

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті Төрағасының
2017 жылғы 07 қарашада
№ N011633, N011634 бұйрықтарымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

Мабтера

Саудалық атауы

Мабтера

Халықаралық патенттелмеген атауы

Ритуксимаб

Дәрілік түрі

Вена ішіне инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат, 100 мг/10 мл, 500 мг/50 мл

Құрамы

Бір мл концентраттың құрамында

белсенді зат - 10 мг ритуксимаб,

қосымша заттар: натрий цитраты дигидраты, сусыз лимон қышқылы, натрий хлориді, полисорбат 80, инъекцияға арналған су, хлорсутек қышқылы немесе натрий гидроксиді

Сипаттамасы

Түссізден бозғылт-сары түске дейінгі мөлдір немесе сәл бозанданатын сұйықтық

Фармакотерапиялық тобы

Ісікке қарсы препараттар. Ісікке қарсы басқа да препараттар.

Моноклональді антиденелер. Ритуксимаб

АТХ коды L01XC02

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Ритуксимабты дененің әр м² бетіне шаққанда 125, 250 немесе 375 мг дозаларда вена ішіне инфузия жолымен аптасына бір реттен төрт рет қабылдаған науқастарда қан сарысуындағы антиденелердің концентрациясы дозаны арттырған сайын жоғарылады.

375 мг/м² дозаны қабылдаған науқастарда бірінші инфузиядан кейін қан сарысуынан ритуксимабтың орташа жартылай шығарылу кезеңі 68,1 сағатты, ең жоғары концентрациясы 238,7 мкг/мл, ал орташа плазмалық клиренсі сағатына 0,0459 л құрайды. Төртінші инфузиядан кейін қан сарысуынан орташа жартылай шығарылу кезеңі, ең жоғары концентрациясы және плазмалық клиренсі, сәйкесінше, 189,9 сағатты, 480,7 мкг/мл-ді және сағатына 0,0145 л-ді құрайды.

Ритуксимабты қабылдау оң әсер берген науқастарда төртінші инфузияға дейін және кейін және емнен кейін оның сарысулық концентрациялары сенімді түрде жоғары болған. Олардың маңызы ісік жүктемесінің шамасымен жағымсыз өзара байланысында. Ритуксимаб соңғы инфузиядан кейін 3-6 ай ішінде организмнен табылады.

Фармакодинамикасы

Ритуксимаб - CD20 трансжарғақша антигенімен спецификалық байланысатын тышқанның/адамның химерикалық рекомбинатты моноклональді антиденелері. Бұл антиген пре-В-лимфоцитте және жетілген В-лимфоциттерде орналасқан, бірақ діндік гемопоэздық жасушаларда, про-В-жасушаларда, сау плазмалық жасушаларда және басқа тіндердің сау жасушаларында болмайды. CD20 антигенінің экспрессиясы В-жасушалық ходжкиндік емес лимфомалардың 95 %-ынан астамына тән. CD20 антиденесімен байланысқаннан кейін интернализденбейді және жасушалық жарғақшадан қоршаған ортаға ығыспайды. CD20 қанда еркін антиген түрінде айналымға түспейді, сондықтан антиденелермен байланысуы үшін бәсекелеспейді.

Ритуксимаб CD20 антигенмен В-лимфоциттерде байланысады және В-жасушалардың лизисіне мүмкіндік беретін иммунологиялық реакцияларды тудырады. Жасушалық лизистің ықтимал механизмі комплементке тәуелді цитоуыттылықты (КТЦ) және антиденелерге тәуелді жасушалық цитоуыттылықты (АТЖЦУ) қамтиды. Препаратты алғаш енгізгеннен кейін шеткері қандағы В-жасушалардың деңгейі қалыптан төмен болады, ал 6 айдан кейін қалпына келе бастайды, ем аяқталғаннан кейін 9 және 12 айлар арасында қалыпқа келеді.

Тексерілген 356-ның 1,1 %-да (4 науқаста) антихимерлі антиденелер анықталды.

Қолданылуы

Мабтера препаратын ересек пациенттерде келесі ауруларда қолдану көрсетілген:

Ходжкиндік емес лимфомада (ХЕЛ)

- фолликулярлы лимфоманың III-IV сатысында бұрын емделмеген пациенттерде химиялық еммен біріктіріп
- фолликулярлы лимфомада индукциялық емдеуге жауаптан кейін демеуші ем ретінде
- фолликулярлы лимфоманың III-IV сатысында химиялық емдеуге резистентті пациенттерде немесе химиялық ем қайталанған немесе

химиялық емдеуден кейін әрі қарай қайталанатын пациенттерде монотерапия түрінде

- CD20-оң диффузды В-ірі жасушалық ходжкиндік емес лимфомада СНОР сызбасы бойынша химиялық еммен (циклофосфамид, доксирубицин, преднизолон, винкристин) біріктіріп

Созылмалы лимфолейкозда (СЛЛ):

- созылмалы лимфолейкозда бұрын стандартты ем қабылдамаған, сондай-ақ әрі қарай химиялық емдеуден кейін қайталанған/химиялық емдеуге төзімді пациенттерде химиялық емдеумен біріктіріп. Бұрын Мабтера препаратын қоса, моноклональді антиденелермен ем қабылдаған немесе Мабтера + химиялық емдеу біріктірілімімен емделгенде резистентті болған пациенттерде препараттың тиімділігі және қауіпсіздігі жөнінде шектеулі ғана деректер бар.

Ревматоидты артритте

- ауыр ревматоидты артритте (белсенді түрі) ісік некроздары факторының (ИФ) бір немесе бірнеше тежегіштерін қамтитын қабынуға қарсы басқа да базисті препараттар (DMARD) жақпағанда немесе оған жауабы талапқа сай болмағанда метотрексатпен біріктіріп

Мабтера буындардың рентгенологиялық тұрғыдан дәлелденген деструкциясын тежеу және буындағы физикалық функцияны жақсарту үшін метотрексатпен бірге қолданылады.

Полиангиитпен гранулематозда (Вегенер гранулематозы) және микроскопиялық полиангиитте

- глюкокортикостероидтармен біріктірілген полиангиитпен гранулематоздың (Вегенер гранулематозы) және микроскопиялық полиангииттің белсенді ауыр түрлерінде

Қолдану тәсілі және дозалары

Мабтера препаратын инфузиялық енгізуді ісікке қарсы препараттарды қолдану тәжірибесі бар дәрігердің мұқият бақылауымен, сондай-ақ реанимациялық шараларды жүргізу үшін қажетті дәрілер мен құрал-саймандар жеткілікті болған жағдайда жүзеге асырған жөн.

Мабтера препаратының әрбір инфузиясы алдында антипиретикалық және антигистаминдік препараттармен, мысалы, парацетамолмен және дифенгидраминмен премедикация жүргізу қажет.

ХЕЛ және СЛЛ бар пациенттерге, Мабтера препаратымен емдеу құрамына стероидтар кіретін химиялық емдеу (ХЕ) сызбасымен үйлеспейтін жағдайларда, глюкокортикоидтармен премедикация жүргізген жөн.

Ревматоидты артриті бар пациенттерге Мабтера инфузиясынан 30 минут бұрын жедел инфузиялық реакциялардың (ЖИР) жиілігін және айқындылығын төмендету үшін вена ішіне 100 мг метилпреднизолонды енгізу жолымен премедикация жүргізеді.

Полиангиитпен гранулематозы (Вегенер гранулематозы) немесе микроскопиялық полиангииті бар пациенттерде Мабтера препаратымен

алғашқы инфузияны бастағанға дейін метилпреднизолонды 1-3 күн бойына тәулігіне 1000 мг дозада вена ішіне енгізу ұсынылады (метилпреднизолонның соңғы дозасы тура Мабтера препаратының алғашқы инфузиясы күні енгізілуі мүмкін). Содан кейін преднизолонды тәулігіне 1 мг/кг дозада пероральді түрде (бірақ тәулігіне 80 мг-ден асырмай) қабылдап, оны толық тоқтатқанға дейін соңғысының дозасын біртіндеп төмендетеді (дозаны төмендету қарқыны нақты клиникалық жағдаймен анықталады). Глюкокортикостероидтармен емдеуді Мабтера препаратымен емдеу кезінде және емдеуді аяқтағаннан кейін жалғастырған жөн.

Ходжкиндік емес лимфома (ХЕЛ)

Фолликулярлы ходжкиндік емес лимфома

Біріктірілген ем

Бұрын ем қабылдамаған пациенттерде, сондай-ақ химиялық емдеуден кейін әрі қарай ауру қайталанған/химиялық емдеуге төзімді пациенттерде индукциялық емдеу химиялық препараттармен біріктірілген Мабтера препаратының ұсынылған дозасы, жалпы саны 8 цикл болатын, 1 циклде дене бетінің әрбір м² шаққанда 375 мг құрайды.

Мабтера препаратымен инфузияны химиялық емдеу сызбасының глюкокортикоидты компонентін вена ішіне енгізгеннен кейін химиялық емдеудің әрбір циклінің 1-ші күні жүргізеді (Мабтера препаратымен емдеу құрамына стероидтар кіретін химиялық емдеу (ХЕ) сызбасымен үйлеспейтін жағдайларда).

Демеуші ем

Бұрын ем қабылдамаған пациенттер

Индукциялық емге оң жауабы бар пациенттерде ұсынылатын доза және режим: ауру үдегенше немесе ең көп дегенде 2 жыл ішінде 2 айда 1 рет дене бетінің әр м² шаққанда 375 мг (индукциялық емнің соңғы дозасын қабылдағаннан кейін 2 айдан соң).

Қайталанатын/резистентті фолликулярлы лимфома

Индукциялық емге оң жауабы бар пациенттерде ұсынылатын доза ауру үдегенше немесе ең көп дегенде 2 жыл ішінде 3 айда 1 рет дене бетінің әр м² шаққанда 375 мг құрайды (индукциялық емнің соңғы дозасын қабылдағаннан кейін 3 айдан соң).

Монотерапия

Қайталанатын/резистентті фолликулярлы лимфома

Химиялық емдеуге резистентті III-IV сатыдағы фолликулярлы лимфомасы бар ересек пациенттерде немесе химиялық емдеу қайталанған немесе химиялық емдеуден кейін әрі қарай қайталанған пациенттерде индукциялық ем ретінде ұсынылатын дозасы: вена ішіне инфузия жолымен 4 апта ішінде аптасына 1 рет дене бетінің әр м² шаққанда 375 мг. Мұның алдында Мабтера препаратымен монотерапияға жауап берген пациенттерде монотерапия циклін қайталау үшін ұсынылатын дозасы вена ішіне инфузия жолымен 4 апта ішінде аптасына 1 рет дене бетінің әр м² шаққанда 375 мг құрайды.

Диффузды В-ірі жасушалы ходжкиндік емес лимфома

Мабтера препаратын СНОР сызбасы бойынша химиялық еммен біріктіріп қолданады.

Мабтера препаратының ұсынылатын дозасы СНОР сызбасының глюкокортикоидты компонентін вена ішіне енгізгеннен кейін химиялық емдеудің 8 циклі ішінде әрбір циклдің әрбір 1-ші күні енгізілетін дене бетінің әр м² шаққанда 375 мг дозасын құрайды. Диффузды В-ірі жасушалы ходжкиндік емес лимфомасы бар пациенттерде басқа химиялық емдеу препараттарымен біріктіріп емдегендегі Мабтера препаратының тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталған жоқ.

