пациенттер қатысқан бір зерттеуден келіп түскен шектеулі ақпарат, Мабтера препаратымен емдеу де В гепатиті вирусынан туындаған алғашқы инфекцияларды емдеу нәтижесін нашарлатуы мүмкін көрсетеді. Мабтера препаратымен ем бастар алдында барлық пациенттерде В гепатиті вирусына скрининг жүргізу керек, оның барысында ең кемі HBsAg және HbAb антигендері статусына тексеру жүргізілуі тиіс. Бұдан бөлек, басқа биомаркерлерге талдау жүргізуге болады. В гепатитінің белсенді түрі бар пациенттер Мабтера препаратымен ем алуына болмайды. В гепатитінің серологиялық маркері оң (HBsAg немесе HbAb бар болуы) пациенттер Мабтерамен ем бастар алдында бауыр аурулары маманынан кеңес алуы тиіс. Бұдан басқа, бұндай пациенттер мұқият бақылануы және В гепатитінің қайта белсенуінің профилактикасы бойынша стандартты дәрі-дәрмектік ем алуы тиіс. ХЕЛ жағдайында Мабтера препаратының вена ішіне дәрілік түрін тіркеуден кейінгі қолдану кезеңінде ҮКЛ өте сирек жағдайлары туралы хабарланған. Пациенттердің көпшілігі ритуксимабты химиялық еммен біріктірілімде немесе гемопоэздік дің жасушаларын трансплантациялау бағдарламасы аясында қабылдаған.

Иммунизациялау

ХЕЛ және СЛЛ бар пациенттерде Мабтера препаратымен емнен кейін тірі вирустық вакцинамен иммунизациялау қауіпсіздігі зерттелмеген, сондықтан тірі вирустық вакцинамен вакцинациялау ұсынылмайды. Алайда тірі емес вакцина қолданғанда иммундық жауап алудың жылдамдығы төмендеуі мүмкін. Рандомизацияланбаған зерттеуде Мабтера препаратымен (вена ішіне енгізілген) монотерапия алған қатерлілік дәрежесі төмен қайталанған ХЕЛ бар пациенттер, бақылау тобындағы дені сау еріктілермен салыстырғанда сенсбилизациялаушы сіреспе антигенімен (81 %-ға қарсы 16 %) және ұлу лимфасының неоантигені гемоцианинмен (KLH) (2 еседен артық жоғарылаған антиденелер титрі үшін бағалау кезінде 69 %-ға қарсы 4 %) вакцинацияға төменірек жауап жиілігін көрсетті. Екі аурудың арасындағы ұқсастықты ескергенде, СЛЛ бар пациенттерде осындай нәтижелер байқалады деп болжауға болады; алайда СЛЛ бар пациенттердің қатысуымен мұндай клиникалық зерттеулер жүргізілмеген.

Антигендер жинағына (*Streptococcus pneumoniae*, А гриппі, эпидемиялық паротит, қызамық, желшешек) антиденелердің орташа титрлері Мабтера

препаратымен ем аяқталғаннан кейін ұзақтығы 6 айға дейінгі кезең бойы сақталды.

Тері реакциялары

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

Фертильділік

Жануарлардағы зерттеулер ритуксимабтың немесе 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 кезінде 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 потенциалді 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 тартынуы 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 аз екенін 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 астылық 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

1600 мг/13.4 мл препараттан бутилкаучук 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

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Сақтау шарттары

2 °С-ден 8 °С-ге дейінгі температурада, жарықтан қорғауға арналған түпнұсқалық қаптамада 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 (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін бақылауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы байланыс деректері:

«Рош Қазақстан» ЖШС

A26A3D8, Алматы қ.,

Луганский к-сі, 137-үй, «Керуен» БО

Тел.: +7 (727) 321 24 24

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