Емдеу кезінде дозаны түзету

Дозаны төмендетуге ұсыныс жасалмайды. Препаратты химиялық емдеумен біріктіріп тағайындаған жағдайда химиялық емдеу препараттарының дозаларын стандартты төмендетуді қолданған жөн.

Созылмалы лимфолейкоз (СЛЛ)

СЛЛ бар науқастарға ісіктің жылдам лизисі синдромының даму қаупінің алдын алу және төмендету үшін жеткілікті гидратация жасау керек және қандағы несеп қышқылының концентрациясын төмендететін препараттарды (урикоостатиктерді) Мабтера препаратын енгізуден 48 сағат бұрын енгізу керек. Жедел инфузиялық реакциялардың және/немесе лимфоциттер деңгейі $> 25 \times 10^9$ /л жоғары болатын СЛЛ науқастардағы цитокиндердің шығарылу синдромының қаупін және ауырлығын төмендету үшін Мабтера инфузиясының қарсаңында 100 мг доза преднизон/преднизолонды вена ішіне енгізеді.

Мабтера препаратының ұсынылған дозасын химиялық еммен біріктіргенде – бұрын ем қабылдамаған пациенттерде, сондай-ақ СЛЛ қайталанатын/резистентті болатын пациенттерде химиялық емдеумен біріктірілген Мабтера препаратының ұсынылатын дозасы алғашқы емдеу циклінің 0-ші күні дене бетінің әр м² шаққанда 375 мг, содан соң кейінгі циклдердің әрбір 1-ші күні дене бетінің әр м² шаққанда 500 мг, барлығы 6 цикл бойы жүргізіледі. Цитостатикалық препараттарды Мабтера инфузиясынан кейін енгізеді.

Ревматоидты артрит

Емдеу курсы 1000 мг Мабтера препаратының вена ішіне 2 инфузиясынан тұрады. Ұсынылған 1000 мг дозаны енгізгеннен кейін 2 аптадан соң 1000 мг вена ішіне 2-ші инфузияны жалғастырады.

Ревматоидты артриті бар пациенттерге 100 мг метилпреднизолонды, жедел инфузиялық реакциялардың жиілігін және айқындылығын төмендету үшін, инфузияның 30 минут бұрын енгізеді. Анальгетиктермен/антипиретиктермен (мысалы, парацетамолмен) және антигистаминдік препараттармен (мысалы, дифенгидраминмен) премедикацияны әрбір инфузияның алдында жүргізген жөн («Жағымсыз әсерлері» бөлімін қараңыз).

Әрі қарай емдеу курсының қажеттілігіне алдыңғы курстан кейін 24 апта өткен соң баға беріледі. Егер аурудың қалдық құбылыстары қалса, осы

кезеңде ем қайталап тағайындалуы мүмкін, керісінше жағдайда курсты қайталау ауру белсенділігінің симптомдары қайтадан пайда болғанға дейін кейінге қалдырылуы мүмкін.

Қолда бар деректер клиникалық жауапқа әдетте индукциялық емнің 16-24 аптасында жетеді деп болжам жасауға мүмкіндік береді. Осы кезеңде, жүргізілген емнің тиімділігіне дәлелдер жоқ болған жағдайда емдеуді жалғастыру қажеттілігіне мұқият баға берген жөн.

Әрбір циклдің алғашқы инфузиясы

Инфузияның ұсынылған бастапқы жылдамдығы сағатына 50 мг құрайды; әрі қарай оны әрбір 30 минут сайын сағатына 50 мг-ге дейін арттырып, сағатына 400 мг ең жоғары жылдамдығына жеткізуге болады.

Әрбір циклдің екінші инфузиясы

Мабтера препаратының әрі қарайғы инфузияларын сағатына 100 мг жылдамдықтан бастауға және ең жоғары жылдамдығы сағатына 400 мг жеткенге дейін әрбір 30 минут сайын сағатына 100 мг-ге арттырып отыруға болады.

Полиангиитпен гранулематоз (Вегенер гранулематозы) және микроскопиялық полиангиит

Ұсынылатын дозалау режимі 4 апта бойына аптасына 1 рет вена ішіне инфузия жолымен енгізілетін (барлығы 4 инфузия), дене бетінің әр м² шаққанда 375 мг құрайды.

Алғашқы инфузиясы

Инфузияның ұсынылған бастапқы жылдамдығы сағатына 50 мг; әрі қарай оны әрбір 30 минут сайын сағатына 50 мг-ге дейін арттырып, сағатына 400 мг ең жоғары жылдамдығына жеткізуге болады.

Әрі қарайғы инфузиялары (2-4)

Мабтера препаратының әрі қарайғы инфузияларын сағатына 100 мг жылдамдықтан бастауға және ең жоғары жылдамдығы сағатына 400 мг жеткенге дейін әрбір 30 минут сайын сағатына 100 мг-ге арттырып отыруға болады.

Полиангиитпен гранулематозы (Вегенер гранулематозы) және микроскопиялық полиангииті бар пациенттерде Мабтера препаратымен емдеу кезінде және емдеуді аяқтағаннан кейін пневмоцистті пневмонияның (*Pneumocystis jiroveci* әсерінен туындайтын) алдын алу шараларын жүргізу ұсынылады.

Айрықша жағдайларда дозалануы

Балалар. Мабтера препаратының қауіпсіздігі және тиімділігі 18 жасқа дейінгі пациенттерде анықталған жоқ.

Егде жастағы пациенттер. Егде жастағы (65 жастан асқан) пациенттерде препарат дозасын түзету қажет емес.

Қолдану тәсілі

Препараттың қажетті мөлшерін асептикалық жағдайларда құйып алып, ритуксимабтың (1-4 мг/мл) есепті концентрациясына дейін инфузиялық құтыдағы (пакетте) натрий хлоридінің стерильді апиrogenді 0,9 %

ерітіндісімен немесе глюкозаның 5 % ерітіндісімен сұйылтады. Ерітіндіні араластырғанда көбік түзілуіне жол бермеу үшін құтыны (пакетті) мұқият төңкереді. Препараттың стерильділігін қамтамасыз ету үшін барлық қажетті шараларды қолданған жөн. Препараттың құрамында консерванттар және бактериостатикалық агенттер жоқ болғандықтан, препаратты сұйылтқанда асептикалық жағдайларды сақтау қажет. Ең алдымен, парентеральді енгізуге арналған препараттарда бөгде қоспалардың бар-жоқтығын немесе түсінің өзгерген-өзгермегендігін қарап көрген жөн.

Пайдаланылмаған препаратты жергілікті талаптарға сай жойған жөн.

Жағымсыз әсерлері

ХЕЛ және СЛЛ емдеу тәжірибесі

ХЕЛ және СЛЛ бар пациенттерде Мабтера препараты қауіпсіздігінің жалпы бейіні клиникалық және постмаркетингтік зерттеулерде алынған деректерге негізделген. Пациенттер осы зерттеулерде Мабтера препаратын монотерапия (индукциялық ем немесе кейінгі демеуші ем ретінде) немесе химиялық емдеумен біріктіріп қабылдады.

Пациенттерде өте жиі байқалатын жағымсыз реакциялар инфузиямен байланысты реакциялар болды, олардың үлкен бөлігі алғашқы инфузия кезінде орын алды. Инфузиялық реакциялардың даму жиілігі әрбір кейінгі инфузия сайын едәуір төмендеді және Мабтера препаратының 8 инфузиясынан кейін 1 % құрады.

Клиникалық зерттеулер кезеңінде жұғу (негізінен бактериялық немесе вирустық) жағдайлары ЖЕЛ бар пациенттердің шамамен 30-55 %-да және СЛЛ бар пациенттердің 30-50 %-да байқалды.

Дәрілік препаратқа өте жиірек тіркелген немесе бақыланған ауыр жағымсыз реакциялар мыналарды қамтиды:

- инфузиялық реакциялар (цитокиндердің босап шығу синдромын, ісік лизисі синдромын қоса)
- инфекциялар
- жүрек-қантамыр функциясының жеткіліксіздігі

Дәрілік препаратқа тіркелген басқа жағымсыз реакциялар В гепатитінің реактивациялануын және үдемелі көп ошақты лейкоэнцефалопатияны (ҮКЛ) қамтиды.

Химиялық емдеумен біріктірілген Мабтера дәрілік препаратына тіркелген жағымсыз реакциялардың жиілігі төменде берілген. Әрбір жиілік тобында жағымсыз әсерлер ауырлық дәрежесінің кему ретімен берілген. Жиілігі «Өте жиі» ($\geq 1/10$), «Жиі» ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ дейін), «Жиі емес» ($\geq 1/1,000$ -нан $< 1/100$ дейін), «Сирек» ($\geq 1/10000$ -нан $< 1/1000$ дейін) және «Өте сирек» ($< 1/10000$) ретімен белгіленеді. Постмаркетингтік зерттеулерде байқалған, дәрілік препаратқа жиілігін анықтау мүмкін болмаған жағымсыз реакциялар төменде «Жиілігі белгісіз» тобында берілген.

1-кесте: Mabтера препаратын монотерапия/демеуші ем ретінде немесе химиялық еммен біріктіріп қабылдаған ХЕЛ және СЛЛ бар пациенттерде клиникалық зерттеулерде немесе постмаркетингтік кезеңде тіркелген дәрілік препаратқа жағымсыз реакциялар.

Жүйелік-ағзалық класс	Өте жиі	Жиі	Жиі емес	Сирек	Өте сирек	Жиілігі белгісіз
Инфекциялы және паразиттік аурулар	Бактериялық, вирустық инфекциялар, + бронхит	Сепсис, + пневмония, + қызба, + <i>Herpes zoster</i> , + тыныс жүйесінің инфекциялары, зеңдік инфекциялар, этиологиясы белгісіз инфекциялар, + жедел бронхит, + синусит, В гепатиті ¹		Ауыр вирустық инфекциялар ² , пневмоцисті пневмония	Үдемелі көп ошақты лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)	
Қан айналу/лимфа жүйелері тарапынан бұзылулар	Нейтропения, лейкопения, + фебрильді нейтропения, + тромбоцитопения	Анемия, + панцитопения, + гранулоцитопения	Коагуляция бұзылулары, апластикалық анемия, гемолитикалық анемия, лимфаденопатия		Сарысуда IgM деңгейінің транзиторлы жоғарылауы ³	Кеш (кейін болатын) нейтропения ³
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	Инфузиялық реакциялар ⁴ , ангионевроздық ісіну	Аса жоғары сезімталдық реакциялары		Анафилаксия	Ісік лизисінің синдромы, цитокиндердің босап шығу синдромы ⁴ , сарысулық реакция	Инфузиялық жедел қайтымды тромбоцитопения ⁴
Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар		Гипергликемия, салмақтың төмендеуі, шеткері ісіну, беттің ісінуі, лактатдегидрогеназа деңгейінің жоғарылауы, гипокальциемия				
Психикалық бұзылыстар			Депрессия, ашушаңдық			
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар		Парестезия, гипестезия, мазасыздық, ұйқысыздық, вазодилатация, бас айналу, үрейлену	Дисгевзия		Шеткері нейропатия, бет жүйкесінің салдануы ⁵	Бассүйек-ми жүйкелерінің невропатиясы, басқа сезім мүшелері функциясының жоғалуы

Көру мүшелері тарапынан бұзылулар		Көзден жас ағу, конъюнктивит			Көрудің айқын жоғалуы ⁵	
Есту және тепе-теңдік мүшелері тарапынан бұзылулар		Құлақтың шыңылдауы, құлақтың ауыруы				Естудің жоғалуы
Жүрек қызметінің бұзылулары		⁺ миокард инфарктісі ⁴ ^и ⁶ , аритмия, ⁺ жүрекшелердің фибрилляциясы, тахикардия, ⁺ жүрек қызметінің бұзылуы	⁺ Сол жақ қарынша жеткіліксіздігі, ⁺ қарынша үстілік тахикардия, ⁺ қарыншалық тахикардия, ⁺ стенокардия ⁺ миокард ишемиясы, брадикардия	Жүректің ауыр бұзылулары ^{4 және 6}	Жүрек функциясының жеткіліксіздігі ^{4 және 6}	
Қантамырлық бұзылулар		Гипертензия, ортостатикалық гипотензия, гипотензия			Васкулит (негізінен терілік), лейкоцитокластық васкулит	
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы ағзалары және көкірек тарапынан бұзылулар		Бронхтың түйілуі ⁴ , респираторлы аурулар, кеуденің ауыруы, еңтігу, жөтелдің күшеюі, ринит	Демікпе, облитерациялаушы бронхит, өкпе аурулары, гипоксия	Интерстициальді пневмония ⁷	Тыныстың бұзылуы ⁴	Өкпе инфильтрациясы
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	Жүректің айнуы	Құсу, диарея, іштің ауыруы, жұтынудың қиындауы, стоматит, запор, диспепсия, анорексия, көмейдің тітіркенуі	Іштің ұлғаюы		Асқазан-ішектің тесілуі ⁷	
Тері және теріасты шелмайы тарапынан бұзылулар	Терінің қышуы, бөртпе, ⁺ алопеция	Есекжем, күшті терлеу, түнгі тершеңдік, ⁺ терінің қабынуы			Ауыр буллезді тері реакциясы, Стивенс-Джонсон синдромы, уытты эпидермальді некролиз (Лайелл синдромы) ⁷	
Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тін		Бұлшықет гипертонусы,				

тарапынан бұзылулар, сүйектердің зақымдануы		миалгия, артралгия, арқаның және мойынның ауыруы				
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар					Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі	
Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі бұзылулар	Қызу, қалтырау, жалпы әлсіздік, бас ауыру	Ауыртатын ісінушілік, гиперемия, жайсыздық, қалтырау, + шаршау, + діріл, + мультиағзалық жеткіліксіздік ⁴	Инфузия жасалған жердің ауыруы			
Зерттеу	IgG деңгейінің азаюы					
<p>Әрбір категориялар үшін жиілігін есептеу, "+" белгіленгеннен басқасында, кез келген ауырлықтағы реакцияларға (жеңілден ауырға дейін) негізделді, онда жиілігі ауыр сипаттағы реакцияларға ғана негізделген (NCI жалпы уыттылық критерийі 3 деңгейінен \geq). Зерттеулерде байқалған өте көп жиілік қана көрсетіледі.</p> <p>¹ Қалпына келуді және алғашқы инфекцияны қоса; жиілігі қайталап емделген/емдеуге келмейтін СЛЛ бар пациенттер үшін R-FC режиміне негізделді.</p> <p>² Төменде <i>Инфекциялар</i> бөлімін де қараңыз</p> <p>³ Төменде <i>Жағымсыз гематологиялық реакцияларды да</i> қараңыз</p> <p>⁴ Төменде <i>Инфузиямен байланысты реакцияларды да</i> қараңыз. Өліммен аяқталатын сирек жағдайлар тіркелді.</p> <p>⁵ Бассүйектік нейропатияның белгілері және симптомдары. Mabтера препаратымен емдеуден кейін бірнеше ай ішінде әртүрлі уақыт нүктесінде орын алды</p> <p>⁶ Жүрек бұзылыстары және/немесе кардиоуытты ХЕ пациенттердің көп бөлігінде байқалды және инфузиямен байланысты реакцияларға жиі жатты.</p> <p>⁷ Өліммен аяқталуды қоса</p>						

Келесі реакциялар клиникалық зерттеулер кезінде орын алған жағымсыз оқиғалар ретінде тіркелді; алайда Mabтера препаратын қабылдау тобында олар бақыланатын топтармен салыстырғанда ұқсас немесе аз жиілікпен байқалды: гематоуыттылық, нейтропениядағы инфекция, несеп жолдарының инфекциясы, сенсорлы бұзылулар, қызба.

Инфузиямен байланысты реакциялар.

Инфузиямен байланысты белгілер және симптомдар, алдын ала болжанған реакциялар клиникалық сынақтар барысында пациенттердің 50 %-нан астамында тіркелді, және негізінен, алғашқы инфузиялар кезінде, әдеттегідей, алғашқы 1-2 сағат ішінде байқалды. Бұл симптомдар өзіне қызба жағдайын, қалтырауды, дірілді қамтыды. Басқа симптомдар өзіне гиперемияны, қантамырлық ісінуді, бронхтың түйілуін, жүректің айнуын, құсуды, есекжемді/тері бөртпесін, шаршауды, бас ауыруды, көмейдің тітіркенуін, ринитті, терінің қышуын, ауыруды, тахикардияны, гипертензияны, гипотензияны, тыныс алудың қиындауын, диспепсияны, астенияны және ісік лизисі синдромының белгілерін қамтыды. Инфузиямен байланысты ауыр реакциялар (мысалы, бронхтың түйілуі,

гипотензия сияқты) 12 % жағдайда пайда болды. Кейбір жағдайларда қосымша тіркелген реакциялар: миокард инфарктісі, жыпылықтағыш аритмия, өкпенің ісінуі, жедел қайтымды тромбоцитопения. Бұрыннан бар стенокардия немесе жүрек функциясының іркілген жеткіліксіздігі немесе ауыр кардиальді оқиғалар сияқты жүрек ауруларының (жүрек функциясының жеткіліксіздігі, миокард инфарктісі, жыпылықтағыш аритмия), өкпе ісінуінің, бірнеше ағзалардың функционалдық жеткіліксіздігінің, ісік лизисі синдромының, цитокиндердің босап шығу синдромының, бүйрек және тыныс алу функцияларының жеткіліксіздігінің өршуі сирек пайда болатын немесе зерттелмеген ретінде тіркелді. Инфузиямен байланысты симптомдардың пайда болу жиілігі әрбір кейінгі инфузия сайын едәуір төмендеді және Мабтера препаратымен емдеудің сегізінші циклінде пациенттердің 1 %-дан азын құрады.

Инфекциялар

Мабтера пациенттердің 70-80 %-да В-жасушалардың азаюын тудырды, бірақ пациенттердің аз бөлігінде ғана Мабтера препаратын қабылдау сарысулық иммуноглобулин деңгейінің азаюымен байланысты болды. Рандомизирленген зерттеулерде жергілікті зеңді инфекциялар, сондай-ақ *Herpes zoster* Мабтера тобында жиі байқалды. Ауыр инфекциялар Мабтера препаратымен монотерапия қабылдаған пациенттердің шамамен 4 %-да тіркелді. Бақыланатын топтағылармен салыстырғанда, Мабтера препаратымен 2 жылға дейінгі кезең ішінде демеуші ем қабылдағанда, жалпы алғанда, ауырлығы 3-4 дәрежедегісін қоса, инфекциялардың жиірек жағдайлары байқалды. Аспектте уыттылықтың жинақталуын 2 жыл бақылау кезінде инфекцияларбайқалған жоқ. Бұдан басқа, Мабтера препаратымен емдеген кезде жаңа да және реактивацияланған немесе өршіген басқа да ауыр вирус инфекциялары тіркелді, олардың кейбіреулері өліммен аяқталды. Көптеген пациенттер Мабтера препаратын ХЕ-мен біріктіріп немесе гематологиялық діндік жасушаларды трансплантациялау шегінде қабылдады. Осы ауыр вирустық инфекциялардың мысалы герпес вирустарынан (цитомегаловирус, желшешек вирусы және қарапайым герпес вирусы), Джон Каннингем вирусынан (үдемелі көп ошақты лейкоэнцефалопатия (ҮКЛ)) және С гепатиті вирусынан туындаған инфекцияларболып табылады. Клиникалық зерттеулерде өліммен аяқталатын ҮКЛ жағдайлары да тіркелді, олар ауру өршіп, қайталап емдегеннен кейін пайда болды. В гепатитінің реактивациялану жағдайлары тіркелді, олардың көпшілігі Мабтера препаратын цитоуытты ХЕ-мен біріктіріп қабылдаған пациенттерде байқалды. Қайталанған/емдеуге келмейтін СЛЛ бар пациенттерде ауырлығы 3-4 дәрежедегі В гепатиті инфекцияларының (реактивация және инфекцияның алғашқы жұғуы) жиілігі, FC режиміндегі 0 %-бен салыстырғанда, R-FC режимінде 2 % құрады. Препарат қабылдаған, Капош саркомасы бұрыннан бар пациенттерде үдерістің өршуі байқалды. Бұл жағдайлар бекітілмеген көрсетілімдерде орын алды және пациенттердің көбісі АИВ инфекциясын жұқтырған.

Гематологиялық реакциялар

Мабтера препаратымен монотерапияда, 4 апта ішінде жүргізілген клиникалық зерттеулерде, гематологиялық ауытқулар пациенттердің аз бөлігінде пайда болды, әдетте орташа дәрежеде және қайтымды болды. Нейтропенияның (ауырлығы 3-4 дәрежедегі) ауыр жағдайлары пациенттердің 4,2 %-да, анемия 1,1 %-да және тромбоцитопения 1,7 %-да тіркелді. 2 жылға дейін созылған Мабтера препаратын демеуші курсы кезінде лейкопения (2 %-бен салыстырғанда 5 %, ауырлық дәрежесі 3/4) және нейтропения (4 %-бен салыстырғанда 10 %, ауырлығы 3/4) бақылау тобындағыдан жиі байқалды. Тромбоцитопения жиілігі өте төмен (< 1, ауырлық дәрежесі 3/4) болды, және емдеу тобында айырмашылық болған жоқ. Мабтера препаратын ХЕ-мен біріктіріп емдеу курсы кезінде 3-4 дәрежедегі лейкопения (СНОР 79 %-бен салыстырғанда R-СНОР 88 %, FC 12 %-бен салыстырғанда R-FC 23 %), нейтропения (СVP 14 %-бен салыстырғанда R-CVP 24 %; СНОР 88 %-бен салыстырғанда R-СНОР 97 %, бұрын емделмеген СЛЛ-де FC 19 %-бен салыстырғанда R-FC 30 %), панцитопения (бұрын емделмеген СЛЛ-де FC 1 %-бен салыстырғанда R-FC 3 %), тек ХЕ-мен салыстырғанда, жоғарырақ жиілікте тіркелді. Дегенмен, нейтропенияның жоғары жиілігі Мабтера және ХЕ курсы қабылдаған пациенттерде, тек ХЕ-ден өткен пациенттермен салыстырғанда, паразиттерді жұқтыру және қағыну жиілігінің жоғарылығымен байланысты болған жоқ. Бұрын емделмеген және қайталанған//емдеуге келмейтін СЛЛ бар пациенттердің қатысуымен жүргізілген зерттеулер R-FC режимі бойынша ем қабылдаған 25 %-ға дейінгі пациенттерде, нейтропения әрі қарай жалғасты (нейтрофилдер саны соңғы дозадан кейін 24 және 42 күндер арасында 1×10^9 /л-ден төмен күйінде қалды) немесе Мабтера + FC емдеуден кейін мезгілінен кешірек пайда болды (бұрын нейтропения ұзаққа созылмаған соңғы дозадан кейін 42 күннен соң, немесе 42 күнге дейін сауыққан пациенттерде нейтрофилдер саны 1×10^9 /л-ден төмен күйінде қалды). Анемия жиілігінде айырмашылықтар білінген жоқ. Мабтера препаратының соңғы инфузиядан кейін 4 аптадан көбірек өткеннен кейін болған мезгілінен кешіктірілген нейтропенияның біршама жағдайлары байқалды. СЛЛ бірінші желілі емдеуге жүргізілген зерттеулерде Бине классификациясы бойынша С сатыдағы пациенттер, FC тобымен салыстырғанда, R-FC тобында (FC 71 %-бен салыстырғанда R-FC 83 %) жағымсыз құбылыстарды көбірек бастарынан өткерді. Қайталанатын/емдеуге келмейтін СЛЛ зерттеген кезде ауырлығы 3/4 дәрежедегі тромбоцитопения жағдайлары, FC тобындағы 9 %-бен салыстырғанда, R-FC тобындағы пациенттерде 11 % тіркелді. Вальденстром макроглобулинемиясы бар пациенттердің қатысуымен жүргізілген зерттеулерде емдеуді бастағаннан кейін IgM сарысулық деңгейінің транзиторлы жоғарылауы байқалды, бұл жоғары тұтқырлығымен және қатар жүретін симптомдарымен байланысты болуы мүмкін. IgM жоғары деңгейі әдетте 4 ай ішінде қалыпты деңгейіне оралды.

Жүрек-қантамыр жүйесі

Клиникалық зерттеулерде Мабтера препаратымен монотерапияда ең көп таралған жүрек-қантамыр реакциялары гипотензия және гипертензия жағдайлары болды, пациенттердің 18,8 %-да байқалды. Инфузия кезінде ауырлығы 3-4 дәрежедегі аритмия жағдайлары (қарыншалық және қарыншаүстілік тахикардияны қоса) және стенокардия ұстамалары болды. Демеуші ем кезінде жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан ауырлығы 3-4 дәрежедегі бұзылулар Мабтера тобы мен бақылау тобында ұқсас болды. Жүрек оқиғалары ауыр жағымсыз құбылыстар (жыпылықтағыш аритмияны, миокард инфарктісін, сол жақ қарынша функциясының жеткіліксіздігін, миокард ишемиясын қоса) ретінде бақылау тобындағы 1 %-бен салыстырғанда, Мабтера тобында пациенттердің 3 %-да тіркелді. Мабтера препаратын ХЕ-мен біріктіріп қолдануға баға беруге жүргізілген зерттеулерде ауырлығы 3-4 дәрежедегі жүрек аритмиясы, көбіне тахикардия, жүрекшелердің жыпылықтауы сияқты қарыншаүстілік аритмия сияқты оқиғалар жиілігі СНОР сызбасы бойынша қабылдаған (3 пациент, 1,5 %) топпен салыстырғанда, R-СНОР сызбасы бойынша қабылдаған (14 пациент, 6,9 %) топта жоғары болды. Аритмияның барлық осы жағдайлары Мабтера препаратын қолданумен де, сонымен қатар қызба, инфекциялар, жедел миокард инфарктісі, бұрыннан бар респираторлы немесе жүрек-қантамыр аурулары сияқты бейім жағдайлармен де байланысты болды. Жүрек функциясының жеткіліксіздігін, миокард ауруларын және жүректің ишемиялық ауруларының көріністерін қоса, ауырлығы 3-4 дәрежедегі басқа жүректік оқиғалар жиілігіне қатысты болғандықтан, R-СНОР және СНОР сызбасын қабылдаған топтар арасында айырмашылық байқалған жоқ. СЛЛ-де ауырлығы 3-4 дәрежедегі жүрек бұзылыстарының жалпы жиілігі алғашқы желілі емді зерттегенде де (4 % R-FC, 3 % FC), сонымен қатар қайталанатын/емдеуге келмейтін аурулар жағдайларын зерттеген кезде де (4 % R-FC, 4 % FC) төмен болды.

Тыныс алу жүйесі

Интерстициальді пневмонияның даму, кейбір жағдайларда өліммен аяқталған жағдайлары тіркелді.

Жүйке жүйесі

Ми қан айналымының бұзылулары емдеусіз бақылау кезеңінде дамыған СНОР тобындағы пациенттерден айырмашылығы, ми қан айналымының тромбоэмболиялық бұзылулары жүрек-қантамырлық қауіп факторлары бар R-СНОР тобына жататын 2 пациентте (2 %) алғашқы емдеу циклі барысында дамыды. Топтар арасында басқа тромбоэмболиялар жиілігінде айырмашылықтар болған жоқ. СНОР тобындағы 3 пациентте (1,5 %) кейінгі бақылаулар кезеңінде ми қан айналымының бұзылулары тіркелді. Ауырлығы 3 және 4 дәрежедегі неврологиялық бұзылулардың жалпы жиілігі емнің алғашқы желісінде де (R-FC тобында 4 %, FC тобында 4 %), сонымен қатар қайталанатын/резистентті СЛЛ емдеген кезде де (R-FC тобында 3 %, FC тобында 3 %) төмен болды.

Мидың артқы бөлімдері зақымданған қайтымды энцефалопатия

синдромының (PRES) / мидың артқы бөлімдері зақымданған қайтымды лейкоэнцефалопатия синдромының (PRLS) даму жағдайлары тіркелді. Симптоматика артериялық қысымның жоғарылауымен немесе онсыз көрудің бұзылуын, бас ауруды, құрысуларды және психикалық бұзылуларды қамтыды. PRES/PRLS диагнозын миды көзбен көру жәрдемімен растауға болады. Сипатталған жағдайларда пациенттерде негізгі ауру, артериялық қысымның жоғарылауы, иммуносупрессивті ем және/немесе химиялық ем сияқты PRES/PRLS даму қаупінің факторлары болды.

Асқазан-ішек жолы

ХЕЛ емдеу үшін Мабтера қабылдап жүрген пациенттерде асқазан-ішектің тесілуі, кейбір жағдайларда өліммен аяқталу байқалды. Осы жағдайларды көбісінде Мабтера ХЕ-мен бірге қолданылды.

IgG иммуноглобулиннің деңгейі

Қайталанатын/резистентті фолликулярлы лимфомасы бар пациенттерде Мабтера препаратын демеуші емге баға беруге жүргізілген клиникалық зерттеулерде IgG деңгейінің медианасы индукциялық емнен кейін бақылау тобында да, Мабтера тобында да қалыптың төменгі шегінен (ҚТШ) төмен болды (< 7 г/л). Бақылау тобында IgG деңгейінің медианасы ҚТШ-ден сәйкесінше көтерілді, бірақ Мабтера тобында тұрақты күйінде қалды. IgG деңгейі ҚТШ-ден төмен болатын пациенттердің үлесі екі жыл емдеу кезеңі ішінде Мабтера тобында 60 %-ға жуықты құрады, ал бақылау тобында ол екі жыл емдеуден кейін 36 %-ға дейін түсіп кетті.

Тері және оның қосалқылары

Уытты эпидермальді некролиздің (Лайелл синдромының) және Стивенс-Джонсон синдромының, бірқатар жағдайларда өліммен аяқталатын сирек жағдайлары жөнінде мәлімдемелер болды.

Егде жастағы (≥ 65 жас) пациенттердегі монотерапия

Барлық ауырлық дәрежесіндегі жағымсыз реакциялар және ауырлық дәрежесі 3/4 реакциялар жиілігі егде жастағылар мен жасырақ (< 65 жас) пациенттерде ұқсас болды.

Жайылған лимфаденопатия (ГЛ)

ГЛ бар пациенттер арасында ауырлығы 3/4 дәрежедегі жағымсыз реакциялар жиілігі ГЛ-сіз пациенттер арасында жоғары болды (15,4 %-бен салыстырғанда 25,6 %). Осы топтарда барлық дәрежедегі жағымсыз реакциялардың даму жиілігі ұқсас болды.

Қайталап емдеу

Жағымсыз реакциялардың жиілігінің және ауырлық дәрежесінің бастапқы емді жүргізген кездегі осындайдан айырмашылығы жоқ.

Егде жастағы (≥ 65 жас) пациенттердегі біріктірілген ем

Қан айналу және лимфа жүйелері тарапынан ауырлығы 3/4 дәрежедегі жағымсыз құбылыстар жиілігі бұрын емделмеген, қайталанатын/резистентті СЛЛ бар жасырақ (< 65 жас) пациенттерге қарағанда, егде жастағы пациенттерде жоғары болды.

Ревматоидты артритте Мабтера қауіпсіздігінің жалпы бейіні клиникалық зерттеулерде және пост-маркетингтік бақылауларда алынған деректерге негізделген.

Ауырлығы орташа және ауыр дәрежедегі ревматоидты артриті (РА) бар пациенттерде қауіпсіздік бейіні төмендегі бөлімдерде берілген. Клиникалық зерттеулерде 3100-ден көбірек пациенттер ең кемінде 1 курс ем алды және 6 айдан бастап 5 жылға дейін бақылауда болды; шамамен 2400 пациент 2 немесе одан көбірек, 1000-ға жуығы - 5 немесе одан көбірек емдеу курсы қабылдады. Постмаркетингтік кезеңде алынған қауіпсіздік жөніндегі ақпараттан клиникалық зерттеулерде байқалатын жағымсыз құбылыстардың күтілетін бейіні көрінеді.

Пациенттер 2 x 1000 мг Мабтера препаратын 2 апталық аралықпен метотрексатқа (аптасына 10-25 мг) қосымша қабылдады. Мабтера 100 мг метилпреднизонмен вена ішіне инфузиядан кейін енгізілді; пациенттер сондай-ақ 15 күн бойы преднизонды пероральді түрде қабылдады.

Жағымсыз реакциялары 2-кестеде берілген. Жиілігі былайша белгіленген: «Өте жиі» ($\geq 1/10$), «Жиі» ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ дейін), «Сирек» ($\geq 1/1000$ -нан $< 1/100$ дейін) және «Өте сирек» ($< 1/10000$). Әрбір топта жағымсыз әсер реакция ауырлығының төмендеу ретімен берілген.

Инфузиялық реакциялар препаратты қолданған кездегі өте жиірек кездескен жағымсыз реакциялар болды. Инфузиямен байланысты реакциялардың жалпы жиілігі алғашқы инфузияда 23 % құрады және кейінгі инфузияларда азайды. Ауыр инфузиялық реакциялар сирек (пациенттердің 0,5 %-ында) болды және негізінен алғашқы инфузия кезінде байқалды. РА ауыратын пациенттердің қатысуымен жүргізілген клиникалық зерттеулерде, постмаркетингтік кезеңде үдемелі көп ошақты лейкоэнцефалопатия (ҮКЛ) және сарысулық реакция тіркелді.

2-кесте: Клиникалық зерттеулерде немесе постмаркетингтік кезеңде Мабтера препаратымен ем қабылдаған, РА ауыратын пациенттерде тіркелген дәрілік препаратқа жағымсыз реакциялар.

Жүйелік-ағзалық класс	Өте жиі	Жиі	Жиі емес	Сирек	Өте сирек
Инфекциялы және паразиттік аурулар	Жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары, несеп шығару жолдарының инфекциялары	Бронхит, синусит, гастроэнтерит, табан дерматофитиясы			ҮКЛ, В гепатитінің реактивациясы
Қан айналу/лимфатикалық жүйе тарапынан бұзылулар		Нейтропения ¹		Кейін болған нейтропения ²	Сарысу құю реакциясы

Жүрек қызметінің бұзылулары				Стенокардия, жыпылықтағыш аритмия, жүрек функциясының жеткіліксіздігі, миокард инфарктісі	Жүрекшелердің дірілі
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	³ Инфузиялық реакциялар, (гипертензия, жүректің айнуы, бөртпе, қызба, терінің қышуы, есекжем, тамақтың жыбырлауы, ысынулар, гипотензия, ринит, бұлшықет кернеуі, тахикардия, шаршау, ауыз-жұтқыншақта ауыру, шеткері ісіну, эритема)		³ Инфузиямен байланысты реакциялар (анасарка, бронхтың түйілуі, ысқырып дем алу көмейдің ісінуі, ангионевроздық ісіну, жайылған тері қышуы, анафилаксия, анафилактоидтық реакция		
Жалпы бұзылыстар және енгізген жердің ауыруы					
Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар		Гиперхолестеринемия			
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Бас ауыру	Парестезия, бас сақинасы, бас айналу, ишиас			
Тері және теріасты шелмайы тарапынан бұзылулар		Алопеция			Уытты эпидермальді некролиз (Лайелл синдромы), Стивенс-Джонсон синдромы
Психикалық бұзылулар		Депрессия, үрейлену			
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар		Диспепсия, диарея, гастроэзофагеальді рефлюкс, стоматит, іштің жоғарғы бөлігінің ауыруы			
Қаңқа бұлшықеттері тарапынан бұзылулар		Артралгия, бұлшықеттер мен сүйектердің ауыруы, остеоартрит, бурсит			
Зерттеулер	IgM ⁴ төмендеуі	IgG ⁴ деңгейінің төмендеуі			

¹ жиілігін есептеу клиникалық зерттеулердегі ағымдағы зертханалық мониторинг шегінде жиналған зертханалық деректерге негізделді
² жиілігін есептеу постмаркетингтік бақылау деректеріне негізделді
³ инфузия кезінде немесе инфузиядан кейін 24 сағат ішінде дамыған реакциялар. Сондай-ақ төмендегі *Инфузиямен байланысты реакцияларды да* қараңыз. Инфузиямен байланысты реакциялар аса жоғары сезімталдық және/немесе әсер ету механизмі салдарынан пайда болуы мүмкін.
⁴ ағымдағы зертханалық мониторинг шегінде жиналған бақылауларды қоса
⁵ өліммен аяқталуды қоса

Қайталанатын курстар

Емдеудің қайталанатын курстарында жағымсыз құбылыстар бейіні алғашқыдағыдай. Мабтера препаратының алғашқы инфузиясынан кейінгі жағымсыз құбылыстардың даму жиілігі алғашқы 6 ай ішінде өте жоғары болды және кейін азайды. Мұндайда өте жиісі алғашқы емдеу курсы кезіндегі инфузиялық реакциялар, РА өршуі және емдеудің алғашқы 6 айы ішінде жиі кездескен инфекциялар болды.

Инфузиялық реакциялар

Клиникалық зерттеулерде өте жиірек кездескен жағымсыз құбылыстар инфузиямен байланысты реакциялар болды (2-кестені қараңыз). 3189 пациенттің 1135-і (36 %) инфузиялық реакцияның ең болмағанда біреуін бастан өткерген, 733 пациентте (23 %) алғашқы инфузиядан кейін инфузиялық реакция дамыған. Инфузиямен байланысты реакциялардың білінуі әрбір кейінгі инфузияда төмендеді. Пациенттердің 1 %-дан азы (3189-дың 17-і) ауыр инфузиялық реакцияны бастан өткерді. Клиникалық зерттеулерде Жағымсыз реакциялар критерийлерінің жалпы терминологиясына (СТС) сәйкес ауырлығы 4 дәрежедегі инфузиялық реакциялар, сондай-ақ инфузиялық реакциялармен байланысты бірде-бір өліммен аяқталу тіркелкен жоқ. СТС сәйкес ауырлығы 3 дәрежедегі инфузиялық реакциялардың үлесі және емдеуді тоқтатуға әкелетін инфузиялық реакциялар әрбір курс сайын азайды, және 3 курста мұндай құбылыстар сирек болды. Глюкокортикоидтармен вена ішіне премедикация реакциялардың жиілігін және ауырлығын едәуір төмендетті. Постмаркетингтік бақылауларда инфузиямен байланысты, өліммен аяқталған ауыр реакциялар тіркелді.

РА, сондай-ақ ауырлығы орташа және ауыр дәрежедегі, белсенді сатыдағы РА бар пациенттерде жеделдетілген инфузия жүргізудің қауіпсіздігіне баға беруге жүргізілген клиникалық зерттеулерде, алғашқы жеделдетілген инфузия кезінде немесе инфузиядан кейін 48 сағат ішінде ауыр реакциялар жоқ болған жағдайда, кейінгі инфузия 2 сағат бойы жүргізілді. Зерттеуге биологиялық емнің алғашқы курсы кезінде ауыр инфузиялық реакция байқалған пациенттер енгізілген жоқ. Инфузиялық реакциялардың жиілігі, түрі және ауырлығы бұрын препаратты қолданған кездегімен ұқсас болды. Ауыр инфузиялық реакциялар тіркелген жоқ.

Инфекциялар

Инфекциялардың жалпы жиілігі Мабтера қабылдаған пациенттер арасында жылына 100 пациентке шаққанда шамамен 94-ті құрады. Инфекциялар көбіне жеңіл және орташа дәрежедегі ауырлықта болды

(көбірек жиі – жоғарғы тыныс жолдарының және несеп шығару жолдарының инфекциялары). Ауыр инфекциялар, сондай-ақ антибиотиктерді вена ішіне енгізуді қажет ететін инфекциялар жиілігі жылына 100 пациентге шаққанда 4 құрады. Ауыр инфекциялар деңгейі Мабтера препаратының көп реттік курсынан кейін қандай да болсын елеулі жоғарылауды көрсеткен жоқ. Клиникалық зерттеулерде Мабтера тобында және бақылау тобындағы жиілікпен ұқсас төменгі тыныс жолдарының инфекциялары (пневмонияны қоса) тіркелді.

Аутоиммундық аурулары бар пациенттерді емдеу барысында (ревматоидты артрит және Мабтера препаратын қолдану көрсетілмеген аутоиммундық аурулар (жүйелік қызыл жегі және васкулит) өліммен аяқталған үдемелі көп ошақты лейкоэнцефалопатия жағдайлары тіркелді. Мабтера препаратын цитоуытты ХЕ-мен біріктіріп қабылдаған, ХЕЛ бар пациенттерде В гепатитінің реактивациялану жағдайлары тіркелді. РА бар пациенттер арасында В гепатитінің реактивациялануы өте сирек байқалды.

Жүрек-қан тамыр реакциялары

Жүректің ауыр оқиғалары, плацебо қабылдаған пациенттер арасында жылына 100 пациентге 1,3 жиілікпен салыстырғанда, Мабтера қабылдаған пациенттер арасында жылына 100 пациентге 1,3 жиілікпен тіркелді. Кардиологиялық оқиғаларды (кез келген дәрежедегі немесе ауыр) бастан өткерген пациенттердің үлесі емнің кейінгі курстарында көбейген жоқ.

Неврологиялық бұзылулар

Мидың артқы бөлімдері зақымданған қайтымды энцефалопатия синдромының (PRES) / мидың артқы бөлімдері зақымданған қайтымды лейкоэнцефалопатия синдромының (PRLS) даму жағдайлары тіркелді. Симптоматика артериялық қысымның жоғарылауымен немесе онсыз көрудің бұзылуын, бас ауруды, құрысуларды және психикалық бұзылуларды қамтыды. PRES/PRLS диагнозын бас миды көзбен көру жәрдемімен растауға болады. Сипатталған жағдайларда пациенттерде негізгі ауру, артериялық қысымның жоғарылауы, иммуносупрессивті ем және/немесе химиялық ем сияқты PRES/PRLS даму қаупінің факторлары болды.

Нейтропения

Нейтропенияның даму жағдайлары тіркелді, олардың көбісі транзиторлы сипатқа ие болды, ал ауырлық дәрежесі бойынша орташа және жеңіл болды. Нейтропения Мабтера препаратын қабылдағаннан кейін бірнеше айдан соң дамуы мүмкін.

Клиникалық зерттеулердің плацебо-бақыланатын кезеңінде Мабтера қабылдаған пациенттердің 0,94 %-да (1382-ден 13) және плацебо қабылдаған пациенттердің 0,27 %-да (731-ден 2) ауыр нейтропения дамыды.

Ауыр кеш түрін және тұрақты түрін қоса, нейтропения жағдайлары постмаркетингтік кезеңде сирек білінді. Олардың кейбіреулері өліммен аяқталумен байланысты болды.

Зертханалық көрсеткіштер

РА пациенттерде инфекцияның жалпы жиілігінің немесе ауыр инфекциялар жиілігінің артуымен қатар жүрмейтін гипогаммаглобулинемия (IgG және IgM иммуноглобулиндер концентрацияларының төменгі қалып шегінен төмендеуі) байқалды.

Мабтера қабылдау, кейбір жағдайларда ауыр және иммуноглобулиндермен орын алмастыратын емді қажет ететін кейбір жағдайлар аясында балаларда гипогаммаглобулинемияның дамуы жөнінде кездейсоқ мәлімдемелер, сондай-ақ әдебиетте сипатталған жағдайлар да бар. Балаларда ұзақ В-жасушалық таусылу зардаптары белгісіз.

Препаратты полиангиитпен гранулематозда (Вегенер гранулематозында) және микроскопиялық полиангиитте қолдану тәжірибесі

Клиникалық зерттеулерде полиангиитпен гранулематозы (Вегенер гранулематозы) және микроскопиялық полиангииті бар 99 пациент глюкокортикоидтарды және Мабтера препаратын 4 апта бойына аптасына 375 мг/м² дозада қабылдады.

3-кесте: Мабтера препаратымен ем қабылдаған пациенттердің ≥ 5 %-да 6 ай бойы жүргізілген негізгі клиникалық зерттеулерде салыстырмалы топқа қарағанда өте жиірек тіркелген жағымсыз реакциялар

Жүйелік-ағзалық класс Жағымсыз құбылыс	Мабтера (n=99)
Қан айналу және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	
Тромбоцитопения	7 %
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	
Диарея	18 %
Диспепсия	6 %
Іш кату	5 %
Жалпы бұзылыстар және енгізген жерде бұзылулар	
Шеткері ісіну	16 %
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	
Цитокиндердің лықсу синдромы	5 %
Инфекциялы және паразиттік аурулар	
Несеп шығару жүйесінің инфекциялары	7 %
Бронхит	5 %
<i>Herpes zoster</i>	5 %
Назофарингит	5 %
Зерттеулер	
Гемоглобин деңгейінің төмендеуі	6 %
Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар	
Гиперкалиемия	5 %
Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан бұзылулар	
Бұлшықет спазмы	18 %
Артралгия	15 %
Арқаның ауыруы	10 %
Бұлшықет әлсіздігі	5 %

Бұлшықеттің ауыруы	5 %
Аяқ-қолдардың ауыруы	5 %
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	
Бас айналу	10 %
Тремор	10 %
Психикалық бұзылулар	
Ұйқысыздық	14 %
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы ағзалары және көкірет тарапынан бұзылулар	
Жөтел	12 %
Ентігу	11 %
Мұрыннан қан кету	11 %
Мұрынның бітелуі	6 %
Тері және теріасты шелі тарапынан бұзылулар	
Акне	7 %
Қантамырлық бұзылулар	
Гипертензия	12 %
Ысынулар	5 %

Инфузиялық реакциялар

Мабтера препаратын енгізу кезінде немесе одан кейін 24 сағат бойына байқалған барлық инфузиялық реакциялардың ауырлығы 1 немесе 2 дәрежеде болды. Цитокиндердің босап шығу синдромы, қызару, тамақтың тітіркенуі және тремор өте жиірек байқалды. Мабтера препаратын вена ішіне глюкокортикостероидтармен біріктіріп қолдану сипатталған жағымсыз құбылыстардың жиілігін және ауырлығын азайта алды.

Инфекциялар

Мабтера препаратын қолданған кезде инфекциялардың жалпы жиілігі жылына 100 пациентте 237 (СМ 95 % 197-285) құрады. Инфекциялардың ауырлығы көбіне жеңіл немесе орташа дәрежеде болды және әсіресе жоғарғы тыныс жолдарының инфекцияларын, несеп шығару жолдарының инфекцияларын және белдемелі герпесті қамтыды. Мабтера препаратын қолданған кезде ауыр инфекциялардың жылына 100 пациентте 25 құрады. Мабтера препаратын қолданғанда ауыр инфекциялардың ішінде пневмония жөнінде жиірек (4 %) мәлімделді.

Қатерлі жаңа түзілімдер

Мабтера препаратын тағайындағаннан кейін қатерлі түзілімдер жиілігі жасы және жынысы бойынша сәйкес келетін популяциялық көрсеткіштерден аспайды және жылына 100 пациентте 2 құрайды.

Жүрек-қантамыр реакциялары

Жүректен болатын оқиғалардың жиілігі жылына 100 пациентте 273 құрайды (СМ 95 % 149-470). Жүректен болатын ауыр оқиғалар деңгейі жылына 100 пациентте 2.1 құрайды (СМ 95 % 3-15). Тахикардия (4 %) және жыпылықтағыш аритмия (3 %) өте жиірек байқалды.

Неврологиялық бұзылулар

Аутоиммундық бұзылулар аясында мидың артқы бөлімдерінің (PRES) зақымдануымен қайтымды энцефалопатия синдромының / мидың артқы бөлімдерінің (PRLS) зақымдануымен қайтымды лейкоэнцефалопатия

синдромының даму жағдайлары тіркелді. Симптоматика артериялық қысымның жоғарылауымен қатар жүретін немесе онсыз көрудің бұзылуын, бас ауыруды, құрысуларды және психикалық бұзылуларды қамтыды. PRES/PRLS диагнозын миды көзбен көру әдістерінің жәрдемімен айғақтауға болады. Сипатталған жағдайларда пациенттерде негізгі ауру, артериялық қысымның жоғарылауы, иммуносупрессиялық ем және/немесе химиялық ем сияқты PRES/PRLS даму қаупінің факторлары болды.

В гепатитінің реактивациясы

Постмаркетингтік кезеңде полиангиитпен гранулематозы және микроскопиялық полиангииті бар пациенттерде, кейбір жағдайларда өлімге әкеп соғатын В гепатиті реактивациясының өте сирек жағдайлары жөнінде мәлімделді.

Гипогаммаглобулинемия

Полиангиитпен гранулематозы және микроскопиялық полиангииті бар пациенттерде инфекциялардың жалпы жиілігінің немесе ауыр инфекциялар жиілігінің артуымен қатар жүрмейтін гипогаммаглобулинемия (IgA, IgG және IgM иммуноглобулиндер концентрацияларының қалыптың төменгі шегінен төменге кемуі) байқалды. Бақыланатын рандомизацияланған қос салыстырмалы көп орталықты интервенциялық емес 6 айлық зерттеуде Мабтера тобындағы пациенттердің 27 %, 58 % және 51 %-дағы IgA, IgG және IgM иммуноглобулиндері деңгейлерінің, циклофосфамид тобындағы пациенттердің 25 %, 50 % и 46 %-дағы осындаймен салыстырғанда, төмендегені байқалды.

Нейтропения

Бақыланатын рандомизацияланған қос салыстырмалы көп орталықты интервенциялық емес зерттеулерде Мабтера тобындағы (жалғыз курс) полиангиитпен гранулематозы және микроскопиялық полиангииті бар пациенттердің 24 %-да және циклофосфамид тобындағы пациенттердің 23 %-да ауырлығы 3 және одан жоғары дәрежедегі нейтропения дамыды. Нейтропения байқалған ауыр инфекциялардың даму жағдайларының жоғарылауымен байланысты болған жоқ. Мабтера препаратымен емдеудің көп реттік курстарының полиангиитпен гранулематозы және микроскопиялық полиангииті бар пациенттерде нейтропенияның дамуына ықпалы зерттелген жоқ.

Тері және оның қосалқылары

Уытты эпидермальді некролиз (Лайелл синдромы) және Стивенс-Джонсон синдромының өте сирек жағдайлары, бірқатар жағдайларда өліммен аяқталған жағдайлары жөнінде мәлімдемелер болды.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- препараттың белсенді затына немесе кез келген басқа компонентіне, сондай-ақ тышқан текті протеиндерге аса жоғары сезімталдық
- жедел инфекциялы үдерістердің болуы
- иммунитеті әлсіреген пациенттер

– жүрек функциясының ауыр жеткіліксіздігі (NYHA бойынша IV класс) немесе ревматоидты артрит, полиангиитпен гранулематоз және микроскопиялық полиангиит аясында жүректің бақыланбайтын ауыр сырқаттары

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Мабтера препаратының дәрілік өзара әрекеттесуі жөніндегі деректер қазіргі таңда шектеулі.

СЛЛ бар пациенттерде Мабтера препаратын біріктіріп қолдану флударабиннің немесе циклофосфамидтің фармакокинетикасына ықпалын тигізбейді. Бұдан басқа, флударабин және циклофосфамид Мабтера препаратының фармакокинетикасына елеулі әсерін тигізбейді.

Метотрексатты бір мезгілде қабылдау ревматоидты артриті бар пациенттерде Мабтера препаратының фармакокинетикасына ықпалын тигізбейді.

Диагностикалық немесе емдік мақсатта басқа моноклональді антиденелермен бірге тағайындағанда тышқан ақуыздарына қарсы антиденелері немесе антихимерлі антиденелері бар пациенттерде аллергиялық реакциялар немесе аса жоғары сезімталдық реакциялары дамуы мүмкін.

Ревматоидты артриті бар пациенттерде Мабтера препаратымен емдеу кезінде ауыр инфекциялар(қабынуға қарсы биологиялық базисті препараттармен (ҚҚБП) емдеуге дейін) жиілігі жылына 100 пациентге шаққанда 6.01 құрайды, әрі қарай басқа ҚҚБП емдеу кезінде – жылына 100 пациентге шаққанда 4.97.

Айрықша нұсқаулар

Пациентнің медициналық құжатында препараттың (Мабтера) саудалық атауын көрсеткен жөн. Препаратты қандай да болсын басқа биологиялық препаратқа алмастыру үшін емдеуші дәрігердің келісімі қажет. Осы нұсқаулықта берілген ақпарат тек Мабтера препаратына қатысты.

Үдемелі көп ошақты лейкоэнцефалопатия (ҮКЛ)

Пациенттерге Мабтера препаратын қабылдау аясында ҮКЛ-ді қоса, инфекциялардың даму қаупі жөнінде алдын ала ескертілуі тиіс.

Мабтера препаратын қолданғаннан кейін өліммен аяқталатын жекелеген ҮКЛ жағдайлары жөнінде өте сирек мәлімдемелер бар. Жаңа жағымсыз құбылыстардың пайда болуы немесе ҮКЛ белгілері болып табылатын бұрыннан бар неврологиялық симптомдардың күшеюі тұрғысынан пациенттерді үнемі бақылап отыру қажет. ҮКЛ дамуына күдіктенгенде препаратты қабылдауды ҮКЛ толық қайтқанша тоқтата тұру қажет. Емдеуші дәрігер симптомдардың неврологиялық бұзылулармен байланысына, егер мұндай байқалса, ҮКЛ-ге қатысына баға беруі тиіс. Невропатологтан кеңес алу қажеттілігін қарастырған жөн.

Қандай да болсын күмән болған жағдайда магниттік резонансты томография (ең қолайлысы контрастпен) жәрдемімен сканирлеуді, жұлын-

ми сұйықтығында вирустық ДНҚ-ның (Джон Каннингем вирусы) бар-жоқтығын тексеруді және қайталап неврологиялық баға беруді қоса, әрі қарай зерттеу жүргізу қажеттігін қарастыру керек.

Пациент кейбір симптомдарды (когнитивтік, неврологиялық, психикалық) әрдайым байқай бермейтін болғандықтан, емдеуші дәрігер ҮКЛ-ге тән симптомдарды ерекше тиянақтылықпен бақылауы тиіс. Пациент өзінің емделіп жүргенін жақындарына немесе күтуші адамға алдын ала ескерткені жөн, өйткені оның өзі өздігінен бақылап отыруға қабілеті әрдайым бола бермейтін симптомдарды олар байқауы мүмкін.

ҮКЛ дамыған кезде препаратты енгізу үзілді-кесілді тоқтатылуы тиіс.

ҮКЛ бар пациенттерде иммунитетті қалпына келтіргеннен кейін нәтижесінің тұрақтану немесе жақсару жағдайлары байқалды. Бұрын ҮКЛ табылуының және Мабтера препаратымен емдеуді тоқтатудың ауру нәтижесінің тұрақтануына немесе жақсаруына әкелетін-әкелмейтіні белгісіз болып отыр.

Ходжкиндік емес лимфома және созылмалы лимфолейкоз

Инфузиялық реакциялар.

Мабтера препаратын енгізген кезде дамитын инфузиялық реакциялар цитокиндердің және/немесе басқа да медиаторлардың босап шығу синдромымен байланысты болуы мүмкін. Цитокиндердің босап шығу синдромының клиникалық көріністері аса жоғары сезімталдықтың жедел реакцияларымен өте ұқсас болуы мүмкін.

Цитокиндердің босап шығу синдромын, ісіктердің лизисі синдромын, анафилактикалық реакцияны және аса жоғары сезімталдық реакциясын қамтитын реакциялар жиынтығы төменде сипатталған.

Постмаркетингтік кезеңде алғашқы инфузиядан кейін 30 минут - 2 сағаттан соң дамитын ауыр инфузиялық реакциялардың болу жағдайлары сипатталды. Жағдайлар тыныс алу жүйесі тарапынан болатын симптомдармен сипатталды және, бірқатар жағдайларда, қызбадан, қалтыраудан, гипотензиядан, есекжемнен, ангионевроздық ісінуден және басқа да симптомдардан өзге, ісіктің тез лизисін және ісік лизисі синдромының белгілерін қамтыды.

Цитокиндердің босап шығуының ауыр синдромы қалтыраумен, қызбамен, дірілмен, есекжеммен және ангионевроздық ісінумен біріккен гипоксиямен және бронхтың түйілуімен жиі қатар жүретін тыныс алудың қиындауымен сипатталады. Бұл синдром гиперурикемия, гиперкалиемиа, гипокальциемиа, гиперфосфатемия, бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігі, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) деңгейінің жоғарылауы сияқты ісік лизисі синдромының кейбір симптомдарымен байланысты болуы мүмкін және тыныс алу функциясының жедел жеткіліксіздігін тудыруы және өлімге ұшыратуы мүмкін. Тыныс алу функциясының жедел жеткіліксіздігі кеуде қуысындағы ағзалардың рентгенографиясында көзбен көрінетін интерстициальді ісінумен немесе өкпенің интерстициальді ауруымен қатар жүруі мүмкін. Синдром алғашқы инфузиядан кейін бір немесе екі сағат ішінде жиі дамиды. Өкпе функциясының жеткіліксіздігі

немесе өкпесінде ісік үдерісі бар пациенттер нәтиженің жағымсыз болуының жоғары қаупіне ұшырайды және өте мұқият бақылауды керек етеді.

Цитокиндердің босап шығу синдромының көріністерінде препаратты енгізуді кідіртпей тоқтатқан және қарқынды симптоматикалық ем тағайындаған жөн. Клиникалық симптомдардың алғашқы басылуы жағдайдың нашарлауымен алмасуы мүмкін болғандықтан, мұндай пациенттер ісік лизисі синдромының және өкпе инфильтратының бар-жоқтығы анықталғанша қатаң бақылауда болуы тиіс. Белгілер мен симптомдар толық жоғалғаннан кейін пациенттерді әрі қарай емдеу цитокиндердің босап шығуының жедел синдромының қайталануын сирек тудырады.

ҮКЛ бар пациенттер сияқты, қарқынды дамыған ісігі бар немесе айналымдағы қатерлі жасушалар саны жоғары ($\geq 25 \times 10^9/\text{л}$) пациенттер цитокиндердің босап шығуының ауыр синдромының даму қаупі жоғары топта болады, сондықтан оларды емдеуді аса сақтықпен жүргізген жөн. Алғашқы инфузияда мұндай пациенттерді бақылауды тиянақты жүргізу керек. Алғашқы цикл кезінде және, егер лимфоциттер саны $>25 \times 10^9/\text{л}$ күйінде қалса, кейінгі барлық циклдер кезінде алғашқы инфузия жылдамдығын төмендету немесе оны 2 күн ішінде 2 дозаға бөлу жөніндегі шешімді қарастырған жөн.

Барлық түрлердің жағымсыз инфузиялық реакциялары (пациенттердің 10 %-да гипотониямен және бронхтың түйілуімен қатар жүретін, цитокиндердің босап шығу синдромын қоса) пациенттердің 77 %-да байқалды. Бұл симптомдар әдетте препаратты енгізуді және ыстықты түсіретін, антигистаминдік дәрілерді және, бірқатар жағдайларда, оттегіні, вена ішіне физиологиялық ерітіндіні және, көрсетілімдері болса, глюкокортикоидтарды қолдануды тоқтатқан жағдайда қайтымды.

Ақуыз препараттарын вена ішіне енгізгеннен кейін пациенттерде анафилаксия және басқа аса жоғары сезімталдық реакциялары байқалды. Цитокиндердің босап шығу синдромынан айырмашылығы, аса жоғары сезімталдықтың нағыз реакциялары, әдеттегідей, инфузия басталғаннан кейін бірнеше минут ішінде байқалады. Мабтера препаратымен инфузия жүргізген кезде жоғары сезімталдық реакцияларын басуға арналған барлық препараттар (эпинефрин (адреналин), антигистаминдік препараттар, глюкокортикоидтар) қолда болуы қажет. Анафилаксияның клиникалық көріністері жоғарыда сипатталған цитокиндердің босап шығу синдромының клиникалық көріністерімен ұқсас болуы мүмкін. Аса жоғары сезімталдықтан туындаған реакциялар, цитокиндердің босап шығу синдромымен байланысты реакцияларға қарағанда, сирек байқалады.

Сондай-ақ басқа реакциялар арасында: миокард инфарктісі, жыпылықтағыш аритмия, өкпелердің ісінуі, жедел қайтымды тромбоцитопения байқалды.

Мабтера препаратын енгізген кезде гипотония дамуы мүмкін болғандықтан, инфузияға дейін 12 сағаттан кешіктірмей гипертензияға

қарсы препаратты қабылдау мүмкіндігін қарастырған жөн.

Кардиологиялық бұзылыстар

Пациенттерде емделу кезінде стенокардия, жүрек аритмиялары, (жүрекшелердің дірілі және фибрилляциясы), жүрек функциясының жеткіліксіздігі және/немесе миокард инфарктісі байқалды. Сондықтан жүрек-қантамыр жүйесінің патологиясы бар және/немесе кардиоуыттық ХЕ өтіп жүрген пациенттер мұқият бақылауда болуы тиіс.

Гематологиялық уыттылық

Монотерапияда Мабтера үшін миелосупрессия тән еместігіне қарамастан, қандағы нейтрофилдер саны $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ және/немесе тромбоциттер саны $< 75 \times 10^9/\text{л}$ болатын пациенттерді емдегенде аса сақтық танытқан жөн, өйткені мұндай пациенттерді клиникалық емдеу тәжірибесі шектеулі.

Емдеу кезінде нейтрофилдер мен тромбоциттер саны есептелетін толық қан талдауын жүйелі түрде жүргізген жөн.

Инфекциялар

Мабтера препаратымен емдеу кезінде ауыр, соның ішінде өліммен аяқталатын инфекциялардамуы мүмкін. Препарат жедел және ауыр инфекциялары (мысалы, туберкулез, сепсис, оппортунистік инфекциялар) бар пациенттерге енгізілмеуі тиіс.

Мабтера препаратын сыртартқысында қайталанған немесе созылмалы инфекциялы үдерістері бар пациенттерге немесе, пациентте ауыр инфекциялы үдерістің дамуына түрткі болатын патологиясы бар пациенттерге тағайындағанда сақтық танытқан жөн.

Мабтера препаратын қолданған кезде фульминантты түрін қоса, өліммен аяқталатын В гепатитінің реактивациялану жағдайлары байқалды. Осындай пациенттердің көбісі сондай-ақ цитоуытты ХЕ-ден өтті. СЛЛ қайталап емделген/емдеуге келмейтін пациенттердің қатысуымен жүргізілген зерттеулердің бірінің шектеулі деректері Мабтера препаратымен емдеу В гепатитінің алғашқы инфекциясының нәтижесін нашарлатуы мүмкін деп болжам жасауға мүмкіндік береді. Мабтера препаратын тағайындар алдында В гепатиті вирусын (ВГВ) жұқтыру қаупі бар барлық пациенттер ВГВ-ге скринингтен өтуі тиіс. Зерттеуге, ең кемінде, HBsAg және HBcAb маркерлері қамтылуы тиіс. Сондай-ақ жергілікті нұсқауларға сай басқа да маркерлер енгізілуі мүмкін. Белсенді сатыдағы гепатиті бар пациенттерге Мабтера инфузиясын жүргізбеген жөн. В гепатитінде (HBsAg немесе HBcAb) серологиялық зерттеулер нәтижелері оң болған пациенттер емдеуді бастар алдында гепатологтан кеңес алуы тиіс, сондай-ақ В гепатитінің реактивациялануына жол бермеу үшін жергілікті медициналық стандарттарға сай күтімге және бақылауға алынуы тиіс.

ХЕЛ мен СЛЛ кезінде Мабтера препаратын қолданғаннан кейін үдемелі көп ошақты лейкоэнцефалопатияның (ҮКЛ) өте сирек жағдайлары байқалды. Пациенттердің көбі Мабтера препаратын ХЕ-мен немесе иммуносупрессиялық еммен біріктіріп қабылдады.

Иммунизация

Мабтера препаратымен емдеуден кейін тірі вирустық вакциналармен иммунизация жасаудың қауіпсіздігі және тиімділігі зерттелген жоқ. Тірі вирустық вакциналармен вакцинация жасауға болмайды. Белсенділігі жойылған вакциналармен вакцинация жасалуы мүмкін, алайда жауап беру жиілігі төмендеуі мүмкін. Рандомизирленбеген зерттеуде қатерлілік дәрежесі төмен, қайталанатын ХЕЛ бар пациенттерде, Мабтера қабылдамаған дені сау пациенттермен салыстырғанда, Мабтера препаратымен монотерапияда сіреспелік анатоксинді және КНЛ-неоантигенді (фиссурелия моллюскасының КНЛ-гемоцианині) енгізуге жауап жиілігінің төмендеуі (сәйкесінше, 81 %-бен салыстырғанда 16 % және 76 %-бен салыстырғанда 4 % (баға беру критерийлері – антиденелер титрінің 2 еседен астамға жоғарылауы) байқалды. СЛЛ бар пациенттерде осы екі аурудың ұқсас болғандықтан, ұқсас нәтиже алынады деп болжам жасалады, алайда арнайы клиникалық зерттеулер жүргізілген жоқ.

Антигендер (*Streptococcus pneumoniae*, *influenza A*, паротит, қызамық, желшешек) жиынтығына антиденелер титрінің орташа мәні Мабтера препаратымен емдеуден кейінгі ең кемінде 6 ай ішінде (емдеуге дейінгі титрмен салыстырғанда) өзгерген жоқ.

Тері реакциялары

Уытты эпидермальді некролиз және Стивенс-Джонсон синдромы сияқты ауыр тері реакцияларының дамуы, бірқатар жағдайларда өліммен аяқталу жағдайлары тіркелді. Осындай реакциялар дамыған кезде Мабтера препаратын қолдануды тоқтатқан жөн.

Ревматоидты артрит, полиангиитпен гранулематоз және микроскопиялық полиангиит

Бұрын метотрексат қабылдамаған, ревматоидты артриті бар пациенттер

Пайда/қауіпінің жағымды арақатынасы жөнінде деректердің жоқ болуына байланысты, препаратты бұрын метотрексат қабылдамаған пациенттерге тағайындамау керек.

Инфузиямен байланысты реакциялар

Инфузиялық реакциялардың дамуы цитокиндердің және/немесе басқа медиаторлардың босап шығуымен жүзеге асырылуы мүмкін. Мабтера препаратымен әрбір инфузия алдында анальгетикпен/антипиретикпен және антигистаминдік препаратпен премедикация жүргізу қажет. Бұдан басқа, Мабтера препаратымен әрбір инфузия алдында ревматоидты артриті бар пациенттер инфузиялық реакциялардың жиілігін және ауырлығын азайту үшін премедикацию глюкокортикостероидтармен премедикация алуы тиіс. Постмаркетингтік кезеңде өліммен аяқталатын ауыр инфузиялық реакциялар тіркелді. Көптеген жағдайларда ревматоидты артриті бар науқастарда инфузиялық реакциялар жеңіл немесе орташа дәрежедегі ауырлықта болды. Бас ауыру, қышыну, тамақтың жыбырлау сезімі, ысынулар, бөртпелер, есекжем, артериялық қысымның жоғарылауы және қызбалар түріндегі аллергиялық реакциялар байқалды. Инфузиялық реакциялар кез келген емдеу курсының алғашқы инфузиясынан кейін,

екінші инфузиядан кейінгіге қарағанда, жиі байқалды. Инфузиялық реакциялардың даму жиілігі кейінгі емдеу курстарымен азаяды. Байқалған инфузиялық реакциялар әдетте инфузияны және антипиретикалық, антигистаминдік дәрілермен және кейде оттегімен дәрі-дәрмектік емдеуді, натрий хлоридінің физиологиялық ерітіндісін, бронходилататорларды және қажет болғанда глюкокортикостероидтарды вена ішіне енгізуді баяулатудан немесе тоқтатудан кейін қайтымды болды. Жүрек-қантамыр жүйесінің бұрын анықталған аурулары бар пациенттерді, сондай-ақ жүрек және өкпе тарапынан жағымсыз реакциялар байқалғандарды мұқият бақылау қажет. Инфузиялық реакциялардың ауырлығына және қажетті емге байланысты, препарат енгізуді уақытша тоқтата тұрған немесе тоқтатқан жөн. Көптеген жағдайларда симптоматикасы толық жоғалғаннан кейін инфузияны бұрынғының 50 %-ын құрайтын жылдамдықпен (мысалы, сағатына 100 мг орнына сағатына 50 мг) қайта бастауға болады. Инфузия жүргізу кезінде аса жоғары сезімталдық реакциялар дамыған жағдайда медициналық препараттар (эпинефрин (адреналин), антигистаминді дәрілер және глюкокортикоидтар) қолжетімді болуы қажет.

Жүрек функциясының орташа жеткіліксіздігі (NYHA классификациясы бойынша III класс) немесе бақыланбайтын ауыр жүрек-қантамыр аурулары бар пациенттерде препаратты қолданудың қауіпсіздігі жөнінде деректер жоқ. Мабтера қабылдаған пациенттердің белгілі бір бөлігінде бұрыннан бар ишемияның клиникалық көріністері, сондай-ақ жүрекшелердің дірілі және фибрилляциясы байқалды. Сондықтан сыртартқысында жүрек патологиясы бар пациенттерді, сондай-ақ жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан жағымсыз реакцияларды бастан өткерген пациенттерде емдеуді бастамас бұрын жүрек-қантамыр асқынуларының қаупін ескерген және инфузия кезінде оларға мұқият бақылау жүргізген жөн.

Гипотензия дамуы мүмкін болғандықтан, гипертензияға қарсы дәрілік заттарды Мабтера препараты инфузиясынан кем дегенде 12 сағат бұрын тоқтатқан жөн.

Клиникалық зерттеулер кезінде полиангиитпен гранулематозы және микроскопиялық полиангииті бар пациенттерде инфузиялық реакциялардың даму жиілігі ревматоидты артриті бар пациенттердегі осындайға ұқсас болды.

Кардиологиялық бұзылыстар

Пациенттерде стенокардия, жүрек аритмиялары (жүрекшелердің жыпылықтауы және фибрилляциясы), жүрек функциясының жеткіліксіздігі және/немесе миокард инфарктісі байқалды. Осыған байланысты, сыртартқысында жүрек-қантамыр жүйесінің аурулары бар пациенттер мұқият бақылауда болуы тиіс.

Инфекциялар

Мабтера препаратының әсер ету механизмін және қалыпты иммундық жауапты демеу үшін В-жасушаның маңыздылығын ескерсек, пациенттер инфекциялы үдерістер дамуының жоғары қаупіне ұшырайды. Емдеу

кезеңінде ауыр инфекциялардамуы, соның ішінде өліммен аяқталуы мүмкін. Препаратты жедел және ауыр инфекциялы үдерістері (мысалы, туберкулез, сепсис, оппортунистік инфекциялар) бар пациенттерге немесе иммунитеттің ауыр бұзылулары (CD4 және CD8 деңгейі төмен) пациенттерге тағайындамаған жөн. Сыртартқысында қайталанатын немесе созылмалы инфекциялы аурулары бар пациенттерге немесе патологиялары бар пациенттерге тағайындағанда сақтық танытқан жөн, олар пациентте гипогаммаглобулинемия сияқты ауыр инфекциялардың дамуына түрткі болуы мүмкін. Емдеуді бастар алдында иммуноглобулин деңгейін анықтау керек.

Инфекциялы асқынулардың белгілері және симптомдары бар пациенттерді кідіртпей тексеру және тиісті ем тағайындау қажет. Мабтера препаратының курсы қайталап тағайындар алдында, пациенттер инфекция жұқтыру қаупінің бар-жоқтығын анықтау мақсатында тексерілуі тиіс.

Ревматоидты артриті және, жүйелік қызыл жегіні және васкулитті қоса, аутоиммундық аурулары бар пациенттерде Мабтера препаратын қолданғаннан кейін үдемелі көп ошақты лейкоэнцефалопатияның (ҮКЛ) өте сирек жағдайлары тіркелді.

В гепатиті

Мабтера препаратымен ем қабылдап жүрген, ревматоидты артриті бар пациенттерде, өлімді қоса, В гепатитінің реактивациялану жағдайлары тіркелді. Препаратты тағайындау алдында барлық пациенттер В гепатитіне скрингтен өткені жөн. Тестілердің ең төмен жинағына HBsAg және HBcAb анықтау қамтылуы тиіс, тестілер тізімі жергілікті нұсқауларға сай толықтырылуы мүмкін. В гепатиті белсенді пациенттерде Мабтера препаратын қолданбаған жөн. В гепатитінің оң серологиялық маркерлері бар пациенттер Мабтера препаратын қолданар алдында дәрігер-гепатологтен кеңес алғаны жөн; осындай пациенттерге қатысты тиісті мониторинг жүргізу және В гепатиті вирусы реактивациялануының алдын алу жөнінде жергілікті стандарттарға сәйкес шаралар қолдану қажет.

Кейін болған нейтропения

Мабтера препаратының әрбір курсы алдында, сондай-ақ емдеуді аяқтағаннан кейін 6 ай кезең ішінде жүйелі түрде және инфекциялы асқынулардың даму белгілері пайда болған кезде қандағы нейтрофилдердің абсолютті санын анықтау қажет.

Тері реакциялары

Уытты эпидермальді некролиз және Стивенс-Джонсон синдромы сияқты ауыр тері реакцияларының даму, бірқатар жағдайларда өліммен аяқталу жағдайлары тіркелді. Осындай реакциялар дамыған кезде препаратты қолдануды тоқтатқан жөн.

Иммунизация

Препаратты қолданар алдында пациентнің вакцинальді статусын зерттеген және вакцинация бойынша тиісті нұсқауларға сай әрекет еткен жөн. Вакцинацияны Мабтера препаратымен емдеуді тағайындаудан кем дегенде

4 апта бұрын аяқтаған жөн.

Мабтера препаратымен емдеуден кейін тірі вирустық вакциналармен иммунизация жасаудың қауіпсіздігі және тиімділігі зерттелген жоқ. Емдеу кезінде немесе шеткері В жасушалар саны төмендеген кезде тірі вирустық вакциналармен вакцинация жасауға болмайды.

Белсенділігі жойылған вакциналармен вакцинация жасалуы мүмкін, алайда жауап беру жиілігі төмендеуі мүмкін. Мабтера препаратымен және метотрексатпен 6 ай емдегеннен кейін, метотрексатпен монотерапиямен салыстырғанда, полисахаридтік пневмококктік вакцинаны енгізуге (82 %-ға қарағанда 43 %, пневмококке антиденелердің ең кемінде 2 серотипі ретінде), КНЛ-неоантигенді (КНЛ – фиссурелия моллюскасының гемоцианині) (93 %-ға қарағанда 47 %) енгізуге жауап беру жиілігінің төмендеуі байқалды. Мабтера препаратымен және метотрексатпен емдеуден кейін сіреспелік анатоксинді енгізуге жауап беру жиілігі метотрексатпен монотерапиядан кейінгі осындаймен ұқсас болды (42 %-ға қарағанда 39 %). Қажет болған жағдайда белсенділігі жойылған вакциналармен вакцинация емдеу курсы қайталаудан кем дегенде 4 апта бұрын аяқталуы тиіс.

Ревматоидты артриті бар және *Streptococcus pneumoniae*, *influenza A*, паротитке, қызамыққа, желшешекке және сіреспелік уытқа антидене тирті оң болған пациенттер саны Мабтера препаратымен емдеуге дейін және емдеу басталғаннан кейін 1 жылдан соң да өзгерген жоқ.

Біріктірілген ем / Әрі қарай ревматоидты артритті (DMARD) емдеуге арналған басқа базисті препараттарды тағайындау

Мабтера препаратын және ревматоидты артритте қолдану үшін көрсетілімдері бар ревматизмге қарсы басқа препараттарды біріктіріп емдеуге ұсыныс жасалмайды.

Мабтера препаратымен емдеуден кейін әрі қарай басқа DMARD препараттарды (ісік некрозы TNF факторын бөгейтін препараттарды және басқа да биологиялық препараттарды қоса) қолданудың қауіпсіздігіне толық баға беру үшін клиникалық сынақ деректері шектеулі. Қолда бар деректер инфекциялы асқынулардың деңгейі Мабтера қабылдаған пациенттерге DMARD-ем тағайындағанда өзгермеген күйінде қалатындығын айғақтайды. Дегенмен, пациенттер, егер Мабтера препаратымен емдеуден кейін биологиялық ем және/немесе DMARD тағайындалса, инфекция белгілерінің бар-жоқтығын мұқият бақылауды қажет етеді.

Малигнизация

Иммунитетті модульдейтін препараттар малигнизация қаупін арттыра алады. Ревматоидты артриті бар пациенттерде Мабтера препаратын қолданудың шектеулі тәжірибесінің негізінде алынған қолда бар деректер малигнизацияның жоғары қаупінің жоқ екендігіне болжам жасауға мүмкіндік береді. Дегенмен, осы сәтте ауқымды ісіктердің даму қаупін жоққа шығаруға болмайды.

Жүктілік және бала емізу

IgG класының иммуноглобулиндері плаценталы бөгет арқылы өтеді. Жүктілік кезінде Мабтера препаратын қабылдаған аналардан жаңа туылған нәрестелерде В-жасушалары пулының азаю және лимфоцитопения жағдайларының болғаны мәлімделген. Сондықтан емдеудің пайдасы ықтимал қаупінен басым болмаса, Мабтера препаратын жүкті әйелдерге тағайындамаған жөн. Бала өрбіте алатын жастағы әйелдер және еркектер Мабтера препаратымен емделу кезінде және оны аяқтағаннан кейін 12 ай ішінде контрацепцияның тиімді әдістерін пайдалануы тиіс.

Ритуксимабтың ана сүтімен бірге бөлінетін-бөлінбейтіні белгісіз. Алайда анасының қанында айналатын IgG класының иммуноглобулиндері ана сүтіне өтетіндігін ескеріп, бала емізетін әйелдерге Мабтера препаратын тағайындамаған жөн.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері

Мабтера препаратының автомобильді және қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне ықпалын тигізуіне зерттеулер жүргізілген жоқ, фармакологиялық белсенділігі және осы уақытқа дейін жағымсыз әсерлер жайлы жиналған есептер осындай әсерлердің болуы мүмкін екендігін көрсетпейді. Мұндай қызмет түрлерімен шұғылданғанда жағымсыз реакциялардың пайда болуы мүмкін екендігін ескерген жөн.

Артық дозалануы

Симптомдары белгісіз. Алайда емдік дозадан жоғары доза енгізілгенде препарат инфузиясын тез арада тоқтату немесе баяулату және науқастың жағдайын тиянақты бақылау керек. Кейін қанның жасушалық құрамын тексеру керек және, В-лимфоциттер мөлшері төмендейтін болғандықтан, инфекциялы аурулардың пайда болу қаупін ескеру қажет.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Фторполимермен ламинацияланған бутылкаучуктен жасалған тығынмен тығындалған және алюминий қалпақшамен қаусырылып, пластмасса қақпақпен жабылған шыны (1 гидролитикалық типті ЕФ шыны) құтыда препарат 100 мг/10 мл-ден немесе 500 мг/50 мл-ден.

100 мг/10 мл-лік 2 құты немесе 500 мг/50 мл-лік 1 құты медицинада қолданылуы жөнінде мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Сақтау шарттары

Түпнұсқалық қаптамада 2 °С-ден 8 °С-ге дейінгі температурада сақтау керек. Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

2,5 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары
Рецепт арқылы

Өндіруші

Дженентек Инк., Хилсборо, АҚШ

Қаптаушы

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Кайзераугст, Швейцария

Тіркеу куәлігінің иесі

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері:

«Рош Қазақстан» ЖШС

А26А3D8, 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